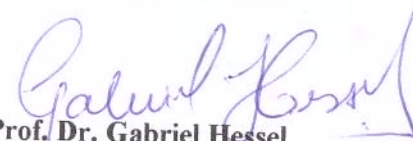


ROBERTO MASSAO YAMADA

**ULTRA-SONOGRAFIA DO FÍGADO E DAS
VIAS BILIARES EM PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA**

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

Campinas, 11 de Setembro de 2000.


Prof. Dr. Gabriel Hessel
Orientador

CAMPINAS – UNICAMP – 2000

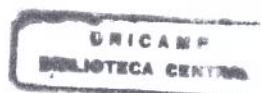
ROBERTO MASSAO YAMADA

**ULTRA-SONOGRAFIA DO FÍGADO E DAS
VIAS BILIARES EM PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do
título de Mestre em Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Hessel

Campinas, UNICAMP, 2000.



**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

UNIDADE BC
L.º CHAMADA: Y14u
Y14u
Ex. 43164
TOMBO BC/ 43164
PROC. 16-278/00
C ☐ D ☒
PREC. R\$ 11,00
DATA 07/12/00
N.º CPD

CM-00153257-8

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

Y14u

Yamada, Roberto Massao

Ultra-sonografia do fígado e das vias biliares em pacientes com
fibrose cística / Roberto Massao Yamada. Campinas, SP : [s.n.],
2000.

Orientador : Gabriel Hessel

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Ultra-sonografia. 2. Fígado. 3. Fibrose cística. I. Gabriel
Hessel. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.



Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof. Dr. Gabriel Hessel

Membros:

1. Prof. Dr. Gabriel Hessel

2. Prof. Dr. Edgard Ferro Collares

3. Prof^a. Dra. Livia Carvalho Galvão

Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 11/09/2000

Aos meus pais, Asao e Yukiko

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Gabriel Hessel, orientador desse trabalho, que acompanhou em todas as fases, com idéias e sugestões sempre enriquecedoras de sua experiência como professor e pesquisador dedicado e amigo, que pude então concluir esse trabalho. Meu muito obrigado.

Ao Prof. Dr. Edgard Ferro Collares, que acompanhou desde o início este trabalho, pelas orientações, sugestões e revisão sempre seguras de sua experiência.

Às amigas, médicas Dras. Silvia Regina Cardoso, Margarida Maria de Castro Antunes, Adriana de Tommaso, Dr. Paulo Henrique Tardelli e demais companheiros na Gastropediatria, pelo incentivo e auxílio direto ou indireto na conclusão deste trabalho.

Às colegas Dra. Cecília Amélia Fazzio Escanhoela e Luciana Meirelles, do Depto. de Anatomia Patológica, pela realização do estudo anátomo-patológico.

Às estatísticas Andréa Ferreira e Cleide Aparecida Moreira Silva, pela orientação na análise estatística dos dados do trabalho.

À sra. Célia Regina Sttr Linhares, secretária da Sociedade de Assistência à Fibrose Cística, pela cooperação no fornecimento dos dados dos pacientes.

Aos amigos Carlos Gonzaga de Almeida e Ariovaldo de Almeida, pelo grande auxílio na execução técnica e gráfica.

Ao Gastrocentro (UNICAMP) local onde essa pesquisa foi realizada.

À Simone Cristina Ferreira, secretária da subcomissão de Pós-graduação em Pediatria, pela orientação aos aspectos administrativos.

À Maria Lúcia Gnatos João Lima, pela revisão do texto.

À CAPES pelo auxílio financeiro a essa pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIACÕES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO	1
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS	18
2.1. Casuística- Pacientes	18
2.2. Métodos	19
2.2.1. Pacientes com FC	20
2.2.1.1. Ultra-sonografia	21
2.2.1.2. Exames bioquímicos	25
2.2.1.3. Biópsia hepática	25
2.2.2. Pacientes controles	26
2.2.3. Análise estatística	28
3. RESULTADOS	30
3.1. Descrição dos pacientes	31
3.2. Achados ultra-sonográficos:	34
3.2.1. Fígado-dimensão e características morfológicas	33
3.2.2. Relação das enzimas hepáticas com as alterações ultra-sonograficas do parênquima	36
3.2.3. Relação entre alteração ultra-sonográficas, das enzimas hepáticas e histológicas em 4 pacientes com FC	38
3.2.4. Vesícula biliar-dimensão e características	43
3.2.5. Vesícula biliar-estudo da contratilidade	48
4. DISCUSSÃO	56
5. CONCLUSES	71
6. SUMMARY	73
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
8. APÊNDICE	92

LISTA DAS ABREVIACÕES

A	Área
ALT	Alanina amino transferase
AP	Ântero-posterior
AST	Aspartato amino transferase
CCK	Colecistocinina
cm	Centímetro
DPC	Desnutrição proteíco-calórica
FALC	Fosfatase alcalina
FC	Fibrose cística
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
Fem	Feminino
g	Gramma
GGT	Gama-glutamil transferase
HE	Hematoxilina- eosina
IC	Índice de contratilidade
kg	Kilograma

LISTA DAS TABELAS

Tabela 1- Idade e sexo de pacientes com fibrose cística (FC) e controles 93

Tabela 2- Classificação dos pacientes com FC em subgrupos de acordo com a presença de esteatorréia (A1) e (A2) sem esteatorréia, e o valor da excreção de gordura em gramas de ácidos graxos/dia. 32

Tabela 3- Estado nutricional dos pacientes com FC, classificados em eutróficos ou desnutridos (DPC), o peso e o subgrupo: (A1) presença de esteatorréia, (A2) sem esteatorréia. 94

Tabela 4- Tabela de dupla entrada da variável **parênquima** nos grupos controle e fibrose cística (FC). 95

Tabela 5- Tabela de dupla entrada da variável **borda** nos grupos controle e fibrose cística (FC). 95

Tabela 6- Tabela de dupla entrada da variável **superfície** nos grupos controle e fibrose cística (FC). 95

Tabela 7- Características ultra-sonográfica do fígado: dimensão (em mm), borda, superfície e parênquima nos pacientes com fibrose cística. 96

Tabela 8- Características ultra-sonográfica do fígado; dimensão (em mm), borda, superfície e parênquima nos controles. 97

Tabela 9- Estatística descritiva da variável **tamanho** do fígado nos grupos controle e doente. 35

Tabela 19- Índice de contratilidade (IC) em % da vesícula biliar, após 60 minutos da alimentação, em todas as medidas, no grupo de fibrose cística. 100

Tabela 20- Índice de contratilidade (IC) em % da vesícula biliar, após 60 minutos da alimentação, em todas as medidas, no grupo controle. 101

Tabela 21- Estatísticas descritivas da variável índice de contratilidade (IC) em relação a dimensão longitudinal (L), ântero-posterior (AP) e área (A), em 30 minutos nos grupos controle e fibrose cística (FC). 52

Tabela 22- Estatísticas descritivas da variável índice de contratilidade (IC) em relação a dimensão longitudinal (L), ântero-posterior (AP) e área (A), em 60 minutos nos grupos controle e fibrose cística (FC). 52

Tabela-23- Estatística descritiva da variável Índice de contratilidade (IC) em relação a área (A) em 60 minutos nos subgrupos com esteatorréia (A1) e sem esteatorréia (A2) em pacientes do grupo com fibrose cística. 55

Tabela 24- Classificação dos pacientes com FC em subgrupos de acordo com a presença de esteatorréia (A1) e (A2) sem esteatorréia e o IC em todas as medidas nos tempos de 30 e 60 minutos. 102

LISTA DAS FIGURAS

Figura 1 – Ultra-sonografia da vesícula biliar (VB) em jejum, evidenciando a medida ântero-posterior. 23

Figura 2 - Ultra-sonografia da vesícula biliar (VB) em jejum, evidenciando a medida longitudinal. 23

Figura 3 - Ultra-sonografia da vesícula biliar (VB) em jejum, evidenciando a medida da área. 24

Figura 4 – Ultra-sonografia da vesícula biliar após 30 minutos da ingestão de alimentos, evidenciando a área. 24

Figura 5 - Dimensão do fígado, medida na linha axilar anterior em mm, nos grupos de pacientes controles e fibrose cística, pareado por idade. 35

Figura 6 – Amostras de tecidos hepático, coloração em tricrômio de Masson. A - Aumento de 400X. Intensa fibrose com nodulação (cirrose). B –, Aumento de 200X. Esteatose difusa. 40

Figura 7 – Amostra de tecido hepático, coloração em tricrômio de Masson. A- Aumento de 100X, área de fibrose periportal. B- Mesma lâmina anterior em coloração com hematoxilina- eosina (HE), aumento de 200X, fibrose periportal. 41

Figura 8 - Área da vesícula biliar (VB), por ordem de tamanho, em jejum, nos pacientes controles e fibrose cística (FC). Observa-se que a dimensão é maior no grupo controle. 45

Figura 9 - Dimensão da vesícula biliar em relação a área, pareado por idade em ordem cronológica. 47

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi estudar por ultra-sonografia as alterações hepáticas e das vias biliares em pacientes com fibrose cística (FC). Foram estudados 38 pacientes com FC (grupo A) na faixa etária de 01 a 18 anos e seus respectivos controles (grupo B). Os pacientes do grupo A foram pesados e classificados em eutróficos e desnutridos de acordo com o critério de Gomez. A função pancreática foi determinada pelo método de VAN-DE KAMER e os pacientes classificados no subgrupo A1 (com esteatorréia) e subgrupo A2 (sem esteatorréia). A ultra-sonografia foi realizada estando os pacientes em jejum e decúbito dorsal. A hepatometria foi efetuada em sentido longitudinal na linha axilar anterior. Obteve-se, também, as características de superfície, borda, ecogenicidade e textura hepática. Os pacientes com alteração do parênquima foram submetidos à biópsia hepática percutânea. Para a vesícula biliar (VB) foram obtidas as seguintes medidas: 1. Maior dimensão longitudinal, 2. Maior dimensão ântero-posterior e 3. Área. Essas medidas foram obtidas em jejum, 30 e 60 minutos após a ingestão de alimento e a partir dos resultados foi calculado o índice de contração. No grupo A, os pacientes receberam a quantidade habitual de enzimas pancreáticas. Além da obtenção das medidas, observou-se também a presença ou ausência de barro biliar e litíase biliar. Para comparar as variáveis categóricas foi utilizado o teste de McNemar corrigido pelo qui-quadrado e para comparar o índice de contração da vesícula biliar entre os subgrupos A1 e A2 foi empregado o teste U de Mann-Whitney. Nesses testes, a diferença foi considerada significativa se $p < 0,05$. Em relação ao estado nutricional, observou-se que 18 pacientes (47,4%) foram considerados desnutridos. A presença de esteatorréia foi identificada em 22 pacientes (57,9%). Na ultra-sonografia hepática não se observou diferença entre os grupos, em relação às características de parênquima, borda e superfície. Contudo, houve diferença na dimensão do

1 ~ INTRODUÇÃO

A mucoviscidose ou fibrose cística (FC) foi descrita, pela primeira vez, por FALCONI, em 1928, Apud BELLI & SUTTER (1993), como síndrome celíaca e em 1936 os primeiros casos de FC foram diagnosticados como uma doença distinta da doença celíaca. Posteriormente, em 1938, DOROTHY ANDERSEN, Apud SOKOL & DURIE (1999), fez uma descrição precisa da doença em um minucioso estudo clínico e em material de necrópsia. Desde então, os conhecimentos a respeito da FC evoluíram, primeiramente, em bases empíricas e, atualmente, os aspectos genéticos e etiopatogênicos são melhor compreendidos. Esse progresso tem aumentado a expectativa de vida, que no final dos anos 50 girava em torno de 6 meses para chegar aos 30 anos nos dias atuais (PARK & GRAND, 1981; SILVERMAN & ROY, 1983; O'CONNOR et al., 1996; SOKOL & DURIE, 1999). Essa expectativa de vida não é a mesma em todos os centros, pois o resultado depende de um manejo adequado e precoce dos problemas apresentados por esses pacientes (DURIE, 1992; BELLI & SUTER, 1993).

A FC é uma exocrinopatia generalizada e hereditária, sendo a mais comum das doenças autossômicas recessivas letais na população caucasiana, acometendo 1 recém-nascido para cada 1.800 a 2.000 nascidos vivos, indicando uma frequência do gene de 5% nesta população (BELLI & SUTER, 1993; LEWIS, 1995). É uma desordem de caráter genético mendeliano como demonstrado pela análise genealógica, em 1947, por ANDERSEN & HODGES, Apud SANTIS (1995). Assim, pelo fato de ser uma doença recessiva, a FC somente se apresenta em homozigotos e estima-se que a

freqüência de portadores do gene da FC é em torno de 1 em 25 para muitas populações caucasianas.

Estudos baseados na triagem neonatal empregando os níveis de tripsina no sangue mostram incidência da FC entre 1: 1.800 e 1: 6.900 (KING et al., 1979). Esses valores podem estar subestimados em consequência da ocorrência de falsos negativos (RYLEY, GOODCHILD, DODGE, 1992). Embora inicialmente descrita como patrimônio exclusivo de caucasianos, atualmente tem também sido diagnosticada, em menor proporção, em outras populações, como afro-americanos, em que a incidência é de 1/17.000, enquanto em negros africanos e mongóis, a doença é praticamente desconhecida (SILVERMAN & ROY, 1983). Os dados sobre os povos orientais também são muito escassos, mas revelam uma incidência de 1/90.000 na população oriental do Havaí, de 1/10.000 na comunidade oriental da Grã-Bretanha e pouquíssimos casos descritos no Japão (LEWIS, 1995). No Brasil, os estudos realizados por RASKIN (1993) em cinco estados do sul e sudeste estimam uma incidência de 1/10.000 em recém-nascidos caucasóides.

O modo de transmissão autossômico recessivo sugere que a FC é o resultado de um defeito de um único gene (SANTIS, 1995). O gene da FC foi somente clonado em 1989, localiza-se no braço longo do cromossoma 7 e contém 27 “exons” (região que codifica a produção de uma proteína). Demonstrou-se também, que esse gene codifica a produção de uma proteína de transporte de membrana, denominada CFTR (regulador de condutância

transmembrana da fibrose cística), que representa as funções de transporte na membrana (MURPHY & ROSENSTEIN, 1995).

Pelo grande tamanho do gene, a FC pode apresentar uma ampla variabilidade de mutações do DNA. A mais freqüente mutação genética ($\Delta F508$) representa a ausência de três nucleotídeos em sequência (1 citosina e 2 timinas) (MURPHY & ROSENSTEIN, 1995). Essa mutação é identificada em 68% dos casos (BELLI & SUTER, 1993). Hoje são conhecidas mais de 450 mutações em outros “exons” que podem ser observadas utilizando o método de reação em cadeia da polimerase (PCR), denominando-as de “outras mutações”. Assim, um defeito no CFTR leva a um transporte anormal do cloro no ápice da membrana das células epiteliais das vias aéreas, pâncreas, intestino, glândulas sudoríparas e no sistema genital masculino (HARRIS, 1992; DRAY-CHARIER et al., 1995; SANTIS, 1995; TANNER & TAYLOR, 1995). O gene CFTR no sistema hepato-biliar de pessoas normais está presente no epitélio dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos e da vesícula biliar. Por outro lado, não está presente nos hepatócitos ou em outras células do fígado (COHN, STRONG, PICCIOTTO, 1993).

Embora seja descrito que determinadas mutações genéticas específicas tenham associação com a gravidade de acometimento pancreático na FC, não foi observada correlação entre a freqüência da ocorrência de determinada mutação do CFTR ou o genótipo e a manifestação hepática da doença nos pacientes com FC (COLOMBO, BATTEZZATI, PODDA, 1994; SOKOL & DURIE, 1999).

As principais manifestações clínicas da FC são: doença pulmonar progressiva, disfunção pancreática exócrina e infertilidade masculina (HIGGINS, 1992; BELLI & SUTER, 1995). O quadro clínico pode não ser típico em qualquer período da vida, mas o diagnóstico laboratorial pode ser feito, na maioria das vezes, em qualquer idade.

O primeiro sinal clínico observado no período neonatal é o íleo meconial que ocorre em torno de 10% dos pacientes ou a icterícia neonatal secundária ao espessamento da bile (SINAASAPPEL, 1989; LITTLEWOOD, 1992; LYKAVIERIS, BERNARD, HADCHOUEL, 1996; GREENHOLZ et al., 1997). Postula-se que, ao nascimento, os pulmões dessas crianças sejam normais, já que em estudo de necrópsias de recém nascidos falecidos por íleo meconial, os pulmões foram morfologicamente normais. Contudo, a doença pulmonar surgirá na maioria dos pacientes como resultado da presença de um muco espesso e desidratado levando a uma dificuldade de depuração mucociliar das vias aéreas, causando infecções brônquicas recorrentes e levando à destruição inicialmente de menor extensão da via aérea para, posteriormente, evoluir para insuficiência respiratória. Essa evolução ocorre tanto pelo efeito combinado da ação das bactérias, como pelos mecanismos de defesa do hospedeiro, visto que se sabe que os pulmões desses pacientes são histologicamente normais ao nascimento (DAVIDSON, 1995).

Assim, a seqüência dos eventos clínicos e anátomo-patológicos respiratórios na FC é a seguinte: (1) sintomas obstrutivos, consistindo de bronquite crônica e escarro purulento; (2) bronquiectasia progressiva das vias aéreas aumentando com a idade e gravidade da doença; e (3) estenose bronquiolar, pneumonia e abscesso pulmonar em estágio avançado da doença (ALTON et al., 1992). Um tratamento vigoroso da doença pulmonar é importante e a fisioterapia respiratória é fundamental para a drenagem de escarro e para manter uma boa mobilidade da parede torácica (WOOD, BOAT, DOERSHUK, 1976; ZACH, 1990).

Terapia antibacteriana é de suma importância e deve ser específica para os principais patógenos. Antibióticos na forma de aerossóis têm sido utilizados, mas a eficácia é controvertida. De acordo com JENSEN (1989), o uso regular de cursos repetidos de antibiótico endovenoso leva a um melhor controle de infecções brônquicas do que os tratamentos episódicos das exacerbações agudas. Da mesma forma, VIC et al. (1997) verificaram que o uso de antibiótico específico, em pacientes com colonização crônica por *Pseudomonas sp* durante 14 dias, resultou em melhora do quadro respiratório e também do estado nutricional, com aumento da massa corporal.

Outros tratamentos coadjuvantes, como o uso de bloqueador dos canais de sódio, amilorida, têm melhorado o “clearance” das vias aéreas e diminuído a hiperviscosidade das secreções (KNOWLES et al., 1994). Agentes antiinflamatórios, como a prednisona, têm reduzido a morbidade e melhorado a função pulmonar nos pacientes com FC (AUERBACH et al., 1985). Outros

agentes antiinflamatórios não esteróides, tais como o ibuprofen, são utilizados em muitos países (BELLI & SUTER, 1993). A alfa dornase, uma enzima de ocorrência natural que tem capacidade de hidrolizar ou despolimerizar DNA extra-celular, reduz a adesividade do escarro e aumenta o seu clareamento, é utilizado com segurança e com eficácia em pacientes adultos e crianças acima de 5 anos junto com outras terapias trazendo grandes benefícios, com melhora da qualidade de vida (MURPHY & ROSENSTEIN, 1995) .

O transplante pulmonar tem sido proposto para o tratamento no estágio final da doença pulmonar na FC desde 1984 e é realizado em alguns centros. Contudo, deve ser considerado apenas em pacientes com insuficiência respiratória grave e péssima qualidade de vida (MADDEN, 1995).

Com relação ao comprometimento do trato gastrintestinal, cerca de 90% das crianças com mucoviscidose apresentam, ao nascimento, algum grau de insuficiência pancreática, que foi historicamente a primeira manifestação reconhecida (PARK & GRAND, 1981; COUPER et al., 1992). Isso porque, as alterações pancreáticas são precoces devido à obstrução dos pequenos ductos pelas secreções espessas e resíduos celulares e que levam à fibrose pancreática. Essas alterações têm sido detectadas desde o período intra-útero e a complicação do íleo meconial pode ser demonstrada pela ultra-sonografia, desde a 17^a-18^a semana de gestação. Entretanto, o tecido pancreático saudável, capaz de produzir enzimas, está presente ao nascimento em praticamente todas as crianças com FC, como é demonstrado pela presença de altos níveis da

atividade imunorreativa “tripsina-like” no sangue, que é a base para os programas de triagem de recém-nascidos com FC (ALTON et al., 1992).

Esses pacientes secretam insuficientes quantidades de enzimas lipolíticas pancreáticas (lipase, colipase) ou proteolíticas (tripsina, quimiotripsina), que são responsáveis pela digestão normal de gorduras e proteínas. Tais pacientes são considerados como apresentando insuficiência pancreática (IP) e correspondem a aproximadamente 85% dos pacientes com FC. Em 10-15% dos pacientes, as alterações pancreáticas são de menor gravidade e a função pancreática exócrina é suficiente em relação à digestão de gorduras e proteínas. Com o decorrer da idade, os pacientes com função pancreática suficiente podem desenvolver insuficiência da glândula exócrina (COUPER et al., 1992).

Os pacientes com IP podem apresentar-se com palidez, edema e diarreia. O edema é causado pela hipoalbuminemia e a palidez, pela anemia hemolítica secundária à deficiência de vitamina E. Dor abdominal, esteatorréia, prolapso retal, desnutrição e retardo no crescimento são também freqüentes e achados relevantes. A tríade de apetite voraz, esteatorréia e desnutrição ou retardo de crescimento, é muito sugestiva de FC, com IP (LITTLEWOOD, 1992; GOODCHILD & WATSON, 1995; SOKOL & DURIE, 1999).

