

***Maria del Pilar Soledad Domec Espinoza***

***FIBROSE CÍSTICA EM JOVENS E  
ADULTOS DO HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA UNICAMP.***

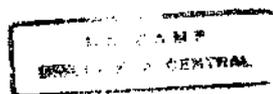
*Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica  
da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas, para  
obtenção do título de Mestre em Medicina,  
área de Clínica Médica.*

**Orientadora:** *Profa. Dra. Adriana Sevá- Pereira*

**Co-orientadora:** *Profa. Dra. Ilma Paschoal.*

***Campinas***

***1998***



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	D712f
V.	EX
TOMBO BC	33949
PROC.	395/98
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	28/05/98
N.º CPD	

CM-00111250-1

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

D712f Domec Espinoza, Maria del Pilar Soledad  
Fibrose cística em jovens e adultos do Hospital das Clínicas da  
Unicamp / Maria del Pilar Soledad Domec Espinoza. Campinas, SP :  
[s.n.], 1998.

Orientador: Adriana Sevá-Pereira  
Tese ( Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
Ciências Médicas.

1. Genética. 2. Diagnóstico. I. Adriana Sevá-Pereira. II.  
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.  
III. Título.

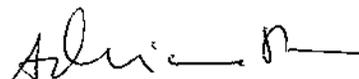
---

**Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado**

---

---

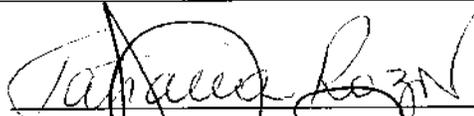
**Orientador(a): Adriana Sevá Pereira**



---

**Membros:**

1.



2.



3.

4.

5.

---

**Curso de Pós-Graduação em Medicina, área Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

---

**Data:**

03/03/18

---

*A Gilmar e Brigida Bredariol, e a todos os pacientes com fibrose cística e seus familiares, pela coragem e alegria em enfrentar a vida.*

## Agradecimentos

*Esta tese contou com a colaboração de inúmeras pessoas. Para algumas gostaria de manifestar minha gratidão e reconhecimento por escrito, a outras, por falta de espaço, ofereço meu agradecimento silencioso, mas não menos valioso:*

*A minha orientadora, Profa. Dra. Adriana Sevá Pereira, por suas leituras, comentários e correções, além de todo o apoio que recebi ao longo destes anos.*

*Gostaria também de agradecer à Profa. Dra. Ilma Paschoal, que me abriu as portas desta Faculdade, acolhendo-me quando a procurei, antes de começar a tese, e que, ao longo destes anos, me ajudou na elaboração da mesma, com sugestões e comentários pertinentes.*

*Ao Prof. Dr. Aníbal Faundes, por me proporcionar a oportunidade única de participar do seu curso de Metodologia, sem o qual dificilmente teria terminado esta tese, além das incontáveis leituras, discussões e comentários, que roubei do seu escasso tempo.*

*Contei com a leitura e os comentários inestimáveis da Prof. Dra. Tatiana Rozov, com os quais pude finalizar esta tese.*

*Agradeço também, à Profa. Dra. Ellen Hardy, que contribuiu com sua leitura atenta e comentários precisos.*

*Ao Prof. Dr. Barros e à nutricionista Katia Magalhães, que, com muita paciência, orientaram-me nas questões referentes aos dados antropométricos.*

*À colaboração inestimável, no início da tese, da Profa. Dra. Denise J. Norato, que me ajudou na análise estatística. A Ana Gabus, do Departamento de Computação, a quem inúmeras vezes recorri para que me auxiliasse no uso do programa Epi-Info.*

*A todas as funcionárias do Serviço Social, que prontamente me auxiliaram na localização dos pacientes. Também às funcionárias do Gastrocentro (Cynthia M.P.Villa, Geni Z.Pereira, Helena Akasaka, Dilva de Carvalho, Luciane de Oliveira e Maria Célia Pereira), que, com paciência e carinho, auxiliaram-me na realização dos testes de suor.*

*Ao Dr. Fernando Ribeiro, pois, graças à sua colaboração, pude coletar os dados dos pacientes da Pediatria, além de participar dos seminários sobre fibrose cística organizados por ele.*

*Na Disciplina de Pneumologia, contei com a ajuda da Dra. Ana Maria Camino, que me auxiliou prontamente, com sua experiência e dedicação, no atendimento aos pacientes com fibrose cística. Também contei com a ajuda da Dra. Mônica Pereira na interpretação das tomografias de tórax. Não posso esquecer do Dr. Martin Torriani, residente na Radiologia, que com muita disposição, realizou as tomografias de tórax fora dos horários habituais.*

*Agradeço ainda ao Dr. Jazon R. S. Almeida, que realizou a maioria das ultra-sonografias de abdômen nos pacientes deste estudo, atendendo os mesmos fora dos horários habituais e fornecendo o seu parecer preciso.*

*À Eneida Parizotto, que, além de realizar os testes de DNA nos pacientes que foram tema da sua própria tese, tornou-se uma amiga e parceira.*

*Por último, agradeço a meus pais, Juan e Ambarina, e ao meu namorado, Eduardo. Eles sabem o porquê.*

## ***LISTA DE ABREVIATURAS***

---

RTFC- proteína reguladora de conductância transmembrana da fibrose cística.

NBD- “nucleotide binding domain”.

REGLAFQ- Registro Latino-Americano de Fibrose Cística.

HC- Hospital das Clínicas.

VEF1- volume expiratório forçado no primeiro segundo.

CVF- capacidade vital forçada.

VEF1/CVF- índice de Tiffenau

IMC- índice de massa corpórea.

TCAR- tomografia computadorizada de alta resolução.

## *LISTA DE TABELAS*

---

TABELA 1- Características clínicas e demográficas dos seis pacientes com dois testes de suor alterado.....	24
TABELA 2- Níveis de Na e Cl no suor dos pacientes nos quais foi aplicado o teste de supressão com fluoroidrocortisona, antes e após o teste....	25
TABELA 3- Distribuição dos 32 pacientes jovens e adultos com fibrose cística, segundo idade e cor.....	35
TABELA 4- Distribuição dos 32 pacientes jovens e adultos com fibrose cística, segundo a idade atual.....	35
TABELA 5- Distribuição de 30 pacientes jovens e adultos por faixas de percentis de estatura padrão para a idade, segundo sexo.....	36
TABELA 6- Distribuição de 30 pacientes com fibrose cística por percentil de índice de massa corpórea para a idade, segundo o sexo.....	36
TABELA 7- Idade do início dos sintomas por faixas etárias.....	37
TABELA 8- Distribuição percentual dos pacientes com fibrose cística, segundo idade ao diagnóstico.....	37
TABELA 9- Médias das idades estudadas (idade do início dos sintomas, idade ao diagnóstico e diferença entre estas) de 32 pacientes jovens e adultos com fibrose cística.....	38
TABELA 10- Antecedentes dos pacientes jovens e adultos com fibrose cística...	39
TABELA 11- Distribuição percentual dos 32 pacientes com fibrose cística, segundo a apresentação clínica no momento do diagnóstico.....	39
TABELA 12- Porcentagem dos 32 pacientes jovens e adultos com fibrose cística com as manifestações clínicas mais freqüentes.....	40
TABELA 13- Distribuição dos pacientes com fibrose cística com comprometimento pulmonar, de acordo com as bactérias na cultura de escarro.....	41
TABELA 14- Porcentagem dos achados de tomografia de alta resolução de tórax de 14 pacientes com fibrose cística.....	42

TABELA 15- Órgãos selecionados da cavidade abdominal com alterações à ultra-sonografia, de 27 pacientes jovens e adultos com fibrose cística.....	42
TABELA 16- Distribuição percentual dos pacientes com fibrose cística, segundo o escore clínico de Shwachman.....	43
TABELA 17- Distribuição das mutações estudadas- delta F 508, G542X, N1303K, G551D e R553X- em pacientes com fibrose cística (heterozigotos compostos) .....	43
TABELA 18- Características demográficas dos pacientes estudados, segundo idade ao diagnóstico.....	44
TABELA 19- Médias das idades estudadas (idade ao início dos sintomas, idade ao diagnóstico e diferença entre elas), dos pacientes com fibrose cística, de acordo com a idade ao diagnóstico.....	44
TABELA 20- Distribuição dos pacientes com fibrose cística que fizeram tratamento para tuberculose pulmonar, segundo idade ao diagnóstico.....	45
TABELA 21- Características antropométricas dos 32 pacientes com fibrose cística, de acordo com a idade ao diagnóstico.....	45
TABELA 22- Distribuição dos pacientes com fibrose cística de acordo com a apresentação clínica no momento do diagnóstico.....	45
TABELA 23- Distribuição dos pacientes com fibrose cística de acordo com a presença de insuficiência pancreática, doença pulmonar, insuficiência hepática e <i>diabetes mellitus</i> no momento do estudo, segundo a idade do diagnóstico.....	46
TABELA 24- Distribuição de 29 pacientes com fibrose cística pelo escore de Schwachman, segundo a idade ao diagnóstico.....	47
TABELA 25- distribuição das mutações identificadas (delta F508, G542X e N1303K) nos cromossomos dos pacientes com fibrose cística, de acordo com a idade ao diagnóstico.....	47
TABELA 26- Médias dos valores do Na e Cl no suor de 28 pacientes com fibrose cística.....	anexo I
TABELA 27- Valores de função pulmonar de 23 pacientes jovens e adultos com fibrose cística com comprometimento pulmonar.....	anexo 2

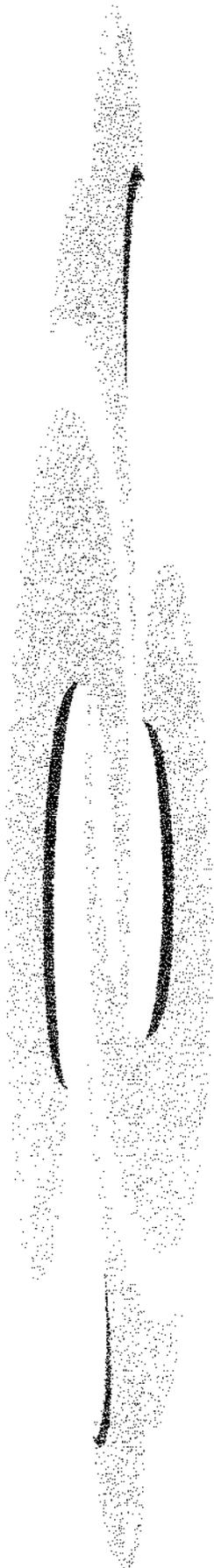
TABELA 28- Características laboratoriais de função pancreática dos pacientes com fibrose cística com insuficiência pancreática exócrina.....	anexo 3
TABELA 29- Índice radiológico de Brasfield de 17 pacientes jovens e adultos com fibrose cística.....	anexo 4
TABELA 30- Porcentagem dos pacientes com fibrose cística com comprometimento pulmonar que apresentavam manifestações clínicas selecionadas.....	anexo 5
TABELA 31- Porcentagem dos pacientes com fibrose cística com insuficiência pancreática que apresentavam manifestações selecionadas.....	anexo 6
TABELA 32- Distribuição de manifestações clínicas respiratórias selecionadas dos pacientes com fibrose cística que apresentam doença pulmonar, segundo a idade ao diagnóstico.....	anexo 7
TABELA 33- Comparação das provas de função pulmonar de 23 pacientes com fibrose cística com comprometimento pulmonar, de acordo com a idade ao diagnóstico.....	anexo 8
TABELA 34- Comparação das provas de função pulmonar de 23 pacientes com fibrose cística com comprometimento pulmonar, de acordo com a idade ao diagnóstico.....	anexo 9

## **SUMÁRIO**

---

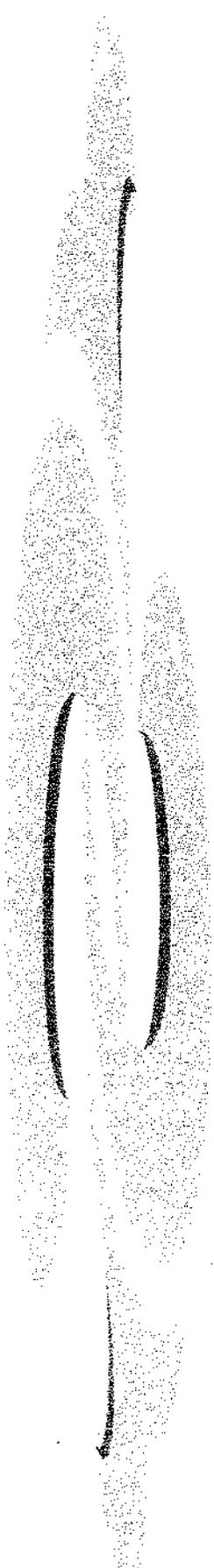
<b>RESUMO</b> .....	<i>i</i>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	20
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	22
3.1. Delineamento do estudo.....	23
3.2. Sujeitos.....	23
3.3. Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos.....	23
3.4. Características clínicas dos 6 pacientes que foram excluídos pelo teste de supressão com fluoroidrocortisona.....	24
3.5. Coleta de dados.....	25
3.6. Tamanho da amostra.....	25
3.7. Variáveis.....	25
3.7.1. Idades estudadas.....	25
3.7.2. Características demográficas e clínicas.....	26
3.7.3. Medidas de função pulmonar.....	27
3.7.4. Medidas antropométricas.....	28
3.7.5. Genética.....	28
3.8. Procedimentos.....	28
3.9. Análise dos dados.....	33
<b>4. RESULTADOS</b> .....	34
4.1. Características demográficas e antropométricas de 32 jovens e adultos com fibrose cística.....	35
4.2. História clínica até o diagnóstico da fibrose cística.....	37
4.3. Quadro clínico de 32 pacientes jovens e adultos com fibrose cística..	40
4.4. Prevalência das mutações entre os pacientes com fibrose cística.....	43

4.5. Comparação dos pacientes com fibrose cística diagnosticados antes de e a partir dos 15 anos.....	44
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>67</b>
<b>7. SUMMARY.....</b>	<b>69</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>71</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>84</b>



***RESUMO***

Este trabalho constitui um estudo descritivo e retrospectivo dos pacientes maiores de 15 anos de idade, vivos ou não, com diagnóstico de fibrose cística confirmado por pelo menos dois testes de suor alterados (Na e Cl > 60mEq/l) atendidos no Hospital das Clínicas da UNICAMP. O comprometimento pulmonar foi avaliado por espirometria simples, radiograma do tórax e culturas de escarro. O comprometimento pancreático foi avaliado por meio do balanço de gordura nas fezes, teste do pancreolaúril e ultra-som de abdômen. Aplicou-se o escore de Schwachman para classificação clínica da gravidade da doença. Realizou-se também estudo molecular das mutações delta F508, G542X, G551D e N1303K. Ao todo foram avaliados 32 pacientes, com idade entre 15 e 60 anos, a maioria do sexo masculino (66%) e brancos (94%). Mais da metade dos homens e 50% das mulheres estavam abaixo do percentil 25 de estatura e índice de massa corpórea, do padrão correspondente ao sexo e idade. Houve um intervalo médio de quase 11 anos entre os primeiros sintomas e o diagnóstico. Mais de 90 % dos pacientes estudados apresentavam doença pulmonar, 57% insuficiência pancreática exócrina, 14% doença hepática e todos apresentavam sinusite. O escore de Schwachman foi excelente/bom em 55% e moderado/grave em 41% dos casos. Em mais da metade dos cromossomos (26/44) não encontraram-se nenhuma das mutações estudadas, mas em 20 de 22 pacientes foi identificada alguma mutação, predominando a delta F 508, presente em 34% dos cromossomos. Houve ainda dois cromossomos com mutação G542X e um com N1303K. Os pacientes com diagnóstico antes dos 15 anos eram significativamente mais jovens, tinham diagnóstico mais precoce, menor diferença entre início dos sintomas e o diagnóstico, menos antecedente de tratamento para tuberculose, e apresentavam insuficiência pancreática e doença pulmonar no diagnóstico em maior proporção que os pacientes diagnosticados após os 15 anos.



## ***1. INTRODUÇÃO***

A fibrose cística é uma doença que se caracteriza, principalmente, por obstrução crônica e infecções repetidas das vias aéreas, insuficiência pancreática e elevação dos eletrólitos no suor.

A mucoviscidose, ou fibrose cística do pâncreas, é a mais comum das doenças hereditárias autossômicas recessivas na raça branca. Ela é causada por mutação de um único gene chamado gene da fibrose cística. Os indivíduos afetados têm duas cópias anormais deste gene, enquanto que os portadores têm uma cópia anormal e outra normal, e são assintomáticos. A doença clínica ocorre, em média, em 1 a cada 2.500 nascidos vivos da raça branca e em 1 a cada 17.000 da raça negra (DI SANT'AGNESE & DAVIS, 1976). O número de portadores do gene, na população caucasóide, é estimado em 1 para 25.

Estudo com haplótipos, que são um grupo de alelos de *loci* estreitamente ligados e, em geral, herdados como uma unidade, mostrou que a principal mutação responsável pela doença já estava presente há 52.000 anos atrás no Oriente Médio. Sua difusão ocorreu do sueste para o noroeste da Europa, através da imigração dos primeiros agricultores da Idade Neolítica (EUROPEAN WORKING GROUP ON CYSTIC FIBROSIS GENETICS, 1990).

O folclore dos séculos 18 e 19, em alguns países da Europa (Suíça, França, Dinamarca e Alemanha), tem canções que falam de crianças com “gosto salgado”, enfeitiçadas e que morriam logo (BUSCH, 1990). Segundo este autor, estas crianças teriam fibrose cística e o “gosto salgado” seria referência à elevação da concentração do sódio e do cloro no suor das mesmas.

A causa deste “gosto salgado” foi descoberta por DI SANT'AGNESE et al. (1953). Durante uma onda de calor em Nova Iorque, muitas crianças com fibrose cística apresentaram prostração intensa. Os autores citados estudaram o suor destas crianças e demonstraram a concentração anormalmente elevada de sódio e cloro.

Um método para coletar suor foi padronizado por GIBSON & COOKE (1959), estimulado pela pilocarpina, tornando-se o método “padrão ouro” no diagnóstico da fibrose cística. A pilocarpina é um agente parassimpaticomimético do grupo dos alcalóides, sendo as glândulas sudoríparas extremamente sensíveis à sua ação. Para coletar o suor, a pilocarpina é introduzida na derme através de uma corrente elétrica, a iontoforese.

A primeira descrição relacionada com as manifestações clínicas da doença foi feita por LANDSTEINER (1905)<sup>\*</sup>, o descobridor dos grupos sanguíneos. Ele descreveu o íleo meconial, que é uma das manifestações clínicas nos recém-nascidos com fibrose cística.

A descrição da fibrose cística como afecção autônoma data do fim dos anos 30, quando FANCONI, UEHLINGER, KNAUER (1936) descreveram uma síndrome celíaca com alterações pancreáticas, diferente da síndrome celíaca clássica, e que era associada a alterações pulmonares. Eles descreveram-na como “fibrose cística do pâncreas e bronquiectasias”. Dois anos depois, ANDERSEN (1938), patologista do Babies Hospital of New York, fez a descrição anatomopatológica completa, sob a denominação de “doença fibrocística do pâncreas”. Ela descreveu o quadro clínico, que cursa com insuficiência pancreática e infecções repetidas do trato respiratório, porém, dando mais ênfase à primeira.

Somente dez anos depois, os estudos anatomopatológicos feitos por FARBER (1945) mostraram a viscosidade das secreções e a presença de alterações em todas as glândulas exócrinas. Ele introduziu o termo mucoviscidose, ainda utilizado em países europeus.

SCHWACHMAN, DOOLEY, GUILMETTE (1956) descreveram alguns casos de fibrose cística sem insuficiência pancreática, esta pode estar ausente em 15% dos casos. Em 1958 foi feita a descrição de 105 pacientes, que foram estadiados de acordo com o estado geral, os quadros respiratório, radiológico e nutricional, classificação que é até hoje utilizada (SCHWACHMAN & KULCZYCKI, 1958). Por último, confirmou-se o

---

<sup>\*</sup> LANDSTEINER (1905) apud SUPER, M. *Milestones in cystic fibrosis*. Brit Med Bull, 48 (4): 717-737, 1992.

caráter multissistêmico da doença, com a observação de que a maioria dos pacientes do sexo masculino cursa com esterilidade, devida à obstrução dos vasos deferentes e dos túbulos seminíferos (HOLSCLAW & SCHWACHMAN, 1969).

O caráter autossômico recessivo da doença foi notado pela primeira vez por GARROD (1905)<sup>\*</sup>, quando observou uma família com várias crianças com esteatorréia e que morreram de broncopneumonia. Esta observação permaneceu esquecida por 40 anos, sendo confirmada por CARTER (1952)<sup>\*\*</sup>. Isto deu partida a estudos que lidavam com a incidência da doença em vários países e em pessoas de diferentes origens étnicas.