O procedimento padrão para o diagnóstico da FC, ainda é aquele baseado no teste do suor, que detecta a presença de altas concentrações de eletrólitos. Esse método foi proposto e desenvolvido por GIBSON & COOK, em 1959, Apud BELLI & SUTER (1993) e consiste em coletar pelo menos 100 mg de suor, após estímulo com pilocarpina por meio da iontoforese. Assim, o conteúdo de cloro é determinado, bem como o de sódio, que é menos implicado na fisiopatologia. Em indivíduos normais, a concentração do sódio e cloro é menor que 50 mmol/L. Em geral, aceita-se que pacientes com quadro clínico de FC e com concentração de cloro no suor maior do que 60 mmol/L são portadores da doença. Valor do exame entre 50 mmol/L e 60 mmol/L é considerado duvidoso (SHWACHMAN & MAHMOODIAN, 1979). Nesse caso, o teste deve ser repetido uma ou mais vezes e outras condições, como insuficiência adrenal, devem ser descartadas. A sensibilidade do teste aumenta com a administração de fluorcortisona ou o com preparo de uma dieta hipossódica. A presença de uma mutação de ΔF 508 ou outras mutações ajudam a confirmar o diagnóstico em homozigóticos (BELLI & SUTER, 1993; GOODCHILD & WATSON, 1995).

Em casos de dúvidas, a aspiração de suco duodenal antes e após estimulação com secretina e pancreozimina pode ser feita. Baixos níveis de enzimas pancreáticas podem estar presentes, e tanto o volume da secreção como o conteúdo de bicarbonato são sempre baixos. A dosagem plasmática da tripsina imunorreativa, tripsina e quimiotripsina nas fezes, ultra-sonografia do pâncreas anormal e tomodensitometria podem ser indicativas de FC, mas não são suficientes para estabelecer o diagnóstico (STEPHAN et al., 1975; SILVERMAN & ROY, 1983).

O tratamento da insuficiência pancreática consiste na administração de enzimas pancreáticas de substituição. Inicialmente, foi preconizado o uso de extratos pancreáticos de origem animal com as diferentes formas de apresentação: pó, granulados, comprimidos, drágeas e cápsulas. Essa forma de terapêutica não se mostrou satisfatória no controle da esteatorréia, provavelmente por inativação das enzimas no estômago e pelo assincronismo entre a chegada do alimento e das enzimas ao duodeno, além dos efeitos colaterais frequentes de hiperuricemia e hiperuricosúria (GEORGE & MANGOS, 1988). Os preparados modernos procuraram aumentar o teor de lipase e apresentar as enzimas sob a forma de microesferas com liberação entérica para evitar a inativação pelo suco gástrico (BOROWITZ et al., 1995). Dessa forma, os pacientes apresentam melhora da esteatorréia em relação à época do diagnóstico, mas alguns, em torno de 20%, mantêm significativa perda de gordura fecal apesar de receber uma dosagem adequada de enzimas (ALTON et al., 1992; LITTLEWOOD, 1992; SOKOL & DURIE, 1999).

Para explicar a manutenção da esteatorréia, apesar do emprego de preparações enzimáticas adequadas, vários mecanismos têm sido propostos:

1. Liberação deficiente das enzimas pancreáticas. Sabe-se que pacientes com FC têm hipersecreção ácida gástrica e secreção diminuída de bicarbonato no suco pancreático. A combinação desses fatores conduz à diminuição do pH no duodeno, podendo prejudicar a liberação das enzimas pancreáticas, com revestimento entérico, que são administradas aos pacientes. Entretanto, a administração de antiácidos não modificou de forma significativa a perda de gordura fecal (BARRACLOUGH & TAYLOR, 1996).

2. “Pool” total diminuído de ácidos biliares. Pacientes com FC e insuficiência pancreática apresentam diminuição do “pool” total de ácidos biliares que pode ser decorrente do aumento da excreção fecal do ácido ou defeito primário na mucosa ileal, afetando a reabsorção dos sais biliares (FONDACARO, HEUBI, KELLOGG, 1982). O “pool” total diminuído implicaria em diminuição na concentração de ácidos biliares na luz duodenal e conseqüente prejuízo na digestão das gorduras (HOFMANN, 1995). Contudo, alguns autores têm obtido resultado diferente, com concentração normal ou elevada de ácidos biliares na luz duodenal (GOODCHILD et al., 1975).

3. Liberação lenta dos ácidos biliares. Pacientes com FC apresentam liberação de ácidos biliares mais lenta para o intestino após estimulação, sem ainda uma etiopatogenia definida (BECKER et al. 1989). É possível que a hipocontratibilidade da vesícula biliar (VB) possa também participar desse processo (GIELKENS et al., 1997).

Anormalidades do sistema biliar extra-hepático são muito comuns em pacientes com FC. Aproximadamente em 25% dos pacientes a VB não é funcionante e pelo estudo em necrópsias, 30% dos pacientes tem uma microvesícula (dimensão menor que 1,5 cm no maior comprimento e 0,5 cm no ântero-posterior) (FEIGELSON et al., 1975; GIULIANO et al., 1996). Outras anormalidades como colangite esclerosante, estenose do ducto biliar comum, litíase intra-hepática são também descritas (ENRIQUEZ et al., 1992; MAGRUDER, 1997). As alterações tardias incluem: hipoplasia das vias biliares extra-hepáticas, barro biliar, cisto de parede, microvesícula e

coletitíase (QUILLIN, 1993; WILSCHANSKI et al., 1999; SOKOL & DURIE, 1999).

O estudo anatômico e funcional da vesícula biliar nesses pacientes tem despertado interesse nos últimos anos e visa responder às questões ainda não definidas, relacionadas, principalmente, ao papel da VB no processo da digestão. Alterações bioquímicas da composição biliar, anormalidades na contratilidade e no esvaziamento da VB são consideradas como potenciais fatores fisiopatológicos no desenvolvimento de cálculos, que está também associado à infecções e presença de barro biliar (CARROLL, OPPENHEIMER, MULLER, 1982; WEDMANN et al., 1991). Em 1990, SANTAMARIA et al. estudaram por ultra-sonografia o volume e esvaziamento da VB em 57 pacientes com FC e insuficiência pancreática. Observaram em 31% dos casos anormalidades da VB (não visualização, microvesícula, dismórfica, cálculos), mas não houve diferença na contratilidade da vesícula quando comparada com um grupo controle. Entretanto, esses autores não consideraram os resultados de contratilidade da VB em 8 pacientes com microvesícula e efetuaram prova de contração somente uma vez, até 30 minutos após a alimentação. Sabe-se, atualmente, que o período de tempo em que ocorre a maior contração da VB é entre 45 e 60 minutos (DONALD et al., 1991).

A VB exerce 2 funções básicas: (1) absorção de líquidos da bile hepática e, com isso, aumento da viscosidade e da cor e (2) contração, com liberação da bile para o intestino. A sua fisiologia é complexa sendo a cinética

afetada tanto por fatores extrínsecos como intrínsecos. É innervada pelo vago e pelo sistema simpático. Esse último tem como função manter o tônus da VB e o sistema parassimpático exerce pouca ação, já que a contração da VB ocorre mesmo após a vagotomia completa (RYAN, 1981). A função da contratilidade é dependente, principal e praticamente, da colecistocinina (CCK). Esse hormônio é produzido nas células endócrinas da mucosa do intestino delgado, particularmente no jejuno e em menor quantidade no duodeno e íleo, sendo liberado mediante a presença de fenilalanina, triptofano, ácidos graxos e íons hidrogênio, decorrentes da ação das enzimas pancreáticas sobre as proteínas e gorduras (RYAN, 1981; WITTEMAN et al., 1993). Foi demonstrado que a quantidade de 10 gramas de gordura era a quantidade mínima necessária para induzir a uma máxima contração da VB (FROEHLICH, GONVERS, FRIED, 1995). O estímulo para contração da vesícula biliar pela ação da colecistocinina é dose dependente, inicia-se após 20 minutos da alimentação e está associado à variação da concentração intracelular de nucleotídeos cíclicos. Dessa forma, o aumento da colecistocinina levaria a um aumento da fosfodiesterase intracelular que, por sua vez, conduziria a uma diminuição do AMP cíclico intracelular, desencadeando o processo de contração (RYAN, 1981; GIELKENS et al., 1997). Inicialmente, foi verificado que a colecistocinina estava diminuída nos pacientes com FC, mas recente trabalho apresenta resultados com níveis normais desse hormônio em pacientes com insuficiência pancreática, existindo um retardo na liberação da CCK pós-prandial. Parece que a explicação mais plausível para esse retardo na liberação seja o fato de que a secreção da CCK esteja na dependência da atividade da enzima pancreática intraluminal (GIELKENS et al., 1997).

Com relação ao acometimento hepático, em estudos de necrópsia, a prevalência de alguma alteração situa-se acima de 72%. Contudo, apenas 25% desses casos apresentavam quadro clínico de doença hepática crônica (WILLIAMS et al.1995; SOKOL & DURIE, 1999). É provável que os avanços no tratamento das complicações pulmonares na FC e o conseqüente aumento da sobrevivência, levará a um número maior de pacientes com envolvimento hepático significativo (PARK & GRAND, 1981; PSACHAROPOULOS & MOWAT, 1983; WESTABY, 1995). A complicação hepatobiliar mais comum é a esteatose hepática que acontece em 30% dos casos, enquanto as manifestações clínicas mais importantes, que ocorrem em 25% dos pacientes, são decorrentes do desenvolvimento de obstrução biliar, fibrose periportal e cirrose (McHUGO et al., 1987; STRANDVIK & LINDBLAT, 1994; WATERS et al., 1995; MAGRUDER & MUNDEN, 1997). O mecanismo que determina essas lesões hepáticas na FC tem sido atribuído ao espessamento das secreções biliares nos ductos biliares intra-hepáticos, com gradual desenvolvimento de fibrose portal e eventualmente cirrose (NOBLE-JAMIESON et al., 1994). Os estudos atuais não têm encontrado participação da árvore biliar extra-hepática na patogenia da hepatopatia crônica (OPPENHEIMER & EASTERLY, 1975; O'BRIEN et al., 1992; GALABERT et al., 1992). Os fatores que contribuem para essa viscosidade anormal, como diminuição do fluxo e aumento na concentração de componentes da bile na FC, podem ser decorrentes de um defeito no transporte de cloro, aumento da reabsorção de sódio e diluição biliar nos ductos intra-hepáticos, reduzindo a secreção de mucinas e outras proteínas protetoras das glândulas submucosas ou do aumento de ácidos biliares conjugados (WILLIAMS et al., 1992; COLOMBO et al., 1994; TANNER & TAYLOR, 1995; SOKOL & DURIE, 1999).

A forma de apresentação clínica do envolvimento hepático pode ser desde o encontro no exame físico de uma hepatomegalia ou esplenomegalia em pacientes assintomáticos, até a presença de insuficiência hepática (PENKETH et al., 1987; SINAASAPPEL, 1989; SCOTT-JUPP, LAMA, TANNER, 1991). O fígado pode ser firme e nodular à palpação. Sinais cutâneos de hepatopatia crônica (icterícia, eritema palmar, e “spider”) são raramente observados. Embora esplenomegalia possa estar presente, indicando hipertensão portal, outros sinais e sintomas como hemorragia gastrointestinal, ascite, encefalopatia portossistêmica e peritonite bacteriana espontânea, são raramente observados como manifestação inicial de hepatopatia. Em relação aos achados laboratoriais, relacionados à hepatopatia na FC, foi observada a elevação dos níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FALC) e gama-glutamil transferase (GGT). Hiperbilirrubinemia geralmente ocorre tardiamente no curso da doença hepática ou obstrução do ducto biliar comum. Níveis de amônia elevados estão presentes somente quando a doença hepática é grave (PSACHAROPOULOS et al., 1981; SCOTT-JUPP et al., 1991; SOKOL & DURIE, 1999).

Nos pacientes já com lesão hepática, é indicado o uso de ácido ursodeoxicólico (UDCA), visto que a retenção endógena intra-hepática de ácidos biliares hepatotóxicos hidrofóbicos tem importante papel no início e na perpetuação da injúria dos hepatócitos durante a colestase. O UDCA é hidrofílico e não tóxico, e tem sido utilizado no tratamento de doenças

hepáticas colestáticas crônicas, como a cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, e graves formas de colestase pediátrica incluindo a FC (COLOMBO et al., 1994; TANNER & TAYLOR, 1995). Entretanto, não se tem estudos demonstrando se a terapia precoce previne ou retarda o aparecimento de doença hepática nos pacientes com FC (LEPAGE, PARADIS, LACAILLE et al., 1997; SOKOL & DURIE, 1999).

O exame de ultra-sonografia abdominal tem ganho merecida atenção ultimamente pelas informações que traz quanto aos achados de complicações hepatobiliares na FC (WILSON-SHARP et al., 1984). As publicações consistem basicamente de estudos retrospectivos com achados de anormalidades da VB e do fígado (WILLI, REDDISH, LITTLEWOOD, 1980; GRAHAM et al., 1985; MAGRUDER & MUNDEN, 1997; WILSCHANSKI et al., 1999). WILLIAMS et al., 1995, preconizaram um sistema de escore de alterações ultra-sonográficas no fígado desses pacientes com o objetivo de detectar doença hepática precoce. Compararam os resultados com a biópsia hepática, tendo encontrado correlação. Em outro estudo, QUILLIN et al. (1993), observaram uma pobre correlação entre os testes de lesão hepática e os achados da ultra-sonografia, mas com uma superioridade maior deste exame em relação aos testes bioquímicos de AST e ALT. Contudo, nesse trabalho não foram realizadas biópsias em todos os pacientes com alteração ultra-sonográfica. Quanto ao estudo da VB, os resultados variam apenas na frequência dos achados (cálculos, hipoplasia e vesícula dismórfica), existindo pouco estudo dinâmico da VB, apesar de que uma das hipóteses etiopatogênicas da doença hepatobiliar seja a hipocinesia da VB, e de que as técnicas hoje, para esse exame, estão bem estabelecidas (McGAHAN et al.,

1982; SANTAMARIA et al., 1990; HALLER, 1991; LEHTONEN, SVEDSTRÖM, KORVENRANTA, 1992).

Da análise dessas publicações, é possível reconhecer a necessidade de mais estudos ultra-sonográficos do sistema hepatobiliar de pacientes com FC. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi estudar por ultra-sonografia as alterações hepáticas e das vias biliares, do ponto de vista anatômico e funcional, em pacientes com fibrose cística na faixa etária de 1 a 18 anos.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

2 ~ CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 Pacientes

Foram convocados 64 pacientes com diagnóstico de FC, que são acompanhados no Ambulatório de Gastroenterologia e Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp. Compareceram para esse estudo 38 pacientes. Em todos os pacientes desse estudo o diagnóstico foi estabelecido pelo quadro clínico de doença respiratória crônica e / ou insuficiência pancreática com um nível de cloro no suor superior a 60mEq/l em pelo menos duas determinações. A função pancreática foi determinada pelo balanço de gordura de acordo com o método de VAN-DE-KAMER, Apud SILVERMAN & ROY (1983). Pacientes cuja perda de gordura fecal excedia 3,0 g/dia eram considerados com insuficiência pancreática (IP) (VIARO & NETO, 1983).

A idade dos pacientes variou entre 01 e 18 anos (mediana de 07 anos) sendo que 19 eram do sexo feminino e 19 do sexo masculino. Para esse estudo, foi feito um controle pareado em sexo e idade, com pacientes clinicamente nutridos, todos com hipótese diagnóstica de dor abdominal recorrente funcional.

Os pacientes com FC foram classificados, de acordo com o seu peso, em eutróficos ou desnutridos de acordo com o critério de Gomez

(NÓBREGA, 1981) utilizando como padrão de referência a curva de peso do NCHS (National Center for Health Statistics) (HAMILL et al., 1979).

Foi obtido um consentimento pós-informação dos pais das crianças e aprovação pelo Comitê de Ética Médica do Gastrocentro da FCM-Unicamp.

2.2 Métodos

2.2.1 Pacientes com FC com e sem esteatorréia

Os pacientes com FC foram divididos em 2 subgrupos : A1 (com esteatorréia) e A2 (sem esteatorréia) e todos os pacientes de ambos os grupos foram submetidos ao exame, estando em jejum de, no mínimo, 04 horas, seguindo um protocolo com as seguintes informações: 1. Dados de identificação (nome, data de nascimento, registro do hospital); 2. Características do fígado (dimensão na linha axilar anterior, superfície lisa ou irregular, borda aguda ou romba, parênquima homogêneo ou heterogêneo, litíase intra-hepática presente ou ausente, ecogenicidade hepática normal, aumentada ou diminuída); e 3. Características da vesícula biliar (presença ou ausência de barro biliar, presença ou ausência de litíase) e 4. Estudo da contratilidade em que eram tomadas as medidas da vesícula biliar no eixo longitudinal (L), ântero-posterior (AP) e área (A) no período em jejum, 30 minutos e 60 minutos após a ingestão de alimentos que consistia no mínimo

de leite, salgado ou pão com presunto e queijo, e a quantidade de enzima pancreática habitual nos pacientes com esteatorréia.

Foram considerados como tendo microvesícula os pacientes em que a dimensão longitudinal da vesícula biliar era menor do que 1,5 cm (GRAHAM et al., 1985).

2.2.1.1 Ultra-sonografia

Todos os pacientes foram submetidos ao exame ultrassonográfico no Gastrocentro-Unicamp, com um aparelho Toshiba 250, utilizando um probe setorial de 3, 75 MHz e linear de 5 MHz, com o objetivo de avaliar o fígado e a vesícula biliar.

Os pacientes eram examinados em decúbito dorsal e tomando-se várias posições do probe para melhor visualização do exame. Para a medida da dimensão hepática foi utilizado o probe linear na linha axilar anterior delimitando a borda superior e inferior. A hepatometria foi realizada em sentido longitudinal na linha axilar anterior, com sobreposição das imagens obtidas e definida como hepatomegalia se a dimensão fosse superior aos valores de normalidade expressos nas tabelas de dimensão hepática de DELIGEORGIS, YANNAKOS e DOXIADIS, (1973) e KONUS et al., (1998) e os valores foram comparados também com os respectivos controles. As características da superfície, borda, ecogenicidade e textura foram analisadas

de acordo com TAYLOR et al., 1981. Para o exame da vesícula biliar, o probe utilizado foi o setorial em posição oblíqua no rebordo costal direito, onde se conseguia a máxima imagem longitudinal, e eram assim tomadas as medidas: maior comprimento (L), ântero-posterior (AP) e a área (A) que era delimitada pela elipse (LEHTONEM et al., 1992). Às vezes, era solicitado ao paciente que distendesse o abdome para uma melhor visualização (figuras 1 à 4).

Através das medidas da VB, foi calculado o índice de contratilidade (IC) para cada dimensão (longitudinal, ântero-posterior, área) nas duas situações de 30 e 60 minutos, de acordo com a fórmula:

$$\text{IC} = \frac{\text{dimensão da VB jejum} - \text{dimensão da VB após 30 ou 60 minutos}}{\text{dimensão em jejum}} \times 100.$$

Com os resultados do IC entre 30 e 60 minutos em relação a dimensão da área foi calculado a média aritmética e comparado esses mesmos valores com os controles:

$$\text{MÉDIA DO IC} = \frac{\text{IC30 minutos} + \text{IC60 minutos}}{2}$$



Figura 1 – Ultra-sonografia da vesícula biliar (VB) em jejum, evidenciando a medida ântero-posterior (pontos em azul).



Figura 2 – Ultra-sonografia da vesícula biliar em jejum, evidenciando o maior comprimento longitudinal (pontos em azul).



Figura 3 - Ultra-sonografia da vesícula biliar (VB) em jejum, evidenciando a medida da área (linha em azul).



Figura 4 – Ultra-sonografia da vesícula biliar após 30 minutos da ingestão de alimentos, evidenciando a área (linha em azul).

2.2.1.2 Exames Bioquímicos

Os testes bioquímicos realizados foram : aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamil transferase (GGT) e fosfatase alcalina (FALC). A dosagem da atividade dessas enzimas hepáticas foi realizada pelo laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da FCM/Unicamp, utilizando kit de reagentes do Laboratório Miles do Brasil Ltda, por método UV otimizado pela Sociedade Alemã de Química Clínica. Os resultados foram considerados somente se realizados no período entre 6 meses antes ou 6 meses após o exame ultra-sonográfico. Como houve mudanças nos valores de referência dos exames laboratoriais, optou-se por calcular o quociente obtido entre o valor do exame do paciente e o maior valor de referência, sendo considerado alterado qualquer valor acima de 1 unidade.

2.2.1.3 Biópsia Hepática

Os pacientes com FC que apresentavam alteração ultra-sonográfica do fígado com ou sem alteração bioquímica, foram submetidos à biópsia hepática percutânea com a seguinte técnica: o paciente era colocado em decúbito sobre leito firme. O limite superior de maciez hepática era determinado por percussão e por ultra-sonografia na linha axilar média. O ponto de punção foi o espaço intercostal abaixo desse limite, em geral coincidente com o sétimo ou com o oitavo espaço intercostal. O ponto de entrada era então marcado. Após isto, procedia-se à assepsia com álcool iodado e sedação com midazolam 0,1

mg/kg e meperidina 1 mg/kg. O trajeto da agulha era anestesiado até a cápsula hepática com lidocaína a 2% sem vasoconstrictor. Era passado então um trocarte pelos músculos intercostais para abrir o trajeto para a agulha de biópsia. A seguir, era introduzida a agulha de Menghini conectada à seringa com 10 ml de solução fisiológica até o ligamento intercostal, que cede ao ser atravessado. Procedia-se, então, à infusão de pequena quantidade de líquido. Não havendo resistência, inferia-se que a agulha se encontrava imediatamente antes da cápsula de Glisson. Em seguida a agulha era rapidamente introduzida no fígado com pressão aspirativa e imediatamente retirada. Durante toda a manobra, a agulha era mantida em ângulo reto com a superfície cutânea. Obtido o fragmento, este era colocado em frasco com formalina a 10% e imediatamente encaminhado para o serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UNICAMP. O fragmento era então processado, corado com hematoxilina-eosina, tricrômio de Masson, azul da Prússia e impregnação argêntica para fibras reticulínicas.

2.2.2 Pacientes controles

Todos 38 pacientes controles foram também examinados com um aparelho ultra-sonográfico Toshiba 250, com probe setorial de 3, 75 MHz e linear de 5 MHz, obedecendo ao mesmo protocolo, com tomadas das mesmas medidas e estudo das características do fígado e da vesícula biliar.

A dimensão hepática foi comparada aos valores de normalidade expressos nas tabelas de dimensão hepática de DELIGEORGIS et al., (1973) e

KONUS et al.,(1998). As características da superfície, borda, ecogenicidade e textura foram analisadas de acordo com TAYLOR et al., 1981. As dimensões da vesícula biliar obtidas após a ingestão de alimento foram a base para o cálculo do índice de contração (IC) já descrito anteriormente.

2.2.3 Análise Estatística

Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste de McNemar corrigido pelo qui-quadrado, que compara os dois grupos com relação às respostas dicotômicas, ou seja, as variáveis parênquima, borda e superfície tinham apenas dois níveis de resposta, portanto este teste compara o quanto as respostas do controle são semelhantes às respostas do grupo doente.

Para explicar a variabilidade das medidas da vesícula (L, AP e A) em função dos fatores grupo e tempo, utilizamos a análise de variância com medidas repetidas, que define o seguinte modelo.

$$VB = \mu + \text{Grupo} + \text{Tempo} + \text{Grupo} * \text{Tempo}]$$

Em que: μ é o valor médio da medida da vesícula,

Grupo é o efeito do grupo (controle e doente)

Tempo é o efeito do tempo (jejum, 30 e 60 minutos depois),

Grupo-Tempo é o efeito da interação entre grupo (i) e tempo(j)

Através da significância de cada efeito com relação às medidas da vesícula, pode-se dizer se existe diferença entre os grupos e entre os grupos-tempo. Quando a interação é significativa realiza-se o teste de comparação

entre as médias dos níveis de um fator para cada nível do outro fator, ou seja, foram comparadas as médias dos grupos em cada tempo e depois as médias dos três tempos em cada grupo (FLEISS, 1981; MILLIKEN, 1984).

Para comparar o grupo com FC e o grupo controle nos resultados com medidas contínuas, foi utilizado o teste t pareado pelo fato de o estudo ter sido pareado em sexo e idade.

Em todos esses testes a diferença entre os grupos foi considerada significativa se o p-valor < 0.05 .

Para comparar o IC da VB entre os subgrupos A1 e A2 foi empregado o teste U de Mann-Whitney, sendo estabelecido o valor de alfa de 0,05 (SIEGEL, 1975).

3 ~ RESULTADOS

3.1 Descrição dos pacientes

A descrição sumária dos 38 pacientes com FC e 38 controles, em relação a idade e o sexo, encontra-se na tabela 1 em apêndice.

Na tabela 2 são apresentados os valores individuais de excreção de gordura de todos os pacientes com FC e a classificação no subgrupo.

Tabela 2– Classificação dos pacientes com FC em subgrupos de acordo com a presença de esteatorréia (A1) e (A2) sem esteatorréia, e o valor da excreção de gordura em gramas de ácidos graxos/dia.

	PACIENTES	IDADE (anos)	Subgrupo	Esteatorréia
1	RPO	1	A1	7,0
2	CCM	1	A1	7,3
3	VNF	2	A1	7,2
4	MAB	2	A1	5,0
5	JCB	2	A1	4,0
6	TAB	3	A2	1,4
7	DFA	3	A2	1,2
8	FL	4	A1	9,7
9	TB	4	A1	10,0
10	FSP	4	A1	9,6
11	JMG	4	A2	2,0
12	JCS	4	A2	1,2
13	KSM	4	A1	7,9
14	PVS	5	A1	4,4
15	DSC	5	A2	1,4
16	FC	5	A1	8,1
17	MAG	6	A2	2,0
18	EHL	6	A2	1,24
19	FRB	7	A1	6,7
20	BBK	7	A1	5,4
21	LHF	7	A2	2,1
22	RS	8	A1	4,6
23	LSM	8	A2	1,1
24	AO	8	A1	9,9
25	WP	9	A1	7,1
26	BSC	9	A1	6,4
27	HB	10	A1	4,2
28	JFF	11	A2	0,6
29	LHP	11	A2	0,9
30	TVP	12	A1	3,1
31	JVR	12	A1	13,1
32	MMU	14	A1	3,37
33	WRC	15	A2	2,0
34	RC	15	A1	5,1
35	JMU	15	A2	1,6
36	ASS	16	A2	2,0
37	JSS	16	A2	1,0
38	LSS	18	A2	1,0

O estado nutricional dos pacientes com FC de acordo com o peso e o déficit nutricional encontra-se descrito na tabela 3 em apêndice.

Somente 20 pacientes (52,6%) foram considerados eutróficos pelo critério de Gomez, utilizando como curva padrão do NCHS. 11 pacientes (28,9%) foram classificados como desnutridos de 2º grau, 5 pacientes (13,1%) como desnutridos de 1º grau e 2 pacientes (5,2%) como desnutridos de 3º grau.

3.2 Achados ultra-sonográficos

3.2.1 FÍGADO – Dimensão e características morfológicas

Em relação ao estudo ultra-sonográfico do fígado, somente a característica da dimensão hepática mostrou diferença estatística, as demais características de parênquima, borda e superfície não mostraram diferença entre os grupos, (tabelas 4, 5 e 6, em apêndice). Os valores individuais da dimensão hepática, medido na linha axilar anterior, estão apresentados nas tabela 7 e 8 em apêndice.

A dimensão do fígado foi maior no grupo controle, com diferença estatística entre os grupos (tabela 9 e figura 5).

Tabela 9. Estatística descritiva da variável tamanho do fígado nos grupos controle e com doença FC.

Grupo	N	Média (mm)	D.P.	Mediana (mm)	Mínimo	Máximo
Controle	38	95.00	20.26	99.75	50.80	153.00
FC	38	86.03	18.90	83.75	53.70	119.00

Teste t para amostras pareadas → p-valor = 0.004 (Controle ≠ Doente)

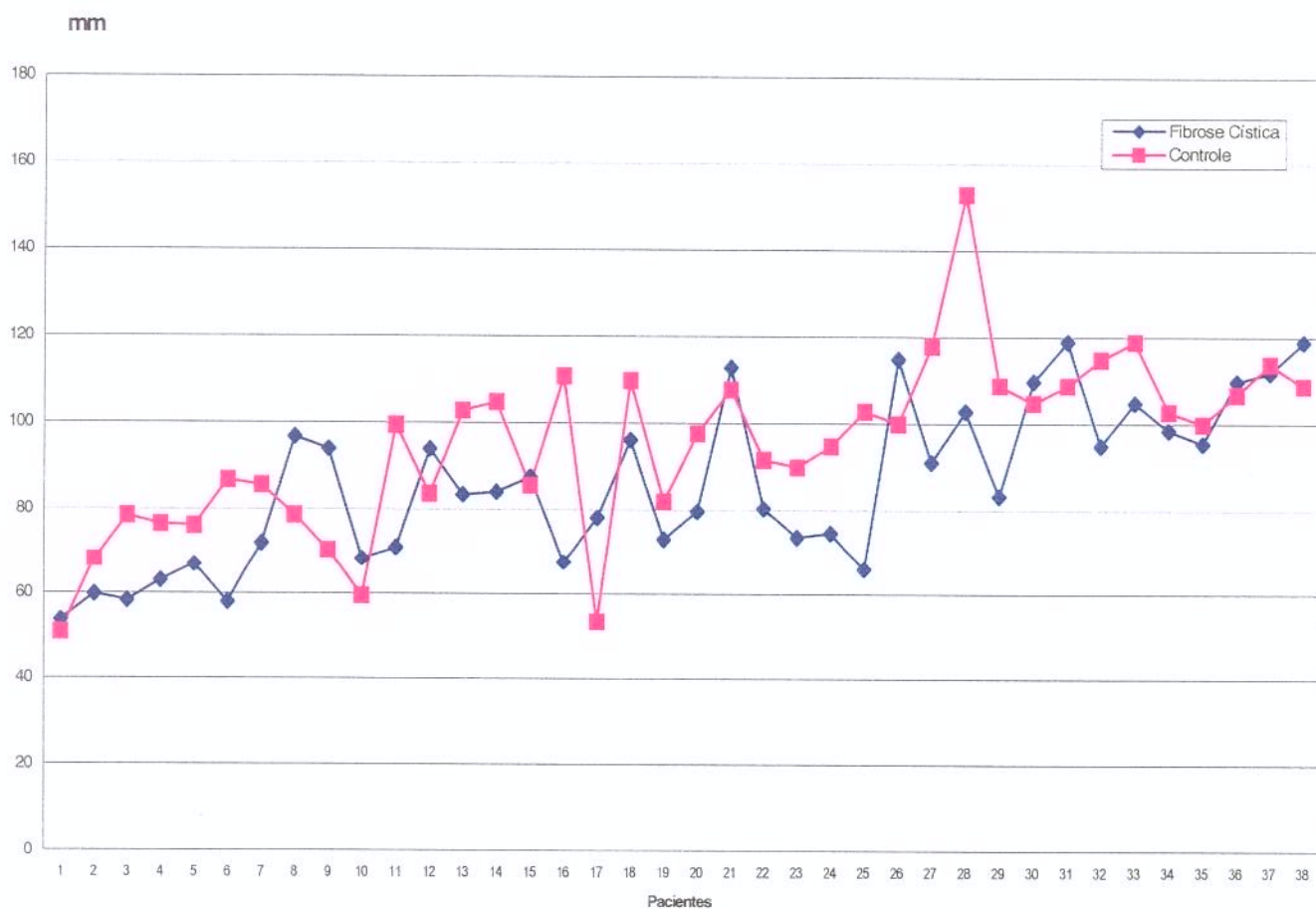


Figura 5 - Dimensão do fígado medida na linha axilar anterior em mm, nos grupos de pacientes controles e com fibrose cística, pareado por idade.

3.2.2 Relação das enzimas hepáticas com as alterações ultrasonográficas do parênquima.

A dosagem da atividade das enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT e FALC) foi realizada em 24 pacientes (61,53%). Em 13 pacientes observou-se alteração laboratorial de pelo menos 1 exame (tabela 10).

Tabela 10- Valores individuais das enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT e FALC) de 24 pacientes com FC e a textura hepática avaliada por ultrasonografia.

PACIENTES	IDADE (anos)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	FALC (U/L)	(USG fígado)
CCM	1			<u>1,38</u>	0,27	Homogêneo
MAB	2	1	0,6	0,40	0,71	<u>Heterogêneo</u>
DFA	3	0,81	0,42	0,43	<u>1,15</u>	Homogêneo
FL	4	0,57	1	0,34	0,45	Homogêneo
FSP	4	<u>1,10</u>	<u>1,2</u>	0,34		Homogêneo
JMG	4	1	0,47	0,40	<u>1,39</u>	Homogêneo
KSM	4	<u>1,45</u>	<u>1,10</u>	0,50	0,48	Homogêneo
PVS	5			0,18	0,75	Homogêneo
DSC	5	0,62	0,35	0,40	0,58	Homogêneo
FAC	5	<u>3,48</u>	<u>2,65</u>	<u>4,87</u>	<u>1,88</u>	<u>Heterogêneo</u>
EHL	6	0,81	0,47	0,40	0,87	Homogêneo
BBK	7	0,94	0,77	0,87	0,78	Homogêneo
LHF	7	0,75	0,30	0,50	<u>1,10</u>	Homogêneo
RS	8	<u>1,20</u>	<u>1,10</u>	0,68	0,93	Homogêneo
LSM	8	0,29	0,25	<u>2,59</u>	0,27	Homogêneo
AO	8	0,89	0,45	0,43	0,72	Homogêneo
WP	9	0,81	1	<u>2,10</u>	<u>1,02</u>	<u>Heterogêneo</u>
BSC	9	1	<u>1,10</u>	<u>1,16</u>	<u>2,67</u>	Homogêneo
HB	10	0,94	0,47	<u>2,15</u>		Homogêneo
LHP	11	0,78	0,37	0,40	0,74	Homogêneo
TVP	12	0,67	0,57	0,46		Homogêneo
JVR	12	0,72	0,70	0,50	<u>1,12</u>	<u>Heterogêneo</u>
RC	15	0,67	0,80	0,62	0,39	Homogêneo
JSS	16				<u>1,04</u>	Homogêneo
LSS	18				0,23	Homogêneo

Comparando os exames laboratoriais com os pacientes que tiveram alteração ultra-sonográfica, observa-se que dos 4 pacientes em que o fígado era heterogêneo pela ultra-sonografia, em 3 pacientes pelo menos 01 dos exames era alterado. Analisando os valores de enzimas que estavam alterados, observa-se que a FALC foi o mais freqüente, em 8 pacientes, seguida pela GGT em 6 pacientes. Em 9 de 24 pacientes, ocorreu alteração de valor de alguma enzima hepática sem alteração ecográfica do fígado.

3.2.3 Relação entre alterações ultra-sonográficas, das enzimas hepáticas e histológicas em 4 pacientes com FC

Somente em 4 pacientes (10,52%) com FC foram observadas alterações ecográficas da textura do parênquima hepático e em nenhum paciente do grupo controle foi observada alteração. Nesses 4 pacientes, em somente 01 não havia alteração bioquímica das enzimas hepáticas por ocasião da biópsia hepática (AST, ALT, FALC, GGT) e em outro paciente os exames laboratoriais estavam dentro da normalidade, na época do exame ultra-sonográfico, passando a apresentar alteração no exame de GGT, na época da biópsia hepática (tabelas 11 e 12).

Tabela 11- Relação entre os resultados da biópsia hepática com o exame ultra-sonográfico (USG) alterado.

FÍGADO- USG X Biópsia		
Pacientes	Parênquima heterogêneo	Biópsia hepática alterada
Controles	0	
FC	4 (10,25%)	4 (10,25%)

A alteração histológica mais freqüente foi de esteatose que esteve presente em 03 pacientes (figura 6 - B). O outro paciente apresentava cirrose (figura 6 - A) e 01 paciente além da esteatose, apresentava fibrose periportal importante (figura 7 A e B). Os pacientes com esteatose, praticamente, só exibiam alterações ultra-sonográficas, já que as enzimas hepáticas eram normais ou apenas alterados os valores de enzimas ductulares (tabela 12).

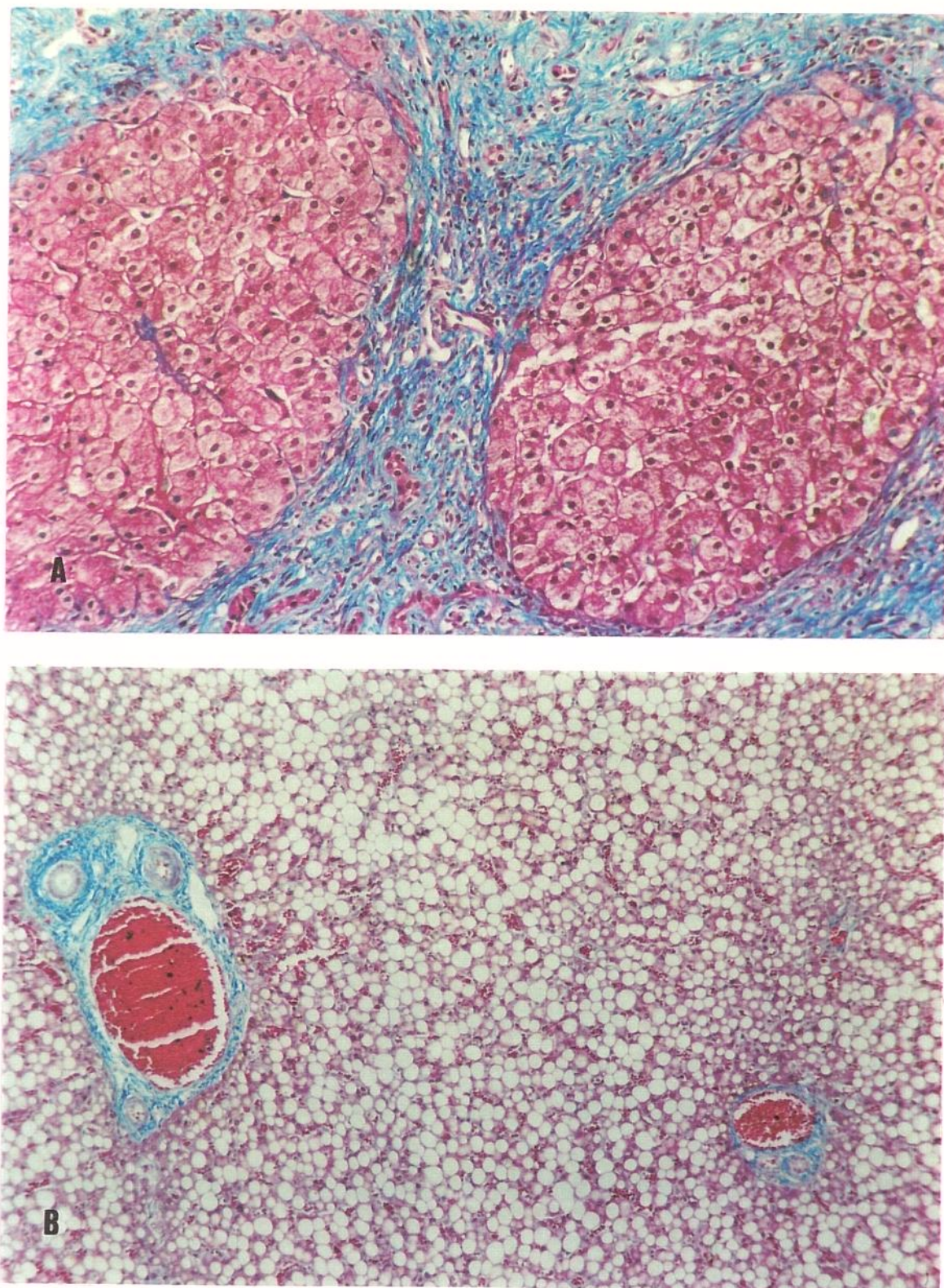


Figura 6 – Amostras de tecidos hepático, coloração em tricrômio de Masson. A - Aumento de 400X. Intensa fibrose (área em azul) com nodulação (cirrose). B -, Aumento de 200X. Esteatose difusa.

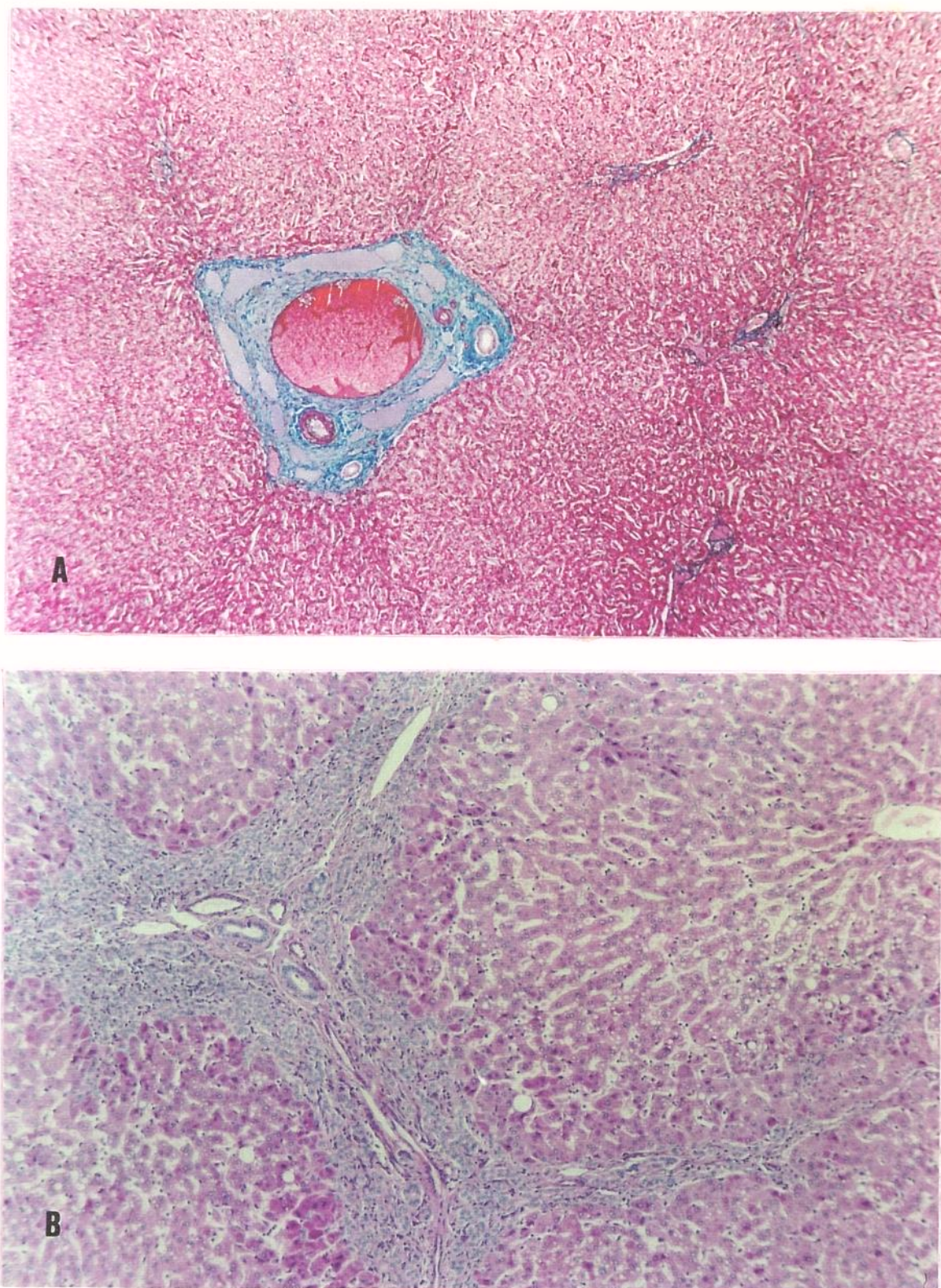


Figura 7 –Amostra de tecido hepático, coloração em tricrômio de Masson. A- Aumento de 100X, área de fibrose periportal. B- Mesma lâmina anterior em coloração com hematoxilina- eosina (HE), aumento de 200X, fibrose periportal.