Os aspectos fisiopatológicos da doença começaram a ser elucidados no início dos anos 80. O primeiro passo foi dado com a descrição das alterações das propriedades elétricas do epitélio respiratório dos pacientes com fibrose cística, associadas a alterações no transporte de sódio e cloro (KNOWLES, GATZY, BOUCHER, 1981). Com base nesse estudo, foi demonstrada a impermeabilidade ao cloro nos ductos das glândulas sudoríparas (QUINTON & BIJMAN, 1983). Estas observações ofereceram, pela primeira vez, explicações plausíveis para o déficit de água previamente observado nas secreções mucosas, com conseqüente disfunção em múltiplos órgãos.

O gene, cuja mutação é responsável pela fibrose cística, foi localizado no braço longo do cromossomo 7 por TSUI et al. (1985). Em 1989 foi identificado o gene responsável pela fibrose cística, que codifica uma proteína de membrana denominada RTFC (reguladora da conductância transmembrana da fibrose cística). (ROMMENS, IANUZZI, KEREM, 1989; RIORDAN, ROMMENS, KEREM, 1989; KEREM et al., 1989). Esta proteína controla o transporte transmembrana de cloro

O gene da fibrose cística espalha-se por 250 kb de DNA genômico e contém, pelo menos, 27 regiões de codificação (exons) separados por regiões não codificadoras (introns). O ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) tem, aproximadamente, 6,2kb de comprimento e contém uma matriz de leitura capaz de codificar um polipeptídeo de 1.480 aminoácidos, que é a RTFC.

---

<sup>\*</sup> GARROD, A. (1905) e <sup>\*\*</sup> CARTER, (1952) apud SUPER, M. *Milestones in cystic fibrosis*. Brit Med Bull, 48 (4): 717-737, 1992.

A RTFC, um polipeptídeo de 1480 resíduos de aminoácidos, possui uma massa molecular de cerca de 170.000 daltons. Ele faz parte da família das proteínas transportadoras de membrana ABC (do inglês “ATP- binding cassette”). Ele é composto por cinco domínios, sendo dois transmembrana e três intracitoplasmáticos. Os domínios transmembrana (“membrane spanning domains”) consistem, cada um, em seis segmentos que atravessam a membrana celular. Abaixo de cada um destes domínios há uma prega que interage com o ATP (“nucleotide binding domain-*NBF*”). Entre os domínios transmembrana e as pregas ligadoras de ATP está o domínio regulador (domínio R) que contém múltiplos sítios para fosforilação pelas proteínas quinases (ROMMENS et al., 1989).

A proteína RTFC é regulada pela fosforilação do domínio R e ativada pela ação direta dos nucleosídeos trifosfatos nos canais de cloro RTFC fosforilados. A ativação da proteína RTFC é mediada pela interação direta entre o ATP e as duas pregas NBD. Apenas a fosforilação não ativa a proteína RTFC, já que o movimento do cloro requer a adição do ATP (SANTIS, 1995).

A proteína RTFC é um canal de cloro ativado por adenosina monofosfato (AMP) cíclico e localizado na membrana apical das células epiteliais secretoras de diversos órgãos. Ela é glicosilada no retículo endoplasmático e, depois, no retículo de Golgi, de onde é transportada à membrana plasmática. As mutações da RTFC, responsáveis pela fibrose cística, provocam uma alteração no transporte intracelular e no processamento da proteína, alterando o transporte de cloro da célula.

A principal mutação da fibrose cística está localizada no éxon 10 do gene. Consiste na deleção de três pares de bases, removendo o resíduo de fenilalanina na posição 508 da RTFC, de onde provém o nome delta F508 (KEREM et al., 1989). A proteína codificada por esta mutação, apesar de parecer capaz de funcionar como um canal de cloro, não atinge a membrana apical da célula e a sua glicosilação é incompleta (TSUI et al., 1995).

A mutação delta F508 é responsável por, aproximadamente, 70% dos cromossomos de fibrose cística no mundo. Ela ocorre numa frequência maior nos países do norte da Europa, quando comparados aos países do sul, variando de 30 a 35% na Turquia e Israel, 50% na Grécia, Itália e Espanha, e até 85% na Dinamarca (CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSES CONSORTIUM, 1990).

A frequência de delta F508 foi estudada no Brasil em quatro trabalhos diferentes, envolvendo as Regiões Sul e Sudeste do país. A frequência foi de 47% num estudo abrangendo cinco estados destas regiões (Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo e Minas Gerais) (RASKIN et al., 1993); de 33% no Estado de São Paulo (MARTINS, RIBEIRO, COSTA, 1993) e de 35% no Estado do Rio de Janeiro (MIRANDA et al., 1993). Em Campinas, foi observada uma frequência de 31,7 % num estudo realizado com os pacientes do Hospital das Clínicas (HC) da UNICAMP (PARIZOTTO, BERTUZZO, RIBEIRO, 1997). As frequências da mutação delta F508 no Brasil são semelhantes às observadas nos países do sul da Europa (Itália, Espanha, Portugal). Isto está de acordo com o tipo de imigração que houve no país (SALZANO & FREIRE-MAIA, 1967).

Até o momento, cerca de 500 mutações foram identificadas no gene RTFC. Cerca de 350 são mutações patológicas, enquanto que as outras são variações benignas de seqüência.

Cerca de metade das mutações são do tipo “sentido trocado”, que consistem na substituição de um único aminoácido da proteína (ex: G551D, N1303K). Tais mutações produzem um polipeptídeo completo, porém, não funcional ou instável. Outro tipo de mutação são as “sem sentido”, que provocam a interrupção prematura da tradução do polipeptídeo RTFC, resultando numa proteína não-funcional. Como exemplo deste grupo existem a G542X, R553X e W1282X. O restante das mutações incluem as deleções e inserções de um ou dois pares de bases, denominadas mutações por mudança da matriz de leitura ou aquelas que afetam sítios de emenda do RNA transcrito.

Como já dizemos, a maioria das mutações é delta F508, enquanto as outras são relativamente raras. Além desta mutação, apenas outras sete mutações são representadas por mais de 100 casos no mundo: G542X, G551D, W 1282X, 3905insT, N1303K, 3849+10kbC-T e R553X (TSUI, 1995).

Apesar das mutações, que não a delta F508, serem mais raras, algumas podem atingir frequência maior que 5 % em certas populações. A mutação G542X, por exemplo, é mais comum na Espanha, apresentando uma frequência de 8 a 25%, de acordo com a região (CASALS et al., 1993). Outra mutação, a W1282X, ocorre em 60% dos cromossomos da população Asquenazim, de Jerusalém, enquanto que na população mundial a frequência aproximada é de apenas 2% (SHOSHANI et al., 1992).

A descoberta das diferentes mutações genéticas responsáveis pela doença, associada à caracterização dos diferentes quadros clínicos, propiciou o surgimento dos primeiros estudos que correlacionavam o genótipo ao fenótipo do paciente, tentando explicar geneticamente a grande heterogeneidade clínica. Estes estudos têm implicação importante tanto no aconselhamento pré-natal, como no prognóstico.

Os primeiros estudos de correlação fenótipo- genótipo comparavam pacientes com fibrose cística, homocigotos para mutação delta F508, com aqueles heterocigotos compostos para esta mutação ou com duas mutações não especificadas (KEREM et al., 1990; SANTIS et al., 1990; JOHANSEN et al., 1991). Com base nestes estudos, atualmente pode-se atribuir, com segurança, um fenótipo de insuficiência pancreática a 99% dos pacientes homocigotos para a mutação delta F508. Porém, o quadro pulmonar nestes pacientes pode ser extremamente variável. O fenótipo de função pancreática normal, que está presente em até 20% dos casos, é atribuído ao efeito dominante de um alelo “leve” sobre um alelo “grave”, sendo o delta F508 considerado um alelo grave (KEREM et al., 1990).

Como regra geral, as mutações classificadas como “sem sentido”, as que provocam uma terminação prematura do polipeptídeo RTFC e resultam numa proteína truncada e não-funcional, são consideradas “graves” e conferem o fenótipo de insuficiência pancreática. São também consideradas “graves” as mutações que alteram a

matriz de leitura, as que promovem a deleção e inserção de um ou dois pares de bases, assim como as que afetam os sítios de emenda e as deleções de aminoácidos. Por último, as mutações com “sentido trocado” são também consideradas “graves”. Este tipo de mutação, que leva à substituição de aminoácidos na proteína, é responsável por cerca de metade das 350 mutações patológicas da fibrose cística. Como exemplo de mutações “graves”, existem a G551D e a N1303K, ambas do tipo sentido trocado, apresentando uma prevalência de 2,4% e 1,8% no mundo, respectivamente (KRISTIDIS et al., 1992; TIZZANO & BUCHWALD, 1992).

As mutações correlacionadas com função pancreática normal são: R117H, R347P, R334W, A455E, P574H e Y563N. Os pacientes portadores de uma destas mutações cursam com um quadro clínico mais brando, incluindo diagnóstico tardio da doença e doença pulmonar mais leve (HAMOSH & CUTTING, 1993).

As tentativas de relacionar o genótipo ao quadro respiratório não tiveram resultados tão bons, devido à influência de outros fatores genéticos e ambientais. Em apenas uma mutação, a A455E, foi possível estabelecer uma relação com doença pulmonar leve (GAN et al., 1995a). Esta mutação é a segunda mais freqüente na população da Holanda, cursando com função pancreática preservada e, conseqüentemente, com melhor prognóstico clínico.

Quanto a outras manifestações clínicas menos freqüentes, como a ausência bilateral congênita dos ductos deferentes, há uma incidência maior da mutação R117H (GERVAIS et al., 1993).

Recentemente foi identificada uma mutação de ponto no intron 19 do gene RTFC, denominada 3849+10kb C to T. Os pacientes portadores desta mutação são mais velhos, o diagnóstico é feito tardiamente, eles têm melhor quadro nutricional e os níveis de sódio e cloro no suor são normais (AUGARTEN et al., 1993; HIGHSMITH et al., 1994).

Qualquer que seja a alteração genética que causa a fibrose cística, o principal defeito, a disfunção da RTFC, acarreta alterações importantes no movimento da água transepitelial. O movimento da água nas células epiteliais é mediado pelo transporte de sódio e cloro através da membrana luminal das células epiteliais das glândulas. Nestas

células, o sódio é ativamente transportado da luz dos órgãos para o interstício, seguido pelo cloro. A água move-se passivamente através das vias paracelulares na maioria dos epitélios, exceto no ducto reabsortivo das glândulas sudoríparas, que é impermeável à água.

O defeito no epitélio das glândulas sudoríparas dos pacientes com fibrose cística começou a ser elucidado por meio dos estudos de QUINTON & BIJMAN (1983). Eles verificaram que a diferença de potencial transmembrana no ducto reabsortivo destes pacientes era muito mais negativo (-76 mV) que nos indivíduos normais (-7 mV). Quando as glândulas dos pacientes sem fibrose cística eram perfundidas com uma solução salina inferior (50 mM) àquela do banho externo (150 mM), a diferença de potencial tornava-se mais negativa, indicando que o ducto das células era permeável aos íons cloro. Quando a experiência foi repetida nas glândulas dos pacientes com fibrose cística, a diferença de potencial transmembrana tornou-se mais positiva, indicando que as células eram impermeáveis ao íon cloro.

A absorção do sódio nos ductos das glândulas sudoríparas dos pacientes com fibrose cística é reduzida. Porém, esta é uma alteração secundária à impermeabilidade do íon cloro, que torna o potencial transmembrana mais negativo nos ductos, retendo o sódio na luz (ALTON, 1995). Estas alterações explicam as concentrações elevadas de sódio e cloro no suor, observadas nos pacientes com fibrose cística.

Assim como na glândula sudorípara, a diferença de potencial transmembrana é mais negativa no epitélio respiratório dos pacientes com fibrose cística que no dos indivíduos normais, devido à impermeabilidade das células epiteliais das vias respiratórias ao íon cloro. Isto pode ser verificado pela medida da diferença de potencial no epitélio nasal (KNOWLES et al., 1981). No epitélio respiratório, o bloqueio do canal de cloro na membrana apical da célula promove um aumento na reabsorção de sódio, com valor duas a três vezes maior que nos epitélios normais, diminuindo, conseqüentemente, o conteúdo de água do fluido periciliar (ALTON, 1995). Isto faz com que o muco se torne viscoso e diminua o “clearance” mucociliar.

Nos ductos pancreáticos dos pacientes com fibrose cística ocorre bloqueio dos canais de cloro, localizados na membrana apical das células, com conseqüente diminuição da secreção de bicarbonato. Isto provoca desidratação do fluido da luz, aumento na concentração de proteínas e obstrução dos ductos (KOPELMAN et al., 1985; HOOTMAN & ONDARZA, 1993).

O conseqüente espessamento das secreções leva à obstrução das glândulas exócrinas, causa principal da fisiopatogenia da doença. Os pulmões dos neonatos com fibrose cística são estrutural e funcionalmente normais (CLAIREUX, 1956), porém, estudos recentes mostraram dilatação acinar e de ductos luminais nas glândulas submucosas, antes da ocorrência de infecção crônica, sugerindo que o evento inicial é o acúmulo precoce de secreções (WELSH et al., 1995). A secreção espessa leva à obstrução e à infecção das vias aéreas. Isto ocorre, inicialmente, nos bronquíolos, onde há obstrução mucosa e inflamação da parede bronquiolar. Com a progressão da doença, ocorre bronquiolite e bronquite. As glândulas submucosas sofrem hipertrofia e as células caliciformes aumentam em número, estendendo-se distalmente nos bronquíolos. Bronquioloectasia e bronquiectasia são achados mais tardios, resultados de ciclos repetitivos de obstrução e infecção. As bronquiectasias ocorrem mais nos lobos pulmonares superiores, principalmente do lado direito (MARTINS CAMPOS et al., 1996).

O espessamento das secreções mucosas leva à alteração do “clearance” mucociliar, propiciando a colonização bacteriana. A primeira bactéria a invadir a mucosa brônquica é o *Staphylococcus aureus*, que cria o meio propício para a proliferação da *Pseudomonas aeruginosa*. O *Staphylococcus aureus* liga-se inicialmente, à fibronectina da superfície celular, que é uma proteína da superfície epitelial. O *Staphylococcus aureus* lesa as superfícies celulares e estimula a produção de elastase por neutrófilos e bactérias, provocando a lise da fibronectina. A perda da fibronectina da superfície celular está associada ao aumento de adesão da *Pseudomonas aeruginosa*. As cepas mucóides desta bactéria, que são freqüentemente encontradas nos pacientes com fibrose cística, têm uma maior aderência ao epitélio pulmonar. Estas cepas produzem grandes quantidades do polissacarídeo extracelular, o alginato, que estimula uma produção maior de anticorpos

pelo paciente, com conseqüente destruição tecidual e piora do prognóstico clínico (AITKEN & STANLEY, 1993).

No pâncreas, a secreção deficiente de líquido leva à hiperconcentração protéica das secreções pancreatobiliares, o que predispõe à precipitação protéica e à impactação de muco nos ductos pancreáticos, seguidas da dilatação dos ductos secretórios e ácinos. A destruição de células acinares é extensa e elas vão sendo substituídas, por tecido fibroso e adiposo. Podem ocorrer calcificações intraluminais. A dilatação dos ductos pode levar à formação de pequenos cistos, de onde provém o nome da doença. As ilhotas de Langerhans são relativamente poupadas. Porém, com a evolução da doença, a fibrose leva à distorção do parênquima, podendo ocorrer disfunção também da secreção endócrina (DURIE, 1992; WELSH et al., 1995).

Cerca de 15% dos pacientes com fibrose cística e função pancreática preservada podem ter pancreatite aguda (SCHWACHMAN, LEBENTHAL, KHAW, 1975). Ela ocorre devido à hiperconcentração das secreções pancreáticas e leva à obstrução ductal e autodigestão do pâncreas por enzimas proteolíticas pancreáticas ativadas (ATLAS & ORENSTEIN, 1992). Acredita-se que a pancreatite aguda seja mais rara em pacientes com insuficiência pancreática, visto que eles não têm as enzimas proteolíticas necessárias para que ocorra a autodigestão e não têm tecido pancreático íntegro para que haja inflamação. Porém, existem relatos de pacientes com pancreatite aguda e insuficiência pancreática exócrina ( ROSARIO, PUTMAN, ORENSTEIN, 1995)

No fígado ocorre obstrução dos ductulos biliares pela secreção espessa, levando à proliferação de ductos biliares, reação inflamatória periportal e fibrose. O exame histopatológico mostra cirrose biliar, que pode ser encontrada em 25% das necropsias, porém é sintomática em apenas 5 a 7% dos casos (DI SANT'AGNESE & BLANC, 1956).

Os pacientes com fibrose cística podem apresentar várias alterações na vesícula biliar. Cerca de 25% apresentam vesículas não funcionantes e 30% das autopsias revelam vesículas biliares pequenas. As autopsias de adultos com fibrose cística apresentam 24% de cálculos biliares. O principal estímulo para a formação destes cálculos seria o baixo volume e a alta viscosidade da bile (WESTABY, 1995).

Com relação ao aparelho reprodutor, 95% dos homens são estéreis devido à alteração das estruturas dos ductos de Wolff. Eles apresentam desenvolvimento anormal dos ductos deferentes, epidídimo e vesículas seminais atróficos, com fibrose ou completamente ausentes. A patogênese destes eventos deve-se à obstrução intra-uterina do ducto mesonéfrico, durante a 10<sup>a</sup> ou 12<sup>a</sup> semana de vida fetal, por secreções espessadas (TAUSSING, LOBECK, DI SANT'AGNESE, 1972). As mulheres apresentam muco espesso na região cervical devido a desidratação e a concentração anormal de eletrólitos, que podem levar à formação de rolhas no orifício cervical, dificultando a concepção.

O quadro clínico caracteriza-se por problemas respiratórios recorrentes, associados a diarreia crônica e desnutrição de grau variável. A maioria dos pacientes apresenta os sintomas no início da vida; porém, um grupo pequeno de pacientes pode vir a manifestar os sintomas tardiamente, na adolescência ou na idade adulta.

A apresentação clínica característica da fibrose cística, em 75% dos casos, é a infecção respiratória, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade entre os pacientes. O quadro respiratório manifesta-se por tosse, que pode estar presente logo após o nascimento e, na maioria dos pacientes, já na primeira década de vida. No início, pode ser intermitente, coincidindo com os episódios agudos de infecção pulmonar, porém, persistindo mais que o tempo esperado. A expectoração geralmente é espessa e purulenta. Com a evolução da doença há dispnéia progressiva, com limitação franca das atividades nos casos mais avançados. Entre as complicações respiratórias que podem ocorrer estão a hemoptise, principalmente nos pacientes com bronquiectasias, atelectasia lobar ou segmentar, mais comum nos primeiros cinco anos de vida, e pneumotórax. O baqueteamento digital está presente na maioria dos pacientes. Hipoxemia, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* são manifestações tardias da doença (MEARNS, 1993; WELSH et al., 1995).

A maioria dos pacientes, cerca de 90%, apresenta sinais radiológicos de sinusite, porém são poucos os que manifestam sinais clínicos de doença crônica ou aguda. Pólipos nasais estão presentes em 15 a 20% dos pacientes, principalmente na 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> décadas de vida (MEARNS, 1993).

A maioria dos sintomas gastrointestinais é devido à deficiência de enzimas pancreáticas. Ela pode estar presente desde o nascimento, mas o grau de comprometimento pancreático é variável. Até 15% dos pacientes têm função pancreática normal. Quando a deficiência de enzimas fica abaixo de 10% dos níveis normais, ocorre insuficiência pancreática exócrina que se caracteriza por fezes volumosas, amolecidas e com gordura, quadro clínico de diarreia crônica e, conseqüentemente, de desnutrição.

A hipossecreção de lipase pancreática resulta em hidrólise diminuída de triglicerídeos, levando a esteatorréia de graus variáveis. Pode ocorrer deficiência de absorção de vitaminas lipossolúveis e de ácidos graxos essenciais. A deficiência de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K) pode ser um problema maior nos pacientes com fibrose cística, os quais devem ser tratados com suplementação oral. A insuficiência pancreática endócrina, leva a um quadro clínico de diabetes melito secundária e é rara em crianças. Ocorre em pacientes de idade mais avançada e raramente cursa com complicações vasculares ou cetoacidose (MEARNS, 1993; WELSH et al., 1995).

A apresentação clínica da pancreatite aguda nos pacientes com fibrose cística não difere da apresentação clássica naqueles sem fibrose cística. Ela pode manifestar-se como um ataque agudo de dor epigástrica, com irradiação para o dorso, ou como episódios recorrentes de dor abdominal, com vômitos. Com este quadro clínico deve-se suspeitar de pancreatite aguda em todos os pacientes com fibrose cística, principalmente naqueles com função pancreática preservada (DAVIDSON, 1995).

A colelitíase nos pacientes com fibrose cística pode ser assintomática. A sua frequência aumenta com a idade. Às vezes pode apresentar-se como dor abdominal, porém, pode passar despercebida, já que esta é uma queixa frequente em pacientes com fibrose cística.

O íleo meconial pode ocorrer em 20 a 30% dos recém-nascidos e é, virtualmente, diagnóstico da doença. Ocorre devido à desidratação do conteúdo intestinal na fase intra-uterina, por disfunção do transporte epitelial. Os recém-nascidos não conseguem eliminar o mecônio no primeiro ou segundo dia de vida, o que leva à distensão abdominal e êmese biliar. Na criança mais velha e no adulto jovem pode ocorrer um

quadro semelhante, denominado síndrome da obstrução intestinal distal ou equivalente ao íleo meconial.

O prolapso retal ocorre em 20% das crianças com fibrose cística e é pouco freqüente em adultos. Os fatores que propiciam o prolapso retal incluem a presença de fezes volumosas e pegajosas, que aderem à mucosa retal, a perda do tecido adiposo perirretal, que normalmente segura o reto, e o aumento da pressão intra-abdominal, devido a tosse freqüente.

O atraso de crescimento é comum nas crianças, mas, após o diagnóstico e com o tratamento adequado, elas podem atingir peso e estatura normais. Durante o agravamento do quadro respiratório podem ocorrer perdas de peso e estatura.

O atraso no início da puberdade é comum tanto em homens quanto em mulheres e acredita-se que seja conseqüência das infecções pulmonares de repetição e da desnutrição (MITCHELL-HEGG, MEARNNS, BATTEN, 1976). Quanto à fertilidade das mulheres, supõe-se que esteja diminuída, porém, não existem dados precisos a respeito (PALMER, DILLON-BAKER, TECKLIN, 1983). A gestação nestas pacientes pode acarretar mau prognóstico clínico, com deterioração do quadro respiratório. A sobrevivência das mulheres é dois a três anos inferior à dos homens, os motivos ainda são desconhecidos.

O curso clínico da fibrose cística pode ser muito variável, desde casos extremos, em que ocorre o óbito nos primeiros dias de vida, devido ao íleo meconial, ou nos primeiros meses de vida, por complicações respiratórias, até a ausência de sintomas por 10 a 20 anos (STERN & BOAT, 1977). No outro extremo de faixa etária, existem relatos de pacientes que sobrevivem até a sexta e sétima décadas de vida (SANDERS, PROYER, WEDEL, 1980; BIEZEN, OVERBEEK, HILVERING, 1992) e outros com diagnóstico após a terceira década de vida (HUNT & GEDDES, 1985).

O diagnóstico da fibrose cística está baseado no quadro clínico característico e no teste de suor. Para o estabelecimento do diagnóstico são necessários dois testes alterados com valores de sódio e cloro acima de 60mEq/l (SCHWACHMAN, 1962). Entretanto, existem várias entidades clínicas, como, por exemplo, a insuficiência adrenal e

a displasia ectodérmica, que podem cursar com elevação dos eletrólitos no suor, porém, o quadro clínico delas não se confunde com o da fibrose cística. No adulto, o diagnóstico pode ser um pouco mais difícil, por haver um aumento normal dos eletrólitos com a idade, podendo chegar a níveis entre 60 e 90 mEq/l (LOBECK & HUEBNER, 1962; MEARNS, 1993).

Nos casos em que há dúvida, pode ser aplicado um teste de supressão com fluoroidrocortisona. Esta é um mineralocorticoide sintético potente, que atua sobre os túbulos distais e ductos coletores do rim, de modo a aumentar a reabsorção de íons sódio do líquido tubular para o plasma, aumentando a excreção dos íons potássio e hidrogênio (HAYNES & MURAD, 1990). A glândula sudorípara possui receptores específicos para os mineralocorticóides, promovendo a retenção de sódio e excreção de potássio. Os pacientes com fibrose cística não respondem a este mecanismo, por motivo ainda não esclarecido.

O teste de supressão com fluoroidrocortisona consiste na administração oral de 5 mg desta por dia, por dois dias, sendo repetido o teste de suor no terceiro dia. O paciente com fibrose cística não apresenta modificação no nível dos eletrólitos neste exame, enquanto indivíduos normais apresentam queda dos eletrólitos para níveis menores que 70 mEq/l, afastando a hipótese diagnóstica de fibrose cística (HODSON & BELDON, 1983).

Outro método que auxilia no diagnóstico de pacientes com valores limitrofes dos níveis de eletrólitos no suor, é a medida da diferença de potencial no epitélio nasal. Esta medida nos pacientes com fibrose cística é mais negativa (-35 a -60 mV) que nos indivíduos normais (-10 a -30 mV) (KNOWLES et al., 1981; ALTON, CURRIE, LOGAN-SINCLAIR, 1990).

Devido à importância do diagnóstico precoce, foram elaborados alguns métodos para triagem neonatal, porém, não existe consenso a respeito da aplicação destes em grande escala. Os principais métodos são o teste da albumina meconial (STEPHAN et al., 1975), o teste do tripsinogênio imunorreativo (CROSSLEY, ELLIOT, SMITH, 1979) e a análise genética direta. Nenhum deles têm as características ideais para ser aplicado em

massa. O primeiro método apresenta uma alta incidência de falsos negativos, atingindo 40% (GOODCHILD & WATSON, 1995). O segundo método, que consiste na dosagem da tripsina imunorreativa, por radioimunoensaio, no sangue do recém-nascido, também apresenta uma alta incidência de resultados falsamente positivos e negativos. O último método, que seria o mais sensível, não pode ser aplicado em massa, devido à grande variedade de mutações que ocorrem.

Quando a fibrose cística foi descrita pela primeira vez, no final dos anos 30, poucas crianças sobreviviam além dos cinco anos de idade. No final dos anos 50, começaram a aparecer relatos ocasionais da doença em crianças mais velhas e adultos jovens. Logo depois, com a melhor compreensão da doença e uma abordagem terapêutica mais agressiva em centros especializados na Europa e nos Estados Unidos, houve um aumento constante na sobrevivência dos pacientes até a idade adulta.

O adulto com fibrose cística pode ter sintomas durante anos, porém, como muitas vezes eles são de leve intensidade, o diagnóstico demora a ser considerado pelo clínico. O paciente pode apresentar-se com quadro de bronquite, asma, bronquiectasias ou sinusite, e, raramente, com insuficiência pancreática, pancreatite aguda, colelitíase, cirrose biliar ou infertilidade (atresia congênita dos ductos deferentes). O quadro radiológico pulmonar no paciente com poucas manifestações clínicas pode ser completamente normal. Os pacientes adultos também podem apresentar as características radiológicas típicas da fibrose cística, tais como espessamento peribrônquico, bronquiectasias, impactação mucosa, bolhas e níveis hidro-aéreos, comprometendo principalmente os lobos superiores. Com a progressão da doença, a radiografia pulmonar pode mostrar fibrose, alargamento das artérias pulmonares, retração dos hilos para os ápices pulmonares e linfadenopatia hilar. Quando a doença compromete principalmente os lobos pulmonares superiores, o quadro radiológico pode ser confundido com tuberculose, espondilite anquilosante e sarcoidose.

O primeiro relato sobre adultos com fibrose cística estava incluído na descrição feita por SCHWACHMAN & KULCZYCKI (1958) sobre a doença. Neste relato havia 10 pacientes com idade acima de 15 anos, sendo que um tinha 33 anos e era pai de três filhos.

Logo a seguir, PETERSON (1959) aplicou o teste de suor em adultos com fibrose cística e outras doenças. Foi o primeiro autor a detectar dificuldades na aplicação do teste de suor em adultos, visto que encontrou vários pacientes sem fibrose cística, mas com valores limítrofes de sódio e cloro no suor. Seguindo a mesma linha de estudo, KARLISH & TARNOKY (1963) sugeriram o valor de 70 mEq/l como limite normal de cloro em adolescentes e de 80 mEq/l em adultos.

Durante a década de 60, além do relato isolado sobre adultos com fibrose cística, feito por POLGAR & DENTON (1962), SCHWACHMAN, KULCZYCKI, KHAW (1965) publicaram a primeira descrição clínica abrangente de pacientes adultos com fibrose cística. Eles chamaram a atenção para as causas do diagnóstico tardio, entre elas a ausência de sintomas digestivos, níveis limítrofes de eletrólitos no suor e manifestações inusuais.

Outros autores, em seguida, ressaltaram os mesmos aspectos no diagnóstico do paciente adulto (ADDINGTON et al., 1971; CROZIER, 1974, TOMASHEFSKI, CHRISTORIFIDIS, ABDULLAH, 1970).

Os relatos mais abrangentes sobre fibrose cística em adultos começaram a surgir a partir dos anos 70, abordando a experiência de grandes centros de referência (MITCHELL- HEGGS et al., 1976; DI SANT'AGNESE & DAVIS, 1979; STERN et al., 1976, HUANG et al., 1987; PENKETH et al., 1987, GAN et al., 1995a). Estes autores, além de tentar caracterizar o quadro clínico, reforçam o teste de suor como um excelente discriminador da doença, mesmo em adultos (DI SANT'AGNESE & DAVIS, 1979), e descrevem manifestações clínicas atípicas, principalmente quando o diagnóstico é feito tardiamente (STERN & BOAT, 1977). Os estudos feitos analisando a sobrevida dos pacientes já detectavam sobrevida levemente maior nos homens (STERN & BOAT, 1977).

Na América Latina, a única descrição sobre adultos com fibrose cística foi feita por MACRI (1983), na Argentina. Ele relatou a evolução de 34 pacientes, destacando as várias manifestações da doença, desde os pacientes assintomáticos até aqueles com quadro clínico característico, que faleceram devido à doença.

A melhora da expectativa de vida dos pacientes com fibrose cística nos últimos anos, pode ser atribuída a um melhor acompanhamento em centros de referência, à identificação das formas mais leves e à intensificação dos tratamentos existentes, principalmente o uso de antimicrobianos mais eficazes e o suporte nutricional. Dados estatísticos, de 1991, da Fundação de Fibrose Cística dos Estados Unidos (WELSH et al., 1995) mostram que 50 % dos pacientes podem sobreviver até os 29 anos.

Na América Latina o Registro Latino-Americano de Fibrose Cística (REGLAFQ), fundado em 1989, considera que o número esperado de casos de fibrose cística para a América Latina seja de 4.500 pacientes. Os dados mais recentes do REGLAFQ são referentes ao ano de 1993. O número total de pacientes diagnosticados e registrados foi de 1.402, com idade média de 10 anos, sendo que apenas 50% tiveram uma sobrevida superior a 12 anos.

Comparando a expectativa de vida dos pacientes nos Estados Unidos, onde 50% sobrevive até 29 anos, e na América Latina, em que apenas 50% sobrevive aos 12 anos, vê-se que ainda há muito por ser feito quanto ao diagnóstico e ao tratamento dos pacientes neste continente.

O HC da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) atende cerca de 70 pacientes com fibrose cística, acompanhados pelos Departamentos de Pediatria e de Clínica Médica. Estes pacientes, provavelmente, representam o número total de casos na região, visto que o HC é um hospital de referência para fibrose cística. O número reduzido possivelmente reflete a falta de diagnóstico da doença na área, assim como no resto do país.

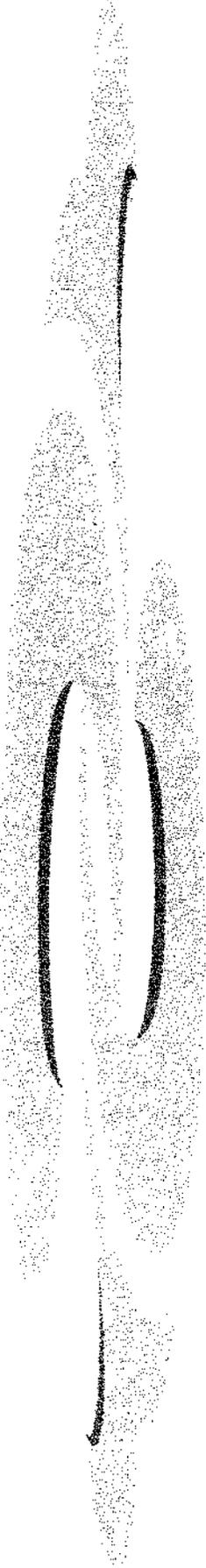
O diagnóstico da fibrose cística no Brasil tem sido subestimado por várias causas. A desnutrição, as infecções gastrointestinais e respiratórias são frequentes em nosso meio e podem se confundir com os sintomas de fibrose cística. Conseqüentemente, muitas crianças podem morrer sem diagnóstico e outras podem ter o diagnóstico feito tardiamente, prejudicando de modo irremediável sua sobrevivência.

Quanto às manifestações da doença nos adultos, poucos são os profissionais da área familiarizados com o quadro clínico destes pacientes. A doença sempre foi considerada especialidade da Pediatria, sendo que os clínicos de adultos dificilmente colocam a fibrose cística entre os diagnósticos diferenciais das doenças respiratórias e gastrointestinais do adulto. Isto também se deve à falta de caracterização das manifestações clínicas dos adultos na literatura e no nosso meio.

Tendo em vista esta informação, a disciplina de Pneumologia da UNICAMP começou a procurar a doença ativamente, o que levou à identificação de vários pacientes adultos jovens com pneumopatia crônica que apresentavam teste de suor alterado, com diagnóstico de fibrose cística. A disciplina de Gastroenterologia, há cerca de 10 anos, acompanhou dois irmãos de 48 e 37 anos, respectivamente, com fibrose cística (SEVÁ- PEREIRA & MAGALHÃES, 1984), cuja principal manifestação clínica era a insuficiência pancreática. No Departamento de Pediatria, já haviam sido identificados pacientes com diagnóstico de fibrose cística na infância, com sobrevivência de 15 anos ou mais.

Com a finalidade de contribuir para uma caracterização do paciente adulto com fibrose cística, decidimos realizar um estudo descritivo dos pacientes diagnosticados e acompanhados pelos Departamentos de Pediatria e Clínica Médica (disciplinas de Pneumologia e Gastroenterologia) do HC da UNICAMP.

Determinando as características clínicas destes pacientes e os fatores que os levaram a ter esta evolução, pretendemos melhorar o diagnóstico da doença no adulto. Desta forma, os pacientes que ainda estão sem diagnóstico vão poder se beneficiar de tratamento adequado, melhorar a qualidade de vida e ter uma sobrevivência maior.



***2. OBJETIVOS***

1) Objetivo geral:

Identificar e caracterizar os pacientes jovens e adultos com fibrose cística acompanhados no Hospital das Clínicas da UNICAMP.

2) Objetivos específicos:

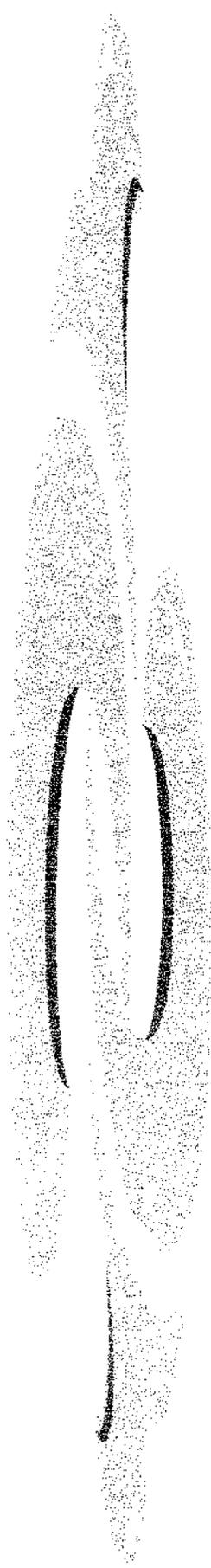
2.1) Definir as características demográficas e antropométricas dos pacientes jovens e adultos com fibrose cística.

2.2) Definir quais são as características da história clínica até o diagnóstico dos pacientes estudados.

2.3) Descrever o quadro clínico, laboratorial e radiológico dos pacientes jovens e adultos com fibrose cística.

2.4) Determinar a prevalência das mutações delta F508, G542X, G551D, G553X e N1303K entre os pacientes estudados.

2.5) Determinar as diferenças clínicas e laboratoriais dos pacientes com fibrose cística com diagnóstico antes dos 15 anos e a partir desta idade.



**3. CASUÍSTICA E  
MÉTODOS**

### **3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Foi feito um estudo descritivo, retrospectivo e de corte transversal dos pacientes jovens e adultos com fibrose cística acompanhados pelo Hospital das Clínicas das UNICAMP.

### **3.2. SUJEITOS**

Foram incluídos todos os pacientes maiores de 15 anos com diagnóstico de fibrose cística, acompanhados no HC.

### **3.3. CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DOS SUJEITOS**

A maior parte dos pacientes foi selecionada através da pesquisa nos arquivos dos resultados dos testes de suor realizados pelo Laboratório Especializado de Gastroenterologia. O critério de seleção foi baseado na presença de, pelo menos, dois testes de suor alterados, isto é, com valores de sódio e cloro maiores que 60 mEq/l.

Ao todo, eram 50 pacientes maiores de 15 anos que tinham, pelo menos, dois testes de suor alterados. Foi feito um levantamento dos prontuários destes pacientes e convocados para uma entrevista. Dos 50 pacientes, 27 foram excluídos por não reunirem os critérios diagnósticos ou por não terem sido localizados pelo Serviço Social do HC.

Dos 23 pacientes restantes, foram excluídos seis com diagnóstico inicial de fibrose cística e que, após a realização do teste de supressão com fluoroidrocortisona apresentaram teste de suor normal (teste descrito na página 29), restando 17 pacientes.

Entre os 17 pacientes restantes, estavam incluídos sete que morreram após os 15 anos de idade e tinham diagnóstico confirmado de fibrose cística.

Quinze pacientes, que não constavam do arquivo do Laboratório Especializado de Gastroenterologia, foram selecionados no Ambulatório de Mucoviscidose da Pediatria. Estes pacientes, apesar de terem mais de 15 anos, eram acompanhados desde a infância na Pediatria. Portanto, o total de pacientes foi 32, somando os 17 pacientes da Clínica Médica e 15 da Pediatria.

### 3.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS SEIS PACIENTES QUE FORAM EXCLUÍDOS PELO TESTE DE SUPRESSÃO COM FLUOROIDROCORTISONA

Os seis pacientes excluídos apresentavam pelo menos dois testes de suor com valores limítrofes de sódio e cloro, entre 60 e 80 mEq/l, antes de realizar o teste de supressão com fluoroidrocortisona. As características clínicas e demográficas estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos seis pacientes com dois testes de suor alterado.**

<b>Iniciais</b>	<b>Idade</b>	<b>Sexo</b>	<b>Cor</b>	<b>IP*</b>	<b>HD**</b>
CSC	44	M	B	N	Bronquite
LGO	60	F	B	N	Bronquite
NVM	57	F	B	N	Bronquite
ILL	39	F	B	N	Bronquiectasias
CC	18	M	NB	N	Bronquiectasias
OBS	26	M	NB	N	Pneumonias de repetição

\* IP- insuficiência pancreática;

\*\* HD- hipótese diagnóstica.

N-não;

B- branca;

NB- não branca

Após o teste de supressão com fluoroidrocortisona, estes pacientes tiveram queda dos eletrólitos no suor para valores normais, sendo afastada a hipótese diagnóstica de fibrose cística.

**Tabela 2: Níveis de Na e Cl no suor dos pacientes nos quais foi aplicado o teste de supressão com fluoroidrocortisona, antes e após o teste.**

<b>Iniciais</b>	<b>Eletrólitos</b>	<b>Antes (mEq/l)</b>	<b>Após (mEq/l)</b>
CSC	Na	69	51
	Cl	77	45
LGO	Na	67	44
	Cl	79	41
NVM	Na	72	56
	Cl	95	59
ILL	Na	75	38
	Cl	81	41
CC	Na	94	41
	Cl	93	39
OB	Na	83	47
	Cl	77	46

### **3.5. COLETA DE DADOS**

Os dados foram coletados diretamente dos prontuários dos pacientes e através das entrevistas realizadas ao longo da pesquisa. De dez pacientes, incluindo três que foram a óbito, os dados foram coletados do prontuário, sem entrevista.

### **3.6. TAMANHO DA AMOSTRA**

Foram estudados 32 pacientes jovens e adultos com fibrose cística.

### **3.7. VARIÁVEIS**

Foram consideradas as seguintes variáveis :

#### **3.7.1. Idades estudadas**

•Idade ao diagnóstico: idade, em anos completos, por ocasião do diagnóstico no primeiro teste de suor alterado, referida pelo paciente ou anotada no prontuário. Foram utilizadas duas categorias: até os 15 anos e a partir desta idade.

•Idade ao início dos sintomas: idade, em anos completos referida ao início dos sintomas. Quando os sintomas começaram até no primeiro mês de vida foi considerada igual a zero. Naqueles pacientes com início entre o segundo mês e o primeiro ano de vida, a idade foi considerada igual a um.

### 3.7.2. Características demográficas e clínicas

•Cor registrada na ficha clínica ou classificada pela pesquisadora: foram admitidas duas categorias, branca ou não-branca. Foram considerados como não brancos aqueles pacientes classificados na ficha clínica como mulatos(as) ou negros(as), não havendo nenhum paciente de origem oriental no grupo estudado.

•Função pancreática: foram consideradas duas categorias, insuficiência e função pancreática normal. Foram considerados pacientes com insuficiência pancreática exócrina aqueles que apresentavam os seguintes critérios: gordura fecal acima de 7g/dia, e que diminuía com o uso de enzimas pancreáticas, ou bem, teste do pancreolauril alterado (inferior a 20 %).