Tabela 12- Relação dos resultados de ultra-sonografia, histologia e exames laboratoriais nos 4 pacientes com parênquima heterogêneo pela ultra-sonografia

PACIENTES	Exames laboratoriais alterados	Ultra-sonografia parênquima	Histologia
1-FAC	AST/ALT/GGT FALC	Alterado	cirrose
2-WSP	GGT	Alterado	esteatose e fibrose
3-JVB	FALC	Alterado	esteatose
4-MAB	Normais	Alterado	esteatose

3.2.4 VESÍCULA BILIAR – Dimensões e características

A VB foi visualizada em todos os casos de pacientes com FC e em controles. Não foi identificado nenhum caso de microvesícula. Em relação à morfologia, não foi observado nenhum caso de VB dismórfica, contornos irregulares ou com barro biliar. Contudo, foi diagnosticado litíase biliar em um paciente do sexo feminino com 18 anos de idade (tabela 13)

Tabela 13- Dimensão da vesícula biliar, presença de litíase e barro biliar em pacientes dos grupos com fibrose cística (FC) e controle em estado de jejum.

VESÍCULA BILIAR-ULTRA-SONOGRAFIA

Grupos	Dimensão maior que 1,5cm	Litíase	Barro biliar
Controle	38 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
FC	38 (100%)	1 (2,5%)	0 (0%)

A média das dimensões da VB em jejum foi superior no grupo de pacientes controles em relação ao grupo com fibrose cística, considerando em todas as dimensões, longitudinal, ântero-posterior e área (tabela 14 e figura 8).

Tabela 14- Estatísticas descritivas da variável comprimento longitudinal (L), ântero-posterior (AP) e área (A) nos grupos controle e FC.

Grupos	N	Variável	Média (mm)	D.P.	Mediana (mm)	p-valor
Controle	38	L	57.28	11.43	59.10	P=0.003
FC	38	L	51.53	12.45	51.65	(controle ≠ FC)
Controle	38	AP	17.70	5.12	16.95	P=0.017
FC	38	AP	15.25	4.08	15.55	(controle ≠ FC)
Controle	38	A	896.65	344.16	877.50	P=0.001
FC	38	A	676.00	292.94	627.00	(controle ≠ FC)

Teste t para amostras pareadas → p-valor <0,05

Área (mm²)

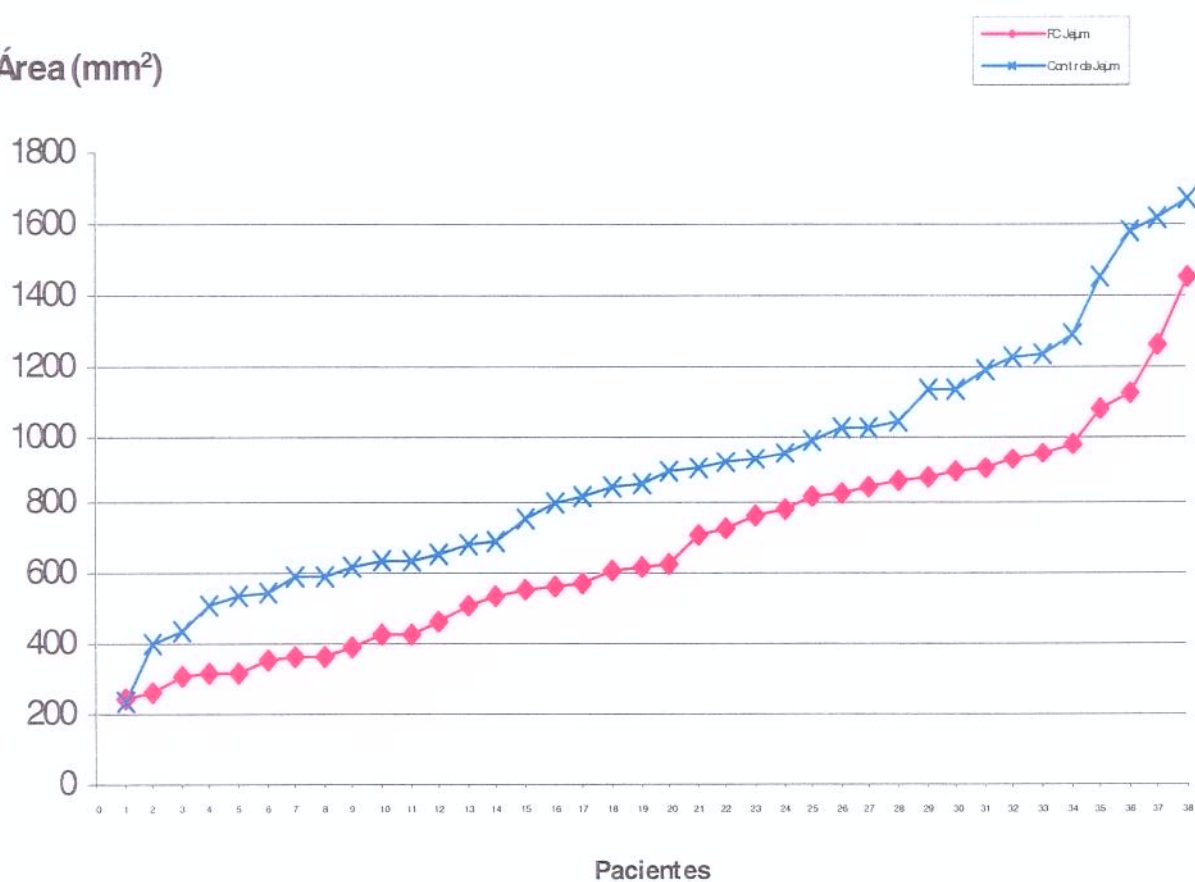


Figura 8 - Área da vesícula biliar (VB), por ordem de tamanho, em jejum, nos pacientes do grupo controle e com fibrose cística (FC). Observa-se que a dimensão é maior no grupo controle.

Se considerar a dimensão da área, pareando com a idade nos dois grupos, em somente 12 pacientes (31,6%) do grupo de FC, a VB era maior que o controle (figura 9).

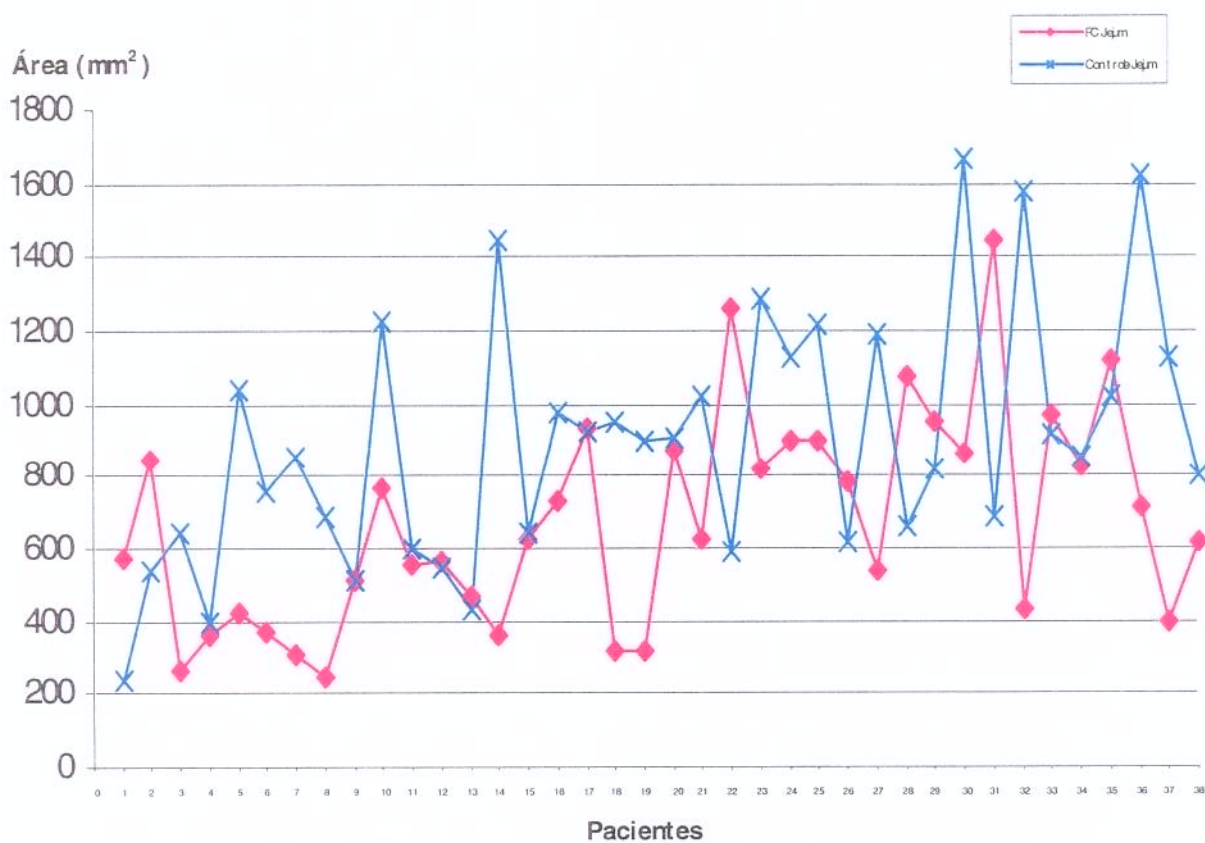


Figura 9 - Dimensão da vesícula biliar em relação a área, pareado por idade em ordem cronológica nos grupos controle e com FC.

Por esse gráfico pode-se observar também que a VB não aumenta de tamanho, proporcionalmente, em relação a idade nos dois grupos.

3.2.5 VESÍCULA BILIAR - Estudo da Contratilidade

Em relação ao estudo da contratilidade, nos pacientes com FC verificou-se um aumento da VB em certo número de pacientes após a alimentação, considerando tanto as medidas no maior comprimento (L), ântero-posterior (AP) e da área (A). Em relação ao grupo controle, o aumento da dimensão da VB ocorreu em número menor de casos (tabela 15).

Tabela 15- Pacientes do grupo de FC e controle, que apresentaram aumento da vesícula biliar após a alimentação, nos tempos de 30 e 60 minutos, avaliados nas dimensões de maior comprimento, ântero-posterior e área.

DIMENSÃO	NÚMERO DE CASOS ONDE OCORREU AUMENTO DA VB APÓS ALIMENTAÇÃO	
30 MINUTOS	FC	Controle
maior comprimento (L)	12 (31,6%%)	04 (10,5%)
ântero-posterior (AP)	09 (23,7%)	11 (28<9%)
área (A)	10 (26,3%)	03 (7,9%)
60 MINUTOS		
maior comprimento (L)	11 (28,9%)	03 (7,9%)
ântero-posterior (AP)	05 (13,6%)	05 (13,2%)
área (A)	07 (18,4%)	00 (0%)

Em 12 (31,6%) pacientes com FC a área da VB aumentou de tamanho após a alimentação em pelo menos em um dos tempos, 30 ou 60 minutos, conforme figura 10.

Em apenas 3 casos (7,9%), a área da VB aumentou de tamanho 30 minutos após a alimentação no grupo controle, e em nenhum caso ocorreu aumento da dimensão da área após 60 minutos (figura 11).

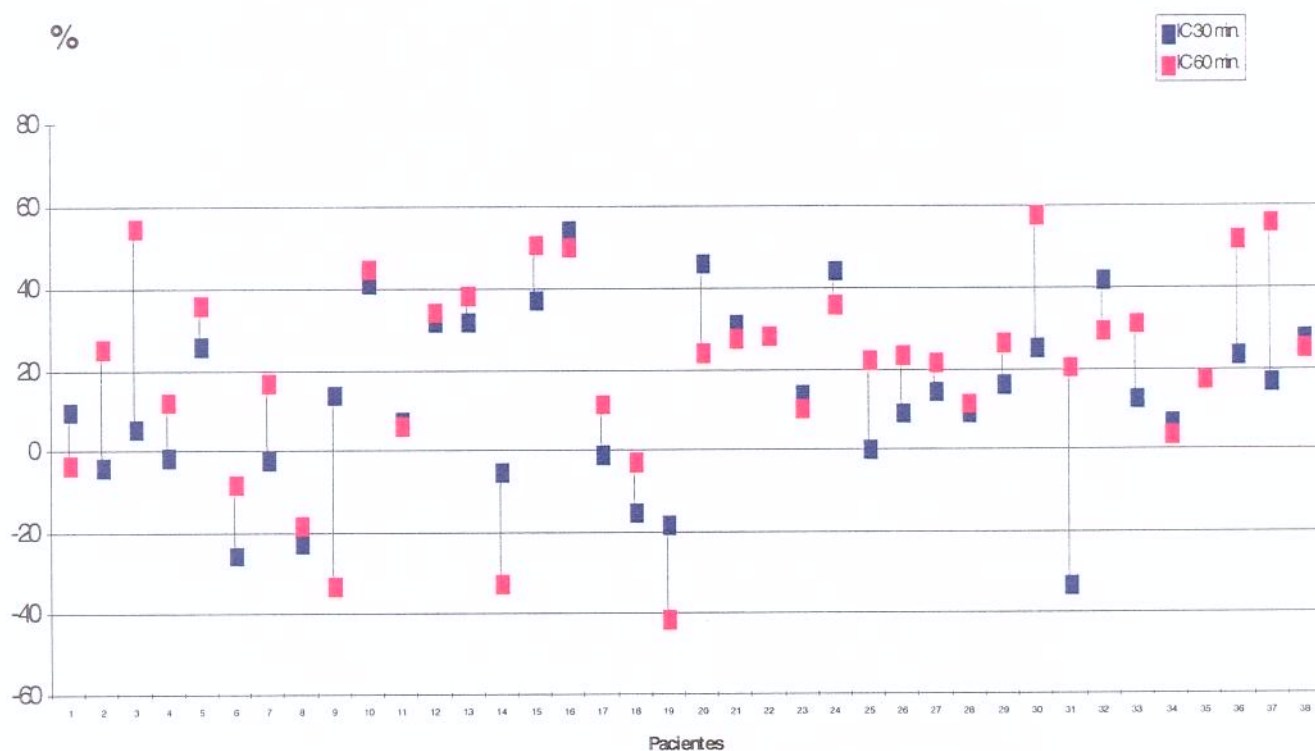


Figura 10 - Índice de contratilidade em % da vesícula biliar no grupo de fibrose cística, após a alimentação, em 30 e 60 minutos. Os valores no eixo horizontal em 0 representam a VB em jejum e abaixo significam contratilidade negativa, ou seja aumento da dimensão da VB após a alimentação.

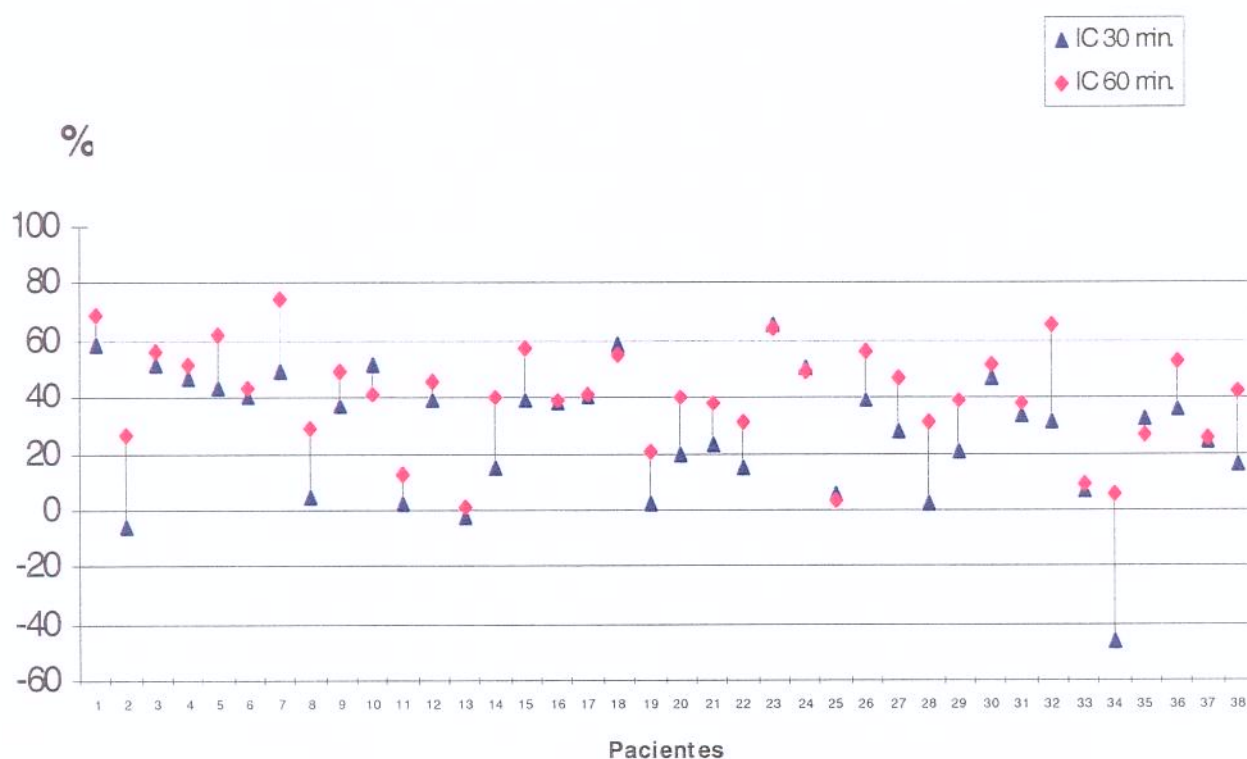


Figura 11 - Índice de contratilidade em % da vesícula biliar no grupo controle após alimentação em 30 e 60 minutos em relação à dimensão da área. Os valores na linha horizontal em 0, correspondem a vesícula biliar em jejum, os valores abaixo representam contratilidade negativa, aumento da vesícula biliar após a alimentação.

Quanto à ocorrência de contração da vesícula biliar nos pacientes com FC e nos pacientes do grupo controle é descrita na tabela 16. Houve contração da VB na maioria dos pacientes se considerar a medida da área em 60 minutos (figura 10 e 11). O índice de contratilidade (IC), em 30 e 60 minutos, calculados em cada dimensão nos grupos de fibrose cística e controles encontram-se nas tabelas 17 a 20 em apêndice. Nessas tabelas estão também incluídos os valores individuais da VB nas dimensões L, AP e A.

Tabela 16- Pacientes com fibrose cística e grupo controle que tiveram contratilidade da vesícula biliar (VB) após a alimentação em 30 e 60 minutos em todas as dimensões calculadas; longitudinal (L), ântero-posterior (AP) e área (A).

PACIENTES	NÚMERO DE CASOS EM QUE A VB CONTRAIU					
	30 MINUTOS			60 MINUTOS		
	L	AP	A	L	AP	A
FIBROSE CÍSTICA	26 (68,4%)	27(71,1%)	28 (73,7%)	27 (71,1%)	30 (78,9%)	31 (81,6%)
CONTROLE	34 (89,5%)	27 (71,1%)	35 (92,1%)	35 (92,1%)	32 (84,2%)	38(100,0%)

Em relação as medidas para expressar o IC, somente as medidas de maior comprimento longitudinal e da área, tiveram diferença estatística entre os grupos, nos tempos de 30 e 60 minutos (Tabela 21 e 22).

Tabela 21- Estatísticas descritivas da variável índice de contratilidade (IC) em relação a dimensão longitudinal (L), ântero-posterior (AP) e área (A), em 30 minutos nos grupos controle e fibrose cística (FC).

Grupos	N	Dimensão	Média	D.P.	Mediana	p-valor
Controle	38	L	13.76	15.52	14.22	p=0,007
FC	38	L	4.13	15.49	3.90	controle ≠doente
Controle	38	AP	11.97	25.33	15.85	p=0,463
FC	38	AP	8.09	22.24	8.06	controle = doente
Controle	38	A	27.76	22.76	32.63	p=0,006
FC	38	A	14.06	20.82	14.53	controle ≠doente

Teste t para amostras pareadas → p-valor <0.005

Tabela 22- Estatísticas descritivas da variável índice de contratilidade(IC) em relação a dimensão longitudinal (L), ântero-posterior (AP) e área (A), em 60 minutos nos grupos controle e fibrose cística (FC).

Grupos	N	Dimensão	Média	D.P.	Mediana	p-valor
Controle	38	L	20.66	15.44	21.22	P = 0,000
FC	38	L	5.43	17.24	5.70	Controle ≠ Doente
Controle	38	AP	23.05	20.04	23.11	P = 0,058
FC	38	AP	14.59	23.80	16.71	Controle = doente
Controle	38	A	40.25	18.47	41.63	P = 0,000
FC	38	A	20.64	24.52	24.31	Controle ≠ Doente

Teste t para amostras pareadas → p-valor<0.005

Observa-se que em relação à intensidade de contração da VB, o IC foi superior no grupo controle comparado com os pacientes com FC quando analisada a dimensão longitudinal e a área em 30 e 60 minutos, após a alimentação (figuras 12 e 13).

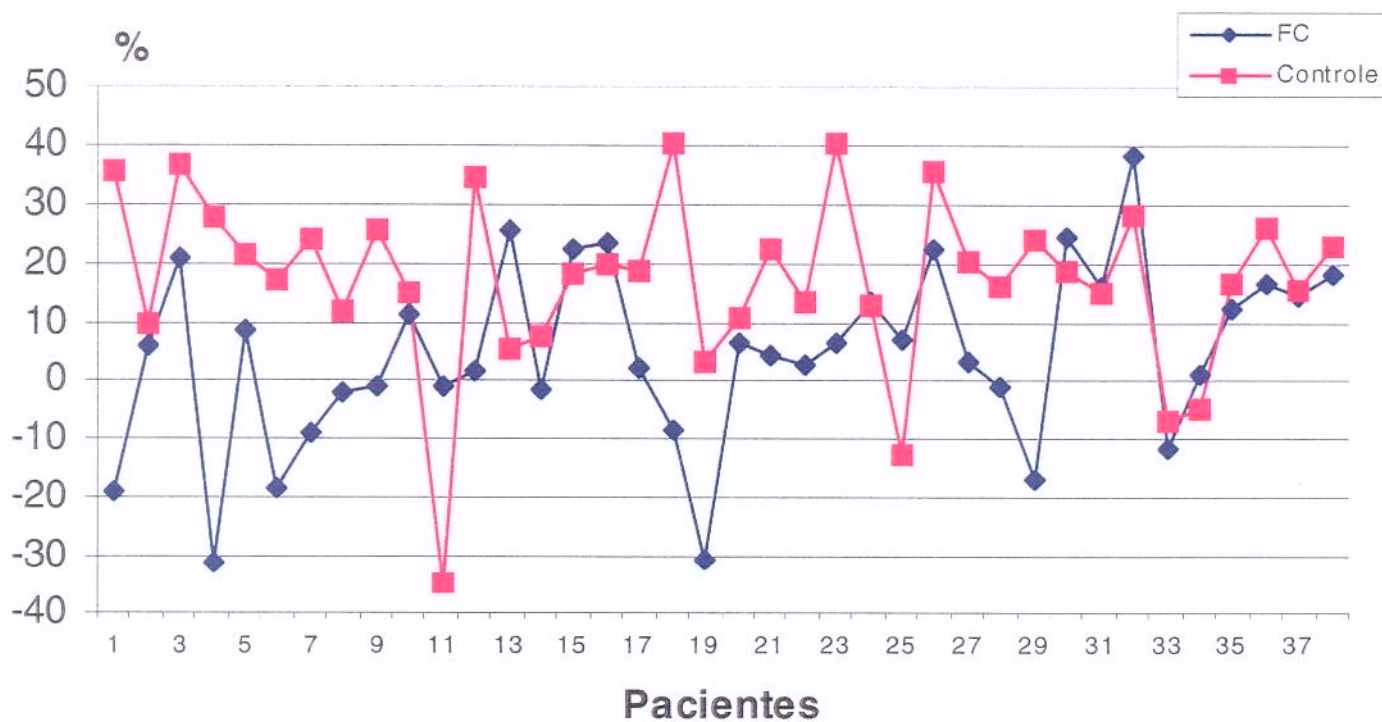


Figura 12 - Média do IC, em relação a dimensão longitudinal, entre 30 e 60 minutos após a ingestão do alimento, nos grupos de pacientes controle e com fibrose cística.

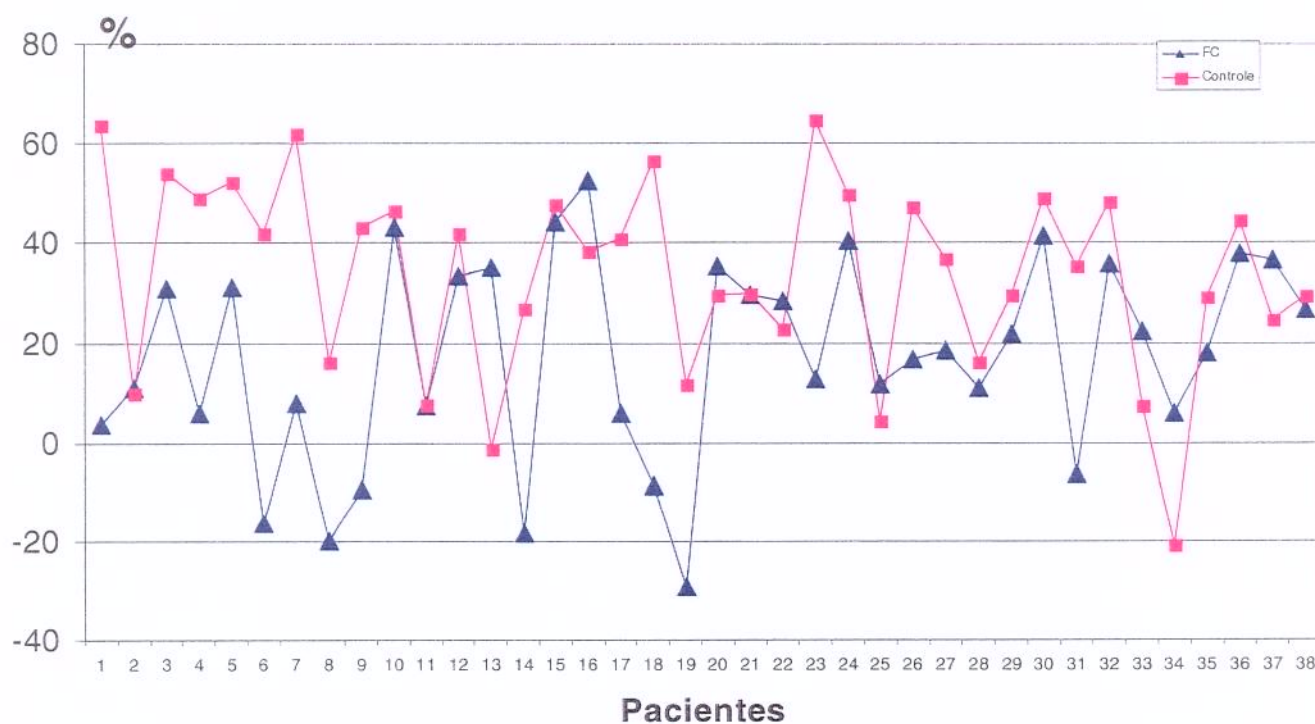


Figura 13 - Média do IC, em relação a dimensão da área, entre 30 e 60 minutos após a ingestão do alimento, nos grupos de pacientes controle e com fibrose cística.

Com relação ao IC entre os subgrupos com esteatorréia (A1) e sem esteatorréia (A2), não foi observado diferença significativa (tabela 23) e tabela 24 em apêndice.

Tabela-23- Estatística descritiva da variável Índice de contratilidade (IC) em relação a área (A) em 60 minutos nos subgrupos com esteatorréia (A1) e sem esteatorréia (A2) em pacientes do grupo com fibrose cística.

Subgrupo	N	Média	D.P.	Mediana	p-valor
A1	22	18,61	28,25	24,31	P >0,05
A2	16	23,42	18,72	21,87	A1=A2

Teste t para amostras pareadas → p-valor <0,05

O comprometimento hepático e do trato biliar nos pacientes com FC é conhecido desde 1938 (ANDERSON, Apud SOKOL & DURIE 1999), mas a sua importância não tem sido muito bem definida até os dias atuais, o que se confirma pelas recomendações não claras e muitas vezes controversas de conduta e tratamento dessas complicações. O envolvimento do fígado e das vias biliares nesses pacientes muitas vezes fica oculto por outras manifestações mais frequentes e precoces como as respiratórias e pancreáticas. No entanto, a expectativa de vida desses pacientes aumentou e, com isso, essas complicações hepáticas e das vias biliares têm ganho maior atenção (SINAASAPPEL, 1989).

O grande problema, entretanto, é o fato de que o reconhecimento precoce dessas complicações é difícil por não existir ainda um método sensível em detectar uma doença que, em geral, é assintomática pela própria característica da lesão hepática, que é focal.

A alteração básica no epitélio biliar é devida à presença de um defeito no gene localizado no braço longo do cromossoma 7. Este gene é denominado de CFTR (regulador transmembrana na fibrose cística), cuja função é regular o canal de cloro no epitélio e é responsável pela passagem normal de cloro na superfície luminal das células epiteliais (COLLINS, 1992). O gene CFTR no sistema hepato-biliar, de sujeitos sem FC, está presente no epitélio dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos e na vesícula biliar. O CFTR não está presente nos hepatócitos ou outras células do fígado (COHN et al., 1993). Quando existe um defeito nesse gene, a secreção do cloro é diminuída e, ao

mesmo tempo, ocorre um aumento na reabsorção de sódio das células secretoras. Como a água acompanha o fluxo do sal, a secreção torna-se espessa, o que pode levar à obstrução (WEINBERGER, 1993).

No parênquima hepático, essas alterações nas secreções levam a obstrução biliar e fibrose periportal que evoluem para a cirrose biliar. No exame microscópico, o espessamento da secreção biliar é visto como “plugs” eosinofílicos que obstruem pequenos ductos biliares. A proliferação ductular é seguida pela inflamação e fibrose. Na necrópsia, esteatose e cirrose focal ou multinodular são observadas (HULTCRANTZ, MEGARELLI, STRANDVIK, 1986).

A cirrose biliar focal e a cirrose biliar multilobular são duas formas de cirroses hepáticas consideradas patognomônicas da FC (PARK & GRAND, 1981; WATERS et al., 1995). Dados recentes de prevalência dessa complicação hepática em três grandes centros de pesquisa nos Estados Unidos, mostram como sendo no geral de 1,0%, mas com variação de frequência de acordo com a idade, sendo maior entre 18-24 anos. Também afirma-se que a doença hepática é a segunda causa de morte após as complicações pulmonares nesses pacientes (SOKOL & DURIE, 1999).

Os métodos existentes de avaliação das vias biliares, VB e fígado nos pacientes com FC são realizados tanto pela cintilografia como pela ultrasonografia. A cintilografia hepatobiliar é importante naqueles casos em que se

deseja diferenciar o envolvimento intra do extra-hepático (DOGAN, CONWAY, LLOYD-STILL, 1994).

O exame ultra-sonográfico tem a vantagem de ser rápido, não invasivo, relativamente barato, reprodutível, sendo útil na triagem de investigação de doença hepática em pacientes com FC.

Quanto ao tamanho do fígado, no presente estudo, observou-se uma diferença estatística em relação à dimensão nos dois grupos, sendo maior no grupo controle. Afirma-se que os pacientes com FC podem apresentar hepatomegalia, mas esse dado isolado, sem outras evidências de doença hepática, deve ser interpretado com cautela, já que a grande maioria das observações foram feitas somente pela palpação, e como a maioria dos pacientes tem hiperinsuflação pulmonar, o fígado pode estar apenas rebaixado (SCOTT-JUPP et al., 1991). McHUGO et al., em 1987, encontraram 5 pacientes (6,5%) com hepatomegalia através da ultra-sonografia, sendo que um tinha mononucleose e outro, sensibilidade à piperacilina da qual fazia uso e a dimensão foi avaliada subjetivamente, sem nenhuma comparação com algum padrão de normalidade.

Provavelmente, o encontro da maior dimensão do fígado no grupo controle em relação ao grupo de FC não seria decorrência da hepatomegalia no primeiro, porque comparando os valores de ambos os grupos com padrões de normalidade, para a dimensão hepática, feita através da ultra-sonografia

(KONUS et al., 1998) e de raio X (DELIGEORGIS et al., 1973), os valores observados nos dois grupos foram considerados dentro da normalidade. O fígado de tamanho menor no grupo de FC, provavelmente, se deve ao fato de que a dimensão hepática, como de outros órgãos, tem relação com o peso do paciente e como havia pacientes menores do que o controle, em consequência da desnutrição, isso poderia explicar o encontro do fígado de dimensão menor nesse grupo (YOUNOSZAI & MUELLER, 1975; CAPENTIERI et al., 1977).

A presença de anormalidades hepáticas pela ultra-sonografia em nosso estudo foi melhor avaliada em relação à heterogeneidade do parênquima, que foi constatada em 4 (10,5%) pacientes, sendo que os mesmos foram submetidos à biópsia hepática. Desses pacientes, em um (2,6%) foi confirmada cirrose e os demais apresentavam esteatose hepática grave. O critério adotado para caracterização dessas alterações ultra-sonográficas foi o mesmo preconizado por WILLIAMS et al. (1995), em que as características de imagens adotadas de heterogeneidade do parênquima por eles eram muito semelhantes às do presente estudo. Considera-se que a esteatose hepática é a complicação hepatobiliar mais freqüente na FC (MAGRUDER & MUNDEN, 1997). Nessa casuística, foi encontrada somente em 3 pacientes (7,8%), o que é semelhante aos resultados de PATRIQUIN et al. (1999), que a encontraram em 14 pacientes (7,1%) dos 195 pesquisados por ultra-sonografia. Apesar de muitos casos de esteatose estarem presentes, mesmo em pacientes com bom estado nutricional, alguns autores (SCOTT-JUPP et al., 1991; LINDBLAD, GLAUMANN, STRANDVIK, 1999; SOKOL & DURIE, 1999) têm afirmado que a esteatose hepática pode se desenvolver em 20% a 60% dos pacientes com FC e seria decorrente da desnutrição e deficiência de ácidos graxos

essenciais. GRAHAM et al. (1985) observaram esteatose em 11 pacientes (31%), mas confirmada em um único paciente pela necrópsia.

O fato de não se ter encontrado esteatose pela ultra-sonografia, mas somente pela biópsia hepática em nossa casuística, talvez seja porque essa avaliação é um pouco subjetiva. Dessa forma, a esteatose observada pela ultra-sonografia nos diversos estudos necessitaria ser confirmada pela biópsia hepática, o que não foi realizado. Os dados existentes praticamente são de estudos de necrópsias (SCOTT-JUPP et al., 1991).

Se for levado em conta apenas o encontro de alteração ultra-sonográfica, o resultado de frequência de 10,5%, obtido no presente estudo, é parecido com o de WILSON-SHARP et al. (1984), que observaram 10,25% de parênquima heterogêneo e de PATRIQUIN et al. (1999) que encontraram em 8,7% dos casos. No estudo de PATRIQUIN, nenhum caso foi submetido à biópsia hepática e como em nosso estudo, essas alterações de heterogeneidade poderiam ser apenas esteatose. Assim, fica difícil concluir quais pacientes realmente têm cirrose pela simples presença de alteração pela ultra-sonografia.

Nessa casuística, foi diagnosticado apenas um caso de cirrose e isso está abaixo da incidência relatada na literatura consultada. A explicação provável é que nem todos os pacientes com fibrose cística foram submetidos à biópsia e uma boa parte desses pacientes tem alteração das enzimas hepáticas. Outra explicação é o fato de que a biópsia aqui usada foi percutânea e pode deixar de

diagnosticar alguns casos, uma vez que a natureza da lesão hepática nesses pacientes é focal.

Não foi observada diferença em relação ao sexo, quanto à prevalência de alteração hepática pela ultra-sonografia. As idades dos pacientes foram: 2, 5, 9 e 12 anos. Apesar de os estudos apontarem que as complicações hepáticas ocorrem mais tardiamente, sendo mais freqüentes no sexo masculino, estudos de revisão recente referem que a prevalência de doença hepática não aumenta progressivamente com a idade, mas ocorre um pico na adolescência, entre 16 e 20 anos, e há um declínio após 20 anos. Uma explicação para essa observação seria de que uma grande proporção de pacientes sobreviventes nessa faixa de idade tem uma mutação genética com expressão menos grave (SOKOL & DURIE, 1999). No presente estudo, a presença de hepatopatia necessitaria ser confirmada naqueles casos em que haviam também alterações de enzimas hepáticas. Em relação ao sexo, os estudos de revisão apontam maior gravidade da doença hepática no sexo feminino (SCOTT –JUPP et al., 1991; LINDBLAD et al., 1999). Em um estudo na França, a cirrose foi diagnosticada em 31 pacientes dentre 450 com FC, sendo que em 28 pacientes a idade era abaixo de 14 anos e os três restantes tinham 17 anos (FEIGELSON et al., 1993). A hepatopatia não foi verificada em 107 pacientes acima de 18 anos e houve uma predominância da doença hepática no sexo masculino. Há duas possíveis explicações para esses resultados: 1. os adolescentes com FC e hepatopatia têm uma mortalidade maior e os sobreviventes adultos são menos vulneráveis à doença hepática; 2. a presença de um fator desconhecido poderia ter aumentado a incidência ou acelerado o desenvolvimento de doença

hepática na FC. Isso poderia ser melhor esclarecido com um estudo longitudinal (TANNER & TAYLOR, 1995; SOKOL & DURIE, 1999).

Nos pacientes com FC e doença hepática, é comum a presença de níveis elevados de AST, ALT, FALC e GGT, sem correlação com o grau da doença hepática. Em um estudo recente, observou-se que a atividade das enzimas ALT e GGT apresentavam somente 52% e 50% de sensibilidade e 77% e 74% de especificidade, respectivamente, para prever doença hepática (POTTER et al., 1997).

As enzimas hepáticas no presente estudo foram quantificadas em somente 24 pacientes e em 13, pelo menos o valor de uma delas foi alterado. O exame mais freqüentemente alterado foi de FALC, seguido da GGT. Nos pacientes com alteração ultra-sonográfica do fígado e alteração laboratorial (3 pacientes), os exames que estavam mais freqüentemente alterados foram também a FALC e GGT, cujos resultados foram semelhantes aos obtidos por O'BRIEN et al. (1992). Esses autores mostraram em seu estudo uma predominância do aumento de enzimas canaliculares em relação às enzimas de lesão hepática. Em 1985, GRAHAM et al. estudaram 35 pacientes adultos com FC e não encontraram correlação entre a ultra-sonografia e as enzimas indicadoras de lesão hepática (FALC, GGT, ALT e AST). McHUGO et al. (1987) estudaram 83 crianças com FC e verificaram alteração nas enzimas hepáticas em 12 pacientes. QUILLIN et al. (1993) examinaram, por ultra-sonografia, 27 crianças com FC e encontraram anormalidades em 63%, mas não verificaram relação com a atividade das enzimas hepáticas. PATRIQUIN

et al. (1999), em seus estudos, verificaram que o exame de AST foi o mais frequentemente alterado (26% dos pacientes), seguido pelo exame de GGT (16%) e ALT (15%). Nesse estudo, observaram que as crianças com anormalidades ultra-sonográficas apresentavam uma maior prevalência de alterações nas enzimas hepáticas. No presente estudo, a dosagem das enzimas hepáticas não foi realizada em todos os pacientes, e naqueles em que a dosagem estava elevada com exame ultra-sonográfico normal, não foram pesquisadas outras causas que pudessem provocar aumento nos exames (vírus da hepatite A, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, drogas ou toxinas, vírus da hepatite B e C, hiperfosfatasia) (SOKOL & DURIE, 1999).

Quanto às vias biliares, a incidência de anormalidades da vesícula biliar em FC é variável conforme os estudos existentes. Aproximadamente 30% dos pacientes com FC apresentam evidência de função anormal da vesícula biliar (WILSCHANSKI et al., 1999). As anormalidades incluem desde não visualização, microvesícula, litíase, vesícula dismórfica até hipocinesia (SANTAMARIA et al., 1990).

Anormalidades da árvore biliar parecem estar presentes na maioria dos pacientes com FC e lesão hepática. Especula-se que a produção da bile é alterada por uma diminuição da secreção de cloro na árvore biliar, mas que a produção primária da bile é parcialmente compensada pela secreção do ácido biliar. Posteriormente, quando o “pool” do ácido biliar é diminuído pela interrupção da circulação enterohepática, esta produção primária da bile também é diminuída. Obstrução do sistema biliar pode então ser observada

nos ductos extra-hepáticos e intra-hepáticos. A diminuição do “pool” de ácido biliar pela perda fecal predispõe à formação de bile litogênica nos pacientes com FC (SINAASAPPEL, 1989; COLOMBO, et al., 1994).

Nessa observação, o estudo ultra-sonográfico da vesícula biliar evidenciou em apenas um paciente a presença de litíase biliar. Essa incidência de litíase está de acordo com a literatura, que é abaixo de 1% (WILSON-SHARP, et al., 1984; SOKOL & DURIE, 1999), embora um trabalho recente tenha relatado a incidência de 10% (WILSCHANSKI et al., 1999). A paciente do presente estudo tinha 18 anos, a de idade maior do grupo, e era assintomática. No entanto, a presença de litíase nos pacientes com FC pode ocorrer em qualquer idade (STERN et al., 1986, SANTAMARIA et al., 1990).