•Comprometimento pulmonar: foi considerado presente quando o paciente apresentava sintomas respiratórios, quadro radiológico e(ou) alterações na prova de função pulmonar. Foram consideradas duas categorias: presente ou ausente

•Doença hepática: presente ou ausente. Presente quando o paciente apresentava alterações ultra-sonográficas do fígado e(ou) alterações nas provas de função hepática de rotina.

•*Diabetes mellitus*: presente ou ausente. Presente quando o paciente apresentava três resultados de glicemias de jejum acima de 140 mg/dl ou fazia uso regular de insulina.

- Antecedentes familiares de fibrose cística: considerados presentes quando o paciente ou seu responsável relatavam a presença de um irmão ou irmã, pai ou mãe, primo (a), tio (a) e(ou) avó (avô) com a doença.

- Antecedente de tratamento prévio de tuberculose: sim, não.

- Manifestações clínicas: presença ou ausência de: tosse, dispnéia, hemoptise, pneumotórax, cianose, baqueteamento digital, sinusite, *cor pulmonale*, dor abdominal, diarreia, prolapso retal, azoospermia.

- Quadro clínico: avaliado através do escore de Schwachman (SCHWACHMAN & KULCZYCKI, 1958), com algumas adaptações. O escore avalia atividade física, exame físico, nutrição e quadro radiológico, dando 25 pontos para cada item. 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 de pontos. As adaptações realizadas foram referentes ao estado nutricional. Visto que nosso estudo inclui pacientes adultos, utilizou-se percentil de índice de massa corpórea (ROLAND-CACHERA et al., 1991) nos pacientes com idade acima de 20 anos. A quadro radiológico foi avaliado através do escore de Brasfield (BRASFIELD et al.,1979), descrito a seguir em Procedimentos. Foram selecionadas radiografias de tórax realizadas em até 6 meses precedendo a aplicação do escore.

### 3.7.3. Medidas de função pulmonar

- Volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1): expresso em litros (l) e em porcentagem (%) do previsto.

- Capacidade vital forçada (CVF): expresso em litros (l) e em porcentagem (%) do previsto.

- VEF1/ CVF- normal entre 60-70. Valores inferiores são compatíveis com doença pulmonar obstrutiva.

### 3.7.4 Medidas antropométricas

- Peso: massa corporal em kg., considerado o valor da consulta mais recente.
- Estatura: altura do paciente em centímetros, considerada a da consulta mais recente.
- Índice de massa corpórea (IMC): kg/m<sup>2</sup>.
- Percentil de índice de massa corpórea: percentil de IMC de acordo com a idade e sexo, segundo gráfico elaborado por ROLAND-CACHERA et al. (1991).
- Percentil de estatura segundo idade e sexo: foi utilizado o gráfico de controle de evolução de estatura de MARQUES et al. (1982). Foi utilizado o percentil para 20 anos para todos os pacientes com esta idade ou acima da mesma

### 3.7.5. Genética.

- Mutações: delta F508, G542X, N1303K, G551D, G553X.

## 3.8. PROCEDIMENTOS

O teste do suor foi feito com estímulo do suor pela iontoforese com pilocarpina (GIBSON & COOKE, 1959). A finalidade de tal método é estimular a produção de suor, na qual são dosados o sódio e o cloro. O suor é obtido através da estimulação com pilocarpina introduzida na pele por uma pequena corrente elétrica proveniente de um aparelho estimulador de iontoforese.

O teste é realizado na face volar do antebraço direito do paciente. Embebe-se uma gaze, dobrada em quatro partes, com solução de ácido sulfúrico 0,04N e aplica-se no terço proximal do antebraço. Embebe-se outra gaze, também dobrada, com solução de pilocarpina a 64 mg % e aplica-se no terço distal. Sobre as gazes são colocados os eletrodos negativo e positivo, respectivamente, ambos conectados aos pólos correspondentes do estimulador. O aparelho é ligado e eleva-se a corrente lentamente, até

atingir 5 mA, nível no qual é mantido por 5 minutos. São retiradas as gazes e os eletrodos. O antebraço é lavado com água deionizada e secado com gaze. Na superfície em que foi introduzida a pilocarpina é colocado um papel filtro pesado previamente. Sobre este é colocado um retângulo de plástico, vedando-se os quatro lados com fita adesiva. Após cerca de 30 minutos de sudorese, o papel filtro é retirado e pesado novamente. Num balão volumétrico de 10 ml é adicionada água deionizada e colocado o papel filtro previamente pesado. A dosagem dos eletrólitos é feita com a solução obtida da lavagem do papel filtro. São necessários, no mínimo, 100 mg de suor para ser feita esta dosagem.

A concentração do cloro do suor é dosada por titulometria (SCHALES & SCHALES, 1941) e a do sódio, através do método direto no fotômetro de chama. Os resultados são dados em mEq/l, após cálculos considerando-se a diluição.

O diagnóstico de fibrose cística é feito quando o paciente apresenta, pelo menos, duas amostras de suor com sódio e cloro acima de 60 mEq/l. No adulto, são considerados valores limite quando o sódio apresenta níveis entre 60 e 80 mEq/l (HODSON & BELDON, 1983).

Nos pacientes que apresentaram valores limites de sódio, quadro clínico incompleto e ausência das cinco mutações testadas, foi aplicado o teste de supressão com 9- alfa-fluoroidrocortisona.

O teste consiste na ingestão de 5 mg por dia, por dois dias de 9-alfa-fluoroidrocortisona, cujo nome comercial é Florinefe (0,1 mg/cp. Laboratório Bristol-Myers Squibb). No terceiro dia é feito novo teste de suor. Se o sódio tiver uma queda a níveis inferiores a 70 mEq/l, a hipótese diagnóstica de fibrose cística é afastada.

Os pacientes realizaram espirometria simples, num espirômetro AM 4000 PC (Anamed), no qual foram avaliados a capacidade vital forçada (CVF), o volume expirado em 1 segundo (VEF1) e a relação entre o volume expirado em 1 segundo e a capacidade vital forçada (VEF1/CVF), segundo recomendações da AMERICAN THORACIC SOCIETY (1979). Foram consideradas as provas mais recentes, realizadas em até um ano antes do estudo. Nos pacientes que tinham evoluído para o óbito foram consideradas as provas de até um ano antes do óbito ocorrer.

O quadro radiológico foi avaliado através de radiografia simples de tórax (PA e perfil) e de seios da face (duas posições), com a finalidade de determinar o comprometimento pulmonar e a presença ou não de sinusite, respectivamente. Para completar o estudo do quadro radiológico, foram realizadas tomografias de tórax de alta resolução em 14 pacientes. As tomografias de tórax de alta resolução foram feitas com cortes axiais de tórax, em inspiração máxima, de 1,5 mm de espessura, espaçados a cada 10 mm e com reconstrução, utilizando-se algoritmo para osso.

Para análise dos radiogramas de tórax simples foi aplicado o índice radiológico de BRASFIELD et al. (1979). Este índice correlaciona-se com o índice clínico de SCHWACHMAN & KULCZYCKI (1958) e avalia a presença de quatro tipos de alteração: hiperinsuflação pulmonar, delineamento de brônquios, lesões nodulares císticas, grandes lesões, além de quantificar a gravidade (impressão geral do Rx de tórax destas anomalias). Cada item vale de 0 a 5 pontos, conforme a intensidade da lesão. Estes pontos são subtraídos de um total de 25, sendo que os casos mais graves têm um escore mais baixo.

Para a avaliação das tomografias de tórax foi elaborado um roteiro, adaptado do índice para tomografia de tórax de alta resolução de BHALLA et al. (1991).

O comprometimento das vias aéreas foi estabelecido pelo grau de gravidade e extensão das bronquiectasias, impactação mucosa, grau de espessamento peribrônquico e o número de lobos comprometidos, sendo considerados seis lobos.

A gravidade das bronquiectasias e do espessamento peribrônquico foram avaliados separadamente, baseado no tamanho da luz e a espessura da parede brônquica, respectivamente, comparados ao diâmetro do vaso adjacente. As bronquiectasias foram consideradas com comprometimento leve quando o lúmen era maior, mas não superior a duas vezes o diâmetro do vaso adjacente. Foi considerado moderado quando o diâmetro do lúmen era duas ou três vezes o diâmetro do vaso adjacente, grave quando o diâmetro era mais do que três vezes o diâmetro do vaso.

O espessamento peribrônquico foi considerado leve quando a parede brônquica era igual ao diâmetro do vaso adjacente; moderada quando superior e até duas vezes o diâmetro do vaso adjacente.

Impactação de muco, extensão das bronquiectasias, cistos, bolhas, consolidações ou colapsos e “air trapping” foram avaliados de acordo com o número de lobos pulmonares comprometidos. As bronquiectasias foram também avaliadas quanto ao comprometimento proximal, medial ou periférico do pulmão. Foi avaliada a presença de espessamento pleural e enfisema.

Dos pacientes com manifestações pulmonares, foram obtidas culturas de escarro para identificação das bactérias mais frequentes na fibrose cística. 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* foram identificadas visualmente pela morfologia característica (presença de muco líquido).

A função pancreática foi avaliada pelos seguintes métodos: dosagem de gordura nas fezes, ultra-sonografia de abdômen e teste do pancreolauril.

A dosagem de gordura fecal foi feita através do balanço de gordura nas fezes, com dieta de 100g de gordura por dia, durante seis dias. As fezes das últimas 72 horas são coletadas, sendo, a seguir, pesadas. Nelas a gordura é dosada pelo método de VAN DE KAMER (1949). Foram considerados normais os valores inferiores a 2g de gordura fecal nas menores de 12 anos e 7 g, nos maiores de 12 anos.

O teste do pancreolauril é um teste de avaliação indireta da função pancreática exócrina. Consiste na administração oral de duas cápsulas azuis contendo 174,25 mg de dilaurato de fluoresceína. A urina é coletada por um período de 10 horas após a administração das cápsulas. A enzima pancreática hidrolase éster do colesterol quebra a ligação éster do dilaurato de fluoresceína, liberando a fluoresceína, que é absorvida e excretada na urina. Para corrigir as características pessoais de cada paciente com relação à absorção e excreção de fluoresceína, um teste controle usando somente fluoresceína

(fluoresceína sódica não esterificada) foi feito no dia seguinte. A quantidade de fluoresceína excretada após a ingestão da cápsula teste é expressa como uma porcentagem da quantidade da fluoresceína da cápsula controle. Este valor é denominado de relação T/K e é usado como uma estimativa da função digestiva do pâncreas. No indivíduo normal, esta relação é maior que 30%. Quando o valor é inferior a 20%, o teste é considerado positivo para insuficiência pancreática. Nos casos em que o valor se mantiver entre 20 e 30, o teste deve ser repetido para excluir falsos resultados (HEPTNER, DONSCHEKE, DONSCHEKE, 1989).

As ultra-sonografias de abdômen foram realizadas no Departamento de Radiologia e no Gastrocentro, em aparelho ATL- Ultramax 9 HDI. A finalidade do exame foi caracterizar o pâncreas dos pacientes, descrevendo a textura do parênquima, a presença de cálculos ou calcificações, a linearidade e o diâmetro do ducto pancreático principal. Três pacientes fizeram tomografias de abdômen por apresentarem alterações ultra-sonográficas sugestivas de doença pancreática. O fígado foi considerado normal quando era apenas levemente mais ecogênico que o córtex renal direito. Quando a ecogenicidade estava aumentada difusamente ou em áreas focais, o fígado foi considerado anormal (WILSON-SHARP et al., 1984).

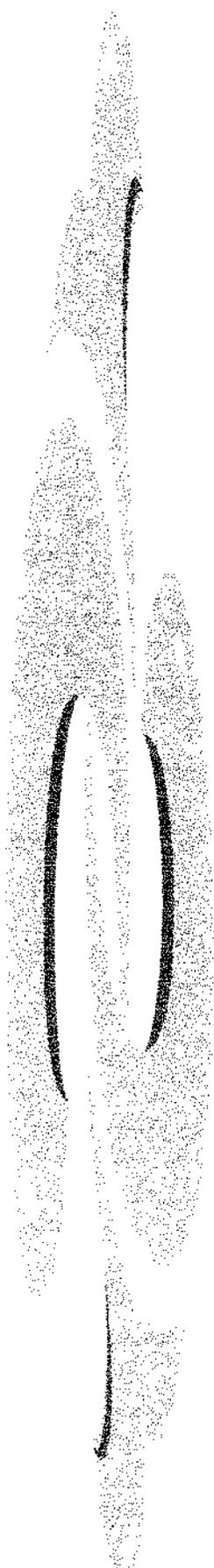
Foi feito estudo dos genótipos dos pacientes com detecção de cinco mutações: delta F508, G542X, N1303K, R553X e G551D. A detecção da mutação delta F508 foi realizada através da reação em cadeia da polimerase (PCR), seguida de digestão por enzima de restrição e análise em gel de poliacrilamida 8%, com a modificação descrita por ROMMENS et al. (1990). As outras mutações foram analisadas pela técnica de PCR associada à digestão enzimático-específica e à hibridização alelo-específica. A análise foi feita no laboratório de Genética do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

A técnica de PCR possibilita a amplificação de uma pequena seqüência de DNA pelo uso de dois iniciadores (“primers”) que flanqueiam o fragmento escolhido. O DNA é misturado com excesso de “primers”, e repetidos ciclos de desnaturação do DNA. O anelamento e a extensão destes “primers” resultam em uma amplificação exponencial da seqüência alvo, pela enzima DNA polimerase. O fragmento assim

amplificado pode ser, então, analisado em gel de poliacrilamida. O DNA é extraído de células de sangue periférico, pela coleta de 10 a 20 ml de sangue em tubo esterilizado contendo EDTA.

### **3.9. ANÁLISE DOS DADOS**

A análise dos dados foi feita através do programa de estatística de domínio público Epi-Info (1991). A primeira parte do estudo, que consiste numa análise descritiva, foi utilizada média e desvio padrão (DP) para as variáveis contínuas e frequência absoluta para as variáveis discretas. Na segunda parte do estudo, que compara dois grupos de pacientes segundo a idade ao diagnóstico, as variáveis contínuas foram comparadas utilizando o teste *t* de student. As variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste qui quadrado ( $\chi^2$ ). O teste exato de Fisher foi aplicado nos casos em que uma das células da tabela 2 x 2 fosse igual a zero ou  $\leq 5$ . Foi considerado significativo um  $p < 0,05$ .



## ***4. RESULTADOS***

#### 4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E ANTROPOMÉTRICAS DE 32 JOVENS E ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA

Dos 32 pacientes com fibrose cística maiores de 15 anos, cerca de um terço (34%) era do sexo feminino e dois terços (66%), do sexo masculino.

A maioria dos pacientes (94 %) era branca, e apenas 6 % era de não brancos.

**Tabela 3: Distribuição dos 32 pacientes jovens e adultos com fibrose cística, segundo idade e cor.**

Variáveis	n	%
Sexo		
Feminino	11	34
Masculino	21	66
Cor		
Branca	30	94
Não branca	2	6

A idade atual dos pacientes variou entre 15 e 60 anos (média= 26,56; DP= 11,09), sendo que mais da metade (59%) tinha entre 15 e 25 anos.

**Tabela 4: Distribuição dos 32 pacientes jovens e adultos com fibrose cística, segundo a idade atual.**

Idade (anos)*	n	%
15 - 24	19	59
25 - 34	5	16
35 - 44	6	19
45 - 54	1	3
55 - 64	1	3
<b>Total (n)</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

\* Incluída a idade ao óbito de sete pacientes.

Quase a totalidade dos pacientes (90 %), tanto do sexo masculino como feminino, estava abaixo do percentil 50 de estatura. Mais de um terço dos pacientes do sexo masculino estava abaixo do percentil 10, e metade das pacientes do sexo feminino e 60 % dos homens estavam abaixo do percentil 25.

**Tabela 5: Distribuição de 30 pacientes jovens e adultos com fibrose cística por faixas de percentis de estatura padrão para a idade, segundo o sexo.**

Percentil (%) de estatura	Sexo masculino		Sexo feminino	
	n	%	n	%
< 2,5	4	20	0	0
2,5 - 9	3	15	2	20
10 - 24	5	25	3	30
25 - 49	6	30	4	40
50 - 4	1	5	0	0
75 - 89	1	5	1	10
90 - 97,5	0	0	0	0
<b>Total</b>	20	100	10	100

A maioria dos pacientes (90 %) do sexo masculino e feminino encontrava-se abaixo do percentil 50 do índice de massa corpórea. Cerca de metade dos pacientes do sexo masculino (45 %) e 40 % das pacientes do sexo feminino estava abaixo do percentil 3.

**Tabela 6: Distribuição de 30 pacientes com fibrose cística por percentil de índice de massa corpórea para a idade, segundo o sexo.**

Percentil (%) de IMC	Sexo masculino		Sexo feminino	
	n	%	n	%
< 3	9	45	4	40
3 - 9	5	25	1	10
10 - 24	1	5	2	20
25 - 49	3	15	2	20
50 - 74	1	5	0	0
75 - 89	0	0	1	10
90 - 97	1	5	0	0
<b>Total</b>	20	100	10	100

## 4.2. HISTÓRIA CLÍNICA ATÉ O DIAGNÓSTICO DA FIBROSE CÍSTICA

A maior parte dos pacientes relataram que os primeiros sintomas começaram a apresentar-se antes dos cinco anos de idade e três quartos (71 %) até os 10 anos. Houve apenas um caso com início dos sintomas além dos 29 anos, que apresentou as primeiras queixas aos 55 anos de idade.

**Tabela 7: Idade do início dos sintomas por faixas etárias**

Idade do início dos sintomas (anos)	n	%
0 - 4	20	61
5 - 9	3	10
10 - 14	3	10
15 - 19	3	10
20 - 24	1	3
25 - 29	0	0
30 - 39	1	3
40 - 49	0	0
50 - 59	1	3
<b>Total (n)</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

Apenas um terço dos pacientes (28 %) tinha diagnóstico de fibrose cística até os 10 anos e mais da metade (72 %) entre os 10 e 30 anos. Houve um paciente que teve o diagnóstico feito aos 58 anos.

**Tabela 8: Distribuição percentual dos pacientes com fibrose cística, segundo idade ao diagnóstico.**

Idade ao diagnóstico (anos)	n	%
0 - 4	8	25
5 - 9	1	3
10 - 14	5	16
15 - 19	4	13
20 - 24	6	19
25 - 29	3	9
30 - 34	0	0
35 - 39	3	9
40 - 44	1	3
45 - 49	0	0
50 - 59	1	3
<b>Total (n)</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

A idade média do início dos sintomas foi 7,69 anos, desvio padrão de 11,57 e valores extremos entre 1 e 55 anos. A idade média ao diagnóstico foi mais do que o dobro da idade do início dos sintomas (média= 18,28; DP= 13,86).

A diferença entre estas duas idades, que reflete o tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico, foi de 10,69 anos e o desvio padrão de 10,88.

**Tabela 9: Médias das idades estudadas (idade do início dos sintomas, idade ao diagnóstico e diferença entre estas) de 32 pacientes jovens e adultos com fibrose cística.**

<b>Idades (anos)</b>	<b>média</b>	<b>DP</b>
Início dos sintomas	7,69	11,57
Idade ao diagnóstico	18,28	13,86
ID- IS *	10,69	10,88

\* ID - IS- diferença entre idade ao diagnóstico e ao início dos sintomas.

Dos pacientes estudados, mais de um terço (39%) fez tratamento para tuberculose pulmonar antes do diagnóstico de fibrose cística. Apenas um deles tinha baciloscopia positiva de escarro na ocasião do diagnóstico de tuberculose.

Dos 31 pacientes que tinham dados referentes a antecedentes familiares, quase a metade (45%) tinha um ou mais irmãos com fibrose cística. Destes 14 pacientes, sete eram irmãos, pertencentes a três famílias diferentes.

Entre as 11 pacientes do sexo feminino, três eram casadas e duas tiveram gestações a termo. A terceira fazia uso de anticoncepcional oral. Não houve nenhum aborto.

Apenas um dos sete homens que eram casados, relatou ter filhos.

**Tabela 10: Antecedentes dos pacientes jovens e adultos com fibrose cística.**

<b>Antecedentes</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Tratamento para tuberculose	12/31	39
Familiares com fibrose cística	14/31	45
Mulheres com gestações	2/11	18
Homens casados sem filhos	6/7	86

A principal manifestação clínica, presente no momento do diagnóstico em mais da metade dos pacientes (56%), foi a doença pulmonar isolada. Quatro destes pacientes evoluíram com insuficiência pancreática durante o curso da doença. Um terço deles apresentava doença pulmonar e insuficiência pancreática exócrina ao diagnóstico. Três pacientes apresentavam insuficiência pancreática exócrina como principal manifestação. E apenas um paciente tinha azoospermia como única apresentação clínica, sendo constatada atresia congênita bilateral dos ductos deferentes.

**Tabela 11: Distribuição percentual dos 32 pacientes com fibrose cística, segundo a apresentação clínica no momento do diagnóstico.**

<b>Apresentação clínica</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Doença pulmonar e insuficiência pancreática exócrina	10	31
Doença pulmonar	18	56
Insuficiência pancreática exócrina	3	10
Azoospermia	1	3
<b>Total (n)</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

### 4.3. QUADRO CLÍNICO DE 32 PACIENTES JOVENS E ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA

Dos 32 pacientes estudados, quase a totalidade (91%) apresentava pneumopatia crônica em graus variáveis. Metade deles (57%) apresentava insuficiência pancreática exócrina. Quatro pacientes (14%) apresentavam insuficiência hepática, sem manifestar sintomas. Dois pacientes (6%) tinham *diabetes mellitus*, fazendo uso regular de insulina. Todos os 31 pacientes estudados apresentavam sinusite.

Entre os homens estudados, oito realizaram espermograma, que revelou azoospermia em seis deles. Dois destes seis pacientes fizeram biopsia testicular que evidenciou espermatogênese presente, com azoospermia de origem obstrutiva. Em outros dois pacientes, o espermograma revelou-se normal em um deles e, o outro apresentou 90% de espermatozóides imóveis.

Um paciente com insuficiência pancreática, em uso de enzimas pancreáticas, apresentou um quadro de pancreatite aguda aos 16 anos, com evolução satisfatória.

**Tabela 12: Porcentagem dos 32 pacientes jovens e adultos com fibrose cística, com as manifestações clínicas mais frequentes.**

Quadro clínico	n	%
Doença pulmonar	29/32	91
Insuficiência pancreática exócrina	17/30	57
Doença hepática	4/29	14
Diabetes mellitus	2/32	6
Azoospermia	6/8	75
Sinusite	31/31	100
Pancreatite	1/32	3

Foram realizadas 60 culturas de escarro em 27 dos 29 pacientes com comprometimento pulmonar, mostrando que a bactéria mais freqüente foi o *Staphylococcus aureus*, presente em 81% dos pacientes. A *Pseudomonas aeruginosa* estava presente em mais de dois terços (70%) dos pacientes, sendo de cepa mucosa em um quarto dos casos. A terceira bactéria mais freqüentemente encontrada foi o *Haemophilus influenzae* presente em quase um terço dos pacientes (30%) e a seguir a *Klebsiella* (19%).

Em 81 % dos pacientes foram encontradas outras bactérias, além das descritas acima, tais como o *Streptococcus*, a *Escherichia coli* e *Acinetobacter*.

**Tabela 13: Distribuição dos pacientes com fibrose cística com comprometimento pulmonar, de acordo com as bactérias encontradas na cultura de escarro.**

Bactérias	n (27)	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19	70
<i>Pseudomonas (mucosa)</i>	7	26
<i>Staphylococcus aureus</i>	22	81
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	30
<i>Klebsiella sp</i>	5	19
Outras	22	81

Em 14 dos pacientes com fibrose cística foi realizada tomografia de tórax de alta resolução (TCAR). Em dois pacientes os exames foram normais, sendo que um deles tinha comprometimento clínico pulmonar leve, e o outro era portador de atresia congênita dos ductos deferentes e sinusopatia.

A maioria dos pacientes apresentou bronquiectasias (86 %), espessamento peribrônquico (86 %) e impactação mucosa (71 %) de grau variável. Metade dos pacientes (50 %) apresentou cistos e consolidações. Quase a metade (43 %) dos pacientes apresentou sinais de hiperinsuflação. Menos de um terço (21 %) dos pacientes apresentou espessamento pleural e nenhum paciente apresentou enfisema.

Quanto às bronquiectasias, 5 pacientes (36%) apresentaram grau grave, 4 (29%) moderado, 3 (21%) leve e 2 (14%) ausentes.

**Tabela 14: Porcentagem dos achados de tomografia de alta resolução de tórax de 14 pacientes com fibrose cística.**

	n	%
Bronquiectasias	12	86
Espessamento peribrônquico	12	86
Impactação de muco	10	71
Cistos	7	50
Consolidação	7	50
Hiperinsuflação	6	43
Espessamento pleural	3	21
Emfisema	0	0
Sem lesões radiológicas	2	14

Vinte e sete pacientes realizaram ultra-sonografias de abdômen no momento do estudo. Dos 27 pacientes, 19 apresentaram pâncreas de tamanho, contornos e ecogenicidade normais. Em apenas um paciente não foi visualizado o pâncreas.

Sete pacientes tinham alterações no pâncreas, com aumento na ecogenicidade, de grau leve a grave, sendo que apenas quatro apresentavam quadro clínico de insuficiência pancreática exócrina. Três destes sete pacientes, realizaram tomografias de abdômen, sendo que apenas um apresentou sinais de pancreatite crônica compatível com o seu quadro clínico. O quarto paciente realizou colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, sem apresentar alterações.

Três pacientes apresentaram sinais de comprometimento hepático, uma paciente de colecistopatia calculosa e, em quatro pacientes, foi evidenciada esplenomegalia.

**Tabela 15: Órgãos selecionados da cavidade abdominal com alterações à ultra-sonografia, de 27 pacientes jovens e adultos com fibrose cística.**

Órgãos com alterações topográficas	Casos com lesões (n=27)	
	n*	%
Pâncreas	7	27
Fígado	3	11
Baço	4	15
Vesícula biliar	1	4

\* Em um paciente não foi visualizado o pâncreas.

O escore clínico de Schwachman, realizado em 29 pacientes com fibrose cística, mostrou que cerca de dois terços (59%) dos pacientes apresentaram escore clínico entre excelente, bom e médio. O restante dos pacientes (41%) apresentou escore entre moderado e grave.

**Tabela 16: Distribuição percentual dos pacientes com fibrose cística, segundo o escore clínico de Schwachman.**

<b>Escore</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Excelente	5	17
Bom	11	38
Médio	1	4
Moderado	7	24
Grave	5	17
<b>Total (n)</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

#### 4.4. PREVALÊNCIA DAS MUTAÇÕES ENTRE OS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Entre as cinco mutações para a fibrose cística estudadas em 22 pacientes, situação que corresponde a 44 cromossomos, a delta F508 foi a mais freqüente, presente em um terço (34%) dos cromossomos. Não houve casos de homozigose para a mutação delta F508. A seguir em freqüência, foi a mutação G542X, presente em dois cromossomos (5%), e por último, a mutação N1303K, presente em apenas um cromossomo (2%). Não houve cromossomos com as mutações G551D e R553X.

Em 26 cromossomos (59%) não foi identificada mutação e em quatro pacientes, o que corresponde a oito cromossomos, não foi identificada nenhuma das cinco mutações que poderiam ser responsáveis pela doença.<sup>3</sup>

**Tabela 17: Distribuição das mutações estudadas - delta F508, G542X, N1303K, G551D e R553X- em pacientes com fibrose cística (heterozigotos compostos).**

<b>Mutações</b>	<b>n (44)</b>	<b>%</b>
Delta F508	15	34
G542X	2	5
N1303K	1	2
G551D	0	0
R553X	0	0
Não identificada	26	59
<b>Total (n)</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

#### 4.5. COMPARAÇÃO DOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA DIAGNOSTICADOS ANTES DE E A PARTIR DOS 15 ANOS.

Os 32 pacientes jovens e adultos com fibrose cística foram divididos em dois grupos quanto à idade do diagnóstico em antes dos 15 anos (n=14) e a partir dos 15 anos (n=18), designados como grupos I e II respectivamente. Descrevem-se a seguir a avaliação de possíveis diferenças entre esses dois grupos. A única diferença estatística entre os dois grupos foi a idade, significativamente menor nos pacientes com diagnóstico antes dos 15 anos. Não houve diferença quanto a sexo e cor.

**Tabela 18: Características demográficas dos pacientes estudados, segundo idade ao diagnóstico.**

Variáveis	Grupo I (n=14)	Grupo II (n=18)	p
Idade atual*			
Média	19,0	32,4	0,0004
DP	3,4	11,4	
Sexo			
Feminino	5	6	0,88
Masculino	9	12	
Cor			
Branca	13	17	0,69*
Não branca	1	1	

\*Teste exato de Fisher.

O início dos sintomas foi numa idade significativamente mais tardia no grupo II, com diferença de pouco mais de 7 anos. Assim mesmo, a diferença entre o diagnóstico e o início dos sintomas foi de quase 13 anos maior no grupo II, que no grupo I (p=0,0005).

**Tabela 19: Médias das idades estudadas (idade ao início dos sintomas, idade ao diagnóstico e diferença entre elas), dos pacientes com fibrose cística, de acordo com a idade ao diagnóstico.**

Variáveis	Grupo I (n=14)	Grupo II (n=18)	p
Início dos sintomas			
Média	3,07	11,27	0,04
DP	3,60	14,25	
Mediana	1,0	4,0	
ID - IS*			
Média	3,50	16,27	0,0005
DP	4,65	11,11	
Mediana	1,0	15,5	

\* ID-IS= diferença entre a idade ao diagnóstico e a idade ao início dos sintomas.

Com relação ao antecedentes estudados, o único a apresentar diferença estatística quando comparado entre os dois grupos, segundo a idade do diagnóstico, foi a tuberculose.

O número de pacientes que fizeram tratamento de tuberculose antes de ter diagnóstico de fibrose cística foi significativamente superior no grupo II.

**Tabela 20: Distribuição dos pacientes com fibrose cística que fizeram tratamento para tuberculose pulmonar, segundo a idade ao diagnóstico.**

Tratamento para tuberculose	Grupo I	Grupo II
Sim	2	10
Não	12	7
<b>Total (n)</b>	<b>14</b>	<b>17</b>

p= 0,01 (Teste exato de Fisher)

Não houve diferença estatística entre os dois grupos, quando comparados com relação ao percentil de altura e índice de massa corpórea, segundo a idade.

**Tabela 21: Características antropométricas dos 32 pacientes com fibrose cística, de acordo com a idade ao diagnóstico.**

Características		Grupo I	Grupo II	p
Altura (percentil) sexo feminino	Média	36,5	35,0	0,92
	DP	32,0	13,7	
	n	5	5	
Altura (percentil) sexo masculino	Média	19,16	27,95	0,61
	DP	24,71	19,22	
	n	9	11	
IMC *(percentil)	Média	13,07	20,25	0,58
	DP	22,28	24,78	
	n	14	16	

\* IMC= índice de massa corpórea.

Entre os pacientes do grupo I houve uma proporção maior que apresentava insuficiência pancreática conjuntamente com doença pulmonar ao diagnóstico, que entre os pacientes do grupo II, sendo estatisticamente diferentes (p= 0,007). Não houve diferença estatística entre os dois grupos, quando comparados com relação à doença pulmonar, insuficiência pancreática e azoospermia.

**Tabela 22: Distribuição dos pacientes com fibrose cística de acordo com a apresentação clínica no momento do diagnóstico.**

Quadro clínico	Grupo I (n=14)	Grupo II (n=18)	p*
Insuf. pancreática e doença pulmonar	8	2	0,007
Doença pulmonar	6	12	0,17**
Insuficiência pancreática	0	3	1,0
Azoospermia	0	1	1,0

\* Teste exato de Fisher.

\*\* Qui quadrado.

A insuficiência pancreática exócrina esteve presente em 9 de 14 pacientes (64%) diagnosticados antes dos 15 anos e em sete de 18 pacientes (39%) em que o diagnóstico foi mais tardio. Esta diferença, entretanto, esteve longe de ser significativa. Também, não houve diferença entre os dois grupos de pacientes quanto à doença pulmonar, insuficiência hepática e *diabetes mellitus* no momento do estudo.

**Tabela 23: Distribuição dos pacientes com fibrose cística de acordo com a presença de insuficiência pancreática, doença pulmonar, insuficiência hepática e diabetes mellitus no momento do estudo, segundo a idade do diagnóstico.**

Quadro clínico	Grupo I	Grupo II	p*
Insuficiência pancreática	9/14	7/18	0,16*
Doença pulmonar	14/14	15/18	0,16
Insuficiência hepática	2/9**	2/18	0,40
<i>Diabetes mellitus</i>	1/14	1/18	0,69

\* Teste exato de Fisher. \*\* Faltou informação de 5 pacientes. # Qui quadrado.

Da mesma forma, a distribuição dos pacientes pelo escore de Schwachman não mostrou diferença significativa entre os dois grupos ( $p= 0,11$ ).

**Tabela 24: Distribuição de 29 pacientes com fibrose cística pelo escore clínico de Schwachman, segundo a idade ao diagnóstico.**

Escore	Grupo I	Grupo II
Excelente	0	5
Bom	5	6
Médio	1	0
Moderado	5	2
Grave	2	3
<b>Total (n)</b>	<b>13</b>	<b>16</b>

$\chi^2= 7,34$

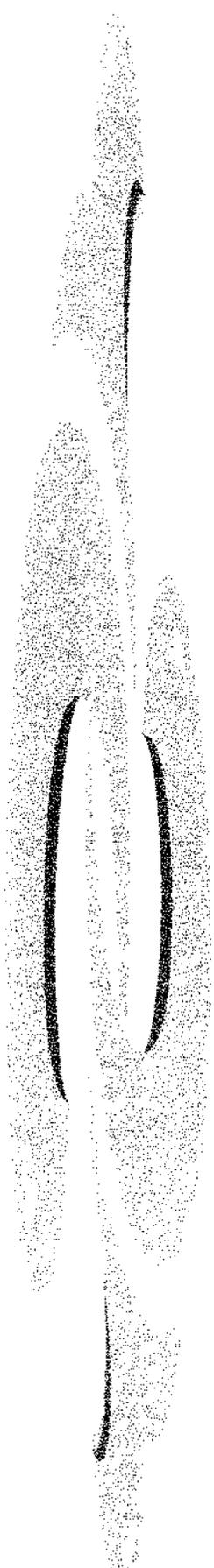
$p= 0,11$

Por último, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à distribuição das mutações estudadas.

**Tabela 25: Distribuição das mutações identificadas (delta F508, G542X e N1303K) nos cromossomos dos pacientes com fibrose cística, de acordo com a idade ao diagnóstico.**

Mutações	Grupo I (12 cromossomos)	Grupo II (24 cromossomos)	p
Delta F 508	6	9	0,47
G542X	0	2	0,43*
N1303K	0	1	0,66*
Outras mutações	6	11	0,81

\*Teste exato de Fisher.



## ***5. DISCUSSÃO***

A análise das características dos pacientes adultos com fibrose cística, atendidos no Hospital das Clínicas da UNICAMP, permitiu confirmar a alta prevalência de pneumopatia crônica neste tipo de paciente, que em nosso caso foi próxima a 100%. Entretanto, a relativamente baixa prevalência de insuficiência pancreática exócrina, de apenas metade dos pacientes, discorda com o esperado de acordo à literatura.

Nas principais descrições sobre adultos com fibrose cística, já tinha sido observado que a pneumopatia crônica era a principal manifestação clínica da doença (STERN & BOAT, 1976; DI SANT'AGNESE & DAVIS, 1979; MITCHELL-HEGGS et al., 1976, HUANG et al., 1987; GAN et al., 1995a). Estes autores referem que o quadro respiratório domina o quadro clínico no adulto com fibrose cística, mais do que na criança, sendo o principal responsável pela morbidade e mortalidade provocadas pela doença.

O número de pacientes com insuficiência pancreática neste estudo (56%) difere dos achados na literatura, onde a maioria dos autores registrou uma incidência de 85 a 90% dos casos (HUANG et al., 1987, STERN & BOAT, 1977). GASKIN, GURWITZ, COREY (1980) referem que os pacientes sem insuficiência pancreática apresentam uma sobrevida maior, o que está de acordo com a idade média observada em nossos pacientes. Esta baixa prevalência de insuficiência pancreática, estaria também relacionada ao atraso no diagnóstico de fibrose cística observado em nossos pacientes. Visto que o quadro clínico característico da fibrose cística é a insuficiência pancreática associada à pneumopatia crônica, a ausência do primeiro destes sintomas pode dificultar o diagnóstico pelo clínico menos experiente.

Entretanto, por ter limitado a nossa observação a pacientes acima de 15 anos, selecionamos um grupo de casos com “sobrevida maior” o que poderia explicar a menor incidência de insuficiência pancreática, através de um viés de seleção.

Não houve diferença na proporção de pacientes que apresentaram insuficiência pancreática no momento do estudo, quando divididos pela idade ao diagnóstico. Nos pacientes estudados por GAN et al. (1995a), o número de pacientes com insuficiência pancreática com diagnóstico após os 15 anos de idade foi inferior ao daqueles com

diagnóstico antes desta idade. Os nossos achados poderiam se aproximar dos destes autores, porém o número de pacientes do nosso estudo foi menor.

No momento do diagnóstico, a apresentação clínica e motivo do diagnóstico mais freqüente foi a doença pulmonar isolada (56%), semelhante ao observado por outros autores (MITCHELL-HEGGS et al.,1976; PENKETH et al., 1987), o que não surpreende, pois MEARN'S (1993) observou que 75% dos diagnósticos são devidos a doenças respiratórias.

SCHWACHMAN, KOWALSKI, KHAW (1977) obtiveram uma freqüência inferior (30%) de pacientes com doença pulmonar como motivo do diagnóstico, sendo que quase a metade dos pacientes descritos apresentava doença pulmonar e insuficiência pancreática. Isto pode ser atribuído a que mais da metade (60%) dos pacientes vistos por estes autores tinha o diagnóstico de fibrose cística feito até os 10 anos de idade, enquanto que apenas um terço (28%) dos pacientes descritos neste estudo tinha o diagnóstico feito até esta idade. Poderíamos inferir que o diagnóstico precoce dos pacientes vistos por aqueles autores fosse devido ao quadro clínico característico, de insuficiência pancreática e doença pulmonar.

A apresentação clínica clássica no diagnóstico, associação de insuficiência pancreática e doença pulmonar, esteve presente em um terço dos pacientes (32%), porcentagem semelhante à obtida por PENKETH et al. (1987). Porém, HUANG et al. (1987) referem que 94% dos pacientes apresentaram insuficiência pancreática e pneumopatia crônica ao diagnóstico, porcentagem muito superior à nossa. Esta diferença pode, talvez, ser atribuída aos critérios utilizados para definir insuficiência pancreática. Enquanto PENKETH et al. (1987) a definem apenas por sintomas clínicos de má absorção, HUANG et al. (1987) utilizam critérios laboratoriais, como dosagem de enzimas duodenais ou de gordura fecal. Para definir insuficiência pancreática no nosso estudo no momento do diagnóstico, utilizamos apenas sintomas clínicos. Porém, após o diagnóstico, todos os pacientes foram investigados laboratorialmente, sendo constatado que 52% apresentavam insuficiência pancreática. É possível que alguns dos nossos pacientes sem sintomas tivessem alterações laboratoriais, o que não foi avaliado. Se este

fosse o caso, a porcentagem de pacientes com insuficiência pancreática ao diagnóstico seria maior que a relatada.

A menor frequência da apresentação clássica da fibrose cística ao diagnóstico (doença pulmonar e insuficiência pancreática) também pode estar relacionada ao atraso no diagnóstico, observado em nossos pacientes. Apenas 60% dos pacientes tinham diagnóstico feito até os 20 anos, enquanto que 87 a 96% dos pacientes descritos por outros autores (PENKETH et al., 1987, HUANG et al. 1987, SCHWACHMAN et al., 1977) já tinham diagnóstico nesta idade.

Nos pacientes com diagnóstico antes dos 15 anos, a apresentação clínica mais frequente no diagnóstico foi a insuficiência pancreática associada à doença pulmonar (57%), sendo significativamente superior à dos pacientes com diagnóstico após os 15 anos (11%,  $p=0,007$ ). Por outro lado, nos pacientes com diagnóstico após esta idade, a apresentação clínica mais frequente foi a doença pulmonar isolada (67%). GAN et al. (1995a), que também dividiram os pacientes pela idade ao diagnóstico, obtiveram resultados semelhantes.

Entre os pacientes com diagnóstico tardio, três (16%) apresentavam insuficiência pancreática exócrina como única manifestação ao diagnóstico, semelhante aos 20% obtidos por STERN & BOAT (1977). Estes pacientes eram do sexo masculino, com idades entre 36 e 60 anos (dois dos quais eram irmãos e faleceram com 36 e 48 anos, respectivamente), com insuficiência pancreática exócrina como manifestação clínica principal, sendo que dois deles não apresentavam comprometimento pulmonar algum. Apesar do comprometimento pulmonar dominar o quadro clínico no paciente adulto, a insuficiência pancreática exócrina pode ser a única manifestação clínica da fibrose cística no adulto.

Uma outra apresentação clínica da fibrose cística no adulto com diagnóstico tardio pode ser a azoospermia, cuja origem é a atresia congênita bilateral dos ductos deferentes. Em nosso estudo esteve presente em apenas um paciente. Esta baixa frequência está em acordo com descrições de outros autores (STERN & BOAT, 1977; GAN et al., 1995a, WELSH et al., 1995).

A idade ao início dos sintomas foi na infância na maioria dos pacientes, sendo que mais de 70% apresentaram os primeiros sintomas antes dos dez anos. Esta observação está de acordo com os achados de outros autores (POLGAR & DENTON, 1962; MITCHELL-HEGGS et al., 1976; DI SANT'AGNESE & DAVIS, 1979) que também encontraram início precoce dos sintomas em pacientes adultos.