Apesar de ser descrito que é freqüente o encontro de microvesícula em pacientes com FC ou mesmo a sua não visualização, nesse estudo, em todos os casos a vesícula foi bem identificada, com dimensão longitudinal superior a 1,5 cm. Esse resultado está de acordo com GIELKENS et al. (1997), que visualizaram a VB em todos os pacientes com insuficiência pancreática. Uma explicação para esse achado poderia ser o fato de estarem envolvidos outros hormônios gastrointestinais, sem ser a colecistocinina, que teriam participação na manutenção do volume da vesícula biliar em jejum, nos pacientes com fibrose cística e insuficiência pancreática. Na presente casuística, observou-se que as dimensões da VB foram consideradas normais, segundo os valores de referência, mas inferiores às dos valores do grupo controle. Esse achado provavelmente pode ser explicado pelo fato de o crescimento da VB estar

prejudicado por um menor índice de contração. Outra possibilidade é se considerar que a dimensão da VB guarda relação com o peso dos pacientes, já que havia um percentual elevado de desnutridos no grupo de FC (YOUNOSZAI & MUELLER, 1975; NIEDERAL et al., 1983).

No estudo desses 38 pacientes, observou-se que a dimensão da vesícula biliar em jejum não aumenta proporcionalmente com a idade, tanto nos pacientes controles e com FC, diferentemente de outros trabalhos, onde se demonstrou que as dimensões da vesícula aumentaram com a idade, em todas as medidas (L,AP,A), (LEHTONEN et al., 1992). McGAHAN et al. (1982) verificaram que, em 51 pacientes com idades entre 1 mês e 16 anos, a dimensão da vesícula biliar aumentou progressivamente, mas não ultrapassou mais do que 3,5 cm no diâmetro ântero-posterior e 7,5 cm no longitudinal. A explicação para essa discordância permanece em aberto, sendo necessários novos estudos.

O estudo da contratilidade da vesícula biliar tem sido realizado principalmente em adultos. Após ingestão de alimentos que contenham gordura, a vesícula biliar contrai (mais do que 50%) após 50-60 minutos (KISHK et al., 1987). Existe, entretanto, uma grande variação individual na contratilidade e mesmo um aumento da vesícula biliar pode ocorrer (contratilidade negativa), fato este observado apenas em alguns estudos, sem existir ainda uma explicação fisiopatológica para o fenômeno (IKEDA, SERA, AKAGI, 1989; DONALD et al., 1991)

Em concordância com esses estudos, encontrou-se também uma ampla variação no índice de contratilidade em ambos os grupos. No grupo de FC, 12 pacientes (31,57%) tiveram aumento da VB em pelo menos um dos tempos e no grupo controle, apenas 3 pacientes (7,89%) tiveram aumento da VB, considerando a dimensão da área no período de 30 minutos.

No estudo da contratilidade, houve diferença entre os dois grupos, quando foram comparadas as dimensões da área e comprimento longitudinal, tanto nas medidas de 30 como de 60 minutos. Na medida da dimensão ântero-posterior, não foi observada diferença estatística após 30 e 60 minutos.

Esses resultados na contratilidade não estão de acordo com o estudo de SANTAMARIA et al. (1990), que não encontraram diferenças entre o grupo de fibrose cística e o grupo controle. A média de valores foi de 61% e 63% respectivamente. Contudo, nesse estudo, os autores fizeram a medida somente até 30 minutos após a alimentação e excluíram os pacientes com microvesícula.

A explicação para o encontro da contratilidade menor nos pacientes com FC, no estudo presente, não é clara. A contração da vesícula biliar ocorre na dependência principalmente da colecistocinina. Após uma dieta que contenha principalmente gorduras e proteínas, ocorre a liberação da CCK e a contração da vesícula biliar se inicia com um pico de contração após 60 minutos de uma refeição por via oral (WIENER et al., 1981). Nos pacientes

com insuficiência pancreática foi observado que os níveis pós-prandial de CCK são semelhantes aos dos indivíduos normais, mas com retarde na liberação. A explicação poderia ser, então, por um retarde no esvaziamento gástrico nesses pacientes, como é defendida por CUCCHIARA et al. (1996). No entanto, outros autores verificaram um tempo de esvaziamento gástrico mais rápido que os pacientes controles, mesmo em uso de enzimas pancreáticas, sem uma explicação para esse fato (COLLINS et al., 1997).

Uma outra explicação para essa diferença na contratilidade deve ser o fato de que a liberação pós-prandial da CCK é dependente da atividade enzimática pancreática intraluminal. Como as enzimas pancreáticas são necessárias para a digestão de proteínas e gorduras em oligopeptídeos, aminoácidos, monoglicerídeos e ácidos graxos, que estimulam as células a secretar a CCK, e apesar de ser feita a suplementação das enzimas nesses pacientes, talvez ainda sejam ineficientes ou pela quantidade insuficiente ou por algum outro motivo, em que a fase lipolítica da digestão esteja alterada (WEBER et al., 1973). Não havendo contração da VB, haveria deficiência de sais biliares na luz intestinal, com prejuízo na digestão das gorduras o que acarretaria também um prejuízo na contração da VB. Não é possível saber se o problema na VB seria a causa primária ou a consequência. Outra explicação seriam alterações em outros hormônios gastrointestinais diferentes da CCK, como o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) e a gastrina cujas ações sobre a vesícula biliar ainda não são claras, ou a nível de receptores da CCK, em que a sensibilidade da vesícula biliar a esse hormônio possa estar diminuída (SANTAMARIA et al., 1990; GIELKENS et al., 1997). Pelos resultados desse estudo, a explicação seria a favor dessa última teoria, já que a contração da VB estava diminuída também nos pacientes sem esteatorréia. Assim, para

concluirmos o que realmente acontece com relação a essa diferença na contratilidade da vesícula biliar em pacientes com fibrose cística, seriam necessários outros estudos, principalmente associado em bases hormonais.

Diante desses resultados, novos questionamentos e conceitos foram acrescentados e, de certo modo, ajudaram a aumentar a experiência sobre os pacientes portadores de FC, mas alguns pontos necessitariam ser confirmados em novos estudos. A doença hepática na FC é uma complicação grave e sua fisiopatologia ainda continua incerta. Ela pode aparecer precocemente e até o momento não se tem nenhum parâmetro clínico ou laboratorial para predizer se determinado paciente irá desenvolver lesão hepática (SOKOL & DURIE, 1999). Na presente casuística, a paciente de menor idade com alteração hepática tinha apenas 2 anos na época do exame, mas ela já poderia ter essa lesão antes, bem como os demais pacientes.

Nenhuma proposta terapêutica, até o momento, tem mostrado alterar o curso de progressão para cirrose na FC. Mesmo que se saiba das propriedades benéficas do UDCA (melhorar os índices bioquímicos de lesão hepática e prurido, melhorar o fluxo da bile, efeito citoprotetor e estimular a secreção do bicarbonato), não se tem indicação do uso profilático dessa droga. Há necessidade, ainda, de novos estudos controlados por longo tempo para saber se a terapia precoce é benéfica nos pacientes com FC (LEPAGE et al., 1995; SOKOL & DURIE, 1999).

A preocupação em se fazer um diagnóstico precoce das complicações hepatobiliares nos pacientes com FC é uma meta desejável, principalmente daquelas para as quais existe um tratamento curativo, como a presença de litíase biliar, já que esses pacientes são mais sintomáticos que a população geral e sujeitos às suas complicações (ANGELICO et al., 1991). A observação de uma contratilidade da VB menor nesses pacientes necessitaria ainda ser mais bem estudada quanto a sua fisiopatologia, já que esse fato poderia levar a um prejuízo na digestão dos nutrientes junto com a deficiência exócrina do pâncreas e, com isso ser responsável pela desnutrição tão freqüente nesses pacientes e/ ou ser um fator causal na formação de litíase e de dor abdominal. Essa hipocontratilidade da VB, independente da causa, poderia, então, sugerir um tratamento que amenizasse suas conseqüências como a utilização de um substituto do sal biliar ou um estimulante da sua liberação, ou mesmo a utilização do UDCA, que poderia trazer algum benefício, já que seu uso melhora o fluxo biliar.

5 ~ CONCLUSÕES

1. Em 4 de 38 pacientes com FC foram encontradas alterações ultra-sonográficas do parênquima hepático.
2. A alteração histológica mais freqüente nos 4 pacientes com alterações ultra-sonográficas do parênquima hepático foi esteatose hepática observada em 3 e em um paciente a cirrose biliar.
3. Foi possível visualizar a VB em todos os pacientes com FC, e foi observada litíase biliar em um único paciente.
4. A dimensão da VB em todas as medidas, longitudinal, ântero-posterior e área em jejum foi maior no grupo controle do que em relação ao grupo de FC.
5. O IC da VB foi menor no grupo de FC do que no grupo controle, e a melhor medida da VB para avaliar esse índice foi a longitudinal e a área.
6. Não houve diferença no IC da VB entre os pacientes com esteatorréia e sem esteatorréia no grupo de pacientes com FC.

ULTRASONOGRAPHIC STUDY OF THE LIVER AND THE BILIARY TRACT FROM CYSTIC FIBROSIS PATIENTS.

This ultrasonographic study aimed to gain information on the relationship between, liver and gall bladder alterations and functions was carried out to compare the effects of cystic fibrosis (CF) in patients, ages 1-18 years old, representative of A group. The investigation was done through the analysis of ultrasonographic images of the liver and gall bladder of other 38 control individuals, representative the B group, the same number of patients affected by cystic fibrosis. Patients of A group were weighed and classified according to the Gomez criteria in eutrophic and undernourished. Analysis of pancreatic function was done by the Van De Kamer method and the patients found to be with esteatorrhoea, sub-group 1, and without esteatorrhoea, sub-group 2. Ultrasonographies were performed with patients while in eight hours to overnight fasting, laying in supine position. Measurements of the liver were done longitudinally in the axillar anterior line. Characteristics of the organs, such as surface, edge, ecogenecity and the liver texture were also accomplished. Patients with parenchyma alterations were submitted to percutaneous biopsy. The gallbladder was measured and furnished the following information: 1- Larger longitudinal dimension. 2- Larger anteroposterior dimension 3- Whole area. These data were measured in fasting, 30 minutes and 60 minutes after ingestion of food and resulted in a contractility index. Patients of A group received the usual quantity of pancreatic enzyme. Beside the measurements, absence or presence of biliary sludge and stones was also established. Comparisons between continuous variables between subjects and control group was accomplished through the t test; comparison between categorical variables was determined by the

McNemar test, corrected by the Q-square; comparison between contractility of the gall bladder in both groups was determined by the U test from Mann-Whitney. Significance of t tests, McNemar test, and U test were determined by $p < 0,05$. Regarding the nutritional status, it was observed that 18 patients (47,4%) were considered undernourished. Steatorrhoea was present in 22 patients (57,9%). The ultrasonography of the liver did not disclose differences between groups concerning characteristics of the parenchyma, edge and surface. However, there were differences in liver dimension, with larger sizes in B group. Four patients that showed ecographic alterations in the texture of the hepatic parenchyma and the biopsies of three patients revealed steatosis. Ultrasonography of the gallbladder evidenced only one patient with cholelithiasis and none with biliary sludge. All dimensions of the gallbladder in fasting patients were larger in B group when compared with A group. The contractility index 30 and 60 minutes postprandial, the area and the longitudinal length, were also larger in B group when compared with the A group. In A group no differences were observed between subgroups A1 and A2. The contractility index of the gall bladder was smaller in the CF than in the control group. Concluding, the histological alterations observed in biopsy material were more frequent with patients showing ultrasonographic modification of the hepatic parenchyma. The gall bladder contractility index was also smaller in the CF group than in the control.

7 ~ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTON, E.; CAPLEN, N.; GEDDES, D.; WILLIAMSON, R.
Cystic fibrosis: new treatments for cystic fibrosis. **Br. Med. Bull.**, **48**: 785-804, 1992.
- ANGELICO, M.; GANDIN, C.; CANUZZI, P.- Gallstones in cystic fibrosis: A reappraisal. **Hepatology**, **14**: 768-775, 1991.
- AUERBACH, H. S.; KIRKPATRICK, J.Á.; HARVEY, M.W.; COLTERN, R.- Alternate -day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. **Lancet**, **ii**: 686-688, 1985.
- BARRACLOUGH, M.; TAYLOR, C. J.- Twenty-four hour ambulatory gastric and duodenal pH profiles in cystic fibrosis: effect of duodenal hyperacidity on pancreatic enzyme function and fat absorption. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **23**: 45-50, 1996.
- BECKER, M.; STAAB, D.; LEISS, O.; VON BERGMANN, K.- Biliary lipid composition i patients with cystic fibrosis. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **8**: 308-312, 1989.
- BELLI, D. C; SUTER, S.- Cystic fibrosis : past, present, future. In: Buts JP, Sokal EM, eds - **Management of digestive and liver disorders in infants and children**. 1 ed. Amsterdam, Elsevier, 1993. p.451-471.
- BOROWITZ, D. S.; GRAND, R. J.; DURIE, P. R.- Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. **J. Pediatr.**, **127(suppl.5)**: 681-684, 1995.
- CARROLL, B. A.; OPPENHEIMER, D. A.; MULLER, H.H.- High-frequency real-time ultrasound of the neonatal biliary system. **Radiology**, **145**: 437-440, 1982.

- CARPENTIERI, U.; GUSTAVSON, L. P.; LEACH, T. M.; BUNCE, H.-
Liver size in normal infants and children. **South. Med. J.**,
70: 1096-1097, 1977.
- COHN, J.Á.; STRONG, T. V.; PICCIOTTO, M. R.- Localization of
the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in
human bile duct epithelial cells. **Gastroenterology**, **105**:
1857-1864, 1993.
- COLLINS, F. S.- Cystic fibrosis: molecular biology and
therapeutic implications. **Science**, **256**: 774-779, 1992.
- COLOMBO, C.; BATTEZZATI, P. M.- PODDA M. Hepatobiliary
disease in cystic fibrosis. **Semin. Liver Dis.**,**14**: 259-269,
1994.
- COUPER, R. T. L.; COREY, M.; MOORE, D. J.; FISHER, L. J.;
FORSTNER, G. G.; DURIE, P. R.- Decline of exocrine
pancreatic function in cystic fibrosis patients with pancreatic
sufficiency. **Pediatr. Res.**, **32**: 179-182, 1992.
- CUCCHIARA, S.; RAIA, V.; MINELLA, R.; FREZA, T.; DE
VIZIA, B.; DE RITIS, G.- Ultrasound measurement of gastric
emptying time in patients with cystic fibrosis and effect of
ranitidine on delayed gastric emptying. **J. Pediatr.**, **128**:
485-488, 1996.

- DAVIDSON, A. G. F.- Gastrointestinal and pancreatic disease in cystic fibrosis. In: HODSON, M. E.; GEDDES, D. M.; eds. **Cystic fibrosis**; 1 rd ed. London. Chapman & Hall, 1995. p. 259-280.
- DELIGEORGIS, D.; YANNAKOS, D.; DOXIADIS, S.- Normal size of liver in infancy and childhood : x-ray study. **Arch. Dis. Child.**, **48**: 790-793, 1973.
- DOGAN, A. S.; CONWAY, J. J.; LLOYD-STILL, J. D.- Hepatobiliary scintigraphy in children with cystic fibrosis and liver disease. **J. Nucl. Med.**, **35**: 432-435, 1994.
- DONALD, J. J.; FACHE, J. S.; BUCKLEY, A. R.; BURHENNE, H. J.- Gallbladder contractility: variation in normal subjects. **A. J. R.**, **157**: 753-756, 1991.
- DRAY-CHARIER, N.; PAUL, A.; VEISSIERE, D.; MERGEY, M.; SCOAZEC, J. Y.; CAPEU, J.; BRAHIMI-HORN, C.; HOUSSET, C.- Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in humane gallbladder epithelial cells. **Lab. Invest.**, **73(suppl 3)**: 828-836. 1995.
- DURIE, P. R.; PENCHARZ, P. B.- Cystic fibrosis: nutrition. **Br. Med. Bull.**, **48**: 823-846, 1992.
- ENRIQUEZ, G.; LUCAYA, J.; ALLENDE, E.; GARCIA-PEÑA, P.- Intrahepatic biliary stones in children. **Pediatr. Radiol.**, **22**: 283-286, 1992.
- FEIGELSON, J.; PECAU, Y.; CATHELINEAU, L.; NAVARRO, J.- Additional data on hepatic function tests in cystic fibrosis. **Acta. Pediatr. Scand.**, **64**: 333-344, 1975.

FLEISS, J. L., ed.- **Statistical methods for rates and proportions**. 2.ed. New York: John Wiley & Sons, 1981. 321p.

FONDACARO, J. D.; HEUBI, J. E.; KELLOG, F. W.- Intestinal bile acid malabsorption in cystic fibrosis: a primary mucosal cell defect. **Pediatr. Res.**, **16**: 494-498, 1982.

FROEHLICH, F.; GONVERS, J.J.; FRIED, M.- Role of nutrient fat cholecystokinin in regulation of gallbladder emptying in man. **Dig. Dis. Sci.**, **40**: 529-533, 1995.

GALABERT, C.; MONTET, J. C.; LENGAND, D.; LECUIRE, A.; SOTTA, C.; FIGARELLA, C.; CHAZALETTE, J. P.- Effects of ursodeoxicholic acid on liver function in patients with cystic fibrosis and chronic cholestasis. **J. Pediatr.**, **121**: 138-141, 1992.

GEORGE, D. E.; MANGOS, J. L.- Nutritional management and pancreatic enzyme therapy in cystic fibrosis patients: state of the art in 1987 and projections into the future. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **7** (suppl 1): 51-57, 1988.

GIELKENS, H. A. J.; EDDER, E. H.; VECHT, J.; VAN OOSTAYEN, J. Á.; LAMERS, C. B. H. W.; MASCLÉE, A. A. M.- Gallbladder motility and cholecystokinin secretion in chronic pancreatitis: relationship with exocrine pancreatic function. **J. Hepatol.**, **27**: 306-312, 1997.

- GIULIANO, V.; DADPARVAR, S.; SAVIT, R.; HOLSCLOW, D.- Contracted gallbladder: a cause of false-positive hepatobiliary scan in patients with cystic fibrosis. **Eur. J. Nucl. Med.**, **23**:595-597, 1996.
- GOODCHILD, M. C.; MURPHY, G. M.; HOWELL, A. M.; NUTTER, A. S.; ANDERSON, C. M.- Aspects of bile acid metabolism in cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, **50**: 769-778, 1975.
- GOODCHILD, M. C.; WATSON, E.- Diagnostic methods and screening. IN: HODSON, M.E.; GEDDES, D. M., eds. **Cystic fibrosis**. 1.ed. London, Chapman & Hall, 1995. p. 179-212.
- GRAHAM, N.; MANHIRE, A. R.; STEAD, R. J.; LEES, W. R.; HODSON, M. E.; BATTEN, J. C.- Cystic fibrosis: Ultrasonographic findings in the pancreas and hepatobiliary system correlated with clinical data and pathology. **Clin. Radiol.**, **36**: 199-203, 1985.
- GREENHOLZ, S. K.; KRISHADASAN, B.; MARR, C.; CANNON, R.- Biliary obstruction in infants with cystic fibrosis requiring Kasai portenterostomy. **J. Ped. Surg**, **32**: 175-180, 1997
- HALLER, J. O.- Sonography of the biliary tract in infants and children. **A. J. R.**, **157**: 1051-1058, 1991.
- HAMILL, P. V. V.; DRIZD, T.A.; JOHNSON, C.L.; REED, R. S.; ROCHE, A. F.- Physical growth national center for health statistics percentils. **Am. J. Clin. Nutr.**, **32**: 607-629, 1979.

- HARRIS, A.- Cystic fibrosis: cystic fibrosis gene. **Br. Med. Bull.**, **48(suppl.4)**: 738-753, 1992.
- HIGGINS, C. F.- Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). **Br. Med. Bull.**, **48(suppl.4)**: 754-765, 1992.
- HOFMANN, A. F.- Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: probable mechanisms and possible solutions. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **20**: 376-390, 1995.
- HULTCRANTZ, R.; MENGARELLI, S.; STRANDVIK, B.- Morphological findings in the liver of children with cystic fibrosis: a light and electron microscopical study. **Hepatology**, **6**: 881-889, 1986.
- IKEDA, S.; SERA, Y.; AKAGI, M.- Serial ultrasonic examination to differentiate biliary atresia from neonatal hepatitis-special reference to changes in size of the gallbladder. **Eur. J. Pediatr.**, **148**: 396-400, 1989.
- JENSEN, T.; PEDERSEN, S. S.; HIBY, W.; KOCH, C.; FLENSBORG, E. W.- Use of antibiotics in cystic fibrosis: the Danish approach. **Antibiot. Chemother.**, **42**: 237-246, 1989.
- KING, D. N.; HEELEY, A. F.; WALSH, M. P.; KUZEMKO, J. Á.- Sensitive trypsin assay for dried-blood specimens as a screening procedure for the early detection of cystic fibrosis. **Lancet**, **ii**: 1217-1219, 1979.