Como era de se esperar, os pacientes com diagnóstico antes dos 15 anos apresentaram o início dos sintomas mais cedo que aqueles com diagnóstico tardio, o que deve ter contribuído de forma determinante no diagnóstico precoce destes pacientes.

Menos da metade dos pacientes (47%) teve diagnóstico antes dos 15 anos, o que discorda com os dados de literatura. Nos pacientes estudados por HUANG et al. (1987), por exemplo, o diagnóstico, em 95% dos casos, foi feito antes dos 15 anos, semelhante ao estudo de GAN et al. (1995a) onde 85% tiveram diagnóstico antes dos 16 anos, e 87% no estudo realizado por SCHWACHMAN et al. (1977). No REGISTRO LATINO-AMERICANO DE FIBROSE CÍSTICA (RGLAFQ) de 1993, 96% dos pacientes tiveram diagnóstico antes dos 15 anos.

Podemos apenas levantar algumas hipóteses para explicar esta diferença. Em primeiro lugar, a maioria dos pacientes estudados por estes autores (GAN et al., 1995a; SCHWACHMAN et al., 1977) apresentavam insuficiência pancreática associada à doença pulmonar, enquanto que apenas a metade de nossos casos tinha sintomas gastrointestinais. Além disso, a doença é amplamente conhecida nos países desenvolvidos, o que propicia o diagnóstico precoce.

Quanto aos dados do RGLAFQ (1993) era de se esperar que diferissem dos nossos, visto que eles incluem pacientes de todas as idades enquanto nós, por um viés de seleção, incluímos apenas os maiores de 15 anos.

Quando os pacientes foram divididos pela idade ao diagnóstico, a idade média do diagnóstico foi diferente entre os dois grupos, sendo que a do primeiro grupo foi quase cinco vezes inferior. Estes dados aproximam-se muito dos achados de GAN et al. (1995a), em que a idade ao diagnóstico foi aos 4 e 28 anos, respectivamente para os dois grupos.

Houve uma diferença de 10 anos entre a idade média ao início dos sintomas e ao diagnóstico, sendo esta diferença superior nos pacientes com diagnóstico após os 15 anos, o que era de se esperar, visto que a maioria dos pacientes teve início dos sintomas na infância. Este atraso no diagnóstico, evidente na casuística observada, contrasta com trabalhos realizados em países mais desenvolvidos (MITCHELL-HEGGS et al., 1976), em que o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de três anos.

Nos pacientes estudados, o atraso no diagnóstico, constatado pelo maior tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico, pode ser atribuído a várias causas. De um lado, o início tardio dos sintomas e a manifestação mais leve destes sintomas, pode ter atrasado a procura por um médico. Porém, isto pode ter acontecido com uma minoria dos pacientes, visto que a maioria procurou serviço médico anos antes de ter o diagnóstico feito, como pode ser evidenciado pelo número de pacientes que fez tratamento para tuberculose. Aqueles que não chegaram a ser diagnosticados na infância, período no qual o paciente é atendido por pediatra, supostamente mais habituado a diagnosticar a doença, terão o seu diagnóstico ainda mais atrasado, devido à falta de divulgação da doença entre os colegas clínicos.

Mais da metade dos pacientes tinha entre 15 e 25 anos de idade no momento do estudo, sendo que aqueles com diagnóstico a partir dos 15 anos tinham idade mais avançada. Considerando-se que a idade média da fibrose cística para a América Latina é de apenas 10 anos (REGISTRO LATINO AMERICANO DE FIBROSIS QUÍSTICA, 1993), estes pacientes tiveram uma sobrevida acima da esperada. O que é resultado do favorecimento de seleção de nossos casos, que por definição tinham sobrevida acima de 15 anos. A procura ativa desta doença, que nas disciplinas de Pneumologia e Gastroenterologia faz parte da rotina diagnóstica dos adultos, pode estar contribuindo à melhor sobrevida destes pacientes. A baixa idade dos pacientes na América Latina pode

ser reflexo do subdiagnóstico da doença no continente e da falta de recursos e treinamento para o tratamento da doença, o que pode diminuir a sobrevida dos pacientes.

Ao contrário do que se podia esperar, não houve diferença entre os pacientes quando comparados pela idade ao diagnóstico, em relação aos dados antropométricos e à gravidade do quadro clínico, avaliado pelo escore de Schwachman.

Não houve diferença entre os dois grupos quando comparados pelo percentil de altura e de índice de massa corpórea, ao contrário do descrito por GAN et al. (1995). Estes autores utilizaram índice de massa corpórea (IMC) e percentis de altura para a população adulta do país de origem. Obtiveram diferença no IMC e no percentil de altura masculino, sendo que o IMC foi utilizado sem levar em conta os adolescentes ainda em desenvolvimento e que têm peso diferente dos adultos. O mais correto seria utilizar o percentil para IMC, como feito no nosso estudo. Se tivéssemos utilizado apenas o IMC, sem percentil, também teríamos obtido diferença entre os dois grupos.

Apesar de não obtermos diferença estatística nas medidas antropométricas estudadas, todos os percentis estavam abaixo do percentil 50, tanto na altura como no IMC, principalmente nos pacientes com diagnóstico antes dos 15 anos. Isto está de acordo com os diversos estudos que mostram o grave comprometimento nutricional destes pacientes.

Quanto à gravidade do quadro clínico, que foi avaliada pelo escore de Schwachman (SCHWACHMAN & KULCZICKI, 1958), não houve diferença entre os pacientes dos dois grupos. Apesar de haver entre os pacientes com diagnóstico após os 15 anos, mais casos de pacientes com escore classificado como excelente, a distribuição foi bastante simétrica. Em ambos os grupos havia casos graves, que evoluíram para o óbito. Poderíamos inferir que a sobrevida maior dos pacientes do grupo II, revela, por si só, um quadro clínico menos grave. Este resultado era o esperado, visto que não houve diferença entre os dois grupos em relação às medidas antropométricas e à função pulmonar, dois fatores importantes na avaliação clínica do paciente.

Mais da metade dos pacientes com diagnóstico tardio fizeram tratamento para tuberculose, sem ter confirmação diagnóstica, por períodos de um a dois anos, antes de ter o diagnóstico de fibrose cística. SCHWACHMAN et al. (1977) referem uma prevalência de tuberculose, antes do diagnóstico de fibrose cística, bem inferior nos pacientes por eles estudados, o que está de acordo com a baixa incidência de tuberculose nos EUA, na ocasião do estudo.

O tratamento prévio de tuberculose pode ter sido mais um fator de atraso para o diagnóstico da fibrose cística, observado nos pacientes estudados. Como no Brasil a fibrose cística ainda é pouco divulgada e a tuberculose tem uma alta prevalência, além do quadro radiológico destes serem semelhantes em muitos casos, os pacientes com fibrose cística demoram a ter confirmação diagnóstica. Isto compromete a sobrevivência dos pacientes de forma irremediável. Isto sem contar que é bem possível que existam muitos casos de pacientes com fibrose cística que evoluam para o óbito sem nunca ter confirmação diagnóstica.

Metade dos pacientes tinha algum familiar com fibrose cística, vivo ou não. Estes dados coincidem com o relato de HUANG et al. (1987).

A sinusite esteve presente na quase totalidade dos pacientes, apesar de ser pouco sintomática, exceto em alguns pacientes, assim como observado por STERN et al. (1976) e SCHWACHMAN et al. (1977). A sinusite esteve presente mesmo naqueles pacientes sem comprometimento pulmonar, como foi o caso de um paciente com insuficiência pancreática exócrina e outro com atresia congênita bilateral dos ductos deferentes.

Entre as complicações da insuficiência pancreática, a prevalência de diabetes em nossos casos está de acordo com os achados de outros autores (STERN et al., 1976; HUANG et al., 1987). Um dos pacientes com diabetes apresentou retinopatia diabética, o que é pouco freqüente, visto que esta é uma complicação tardia do diabetes e os pacientes não chegam a ter uma sobrevivência tão longa que permita o aparecimento de alterações

microvasculares. A evolução do diabetes deste paciente, que faleceu aos 21 anos, seria considerada incharacterística.

A insuficiência hepática, detectada em 14 % dos pacientes estudados, está um pouco acima do observado por STERN et al. (1976) e HUANG et al. (1987). Eles determinaram insuficiência hepática em termos de cirrose ou de manifestações clínicas, tais como ascite ou sangramento de varizes esofageanas. Nossa definição foi em termos clínicos e laboratoriais, porém, nenhum paciente apresentou manifestações clínicas de insuficiência hepática.

Apenas um paciente, com insuficiência pancreática exócrina, em uso de enzimas, apresentou pancreatite aguda. Outros autores ( HUANG et al., 1987; SCHWACHMAN et al., 1977) também apresentaram casos de pancreatite aguda nos relatos de adultos com fibrose cística, às vezes com recidiva, porém, com função pancreática preservada. Apesar da pancreatite aguda ser mais freqüente em pacientes com função pancreática preservada (SHWACHMAN et al., 1975), ela pode também ocorrer naqueles com insuficiência pancreática exócrina (ROSARIO et al., 1995).

Quanto à fertilidade, além do paciente com atresia congênita dos ductos deferentes, outros sete homens com pneumopatia crônica e (ou) insuficiência pancreática realizaram espermograma. Apenas um deles apresentou espermograma normal e um segundo paciente, que não realizou espermograma, tinha cinco filhos próprios. Apesar de incharacterístico, a fibrose cística pode cursar com fertilidade normal em 2 a 3% dos pacientes do sexo masculino (TAUSSING et al., 1972).

Apesar de ser descrito na literatura (PALMER, BAKER, DILLON-TECKLIN, 1983) que as mulheres têm fertilidade diminuída, duas das mulheres estudadas tiveram gestações a termo e com fetos viáveis, sendo que nenhum dos recém-nascidos apresentou a doença. Porém, como já relatado pelos mesmos autores, o quadro respiratório pode se deteriorar, como foi evidenciado em uma das pacientes.

Os pacientes que realizaram cultura de escarro apresentaram *Pseudomonas aeruginosa* (70%), *Pseudomonas* de cepa mucosa (26%), *Staphylococcus aureus* (81%) e *Haemophilus influenzae* (29%) em porcentagens semelhantes às descritas por SCHWACHMAN et al. (1977). HUANG et al. (1987) obtiveram uma porcentagem muito superior de pacientes com *Pseudomonas* de cepa mucosa (entre 56 e 63%), de acordo com a gravidade do quadro pulmonar. Isto pode ser atribuído à maior gravidade do quadro respiratório dos pacientes estudados por eles.

A maioria dos pacientes que realizaram tomografias de alta resolução do tórax (TCAR) apresentou espessamento peribrônquico e bronquiectasias (86%), semelhante ao descrito por outros autores (HANSELL & STRICKLAND, 1989; TACCONE et al., 1992). O espessamento peribrônquico é um sinal de inflamação crônica das vias aéreas, característico da fibrose cística, e que pode estar presente mesmo naqueles pacientes com radiograma normal de tórax (SANTIS, HODSON, STRICKLAND, 1991).

As bronquiectasias, presentes em 86% dos pacientes estudados, eram de grau leve a moderado em metade dos pacientes, o que está de acordo com o descrito por outros autores (HANSELL & STRICKLAND, 1989; BHALLA et al., 1991; TACCONE et al., 1992), que observaram mais bronquiectasias cilíndricas e varicosas (leve e moderada em nossa classificação) do que císticas, que representam uma fase mais avançada da fibrose cística.

A hiperinsuflação esteve presente em quase metade dos pacientes (43%). TACCONE et al. (1992) observaram esta alteração, entre outras alterações do lóbulo pulmonar secundário, na maioria dos pacientes por eles estudados; enquanto LYNCH et al. (1990) observaram-na em apenas dois pacientes (17%). A hiperinsuflação na TCAR representa obstrução lobular ou subsegmentar, devido à obstrução de pequenas vias aéreas por rolhas de muco ou bronquiolite obliterante, um aspecto patológico inicial da fibrose cística.

O espessamento pleural, observado em quase um terço dos pacientes já tinha sido descrito por outros autores (FRIEDMAN, HARWOOD, ELLENBOGEN, 1981; TACCONE et al., 1992), o que difere das crianças com fibrose cística que apresentam menos alterações na pleura.

Dois pacientes não apresentaram alterações na TCAR, apesar de um deles ter comprometimento pulmonar clínico, e o outro, sinusopatia crônica. LYNCH et al. (1990) obtiveram um número maior de TCAR normais, porém, a amostra destes autores consistia apenas de crianças, que têm menos tempo de doença e, conseqüentemente, menor exposição a infecções.

As alterações de pâncreas (27%) e de vesícula biliar (11%) evidenciadas pelo exame ultra-sonográfico realizado em 27 pacientes, diferem dos achados de DOBSON et al. (1988), que detectaram alterações no pâncreas em quase 100% dos pacientes e, na vesícula biliar, em 47%.

Apesar destes autores não terem determinado o número de pacientes com quadro clínico de insuficiência pancreática exócrina, podemos inferir que este número seja mais elevado que entre nossos pacientes, visto que, no Canadá a freqüência da mutação delta F 508, a qual cursa com insuficiência pancreática na maioria dos casos, é de cerca de 75% (KEREM et al., 1989). Portanto, a baixa porcentagem de pacientes com alterações no pâncreas e na vesícula biliar, em nosso estudo, pode estar relacionada ao menor número de pacientes com a mutação delta F508 e com menos manifestações gastrointestinais.

Dos pacientes que realizaram ultra-sonografias de abdômen, 77% não apresentaram alterações no pâncreas, apesar de que sete pacientes (35%) tinham quadro clínico de insuficiência pancreática exócrina. Isto mostra uma baixa especificidade do exame. Provavelmente a ultra-sonografia de abdômen não seja um bom exame para avaliar alterações topográficas no pâncreas, sendo a tomografia de abdômen um método mais sensível.

Quanto às alterações hepáticas, elas estiveram presentes em 11% dos pacientes que realizaram ultra-som de abdômen. Este valor difere do descrito por WILSON-SHARP et al. (1984) que registraram alterações no parênquima hepático de 23% das crianças com fibrose cística estudadas por ele. Provavelmente nossos achados estão subestimados e existam mais pacientes com comprometimento hepático, visto que até 25% dos pacientes podem apresentar áreas focais de fibrose biliar (DI SANT'AGNESE & BLANC, 1956) e nossos pacientes, sendo mais velhos, estariam mais sujeitos a ter tais complicações. Porém, com o uso da ultra-sonografia, pudemos apenas detectar aqueles que já apresentavam alterações macronodulares no parênquima hepático.

Sinais de esplenomegalia foram observados em 15% dos pacientes, valor superior ao observado por WILSON-SHARP et al. (1984). Esplenomegalia é um sinal de hipertensão portal, que pode estar presente em até 2% dos pacientes (DI SANT'AGNESE & BLANC, 1956; PARK & GRAND, 1981), porém estes relatos apresentam poucas informações sobre adultos. WILSON-SHARP et al. (1984) fizeram um estudo em crianças com fibrose cística, portanto, era de se esperar que o número de pacientes com esplenomegalia fosse inferior ao do nosso estudo.

A prevalência da mutação delta F508 nos pacientes estudados, observada em um terço dos cromossomos (34%), foi semelhante à obtida por outros autores brasileiros (MARTINS et al., 1993; MIRANDA et al., 1993). No Brasil a incidência desta mutação está mais próxima à encontrada nos países do Mediterrâneo (ESTIVILL et al., 1989), estando de acordo com o tipo de migração que houve no país. Nos estudos feitos com pacientes dos EUA ou norte da Europa, a incidência desta mutação pode chegar a 80 % dos casos (CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSES CONSORTIUM, 1990).

RASKIN et al. (1993) obtiveram uma frequência da mutação delta F508 de 47%, um pouco superior à nossa. Tal como sugerido por PARIZOTTO et al. (1997), esta diferença pode talvez ser devida ao fenótipo mais grave dos pacientes por ele estudados, observado pela prevalência maior de insuficiência pancreática (85%) que no nosso estudo (56%).

Entre os nossos pacientes não houve casos de homozigose para a mutação delta F508 o que é compatível com o quadro clínico dos mesmos, que apresentaram uma menor prevalência de insuficiência pancreática e melhor desempenho no escore clínico de Schwachman. Esta observação esta mais próxima dos dados de MARTINS et al. (1993), que obtiveram 12,5% de pacientes homozigotos para deltaF508 em um grupo de pacientes da UNICAMP. Enquanto RASKIN et al. (1993) e MIRANDA et al. (1993) obtiveram 26 e 29% de homozigose respectivamente.

Ao contrário do relato de GAN et al. (1995a), que encontraram 58% de pacientes homozigotos para a mutação delta F508 no grupo de pacientes com diagnóstico precoce, no nosso meio a mutação deltaF508 têm uma freqüência menor e conseqüentemente haverá menos casos de homozigose.

Em mais da metade dos cromossomos (59%) não foi detectada a mutação responsável pela doença. Este achado, associado à baixa prevalência da mutação delta F508, relacionada ao fenótipo de insuficiência pancreática quando em homozigose (KEREM et al., 1990), pode ser responsável pelo reduzido número de pacientes com insuficiência pancreática, observado em nossa casuística.

Dois pacientes eram heterozigotos compostos para a mutação G542X correspondendo a 5 % dos cromossomos estudados, freqüência semelhante à obtida no sul da Espanha (BORREGO et al., 1994). Esta mutação é a segunda mais freqüente na Espanha (CASALS et al., 1993), e está descrita na literatura como “severa”, visto que confere um fenótipo de insuficiência pancreática (HAMOSH & CUTTING, 1993). Porém, estes dois pacientes apresentavam função pancreática normal. Um deles era completamente assintomático, exceto por apresentar atresia congênita bilateral dos ductos deferentes, e a outra paciente apresentava pneumopatia crônica. O motivo para esta aparente discrepância pode estar na outra mutação, não identificada, responsável pelo fenótipo destes pacientes.

Quanto à mutação N1303K, ela foi identificada em apenas um paciente, correspondendo a 2% dos cromossomos estudados, semelhante também à frequência observada na Espanha (BORREGO et al., 1994). Esta mutação cursa com insuficiência pancreática e apresenta uma frequência mundial de 1,8% (OSBORNE et al., 1991). A paciente portadora desta mutação apresentava insuficiência pancreática e doença pulmonar leve, começou a apresentar os sintomas com mais de 15 anos, sendo que o diagnóstico foi feito aos 18.

Com referência à raça, a quase totalidade dos pacientes era branca, o que não surpreende, visto que a fibrose cística é uma doença com maior incidência na raça caucasóide. Do total dos pacientes, 6% eram negros, uma incidência maior à observada por outros autores (DI SANT'AGNESE & DAVIS, 1979; HUANG et al., 1987). Porém, a incidência da fibrose cística nos pacientes da raça negra na América Latina (REGISTRO LATINO AMERICANO DE FIBROSIS QUÍSTICA, 1993) aproxima-se muito à observada por nós. Pode-se atribuir esta incidência, em nossa casuística, ao maior número de negros na população brasileira e à alta porcentagem de miscigenação.

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (68%), porcentagem semelhante à verificada por outros autores (SCHWACHMAN et al., 1965; SCHWACHMAN et al., 1977, STERN & BOAT, 1977). Porém, os trabalhos mais recentes não apresentam uma diferença tão grande no número de pacientes distribuídos por sexo, variando de 53% (GAN et al., 1995a) a 55% (HUANG et al., 1987). Esta diferença observada em nosso estudo pode ser reflexo da falta de diagnóstico e de tratamento adequado no nosso meio, aproximando-nos dos primeiros estudos realizados com adultos em países mais desenvolvidos.

Quanto ao teste de supressão com fluoroidrocortisona, utilizado para selecionar os pacientes com fibrose cística entre aqueles com valores limítrofes de sódio e cloro no suor e(ou) quadro clínico incomum, e(ou) idade avançada, podemos levantar algumas observações. Para comprovar a eficácia do teste, este foi aplicado numa paciente com diagnóstico confirmado de fibrose cística e com valores de sódio e cloro acima de 100mEq/l. Como era esperado e já descrito (HODSON & BELDON, 1983;

LOBECK & HUEBNER, 1962), não houve queda dos seus eletrólitos após a aplicação do teste, ao contrário dos oito pacientes que foram excluídos.

Podemos questionar a utilização deste método em vista dos conhecimentos atuais de genética. Já foram descritos casos de pacientes com fibrose cística confirmada pela determinação das duas mutações responsáveis, com níveis normais ou limítrofes de sódio e cloro no suor (HIGHSMITH et al., 1994). Porém, ainda não se sabe como estes pacientes respondem ao teste de supressão com fluoroidrocortisona; se esses valores permaneceriam inalterados ou se haveria uma queda dos mesmos.

Em vista que em nosso meio é difícil determinar a totalidade dos genótipos, devido à diversidade genética de nossa população, à alta incidência de outras mutações além da delta F 508 e à falta de recursos, o teste de supressão ainda é um método válido para confirmar o diagnóstico da forma tradicional, baseado no teste de suor, que ainda é o método “padrão ouro”. Porém, não podemos afastar a hipótese de que aqueles oito pacientes excluídos tenham fibrose cística, mas, em vista do conhecimento e dos recursos atuais, não é possível diagnosticá-los.

Na América Latina, segundo dados da literatura indexada, apenas um autor (MACRI, 1983) da Argentina descreveu os pacientes com fibrose cística que atingiram a idade adulta. No Brasil ainda não existem dados a respeito.

Algumas críticas poderiam ser feitas à metodologia utilizada neste estudo, que foi retrospectivo e de corte transversal, além do reduzido número de pacientes. Muitos dos dados coletados dos prontuários dos pacientes estavam incompletos e foram colhidos em épocas e idades diferentes. Porém, na medida do possível, tentamos atualizar estes dados ao longo dos últimos anos.

Quanto às medidas antropométricas, utilizamos os gráficos de evolução de estatura de MARQUES et al. (1982) utilizados em Pediatria, visto que não existem, no país, gráficos semelhantes para a população adulta. Apesar do gráfico avaliar até os 20 anos de idade, podemos inferir que a altura da população não muda após esta idade.

O mesmo gráfico não foi possível utilizar em relação ao peso, já que este muda significativamente com o passar dos anos. Para avaliar o peso, de maneira indireta, utilizamos gráficos de percentis para índice de massa corpórea (IMC) que abordam a população desde o nascimento até os 87 anos, referentes à população francesa (ROLLAND-CACHERA et al., 1991). Isto pode ser criticado, visto que a população brasileira deve ter outras medidas, porém, devido à ausência de tais estudos em nossa população, optamos pelos gráficos já existentes de um país latino, mais próximo às nossas características.

Também poderia criticar-se que a função pancreática dos pacientes foi avaliada por métodos indiretos, o que poderia subestimar o número de pacientes com insuficiência pancreática. Devido às dificuldades de realizar uma avaliação direta por meio da dosagem de tripsina na secreção duodenal, optamos pelos exames indiretos que dão uma boa idéia da função pancreática e podem ser realizados em ambulatório. Em muitos estudos da literatura, a função pancreática é avaliada apenas pelo balanço de gordura nas fezes. Nosso estudo incluiu, além do balanço de gordura, o teste do pancreolauril e a ultra-sonografia de abdômen.

Este último exame, não mostrou um grau de especificidade suficiente para avaliar o pâncreas dos pacientes estudados. Isto pode ser atribuído ao fato de que muitos dos exames foram avaliados de maneira retrospectiva, portanto, foram realizados por diferentes profissionais e com diversos critérios de interpretação. Este fator deve ter colaborado também, para o número reduzido de alterações na vesícula biliar observados, muito abaixo do esperado.

Quanto ao estudo do genótipo, pudemos estudar apenas cinco mutações, devido à dificuldade do laboratório de Genética em obter as enzimas (“primers”) para fazer a leitura das mutações. Estas enzimas são extremamente caras e, para cada mutação estudada, é necessário um “primer” diferente, sendo que o laboratório de Genética utiliza-os somente para fins de pesquisa. A maioria dos estudos de fibrose cística no Brasil, publicados em literatura indexada, incluíram, até o momento, apenas a mutação delta

F508, sendo que neste estudo nós pesquisamos outras quatro mutações. Estes resultados fazem parte do trabalho publicado por PARIZOTTO et al. (1997).

O motivo principal da realização deste estudo foi facilitar o reconhecimento clínico, pelos médicos, dos pacientes adultos com fibrose cística em nosso meio. Com base nos resultados apresentados, achamos conveniente incluir a fibrose cística entre os diagnósticos diferenciais em todo paciente adulto jovem, branco ou negro, com infecções pulmonares recorrentes, sem etiologia aparente, com ou sem manifestações gastro-intestinais. Em todos estes casos o teste de suor deveria ser solicitado como rotina.

Nas situações em que o quadro radiológico assemelha-se ao da tuberculose, tão freqüente em nosso meio, e não seja possível isolar o bacilo, deve-se pensar na fibrose cística, mesmo que se inicie o tratamento como teste terapêutico. Insistir num tratamento sem confirmação etiológica, pode atrasar o diagnóstico da fibrose cística, como foi observado em muitos dos pacientes estudados.

O teste de suor está também indicado nos casos de adultos jovens com insuficiência pancreática exócrina, como única manifestação clínica, e com sintomas logo na infância ou mesmo tardiamente. Também nas apresentações mais incharacterísticas da fibrose cística, tais como nos casos em que a única manifestação clínica for a ausência congênita bilateral dos ductos deferentes, a insuficiência hepática ou a pansinusite crônica.

Devido à pouca divulgação da doença entre os colegas clínicos, seria importante promover a sua divulgação no atendimento básico de saúde, através de campanhas que visassem esclarecer os colegas da importância da doença e do subdiagnóstico no país. Desta forma, os clínicos estariam aptos a diagnosticar os pacientes e a encaminhá-los aos centros especializados.

Além disso, o acesso dos pacientes com suspeita de fibrose cística aos centros universitários para realizar o teste de suor, onde normalmente é realizado, deveria ser facilitado e divulgado. Os laboratórios locais geralmente não realizam o teste, visto que é um método caro e que requer treinamento especializado. Lamentavelmente, até hoje não foi desenvolvido um método diagnóstico que pudesse ser aplicado em larga escala.

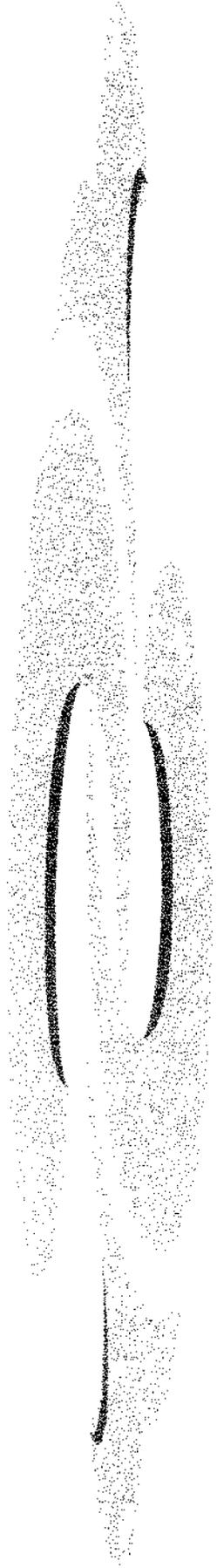
As observações obtidas neste estudo, em que a principal manifestação clínica foi a pneumopatia crônica presente na quase a totalidade dos pacientes, sendo que apenas metade deles apresentou insuficiência pancreática exócrina, podem ser atribuídas às diferentes mutações responsáveis pela doença em nosso meio. Nossa impossibilidade em identificar a maioria das mutações nestes pacientes impediu que pudéssemos correlacionar o genótipo ao quadro clínico. Seria necessário um estudo futuro nesta direção, já que ainda não foram identificadas as principais mutações responsáveis pela fibrose cística no país, nem foram estabelecidas as características clínicas destas mutações.

Devido à escassez de publicações, na literatura indexada, sobre ultrasonografia abdominal em pacientes adultos com fibrose cística, surge de nossas observações a necessidade de fazer um estudo neste sentido.

A fisiopatologia da fibrose cística ainda não está completamente elucidada e, com o advento da TCAR, um passo importante nessa direção foi dado. Ainda são poucas as publicações sobre a utilização deste método em pacientes com fibrose cística e adultos, principalmente. Visto que a TCAR fornece imagens de morfologia pulmonar bem definidas, ela pode auxiliar na detecção das lesões da fibrose cística em seu início, antes que o radiograma de tórax o faça, e com maior sensibilidade que a tomografia computadorizada convencional. Desta forma, auxiliaria na melhor compreensão da doença.

O número menor de mulheres, observado neste estudo, pode ser atribuído à sobrevida menor destas, fato já observado em centros de fibrose cística da Europa e EUA, porém, as publicações mais recentes destes centros mostram que a diferença diminuiu nos últimos anos. Nosso achado é semelhante ao observado há 30 anos atrás naqueles centros. Como o número de pacientes deste estudo é pequeno, é difícil tirar conclusões. Para isso, seria necessário um estudo multicêntrico, que determinasse o número de mulheres com fibrose cística no Brasil e verificasse se a mortalidade entre elas é maior.

Com os avanços dos últimos anos no tratamento e na abordagem clínica dos pacientes com fibrose cística, aliado a um melhor reconhecimento das formas clínicas menos graves e(ou) atípicas, é cada vez maior o número de pacientes que chegam à idade adulta. Visto que é uma doença de alta morbidade e mortalidade, trazendo graves problemas familiares e sociais aos pacientes e à família, é importante que os hospitais de referência possam oferecer um atendimento multidisciplinar completo ao paciente, à família e aos profissionais de saúde da cidade de origem do mesmo, com o intuito de melhorar a qualidade de vida e a sobrevida destes pacientes. Esperamos que este estudo possa dar uma modesta contribuição para atingir este objetivo.



## ***6. CONCLUSÃO***

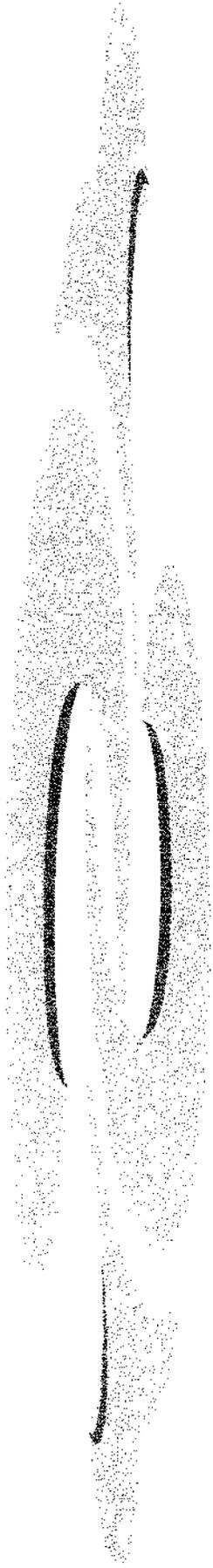
1) O grupo de pacientes jovens e adultos com fibrose cística estudados na UNICAMP eram predominantemente do sexo masculino, de cor branca e menores de 25 anos. Mais da metade dos homens e 50% das mulheres estavam abaixo do percentil 25 de estatura e índice de massa corpórea, do padrão correspondente ao sexo e idade.

2) Os sintomas iniciaram-se na infância em 73% dos casos (até 10 anos), mas houve um intervalo médio de quase 11 anos entre os primeiros sintomas e o diagnóstico. Mais da metade dos casos apresentou-se como doença pulmonar isolada no diagnóstico e quase 40% já tinha recebido tratamento para tuberculose pulmonar.

3) Mais de 98% dos pacientes estudados apresentavam doença pulmonar, 57% insuficiência pancreática exócrina, 14% doença hepática e todos apresentavam sinusite. Seis de oito homens estudados apresentavam azoospermia obstrutiva. O escore de Shwachman foi excelente ou bom em 55% e moderado ou grave em 41% dos casos.

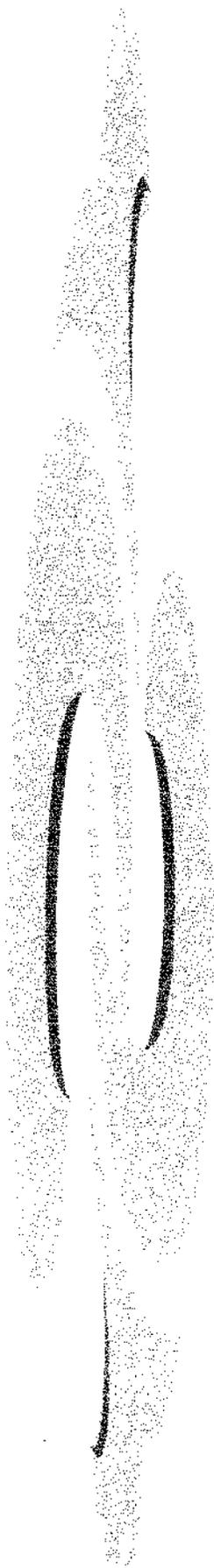
4) Em mais da metade dos cromossomos (26/44) não encontrou-se nenhuma das mutações estudadas, mas em 20 de 22 pacientes foi identificada alguma mutação, predominando a delta F508 presente em 34% dos cromossomos. Houve ainda dois cromossomos com mutação G542X e um com N1303K.

5) Os pacientes com diagnóstico antes dos 15 anos eram significativamente mais jovens, diagnóstico mais precoce, neles houve menor diferença entre início dos sintomas e o diagnóstico; menos antecedentes de tratamento para tuberculose, e apresentavam insuficiência pancreática com doença pulmonar em maior proporção que os pacientes diagnosticados após os 15 anos.



## ***7. SUMMARY***

This is a descriptive and retrospective study of cystic fibrosis patients, older than 15 years, alive or not, with diagnosis confirmed by at least two sweat tests (Na and Cl > 60 mE/l) followed at the Clinical Hospital of UNICAMP. The lung involvement was evaluated by spirometry, chest x rays and sputum cultures. The pancreatic involvement was studied by fat balance in faeces, pancreolauryl test and abdomen ultrasonography. The Schwachman score was applied for clinical classification of the disease severity. A molecular study of the mutations delta F508, G542X, G551D and N1303K was also done. We studied 32 patients with ages between 15 and 60 years old, most of them were men (66%) and whites (94%). More than half the men and 50% of women were below the 25th percentile for height and body mass index, for the corresponding sex and age pattern. There was a mean interval of 11 years between the first symptoms and the diagnosis. More than 90% of the studied patients had pulmonary disease, 57% pancreatic insufficiency, 14% hepatic disease and all of them had sinusitis. The Schwachman score was excellent/ good in 55% and moderate/severe in 41% of cases. In more than half the chromosomes (26/44) no mutations were identified, but in 20 out of 22 patients we identified at least one mutation, mainly delta F508 present in 34% of the chromosomes. There were also two other identified mutations: G542X and N1303K. The patients that had their diagnosis done before they were 15 years were significantly younger, they had earlier diagnosis, shorter interval between the beginning of symptoms and diagnosis, lower proportion with history of previous tuberculosis treatment, and had more cases with pancreatic insufficiency and pulmonary disease at the time of diagnosis than the patients with diagnosis after 15 years.



***8. REFERÊNCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS***

- ADDINGTON, V.W., CUGELL, D.W., ZELCOWITZ, P.S., O'FLYNN, M.E., EMBRY,S.- Cystic fibrosis of the pancreas- A comparison of the pulmonary manifestations in children and young adults. **Chest**, **59**: 306- 311 , 1971.
- AITKEN, M., STANLEY, F.- Cystic fibrosis. **Dis. a Month**, 11- 51, 1993.
- ALTON, E., CURRIE, D., LOGAN- SINCLAIR, R.- Nasal potencial difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis. **Eur. Resp. J**, **3**: 922- 26, 1990.
- ALTON, E.W.- Applied cell biology. In: Hodson, M. & Geddes, D.-**Cystic Fibrosis**-, Chapman & Hill., 1995. p. 41-73.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY- ATS- Snowbird workshop on standarization of spirometry. **Am. Rev. Resp. Dis.**, **119**: 831- 38, 1979.
- ANDERSEN, D.H.- Cystic Fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathological study. **Am. J. Dis. Child.**, **56**: 344- 399, 1938.
- ATLAS, A. B., ORENSTEIN, D. M.- Pancreatitis in young children with cystic fibrosis. **J. Pediatrics**, **120**: 756- 759, 1992.
- AUGARTEN, A.; KEREM, B.S. ; YAHAV, Y.; NOIMAN, S.; RIVLIN, Y.; TAL, A.; BLAU, H.; BEN- TUR, L.; SZEINBERG, A.; KEREM, E.; GAZIT, E.- Mild cystic fibrosis and normal or borderline sweat test in patients with the 3849+ kb C- T mutation. **Lancet**, **342**: 25- 26, 1993.
- BHALLA, M., TURCIOS, N., APONTE, V., JENKINS, M., LEITMAN, B., MC CAULEY, D., NAIDICH, D.- Cystic fibrosis: Scoring system with thin section CT. **Radiology**, **179**: 783- 788, 1991.
- BIEZEN, P.V.; OVERBEEK, S.E.; HILVERING,C.- Cystic Fibrosis in a 70 year old woman. **Thorax**, **47**: 202- 203, 1992.

- BORREGO, S.; CASALS, T.; DAPENA, J.; FERNANDEZ, E.; GIMENEZ, J.; CABEZA, J.C.; SANCHÉZ, J.; ANTIÑOLO, G.- Molecular and clinical analyses of cystic fibrosis in the south of Spain. **Clin. Genet.**, **46**: 287- 290, 1994.
- BRASFIELD, D., HICKS, G., SENG-JAW, S., TILLER, R.- The chest roentgenogram in cystic fibrosis: A new scoring system. **Pediatrics**, **63**: 24-29, 1979.
- BUSCH, R.- The history of Cystic Fibrosis. **Acta Univ. Carol. Med.**, **36**: 13-15, 1990.
- CASALS, T., NUNES, V., PALACIO, A., GIMENEZ, J., GAONA, A., IBAÑEZ, N., MORRAL, N., ESTIVILL, X.- Cystic fibrosis in Spain: high frequency of mutation G542X in the mediterranean coastal area. **Hum. Genet.**, **91** (1):66- 70, 1993.
- CLAIREUX, A.E.- Fibrocystic disease of the pancreas in newborn. **Arch. Dis. Child.**, **31**:22-27, 1956.
- CROSSLEY, J.R.; ELLIOT, R.B.; SMITH, P.A.- Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. **Lancet**, **I**: 472- 474, 1979.
- CROZIER, D.N.- Cystic Fibrosis: a not- so- fatal disease. **Pediat. Clin. North Am.**, **21** (4): 935- 950, 1974.
- 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**:354-9, 1990.
- DAVIDSON, A.- Gastrointestinal and pancreatic disease in cystic fibrosis. In: HODSON, M. & GEDDES, D.- **Cystic Fibrosis.**, Londres. Chapman & Hill, 1995. p259-280.
- DI SANT'AGNESE, P.A., DARLING, R., PERERA, G., SHEA, E. -. Abnormal composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Clinical significance and relationship to the disease. **Pediatrics**, **12**: 549-63, 1953.

- DI SANT'AGNESE, P.A., BLANC, W.A.- A distinctive type of biliary cirrhosis of the liver associated with cystic fibrosis of the pancreas. **Pediatrics**, **188**: 387- 409,1956.
- DI SANT'AGNESE, P., DAVIS, P.- Research in cystic fibrosis. **The New Engl. J. Med.**, **295** (9): 481- 85, 1976.
- DI SANT'AGNESE, P., DAVIS, P.- Cystic Fibrosis in adults: 75 cases and a review of 232 cases in the literature. **Am. J. Med.**, **66**:121-32, 1979.
- DOBSON, R.; JOHNSON, M.A.; HENNIG, R.; BROWN, N.- Sonography of the gallbladder, biliary tree, and pancreas in adults with cystic fibrosis. **J. Can. Assoc. Radiol.**, **39**: 257- 259, 1988.
- DURIE, P.R- Pathophysiology of the pancreas in cystic fibrosis. **Nether. J. Med.**, **41**: 97- 100, 1992.
- EPI- INFO. Versão 5.01b. Public Domain Software for Epidemiology and Disease Surveillance.1991.
- ESTIVILL,X.; CASALS,T.; MORRAL, N.; CHILLON, M.; BOSCH, A.; NUNES, V.; GASPARINI, P.; SAVOIA, A.; PIGNATTI,P.F.; NOVELLI, G.; DALLAPICOLA, B.; FERNANDEZ,E.; BENITEZ, J.; WILLIAMSON,R.. Delta F 508 gene deletion in Southern Europe. **Lancet**, **II**: 1404, 1989.
- EUROPEAN WORKING GROUP ON CYSTIC FIBROSIS GENETICS.- Gradient of distribution in Europe of the major cystic fibrosis mutations and of its associated haplotype. **Hum. Genet.**, **85**: 436, 1990.
- FANCONI, G., UEHLINGER, E., KNAUER, C.- Das coeliakiesyndrom bei Angeborener zystischer pancreas fibromatose und bronkiektasien. **Wien. Med. Wochenschr.**, **86**: 753-755, 1936.