- KISHK, S. M.; DARWEESH, R.M.A.; DODDS, W. J., LAWSON, T. L., STEWART, E. T., KERN, M. K., HASSNEIN, E. H.- Sonographic evaluation of resting gallbladder volume and postprandial emptying in patients with gallstones. **A.J.R.**, **148**: 875-879, 1987.
- KNOWLES, M. R.; OLIVIER, K.N.; BENNETT, W.- Aerosolized uridine triphosphate (UTP) + amiloride: safety and effect on mucociliary clearance in normal subjects and CF patients. **Pediatr. Pulmonol.**, **10**: 99, 1994.
- KONUS, O. L.; OZDEMIR, A.; AKKAYA, A.; ERBAS, G.; CELIK, H.; ISIK, S.- Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. **A. J. R.** **171**: 1693-1698, 1998.
- LEHTONEN, L.; SVEDSTRÖM, E.; KORVENRANTA, H.- The size and contractility of the gallbladder in infants. **Pediatr. Radiol.**, **22**: 515-518, 1992.
- LEPAGE, G.; PARADIS, K.; LACAILLE, F.; SÉNÉCHAL, L.; RONCO, N.; CHANPAGNE, J.; LENAERTS, C.; ROY, C. C.; WEBER, A. R.- Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. **J. Pediatr.**, **130**: 52-58, 1997.
- LEWIS, P. A.- The epidemiology of cystic fibrosis. In: HODSON, M. E.; GEDDES, D. M., eds. **Cystic fibrosis**; 1ed. London. Chapman & Hall, 1995. p. 1-14.
- LINDBLAD, A.; GLAUMANN, H.; STRANDVIK, B.- Natural history of liver disease in cystic fibrosis. **Hepatology**, **30**: 1151-1158, 1999.

- LITTLEWOOD, J. M.- Cystic fibrosis: gastrointestinal complications. **Br. Med. Bull.**, **48**: 847-859, 1992.
- LYKAVIERIS, P.; BERNARD, O.; HADCHOUEL, M.- Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, **75**: 67-70, 1996.
- MADDEN, B. P.- Lung transplantation. In: HODSON, M. E.; GEDDES, D. M., eds. **Cystic fibrosis**; 1 rd ed. London. Chapman & Hall, 1995. p. 329-346.
- MAGRUDER, M. J.; MUNDEN, M. M.- Intrahepatic microlithiasis: another gastrointestinal complication of cystic fibrosis. **J. Ultrasound. Med.**, **16**: 763-765, 1997.
- MCGAHAN, J. P.; PHILLIPS, H. E.; COX, K. L.- Sonography of the normal pediatric gallbladder and biliary tract. **Radiology**, **144**: 873-875, 1982.
- MCHUGO, J. M.; MCKEOWN, C.; BROWN, M. T.; WELLER, P.; SHAH, K. J.- Ultrasound findings in children with cystic fibrosis. **Br. J. Radiol.**, **60**: 137-141, 1987.
- MILLIKEN, G. A., ed.- **Analysis of messy data**. New York: Van Nostrand Reinhold Company, 1984. 473p.
- MURPHY, T. M.; ROSENSTEIN, B. J.- Cystic fibrosis lung disease: approaching the 21 st century. Chicago, **A certified continuing medical education resource**, 1995. 39 p. (Série de monografias).

NIEDERAU, C.; SONNENBERG, A.; MÜLLER, J. E.; ERCKENBRECHT, J. F.; SCHOLTEN, T.; FRITSCH, W. P.- Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas, and portal vein. **Radiology**, **149**: 537-540, 1983.

NOBLE-JAMIESON, G.; VALENTE, J.; BARNES, N. D.; FRIEND, P.J.; JAMIESON, N. V.; RASMUSSEN, A.; CALNE, R. Y.- Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, **71**: 349-352, 1994.

NÓBREGA, F.J.- Avaliação do estado nutricional. In: **Desnutrição intra-uterina e pós-natal**. São Paulo, Panamed, 1981. p.118-119.

O'BRIEN, S.; KEOGAN, M.; CASEY, M.; DUFFY, G.; McERLEAN, D.; FITZGERALD, M. X.; HEGARTY, J. E.- Biliary complications of cystic fibrosis. **Gut**, **33**: 387-391, 1992.

O'CONNOR, P.; SOUTHERN, K. W.; BOWLER, I. M.; IRVINE, H. C.; ROBINSON, P. J.; LITTLEWOOD, J. M.- The role of hepatobiliary scintigraphy in cystic fibrosis. **Hepatology**, **23**: 281-287, 1996.

OPPENHEIMER, E. H.; EASTERLY, J. R.- Hepatic changes in young infants with cystic fibrosis: possible relation to focal biliary cirrhosis. **J. Pediatr.**, **86**: 688-689, 1975.

PARK, R. G.; GRAND, R. J.- Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. **Gastroenterology**, **81**: 1143-1161, 1981.

- PATRIQUIN, H.; LENAERTS, C.; SMITH, L.; PERREAULT, G.; GRIGNON, A.; ILIATRAULT, D.; BOISVERT, J.; ROY, C. C.; WEBER, A. R.- Liver disease in children with cystic fibrosis: US- Biochemical comparison in 195 patients. **Radiology**, **211**: 229-232, 1999.
- PENKETH, A. R. L.; WISE, A.; MEARS, M. B.; HODSON, M. E.; BATTEN, J. C.- Cystic fibrosis in adolescents and adults. **Thorax**, **42**: 526-532, 1987.
- POTTER, C. J.; FISHBEIN, M.; HAMMOND, S.; McCOY, K.; QUALMAN, S.- Can the histologic changes of cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease be predicted by clinical criteria? **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **25**: 32-36, 1997.
- PSACHAROPOULOS, H. T.; HOWARD, E. R.; PORTMAN, B.; MOWAT, A. P.; WILLIAMS, R.- Hepatic complication of cystic fibrosis. **Lancet**, **ii**: 78-80, 1981.
- PSACHAROPOULOS, H. T.; MOWAT, A. P.- Liver and biliary systems. In: Hodson, M. E.; Norman, A. P.; Batten, J. C., ed - **Cystic Fibrosis**. Bailliere Tindall, Eastbourne, Sussex, 1983. p.164-182
- QUILLIN, S. P.; SIEGEL, M. J.; ROTHBAUM, R.- Hepatobiliary sonography in cystic fibrosis. **Pediatr. Radiol.**, **23**: 533-535, 1993.
- RASKIN, S.- DNA Analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. **J. Med. Genet.**, **46**: 665-669, 1993.

- RYAN, J. P.- Motility of the gallbladder and biliary tree. In: JOHNSON, L. R., ed. **Physiology of the gastrointestinal tract**; New York: Raven Press, 1981. p.473-495.
- RYLEY, H. C.; GOODCHILD, M. C.; DODGE, J. A.- Cystic fibrosis: screening for cystic fibrosis. **Br. Med. Bull.**, **48**: 805-822, 1992.
- SANTAMARIA, F.; VAJRO, P.; OGGERO, V.; GRECO, L.; ANGELILLO, M.; CARRILLO, F. D. E.; RITIS, G.- Volume and emptying of the gallbladder in patients with cystic fibrosis. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **10**: 303-306, 1990.
- SANTIS, G.- The epidemiology of cystic fibrosis. In: HODSON, M. E.; GEDDES, D. M., eds. **Cystic fibrosis**, 1 rd ed. London. Chapman & Hall, 1995. p. 15-40.
- SCOTT-JUPP, R.; LAMA, M.; TANNER, M. S.- Prevalence of liver disease in cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, **66**: 698-701, 1991.
- SHWACHMAN, H.; MAHMOODIAN, A.- Quality of sweat test performance in the diagnosis of cystic fibrosis. **Clin. Chem.**, **25**: 158-161, 1979.
- SIEGEL, S.- O caso de duas amostras independentes. In: SIEGEL, S. **Estatística não paramétrica**. McGRAW-HILL, São Paulo, 1975, p.106-108.
- SILVERMAN, A.; ROY, C. C.- Cystic Fibrosis. In: **Pediatric Clinical Gastroenterology**. St Louis. Mosby, 1983. p. 814-837.

SINAASAPPEL, M.- Hepatobiliary pathology in patients with cystic fibrosis. **Acta. Paediatr. Scand.**, **363**: 45-51, 1989.

SOKOL, R. J.; DURIE, P. R.- Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **28 (suppl.1)**: 01-13, 1999.

STEPHAN, U.; BUSH, E. W.; KOLLBERG, H.; HELLSING, K.- Cystic fibrosis detection by means of a test-strip. **Pediatrics**, **55(suppl.1)**: 35-38, 1975.

STERN, R. C.; ROTHSTEIN, F. C.; DOERSHUK, C F.- Treatment and prognosis of symptomatic gallbladder disease in patients with cystic fibrosis. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **5**: 35-40, 1986.

STRANDVIK, B.; LINDBLAT, A.- Cystic fibrosis. Is treatment with ursodeoxycholic acid value? **Scand. J. Gastroenterol.**, **29 (suppl 204)**: 65-67, 1994.

TANNER, M. S.; TAYLOR, C. J.- Liver disease in cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, **72**: 281-284, 1995.

TAYLOR, K. J.; GORELICK, F. S.; ROSENFELD, A. T.; RIELY, C. A.- Ultrasonography of alcoholic liver disease with histological correlation. **Radiology**, **141**: 157-161, 1981.

VIARO, T.; NETO, U. F.- Avaliação laboratorial das diarreias crônicas. In: PENNA, F.J.; WEHBA, J.; NETO, U.F., ed. – **Gastroenterologia pediátrica**. Rio de Janeiro, Medsi, 1983. p.663-669.

- VIC, P.; GOTTRAND, F.; LAUNAY, V.; LOEUILLE, G. A.; ELIAN, J. C.; DRUON, D.; FARRIAUX, J. P.; TURCK, D.- Nutritional impact of antipseudomonas intravenous antibiotic courses in cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, **76**: 437-440, 1997.
- WATERS, D. W.; DORNEY, S. F. A.; GRUCA, M. A.; MARTIN, H. C. O.; HOWMAN-GUILES, R.; KAN, A. E. D. E.; SILVA, M.; GASKIN, K. J.- Hepatobiliary disease in cystic fibrosis patients with pancreatic sufficiency. **Hepatology**, **21**: 963-969, 1995.
- WEBER, A. M.; ROY, C. C.; MORIN, C. L.; LASALLE, R.- Malabsorption of bile acids in children with cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med.**, **289**: 1001-1005, 1973.
- WEDMANN, B.; SCHMIDT, G.; WEGENER, M.; CENEN, C.; RICKEN, D.; DRÖGE, C.- Sonographic evaluation of gallbladder kinetics: in vitro in vivo comparison of different methods to assess gallbladder emptying. **J. Clin. Ultrasound**, **19**: 341-349, 1991.
- WEINBERGER, S. E.- Recent advances in pulmonary medicine. **N. Engl. J. Med.**, **19**: 1389-1397, 1993.
- WESTABY, D.- Liver and biliary disease in cystic fibrosis. In: HODSON, M. E.; GEDDES, D. M., eds. **Cystic fibrosis**; 1ed. London. Chapman & Hall, 1995. P.281- 294.
- WIENER, I.; INOUE, K.; FAGAN, C. J.; LILJA, P.; WATSON, L. C.; THOMPSON, J. C.- Release of cholecystokinin in man. Correlation of blood levels with gallbladder contraction. **Ann. Surg.**, **194**: 321-327, 1981.

- WILLI, U. V.; REDDISH, J. M.; LITTLEWOOD, T. R.- Cystic fibrosis: Its characteristic appearance on abdominal sonography. **Am. J. Radiol.**, **134**: 1005-1010, 1980.
- WILLIAMS, S. G. J.; EVANSON, J. E.; BARRETT, N.; HODSON, M. E.; BOULTBEE, J. E.; WESTABY, D.- An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. **J. Hepatol.**, **22**: 513-521, 1995.
- WILLIAMS, S. G. J.; WESTABY, D.; TANNER, M. S.; MOWAT, A. P.- Cystic fibrosis: liver and biliary problems in cystic fibrosis. **Br. Med. Bull.**, **48**: 877-892, 1992.
- WILSCHANSKI, M.; FISHER, D.; HADAS-HALPERIN, I.; PICARD, E.; FABER, J.; GOLDBERG, S.; BRANSKI, D.; KEREM, E.- Findings on routine ultrasonography in cystic fibrosis patients. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **28** : 182-185, 1999.
- WILSON-SHARP, R. C.; IRVINE, H. C.; BROWN, R. C.; CHALMES, D. M.; LITTLEWOOD, J. M.- Ultrasonography of the pancreas, liver, and billiary system in cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, **59**: 923-926, 1984.
- WITTEMAN, B. J. M.; JEBBINK, M. C. W.; HOPMAN, W. P. M.; MASCLÉE, A. A. M.; LAMERS, C. B. H. W.; JANSSEN, J. B. M. J.- Gallbladder responses to modified sham feeding: effects of the composition of a meal. **J. Hepatol.**, **19**: 465-469, 1993.
- WOOD, R. E.; BOAT, T. F.; DOERSHUK, C. F.- Cystic Fibrosis. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **113**: 833-878, 1976.
- YOUNOSZAI, M. K.; MUELLER, S.- Clinical assessment of liver size in normal children. **Clin. Pediatr.**, **14**: 378-380, 1975.

ZACH, M. S.- Lung disease in cystic fibrosis- an updated concept. **Pediatr. Pulmonol.**, 8: 188-202, 1990.

8 ~ APÊNDICE

Tabela 1- Idade e sexo de pacientes com fibrose cística (FC) e controles.

Paciente:	FC	Sexo	Idade (anos)	Controles	Sexo	Idade (anos)
1	RPO	Fem.	1	JNS	Fem.	1
2	CCM	Masc.	1	NSO	Masc.	1
3	VNF	Fem.	2	RFS	Fem.	2
4	MAB	Fem.	2	FHA	Fem.	2
5	JCB	Masc.	2	VSS	Masc.	2
6	TAB	Fem.	3	ABA	Fem.	3
7	DFA	Fem.	3	CGP	Fem.	3
8	FL	Masc.	4	LGS	Masc.	4
9	TB	Fem.	4	NAT	Fem.	4
10	FSP	Masc.	4	RVG	Masc.	4
11	JMG	Fem.	4	LFP	Fem.	4
12	JCS	Fem.	4	DST	Fem.	4
13	KSM	Fem.	4	SLS	Fem.	4
14	PVS	Fem.	5	CMR	Fem.	5
15	DSC	Fem.	5	BBF	Fem.	5
16	FC	Masc.	5	ESS	Masc.	5
17	MAG	Fem.	6	APS	Fem.	6
18	EHL	Masc.	6	FNS	Masc.	6
19	FRB	Masc.	7	ESR	Masc.	7
20	BBK	Masc.	7	AN	Masc.	7
21	LHF	Masc.	7	DRM	Masc.	7
22	RS	Masc.	8	KSP	Masc.	8
23	LSM	Fem.	8	MSM	Fem.	8
24	AO	Fem.	8	JBB	Fem.	8
25	WP	Masc.	9	DLS	Masc.	9
26	BSC	Masc.	9	GS	Masc.	9
27	HB	Masc.	10	GCS	Masc.	10
28	JFF	Masc.	11	AGR	Masc.	11
29	LHP	Masc.	11	RLM	Masc.	11
30	TVP	Masc.	12	RB	Masc.	12
31	JVR	Fem.	12	EAN	Fem.	12
32	MMU	Fem.	14	RS	Fem.	14
33	WRC	Masc.	15	ELS	Masc.	15
34	RC	Masc.	15	JBj	Masc.	15
35	JMU	Fem.	15	LLS	Fem.	15
36	ASS	Masc.	16	WBS	Masc.	16
37	JSS	Masc.	16	RPS	Masc.	16
38	LSS	Fem.	18	JES	Fem.	18

Tabela-3. Estado nutricional dos pacientes com FC, classificados em eutróficos ou desnutridos (DPC), o peso e o subgrupo ; (A1) presença de esteatorréia, (A2) sem esteatorréia.

DPC 1⁰ – desnutrição 1⁰ grau

DPC 2⁰ – desnutrição 2⁰ grau

DPC 3⁰ – desnutrição 3⁰ grau

Paciente:	Idade (anos)	Subgrupo	Peso(gramas)	Estado nutricional
1 RPO	1	A1	9.750	eutrófico
2 CCM	1	A1	8.150	DPC 2 ⁰
3 VNF	2	A1	7.800	DPC 2 ⁰
4 MAB	2	A1	9.000	DPC 2 ⁰
5 JCB	2	A1	11.800	eutrófico
6 TAB	3	A2	10.200	DPC 2 ⁰
7 DFA	3	A2	13000	eutrófico
8 FL	4	A1	17.500	eutrófico
9 TB	4	A1	17.800	eutrófico
10 FSP	4	A1	14.800	eutrófico
11 JMG	4	A2	17.200	eutrófico
12 JCS	4	A2	11.600	DPC 2 ⁰
13 KSM	4	A1	9.800	DPC 2 ⁰
14 PVS	5	A1	16.400	eutrófico
15 DSC	5	A2	20.600	eutrófico
16 FC	5	A1	20.200	eutrófico
17 MAG	6	A2	14.400	DPC1 ⁰
18 EHL	6	A2	20.900	eutrófico
19 FRB	7	A1	19.200	DPC1 ⁰
20 BBK	7	A1	23.400	eutrófico
21 LHF	7	A2	27.500	eutrófico
22 RS	8	A1	30.000	eutrófico
23 LSM	8	A2	22.100	eutrófico
24 AO	8	A1	17.500	DPC 2 ⁰
25 WP	9	A1	25.000	DPC1 ⁰
26 BSC	9	A1	28.900	eutrófico
27 HB	10	A1	19.700	DPC 2 ⁰
28 JFF	11	A2	28.700	eutrófico
29 LHP	11	A2	28.200	eutrófico
30 TVP	12	A1	29.900	DPC 2 ⁰
31 JVR	12	A1	34.700	DPC1 ⁰
32 MMU	14	A1	36.700	DPC 2 ⁰
33 WRC	15	A2	48.900	eutrófico
34 RC	15	A1	49.000	eutrófico
35 JMU	15	A2	38.500	DPC 2 ⁰
36 ASS	16	A2	33.000	DPC 3 ⁰
37 JSS	16	A2	25.300	DPC 3 ⁰
38 LSS	18	A2	43.000	DPC1 ⁰

Tabela 4. Tabela de dupla entrada da variável **parênquima** nos grupos controle e fibrose cística (FC).

Parênquima	FC-Homogêneo	FC-Heterogêneo	Total
Controle-Homogêneo	34	4	38
Controle-Heterogêneo	0	0	0
Total	34	4	38

Teste de McNemar corrigido por Qui-Quadrado → p-valor = 0.1336 (Controle = Doente)

Tabela 5. Tabela de dupla entrada da variável **borda** nos grupos controle e fibrose cística (FC).

Borda	FC-Aguda	FC-Romba	Total
Controle-Aguda	37	1	38
Controle-Romba	0	0	0
Total	37	1	38

Teste de McNemar corrigido por Qui-Quadrado → p-valor = 1.0000 (Controle = Doente)

Tabela 6. Tabela de dupla entrada da variável **superfície** nos grupos controle e fibrose cística (FC).

Superfície	FC-Lisa	FC-Irregular	Total
Controle-Lisa	37	1	38
Controle-Irregular	0	0	0
Total	37	1	38

Teste de McNemar corrigido por Qui-Quadrado → p-valor = 1.0000 (Controle = Doente)

Tabela 7- Características ultra-sonográfica do fígado; dimensão (em mm),borda, superfície e parênquima nos pacientes com fibrose cística.

	Paciente:	Sexo	Idade (anos)	Dimensão	Borda	superfície	Parênquima
1	RPO	Fem.	1	53,70	aguda	lisa	homogêneo
2	CCM	Masc.	1	59,70	aguda	lisa	homogêneo
3	VNF	Fem.	2	58,30	aguda	lisa	homogêneo
4	MAB	Fem.	2	63,00	aguda	lisa	heterogêneo
5	JCB	Masc.	2	66,90	aguda	lisa	homogêneo
6	TAB	Fem.	3	57,90	aguda	lisa	homogêneo
7	DFA	Fem.	3	72,10	aguda	lisa	homogêneo
8	FL	Masc.	4	96,90	aguda	lisa	homogêneo
9	TB	Fem.	4	94,00	aguda	lisa	homogêneo
10	FSP	Masc.	4	68,40	aguda	lisa	homogêneo
11	JMG	Fem.	4	71,00	aguda	lisa	homogêneo
12	JCS	Fem.	4	94,00	aguda	lisa	homogêneo
13	KSM	Fem.	4	83,40	aguda	lisa	homogêneo
14	PVS	Fem.	5	84,10	aguda	lisa	homogêneo
15	DSC	Fem.	5	87,70	aguda	lisa	homogêneo
16	FC	Masc.	5	67,50	romba	irregular	heterogêneo
17	MAG	Fem.	6	78,00	aguda	lisa	homogêneo
18	EHL	Masc.	6	96,20	aguda	lisa	homogêneo
19	FRB	Masc.	7	73,10	aguda	lisa	homogêneo
20	BBK	Masc.	7	79,60	aguda	lisa	homogêneo
21	LHF	Masc.	7	113,00	aguda	lisa	homogêneo
22	RS	Masc.	8	80,20	aguda	lisa	homogêneo
23	LSM	Fem.	8	73,60	aguda	lisa	homogêneo
24	AO	Fem.	8	74,50	aguda	lisa	homogêneo
25	WP	Masc.	9	65,80	aguda	lisa	heterogêneo
26	BSC	Masc.	9	115,00	aguda	lisa	homogêneo
27	HB	Masc.	10	91,20	aguda	lisa	homogêneo
28	JFF	Masc.	11	103,00	aguda	lisa	homogêneo
29	LHP	Masc.	11	83,30	aguda	lisa	homogêneo
30	TVP	Masc.	12	110,00	aguda	lisa	homogêneo
31	JVR	Fem.	12	119,00	aguda	lisa	heterogêneo
32	MMU	Fem.	14	95,00	aguda	lisa	homogêneo
33	WRC	Masc.	15	105,00	aguda	lisa	homogêneo
34	RC	Masc.	15	98,60	aguda	lisa	homogêneo
35	JMU	Fem.	15	95,60	aguda	lisa	homogêneo
36	ASS	Masc.	16	110,00	aguda	lisa	homogêneo
37	JSS	Masc.	16	112,00	aguda	lisa	homogêneo
38	LSS	Fem.	18	119,00	aguda	lisa	homogêneo

Tabela 8- Características ultra-sonográfica do fígado; dimensão (em mm),borda, superfície e parênquima nos controles.