- FARBER, S.- Some organic digestive disturbances in early life. **J. Mich. State Med. Soc.**, **44**: 587 -594, 1945.
- FRIEDMAN, P.; HARWOOD, I.; ELLENBOGEN, P.- Pulmonary cystic fibrosis in the adult: early and late radiologic findings with pathologic correlation. **AJR**, **316**: 1131-1144, 1981.
- 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 years. **Thorax**, **50**: 1301- 304, 1995a.
- GAN, K., VEEZE, H., VAN DEN OUWELAND, A., HALLEY, D., SCHEFFER, H., VAN DER HOUT, A et cols. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. **N. Engl. J. Med.**, **333**: 95-99, 1995b.
- GASKIN, K., GURWITZ, D., COREY, M. Improved pulmonary function in patients with cystic fibrosis without pancreatic insufficiency. In: Sturgess JM, ed. Perspectives in cystic fibrosis. Toronto: Canadian Cystic Fibrosis Foundation, 226- 30, 1980.
- GERVAIS, R., DUMUR, V., RIGOT, JM, LAFITTE, J., ROUSSEL, P, CLAUSTERES, M., DEMAILLE, J.- High frequency of the R117H mutation in patients with congenital absence of the vas deferens. **N. Engl. J. Med.**, **328**: 446, 1993.
- 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**: 545-549, 1959.
- GOODCHILD, M.C., WATSON, E.- Diagnostic methods and screening. In: HODSON, M. & GEDDES, D.- **Cystic Fibrosis**. London. Chapman & Hill Medical. 1995. p. 179-211
- HANSELL, D, STRICKLAND, B.- High resolution computed tomography in pulmonary cystic fibrosis. **The British J. of Radiology**, **62**: 1- 5, 1989.

- HAMOSH, A, CUTTING, G.- Genotype/ phenotype relationships in cystic fibrosis. In: DODGE, J.A., BROCK, D.J.H., WIDDICOMBE, J.H.- **Cystic fibrosis- Current Topics.**, Great Britain. John Wiley & Sons. 1993. p 69-89.
- HAYNES, R; MURAD, F.-Hormônio corticotrópico supra-renal; esteróides do córtex supra-renal e seus derivados análogos sintéticos. In: GOODMAN, GILMAN.- **As bases farmacológicas da terapêutica.** Rio de Janeiro. Koogan. 1981. p1283-1309.
- HEPTNER, G, DONSCHKE, S, DONSCHKE, W.- Exocrine pancreatic function after gastrectomy. Specificity of indirect tests. **Gastroenterology**, **97**: 147- 53, 1989.
- HIGHSMITH, E., BURCH, L., ZHOU, Z., OLSEN, J, BOAT, T, SPOCK, A, GORVOY, J. et al.- A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. **N. Engl. J. Med.**, **331**: 974- 980, 1994.
- HODSON, M., BELDON.- Sweat tests to diagnose Cystic Fibrosis in adults. **British Med. J.**, **286**:1381-1383, 1983.
- HOLSCLAW, D.S, SCHWACHMAN, H.- Genital function in Cystic Fibrosis. In: D. Lawson, ed. Proceedings of the 5th International Cystic Fibrosis Conference. London, 1969.p 308-319.
- HOOTMAN, S, ONDARZA, J. - Overview of pancreatic duct physiology and pathophysiology. **Digestion**, **54**: 323- 330, 1993.
- 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.
- HUNT, B., GEDDES, D.M. - Newly diagnosed cystic fibrosis in middle and later life. **Thorax**, **40**: 23-26, 1985.

- 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.
- KARLISH, A.J., TARNOKY, A.L.- Mucoviscidosis and chronic lung disease in adults. **Lancet**, 810- 817, 1963.
- KEREM, B.S., ROMMENS, M., BUCHANAN, J., MARKIEWICZ, D., COX, T., CHAKRAVARTI, A., BUCHWALD, M., TSUI, L.C.- Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. **Science**, **245**: 1073- 1080, 1989.
- KEREM, E, COREY, M, KEREM, B-S, ROMMENS, J, MARKIEWICZ, D, LEVISON, H, TSUI, L.C., DURIE, P.- The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis- analysis of the most common mutation (delta F508). **N. Engl. J. Med.**, **323**: 1517- 1522, 1990.
- KNOWLES, M., GATZY, J. BOUCHER, R.- Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med.**, **305**: 1489- 1495, 1981.
- KOPELMAN, H., DURIE, P., GASKIN, K, ZVI WEIZMAN, C.B, FORSTNER, G. - Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration in cystic fibrosis. -**N. Engl. J. Med.**, **312** (6): 329- 334, 1985.
- KRISTIDIS, E., BOZON, D., COREY, M., MARKIEWIEWICZ, D., ROMMENS, J., TSUI, L-C, DURIE, P.. - Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. **Am. J. Hum. Genet.**, **50**: 1178-84, 1992.
- LOBECK, C., HUEBNER, D.- Effect of age, sex and cystic fibrosis on the sodium and potassium content of human sweat. **Pediatrics**; August 172-179, 1962.
- LYNCH, D., BRASCH, R., HARDY, K., WEBB, R.-Pediatric pulmonary disease: assessment with high- resolution ultrafast CT. **Radiology**, **176**: 243- 248, 1990.

- MACRI, C.N.- Enfermedad fibroquística del páncreas: su evolución en 34 pacientes mayores de 17 años de edad. **Rev. Hosp. Niños Bs. As.**, 25 (107): 242- 50, 1983.
- MARQUES, R.M.; MARCONDES, E.; BERQUIÓ; PRANDI, R., YUNES, J. Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros. Altura e peso. São Paulo. Ed Brasileira de Ciências,1982.
- MARTINS CAMPOS, J.V., KOTZE, L.M.S., DAMACENO, N., CARVALHO, C.R.- Fibrose cística- Mucoviscidose. Cadernos de Pós Graduação-IBEPEGE. **Arquivos de Gastroenterologia**, 33: 3-47, 1996.
- MARTINS, C.B., RIBEIRO, F., COSTA, F.F.- Frequency of the cystic fibrosis deltaF508 mutation in a population from São Paulo state, Brazil. **Brazilian J. Med. Biol. Res.**, 26: 1037- 40, 1993.
- MEARNS, M. In: Cystic Fibrosis- Current topics. Ed. Dodge, Brock & Widdicombe. Grã Bretanha, 1993 .,p 217-250. .
- MIRANDA, A., LLERENA, J., DALLALANA,L.; MOURA-NETO, R; SUFFYS, P; DEGRAVE, W.- Use of PCR for the determination of the frequency of the deltaF508 mutation in Brazilian Cystic Fibrosis patients. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 88(2): 309-312, 1993.
- MITCHELL- HEGG, P.; MEARNS, M; BATTEN, J.C.- Cystic Fibrosis in adolescents and adults. **Quater. J. Med.**, New Series, XLV. 179: 479-504, 1976.
- ORENSTEIN, D.M., BOAT, T.F., STERN, R.C., TUCKER, A.S., CHARNOCK, E.L., MATTHEWS, L.W., DOERSHUK, C.F- The effect of early diagnosis and treatment on the progression of the pulmonary disease in cystic fibrosis. **Am. J. Dis Child.**, 131: 973, 1977.
- OSBORNE,L., KNIGHT, R., SANTIS, G., HODSON, M. A mutation in the second nucleotide binding fold of the cystic fibrosis gene. **Am. J. Hum. Genet.**, 48: 608-612, 1991.

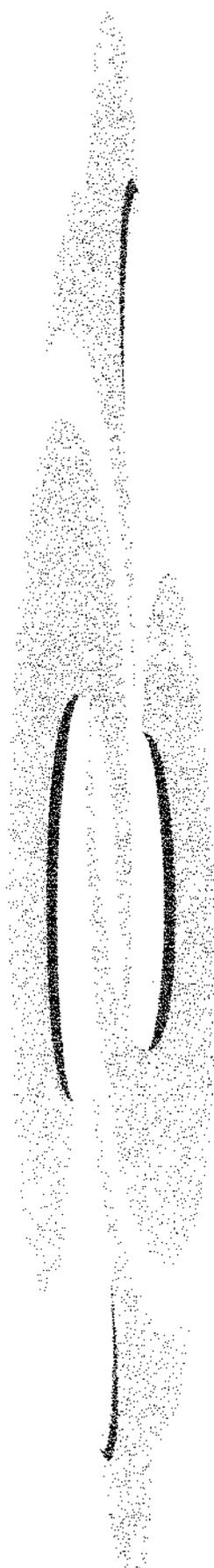
- PALMER, J., DILLON- BAKER, C., TECKLIN, J.- Pregnancy in patients with cystic fibrosis. **An. Int. Med.**, **99**: 596- 600, 1983.
- PARIZOTTO, E.A., BERTUZZO, C., RIBEIRO, A.F.- Molecular characterisation of cystic fibrosis patients in the state of São Paulo (Brazil). **J. Med. Genet.**, **34** (10): 877, 1997. [Letter]
- PARK, W., GRAND, R.J.- Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. **Gastroenterology**, **81**: 1143-1161, 1981.
- PENKETH, A., WISE, A., MEARNS, M.B., HODSON, M.E., BATTEN, J.C.- Cystic fibrosis in adolescents and adults. **Thorax**, **42**: 526- 532, 1987.
- PETERSON, E.M.- Consideration of cystic fibrosis in adults, with a study of sweat electrolyte values. **JAMA**, **171**: 87-89 , 1959.
- POLGAR, G., DENTON, R.. Cystic fibrosis in adults. **Am. Rev. Resp. Dis.**, **85** (3): 319-27, 1962.
- QUINTON, P.M., BIJMAN, J.- Higher bioelectric potentials due to decreased Cl absorption in the sweat glands of patients with cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med.**, **308**: 1185-1189, 1983.
- RASKIN, S., PHILLIPS III, KRISHNAMANI, M.R.S, VNENCAK-JONES,R.A., PARKER, R.A., ROZOV,T., CARDIERI, J.M., MAROSTICA, P., ABREU, F., GIUGLIANI, R., REIS, F, ROSARIO, N.A., LUDWIG, N., PILOTTO, R.F.. DNA Analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie Cards.**Am. J. Med. Genet.**, **46**:665-669, 1993.
- REGISTRO LATINOAMERICANO DE FIBROSIS QUÍSTICA- Informe del cuarto año. Buenos Aires, 1993. 21p.

- RIORDAN, J.R., ROMMENS, J.M., KEREM.- Identification of the Cystic Fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. **Science**, **245**: 1066- 1073, 1989.
- ROLLAND-CACHERA, M.F.; COLE, T.J.; SEMPÉ, M.; TICHET, J.; ROSSIGNOL, C.; CHARRAUD, A.- Body mass index variations- centiles from birth to 87 years. **Eur. J. Clin. Nutr.**, **45**: 13-21, 1991.
- ROMMENS, J.M., IANUZZI, M.C., KEREM, B.- Identification of Cystic Fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. **Science**, **245**: 1059- 1065, 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.
- ROSARIO, d.F., PUTMAN, P., ORENSTEIN, D.M.- Chronic pancreatitis in a patient with cystic fibrosis and clinical pancreatic insufficiency. **J. Pediatr.**, **126** (6): 951-952, 1995.
- SALZANO, F.M., FREIRE-MAIA, N. Populações brasileiras: aspectos demográficos, genéticos e antropológicos. São Paulo; Brasil: Companhia Editora Nacional, 1967. p1-44.
- SANDERS, J.S., PROYER, T.D., WEDEL, M.K.- Prolonged survival in an adult with cystic fibrosis. **Chest**, **77**: 226, 1980.
- SANTIS, G.- Basic Molecular Genetics. In: HODSON, M. & GEDDES, D. **Cystic Fibrosis**. Chapman & Hall Medical. 1995. p 15- 39
- SANTIS, G., HODSON, M., STRICKLAND, B.- High resolution computed tomography in adult cystic fibrosis with mild lung disease. **Clin. Radiol.**, **44**: 20 - 22, 1991.

- SANTIS, G., OSBORNE, L., KNIGHT, R.A., HODSON M.- Independent genetic determinants of pancreatic and pulmonary status in cystic fibrosis. **Lancet**, **336**: 1081-1084, 1990.
- SCHALES, O., SCHALES, S.S.- A simple and accurate method for the determination of chloride in biological fluids. **J. Biol. Chem.**, **140**: 879- 81, 1941.
- SCHWACHMAN, H., DOOLEY, R.R., GUILMETTE, F.- Cystic fibrosis of the pancreas with varying degrees of pancreatic insufficiency. **Am. J. Dis. Child.**, **92**:347-368, 1956.
- SCHWACHMAN, H., KOWALSKI, M., KHAW, K.- Cystic fibrosis: a new outlook. 70 patients above 25 years of age. **Medicine**, **56** (2): 129- 49, 1977.
- SCHWACHMAN, H., KULCZYCKI, L.L.- Long term study of 105 patients with Cystic Fibrosis: studies made over a 5 to 14 year period. **Am. J. Dis. Child.**, **96**:6-15, 1958.
- SCHWACHMAN, H., LEBENTHAL, E., KHAW, K.- Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. **Pediatrics**, **55**: 86- 94, 1975.
- SCHWACHMAN, H., KULCZYCKI, L., KHAW, K.- Studies in cystic fibrosis. A report on 65 patients over 17 years of age. **Pediatrics**, **36** (5): 689- 99, 1965.
- SCHWACHMAN, H.- The sweat test. **Pediatrics**, **30** (2): 167-171, 1962.
- SEVÁ-PEREIRA, A., MAGALHÃES, A.F. - Descrição de uma família com 4 pacientes com fibrose cística do pâncreas diagnosticados na vida adulta, devido ao encontro de pancreatite crônica calcificada não alcóolica em 2 deles. XXIX CONGRESSO BRASILEIRO DE GASTROENTEROLOGIA. Belo Horizonte, 26 a 30 de agosto de 1984. Tema livre, 232.

- SHOSHANI, T.; AUGARTEN, A.; GAZIT, E.; BASHAN, N.; YAHAV, Y.; RIVLIN, Y.; TAL, A.; SERET, H.; YAAR, L.; KEREM, E.; KEREM, B.S.- Association of a nonsense mutation (W 1282 X), the most common mutation in the Ashkenazi Jewish cystic fibrosis patients in Israel, with presentation of severe disease. **Am. J. Hum. Genet.**, **50**: 222- 228, 1992.
- STEPHAN, V.; BUSCH, E.W.; KOLLBERG, H.; HELLSING, K.- Cystic fibrosis detection by means of a test strip. **Pediatrics**, **55**: 35-38, 1975.
- STERN, R.C., BOAT, T., DOERSHUK, M.D., TUCKER, A.S., PRIMIANO, F. P., MATTHEWS, LR.- Course of Cystic Fibrosis in 95 patients. **J. Pediatr.**, **89**(3): 406-11, 1976.
- STERN, R., BOAT, T.- Cystic Fibrosis diagnosed after age 13. **Ann. Int. Med.**, **87**: 188-91, 1977.
- STERN, R., BOAT T., DOERSHUK.- Obstructive azoospermia as a diagnostic criterion for the Cystic Fibrosis syndrome. **Lancet**, **19**: 1401-1403, 1982.
- STERN, R.C., STEVENS, D.P., BOAT, T.F.- Symptomatic hepatic disease in cystic fibrosis: Incidence, course, and outcome of portal systemic shunting. **Gastroenterology**, **70**:645, 1976.
- SUPER, M.-Milestones in cystic fibrosis. **Brit. Med. Bull.**, **48** (4):717-737, 1992.
- TACCONE, A.; ROMANO, L.; MARZOLI, A.; GIROSI, D.; DELL'ACQUA, A.; ROMANO, C.- High resolution tomography in cystic fibrosis. **Eur. J. Rad.**, **15**: 125-129, 1992.
- TAUSSING, L., LOBECK, L., DI SANT'AGNESE, P.- Fertility in males with cystic fibrosis. **N. Engl. Med.**, **287**: 586- 93, 1972.
- TIZZANO, E., BUCHWALD, M.- Cystic Fibrosis: Beyond the gene to therapy. **J. Pediatr.**, **120** (3): 337- 349, 1992.

- TOMASHEFSKI, J.F., CHRISTORIFIDIS, A.J., ABDULLAH, A.K.- Cystic fibrosis in young adults. An overlooked diagnosis, with emphasis on pulmonary function and radiological patterns. **Chest**, **57**: 28-36, 1970.
- TSUI, L. C., BUCHWALD, D., BARKER, J., BRAMAN, R.G., KNOWLTON, J., SCHUMM, H., EIBER, J., MOLRH, D., KENNEDY, N., PLAUSIC, M., ZSIGA, D., MARKIEWICZ, G., AKOTS, V, BROWN, C, HELMS, T., GRAVIUS, C., PARKER, K., REDIKER, DONIS- KELLER.- Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. **Science**, **230**: 1054- 57, 1985.
- TSUI, L. C. - The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **151**: S47- S53, 1995.
- VAN DE KAMER, V.J., BOKKEL, H., WEYERS.- A. Rapid method for the determination of fat in feces. **J. Biol. Chem.**, **177**: 347- 55, 1949.
- WELSH, M., TSUI, L.C., BOAT, T., BEAUDET, A.- Cystic Fibrosis. In: SCRIVER, C.R.P., DEAUDET, A.L., SLY, W.I.S., VALLE, D. **Metabolic and molecular basis of inherited disease**. New York: Mac Graw Hill. 1995.p 3799-3876.
- WESTABY, D.- Liver and biliary disease in cystic fibrosis. In: HODSON, M.& GEDDES, D. **Cystic Fibrosis**. London. Chapman Hall & Medical. 1995.p 281- 293
- 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.



## ***9. ANEXOS***

## ANEXO 1

Tabela 26: Médias dos valores do Na e Cl no suor de 28 pacientes com fibrose cística.

Teste de suor	média	DP	n
Na (mEq/l)	83,91	14,75	27*
Cl (mEq/l)	117,26	37,10	28

\* Falta informação de 1 paciente.

## ANEXO 2

Tabela 27: Valores de função pulmonar de 23 pacientes jovens e adultos com fibrose cística com comprometimento pulmonar.

	média	DP
VEF1(litros)	1,61	0,89
(%)	50,07	24,91
CVF(litros)	2,28	1,05
(%)	58,19	22,92
VEF1/CVF x100	70,30	14,59

VEF1- volume expiratório forçado no 1<sup>o</sup> segundo.

CVF- capacidade vital forçada

### ANEXO 3

**Tabela 28: Características laboratoriais de função pancreática dos pacientes com fibrose cística com insuficiência pancreática exócrina.**

	média	DP	n
Peso fecal (g/d)	186,31	104,02	17
Gordura fecal (g)	12,56	12,39	16

Obs- O exame foi colhido sem uso de enzimas pancreáticas.

### ANEXO 4

**Tabela 29: Índice radiológico de Brasfield de 17 pacientes jovens e adultos com fibrose cística.**

Índice de Brasfield	n	%
25- 20	6	35
19- 15	6	35
14- 10	3	18
9- 5	2	12
< 5	0	0
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

## ANEXO 5

**Tabela 30: Porcentagem dos pacientes com fibrose cística com comprometimento pulmonar que apresentavam manifestações clínicas selecionadas.**

<b>Manifestações clínicas</b>	<b>n =29</b>	<b>%</b>
Tosse	29	100
Hemoptise*	17	61
Dispneia	20	69
Baqueteamento digital	16	55
Cianose	11	38
<i>Cor pulmonale*</i>	8	29
Pneumotórax	2	7

\* Faltou informação de 1 paciente.

## ANEXO 6

**Tabela 31: Porcentagens dos pacientes com fibrose cística com insuficiência pancreática que apresentavam manifestações clínicas selecionadas.**

<b>Manifestações clínicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Diarréia	13/16	81
Dor abdominal	8/15	53
Prolapso retal	2/17	12

ANEXO 7

Tabela 32: Distribuição de manifestações clínicas respiratórias selecionadas dos pacientes com fibrose cística que apresentam doença pulmonar, segundo a idade ao diagnóstico.

Manifestações clínicas	Grupo I	Grupo II	p*
Tosse	14/14	15/15	1,00
Cianose	6/13	5/15	0,49
Dispneia	9/13	10/14	0,61
Hemoptise	7/12	10/14	0,38
Baquetea/o digital	10 /13	8/15	0,18
Sinusite	14/14	11/11	1,00
Tórax em tonel	7/10	6/14	0,18
Ruidos adventicios	12/13	10/15	0,11
Pneumotorax	2/13	0/14	0,11
Cor pulmonale	5/12	4/12	0,79

\* Teste exato de Fisher.

## ANEXO 8

**Tabela 33: Comparação das provas de função pulmonar de 23 pacientes com fibrose cística com comprometimento pulmonar, de acordo com a idade ao diagnóstico.**

	Grupo I(n=12)	Grupo II(n=11)	p
<b>VEF1</b>			
(l) média	1,36	2,04	0,06
DP	0,89	0,88	
<b>(%) média</b>			
	45,80	62,69	0,14
DP	22,87	31,77	
<b>CVF</b>			
(l) média	2,00	2,80	0,07
DP	1,20	0,93	
<b>(%) média</b>			
	57,84	68,00	0,61
DP	25,59	29,59	
<b>VEF1/CVF</b>			
média	68,08	72,84	0,58
DP	12,77	15,22	

VEF1- volume forçado expirado no 1º segundo.

CVF- capacidade vital forçada.

VEF1/CVF- índice de Tiffenau.

## ANEXO 9

**Tabela 34: Distribuição dos pacientes com fibrose cística com comprometimento pulmonar, de acordo com as bactérias encontradas na cultura de escarro, segundo a idade ao diagnóstico.**

Bactérias	Grupo I (n=14)	Grupo II (n= 13)	p *
<i>P. aeruginosa</i>	12	7	0,08
Cepa mucosa	5	2	0,26
<i>Staphilococcus aureus</i>	13	9	0,13
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	3	0,29
<i>Klebsiella sp</i>	3	2	0,57

\* Teste exato de Fisher