	Paciente	Sexo	Idade (anos)	Dimensão	Borda	superfície	Parênquima
1	JNS	Fem.	1	50,80	aguda	lisa	homogêneo
2	NSO	Masc.	1	68,20	aguda	lisa	homogêneo
3	RFS	Fem.	2	78,40	aguda	lisa	homogêneo
4	FHA	Fem.	2	76,40	aguda	lisa	homogêneo
5	VSS	Masc.	2	76,00	aguda	lisa	homogêneo
6	ABA	Fem.	3	86,80	aguda	lisa	homogêneo
7	CGP	Fem.	3	85,60	aguda	lisa	homogêneo
8	LGS	Masc.	4	78,50	aguda	lisa	homogêneo
9	NAT	Fem.	4	70,40	aguda	lisa	homogêneo
10	RVG	Masc.	4	59,40	aguda	lisa	homogêneo
11	LFP	Fem.	4	99,50	aguda	lisa	homogêneo
12	DST	Fem.	4	83,70	aguda	lisa	homogêneo
13	SLS	Fem.	4	103,00	aguda	lisa	homogêneo
14	CMR	Fem.	5	105,00	aguda	lisa	homogêneo
15	BBF	Fem.	5	85,60	aguda	lisa	homogêneo
16	ESS	Masc.	5	111,00	aguda	lisa	homogêneo
17	APS	Fem.	6	53,40	aguda	lisa	homogêneo
18	FNS	Masc.	6	110,00	aguda	lisa	homogêneo
19	ESR	Masc.	7	81,90	aguda	lisa	homogêneo
20	AN	Masc.	7	97,80	aguda	lisa	homogêneo
21	DRM	Masc.	7	108,00	aguda	lisa	homogêneo
22	KSP	Masc.	8	91,70	aguda	lisa	homogêneo
23	MSM	Fem.	8	90,00	aguda	lisa	homogêneo
24	JBB	Fem.	8	94,90	aguda	lisa	homogêneo
25	DLS	Masc.	9	103,00	aguda	lisa	homogêneo
26	GS	Masc.	9	100,00	aguda	lisa	homogêneo
27	GCS	Masc.	10	118,00	aguda	lisa	homogêneo
28	AGR	Masc.	11	153,00	aguda	lisa	homogêneo
29	RLM	Masc.	11	109,00	aguda	lisa	homogêneo
30	RB	Masc.	12	105,00	aguda	lisa	homogêneo
31	EAN	Fem.	12	109,00	aguda	lisa	homogêneo
32	RS	Fem.	14	115,00	aguda	lisa	homogêneo
33	ELS	Masc.	15	119,00	aguda	lisa	homogêneo
34	JBj	Masc.	15	103,00	aguda	lisa	homogêneo
35	LLS	Fem.	15	100,00	aguda	lisa	homogêneo
36	WBS	Masc.	16	107,00	aguda	lisa	homogêneo
37	RPS	Masc.	16	114,00	aguda	lisa	homogêneo
38	JES	Fem.	18	109,00	aguda	lisa	homogêneo

Tabela 17- Índice de contratilidade (IC) em % da vesícula biliar, após 30 minutos da alimentação, em todas as medidas, no grupo de fibrose cística.

L=dimensão longitudinal em mm, em jejum.

AP= dimensão ântero-posterior em mm, em jejum.

A= área em mm², em jejum

%L-30= índice de contratilidade no maior comprimento longitudinal após 30 minutos.

%AP-30= índice de contratilidade no maior comprimento ântero-posterior após 30 minutos.

%A-30= índice de contratilidade na medida da área após 30 minutos.

	Paciente:	Idade (anos)	L	AP	A	% L-30	%AP-30	%A-30
1	RPO	1	45,30	16,20	576	-15,89	12,96	10,07
2	CCM	1	58,60	17,90	846	-2,39	12,85	-3,19
3	VNF	2	33,50	11,30	267	6,87	20,35	6,37
4	MAB	2	23,70	17,90	362	-26,58	3,35	-0,83
5	JCB	2	38,40	14,40	426	11,72	21,53	26,29
6	TAB	3	36,80	10,80	368	-22,83	-15,74	-25,00
7	DFA	3	37,50	11,80	308	-0,80	19,49	-1,30
8	FL	4	42,30	6,70	249	-9,22	-61,19	-22,09
9	TB	4	49,30	13,00	516	6,29	6,92	14,53
10	FSP	4	52,80	17,00	766	14,77	6,47	41,78
11	JMG	4	50,40	13,30	555	-2,58	24,06	7,93
12	JCS	4	41,80	13,00	563	-1,91	-6,92	32,15
13	KSM	4	40,00	18,50	465	14,75	9,19	32,04
14	PVS	5	43,50	10,60	359	0,46	-29,25	-4,46
15	DSC	5	55,50	16,60	630	21,44	46,39	37,46
16	FC	5	46,20	22,80	731	24,03	45,18	54,72
17	MAG	6	67,20	15,60	936	4,76	-1,92	-0,21
18	EHL	6	34,60	9,50	316	-8,38	-9,47	-14,56
19	FRB	7	36,50	9,40	322	-31,51	0,00	-17,39
20	BBK	7	62,40	15,10	877	12,18	25,17	46,29
21	LHF	7	55,40	11,50	624	0,54	45,22	31,41
22	RS	8	65,80	22,50	1260	3,04	12,89	28,33
23	LSM	8	62,90	17,60	819	7,31	6,82	14,53
24	AO	8	61,50	18,00	899	15,61	41,11	44,72
25	WP	9	65,40	15,90	901	6,57	-20,75	0,89
26	BSC	9	68,50	13,30	783	12,85	0,00	9,71
27	HB	10	41,00	15,90	539	2,68	15,09	15,03
28	JFF	11	67,60	19,20	1080	0,15	2,08	9,91
29	LHP	11	50,80	18,50	949	-17,52	15,68	16,97
30	TVP	12	55,70	18,80	866	17,06	20,74	25,40
31	JVR	12	77,50	25,60	1450	19,23	24,61	-33,10
32	MMU	14	49,00	11,50	430	50,61	-25,22	42,33
33	WRC	15	52,50	17,90	974	-10,29	16,76	13,24
34	RC	15	66,00	15,50	828	1,52	5,16	7,37
35	JMU	15	67,50	20,20	1120	12,00	1,49	17,77
36	ASS	16	60,90	12,60	717	18,06	-21,43	24,13
37	JSS	16	41,00	11,30	396	2,93	36,28	17,17
38	LSS	18	53,00	12,60	615	19,43	1,59	27,80

Tabela 18- Índice de contratilidade (IC) em % da vesícula biliar, após 30 minutos da alimentação, em todas as medidas, no grupo controle.

L=dimensão longitudinal em mm, em jejum.

AP= dimensão ântero-posterior em mm, em jejum.

A= área em mm², em jejum

%L-30= índice de contratilidade no maior comprimento longitudinal após 30 minutos.

%AP-30= índice de contratilidade no maior comprimento ântero-posterior após 30 minutos.

%A-30= índice de contratilidade na medida da área após 30 minutos.

	Paciente:	Idade (anos)	L	AP	A	% L-30	%AP-30	%A- 30
1	JNS	1	25,10	9,80	237	28,29	23,47	58,23
2	NSO	1	50,10	13,30	541	4,59	-4,51	-6,47
3	RFS	2	54,30	17,30	640	41,99	31,79	52,19
4	FHA	2	39,90	13,00	401	22,81	36,92	47,13
5	VSS	2	59,50	21,30	1040	14,12	36,15	43,65
6	ABA	3	49,90	15,90	755	15,03	32,70	40,26
7	CGP	3	63,80	13,30	857	15,99	43,61	49,82
8	LGS	4	55,70	16,40	690	4,13	6,71	4,20
9	NAT	4	42,80	11,30	511	21,26	6,19	36,59
10	RVG	4	62,30	23,10	1230	13,80	43,72	51,71
11	LFP	4	37,50	16,10	596	-38,40	-1,86	2,68
12	DST	4	51,10	11,30	549	32,88	-1,77	38,43
13	SLS	4	42,10	11,80	436	9,26	-11,86	-2,75
14	CMR	5	64,90	25,20	1450	1,85	12,30	14,48
15	BBF	5	52,90	17,10	640	14,18	33,92	38,75
16	ESS	5	56,30	22,40	983	14,21	37,05	38,15
17	APS	6	62,30	16,40	930	16,69	1,83	40,54
18	FNS	6	58,80	16,90	952	39,29	8,28	58,40
19	ESR	7	59,40	17,00	898	0,84	-10,59	2,45
20	AN	7	56,00	19,00	907	8,93	13,68	19,07
21	DRM	7	64,50	15,10	1020	14,57	-21,19	22,84
22	KSP	8	46,20	13,80	595	10,17	12,32	14,96
23	MSM	8	62,90	26,00	1290	43,08	38,85	65,27
24	JBB	8	62,90	23,10	1130	12,88	34,63	50,80
25	DLS	9	64,00	22,20	1220	-14,06	18,02	5,74
26	GS	9	51,10	14,40	619	29,35	21,53	39,10
27	GCS	10	70,30	20,10	1190	10,53	22,39	27,56
28	AGR	11	49,80	13,70	662	10,24	-18,25	1,96
29	RLM	11	63,20	11,00	819	20,57	-44,55	20,15
30	RB	12	73,60	27,10	1670	19,29	33,95	46,71
31	EAN	12	85,50	28,50	1580	13,92	34,04	32,91
32	RS	14	54,80	17,30	686	14,23	36,42	31,49
33	ELS	15	60,30	17,10	922	-15,26	19,88	6,29
34	JBj	15	48,00	20,20	852	-7,08	-68,32	-46,71
35	LLS	15	72,00	13,80	1020	16,67	-25,36	32,35
36	WBS	16	68,50	29,70	1620	26,86	21,21	35,80
37	RPS	16	71,80	17,30	1130	18,94	6,36	23,89
38	JES	18	62,60	14,40	805	16,45	-4,86	16,15

Tabela 19- Índice de contratilidade (IC) em % da vesícula biliar, após 60 minutos da alimentação, em todas as medidas, no grupo de fibrose cística.

L=dimensão longitudinal em mm, em jejum.

AP= dimensão ântero-posterior em mm, em jejum.

A= área em mm², em jejum

%L-60= índice de contratilidade no maior comprimento longitudinal após 60 minutos.

%AP-60= índice de contratilidade no maior comprimento ântero-posterior após 60 minutos.

%A-60= índice de contratilidade na medida da área após 60 minutos.

	Paciente:	Idade (anos)	L	AP	A	%L-60	%AP-60	%A-60
1	RPO	1	45,30	16,20	576	-21,63	25,31	-2,60
2	CCM	1	58,60	17,90	846	14,68	34,08	25,41
3	VNF	2	33,50	11,30	267	34,63	53,98	55,43
4	MAB	2	23,70	17,90	362	-35,02	6,70	12,71
5	JCB	2	38,40	14,40	426	5,73	43,75	36,38
6	TAB	3	36,80	10,80	368	-13,59	-28,70	-7,34
7	DFA	3	37,50	11,80	308	-16,27	23,73	17,21
8	FL	4	42,30	6,70	249	5,67	-43,28	-17,27
9	TB	4	49,30	13,00	516	-8,32	-30,77	-32,75
10	FSP	4	52,80	17,00	766	7,58	33,53	44,91
11	JMG	4	50,40	13,30	555	0,79	13,53	7,03
12	JCS	4	41,80	13,00	563	5,74	18,46	34,64
13	KSM	4	40,00	18,50	465	36,50	16,76	38,49
14	PVS	5	43,50	10,60	359	-3,45	-35,85	-32,31
15	DSC	5	55,50	16,60	630	23,60	39,16	51,11
16	FC	5	46,20	22,80	731	22,94	47,37	50,75
17	MAG	6	67,20	15,60	936	0,45	16,67	12,18
18	EHL	6	34,60	9,50	316	-8,38	0,00	-2,22
19	FRB	7	36,50	9,40	322	-29,86	-18,09	-40,99
20	BBK	7	62,40	15,10	877	0,64	4,64	24,74
21	LHF	7	55,40	11,50	624	8,48	24,35	28,21
22	RS	8	65,80	22,50	1260	3,04	14,22	28,49
23	LSM	8	62,90	17,60	819	5,56	3,41	11,11
24	AO	8	61,50	18,00	899	11,71	25,00	36,37
25	WP	9	65,40	15,90	901	8,10	20,13	22,86
26	BSC	9	68,50	13,30	783	31,97	0,75	23,88
27	HB	10	41,00	15,90	539	3,90	21,38	22,26
28	JFF	11	67,60	19,20	1080	-1,63	6,77	11,94
29	LHP	11	50,80	18,50	949	-15,94	15,68	26,98
30	TVP	12	55,70	18,80	866	31,78	46,28	57,85
31	JVR	12	77,50	25,60	1450	12,52	17,58	20,69
32	MMU	14	49,00	11,50	430	25,92	0,00	29,77
33	WRC	15	52,50	17,90	974	-12,57	30,73	31,72
34	RC	15	66,00	15,50	828	0,76	9,03	4,47
35	JMU	15	67,50	20,20	1120	12,74	0,00	18,21
36	ASS	16	60,90	12,60	717	14,78	42,86	52,16
37	JSS	16	41,00	11,30	396	26,10	51,33	56,31
38	LSS	18	53,00	12,60	615	16,79	3,97	25,53

Tabela 20- Índice de contratilidade (IC) em % da vesícula biliar, após 60 minutos da alimentação, em todas as medidas, no grupo controle.

L=dimensão longitudinal em mm, em jejum.

AP= dimensão ântero-posterior em mm, em jejum.

A= área em mm², em jejum

%L-60= índice de contratilidade no maior comprimento longitudinal após 60 minutos.

%AP-60= índice de contratilidade no maior comprimento ântero-posterior após 60 minutos.

%A-60= índice de contratilidade na medida da área após 60 minutos.

	Paciente:	Idade(anos)	L	AP	A	%L2-60	%AP60	%A-60
1	JNS	1	25,10	9,80	237	42,63	40,82	69,45
2	NSO	1	50,10	13,30	541	14,97	25,56	26,62
3	RFS	2	54,30	17,30	640	31,31	52,60	56,09
4	FHA	2	39,90	13,00	401	32,58	40,77	51,12
5	VSS	2	59,50	21,30	1040	28,74	38,97	61,44
6	ABA	3	49,90	15,90	755	19,64	22,01	43,84
7	CGP	3	63,80	13,30	857	32,13	51,13	74,33
8	LGS	4	55,70	16,40	690	19,21	22,56	28,70
9	NAT	4	42,80	11,30	511	30,37	12,39	49,90
10	RVG	4	62,30	23,10	1230	16,21	36,36	41,54
11	LFP	4	37,50	16,10	596	-31,47	33,54	12,58
12	DST	4	51,10	11,30	549	36,79	0,00	45,72
13	SLS	4	42,10	11,80	436	1,90	-7,63	0,46
14	CMR	5	64,90	25,20	1450	13,25	22,62	39,66
15	BBF	5	52,90	17,10	640	22,31	53,80	56,88
16	ESS	5	56,30	22,40	983	25,04	29,02	39,06
17	APS	6	62,30	16,40	930	20,55	12,20	41,72
18	FNS	6	58,80	16,90	952	41,16	18,93	55,04
19	ESR	7	59,40	17,00	898	5,72	13,53	20,94
20	AN	7	56,00	19,00	907	12,50	39,47	40,24
21	DRM	7	64,50	15,10	1020	30,70	13,91	37,35
22	KSP	8	46,20	13,80	595	16,88	15,22	30,76
23	MSM	8	62,90	26,00	1290	37,68	47,69	64,57
24	JBB	8	62,90	23,10	1130	12,88	34,63	48,85
25	DLS	9	64,00	22,20	1220	-10,94	13,06	3,28
26	GS	9	51,10	14,40	619	41,88	23,61	55,90
27	GCS	10	70,30	20,10	1190	29,87	26,87	46,64
28	AGR	11	49,80	13,70	662	21,89	2,92	30,66
29	RLM	11	63,20	11,00	819	27,37	-0,91	39,32
30	RB	12	73,60	27,10	1670	18,48	41,33	51,68
31	EAN	12	85,50	28,50	1580	16,49	39,30	38,16
32	RS	14	54,80	17,30	686	42,88	44,51	65,60
33	ELS	15	60,30	17,10	922	1,99	-18,13	8,68
34	JBj	15	48,00	20,20	852	-2,08	-19,80	5,05
35	LLS	15	72,00	13,80	1020	16,67	-18,84	25,98
36	WBS	16	68,50	29,70	1620	25,84	42,76	53,27
37	RPS	16	71,80	17,30	1130	11,98	21,39	25,58
38	JES	18	62,60	14,40	805	29,07	7,64	42,98

Tabela 24— Classificação dos pacientes com FC em subgrupos de acordo com a presença de esteatorréia (A1) e (A2) sem esteatorréia e o IC em todas as medidas nos tempos de 30 e 60 minutos

%L-30= índice de contratilidade no maior comprimento longitudinal após 30 minutos.

%AP-30= índice de contratilidade no maior comprimento ântero-posterior após 30 minutos.

%A-30= índice de contratilidade na medida da área após 30 minutos.

%L-60= índice de contratilidade no maior comprimento longitudinal após 60 minutos.

%AP-60= índice de contratilidade no maior comprimento ântero-posterior após 60 minutos.

%A-60= índice de contratilidade na medida da área após 60 minutos.

	Pacientes	Idade(anos)	Subgrupo	% L-30	%AP-30	%A-30	%L-60	%AP-60	%A-60
1	RPO	1	A1	-15,89	12,96	10,07	-21,63	25,31	-2,60
2	CCM	1	A1	-2,39	12,85	-3,19	14,68	34,08	25,41
3	VNF	2	A1	6,87	20,35	6,37	34,63	53,98	55,43
4	MAB	2	A1	-26,58	3,35	-0,83	-35,02	6,70	12,71
5	JCB	2	A1	11,72	21,53	26,29	5,73	43,75	36,38
6	TAB	3	A2	-22,83	-15,74	-25,00	-13,59	-28,70	-7,34
7	DFA	3	A2	-0,80	19,49	-1,30	-16,27	23,73	17,21
8	FL	4	A1	-9,22	-61,19	-22,09	5,67	-43,28	-17,27
9	TB	4	A1	6,29	6,92	14,53	-8,32	-30,77	-32,75
10	FSP	4	A1	14,77	6,47	41,78	7,58	33,53	44,91
11	JMG	4	A2	-2,58	24,06	7,93	0,79	13,53	7,03
12	JCS	4	A2	-1,91	-6,92	32,15	5,74	18,46	34,64
13	KSM	4	A1	14,75	9,19	32,04	36,50	16,76	38,49
14	PVS	5	A1	0,46	-29,25	-4,46	-3,45	-35,85	-32,31
15	DSC	5	A2	21,44	46,39	37,46	23,60	39,16	51,11
16	FC	5	A1	24,03	45,18	54,72	22,94	47,37	50,75
17	MAG	6	A2	4,76	-1,92	-0,21	0,45	16,67	12,18
18	EHL	6	A2	-8,38	-9,47	-14,56	-8,38	0,00	-2,22
19	FRB	7	A1	-31,51	0,00	-17,39	-29,86	-18,09	-40,99
20	BBK	7	A1	12,18	25,17	46,29	0,64	4,64	24,74
21	LHF	7	A2	0,54	45,22	31,41	8,48	24,35	28,21
22	RS	8	A1	3,04	12,89	28,33	3,04	14,22	28,49
23	LSM	8	A2	7,31	6,82	14,53	5,56	3,41	11,11
24	AO	8	A1	15,61	41,11	44,72	11,71	25,00	36,37
25	WP	9	A1	6,57	-20,75	0,89	8,10	20,13	22,86
26	BSC	9	A1	12,85	0,00	9,71	31,97	0,75	23,88
27	HB	10	A1	2,68	15,09	15,03	3,90	21,38	22,26
28	JFF	11	A2	0,15	2,08	9,91	-1,63	6,77	11,94
29	LHP	11	A2	-17,52	15,68	16,97	-15,94	15,68	26,98
30	TVP	12	A1	17,06	20,74	25,40	31,78	46,28	57,85
31	JVR	12	A1	19,23	24,61	-33,10	12,52	17,58	20,69
32	MMU	14	A1	50,61	-25,22	42,33	25,92	0,00	29,77
33	WRC	15	A2	-10,29	16,76	13,24	-12,57	30,73	31,72
34	RC	15	A1	1,52	5,16	7,37	0,76	9,03	4,47
35	JMU	15	A2	12,00	1,49	17,77	12,74	0,00	18,21
36	ASS	16	A2	18,06	-21,43	24,13	14,78	42,86	52,16
37	JSS	16	A2	2,93	36,28	17,17	26,10	51,33	56,31
38	LSS	18	A2	19,43	1,59	27,80	16,79	3,97	25,53