

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**COMPARAÇÃO ENTRE PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR, ESCORE  
DE SHWACHMAN-KULCZYCKI E ESCORE DE BRASFIELD EM  
PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

**IVANICE DUARTE FREIRE**

PORTO ALEGRE

2006

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**COMPARAÇÃO ENTRE PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR, ESCORE  
DE SHWACHMAN-KULCZYCKI E ESCORE DE BRASFIELD EM  
PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

**IVANICE DUARTE FREIRE**

**ORIENTADOR: DR. FERNANDO ANTÔNIO DE ABREU E SILVA**

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do Título de Mestre.

PORTO ALEGRE

2006

F866c **Freire, Ivanice Duarte**

Comparação entre provas de função pulmonar, escore de Shwachman-kulczycki e escore de Brasfield em pacientes com fibrose cística / Ivanice Duarte Freire ; orient. Fernando Antônio de Abreu e Silva. – 2006.  
113 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia. Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Fibrose cística 2. Espirometria 3. Testes de função respiratória I. Silva, Fernando Antônio de Abreu e II. Título.

NLM: WI 820

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Dr. Fernando Antônio de Abreu s Silva, professor e amigo tão generoso que inspira a todos com sua competência e entusiasmo.

Ao Dr. Manuel Ângelo de Araújo, pela sua valiosa ajuda e inestimável dedicação na análise dos radiogramas de tórax, as quais tornaram possível a realização deste estudo.

À Dra. Daniela Benzano Bumaguin, pela análise estatística e imprescindível apoio.

À equipe multidisciplinar do Serviço de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo apoio durante o período de coleta de dados.

## ABREVIATURAS

$\alpha$ 1-P1	Alfa 1 protease
$\alpha$ -dornase	Alfa-dornase
ABPA	Aspergilose broncopulmonar alérgica
AMPc	Monofosfato de adenosina cíclico
ATP	Trifosfato de adenosina
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
cm	Centímetro
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CRF	Capacidade Residual Funcional
CV	Capacidade Vital
CVF	Capacidade Vital Forçada
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ERCT	Exame radiológico convencional de tórax
FEF	Fluxo expiratório forçado em uma porcentagem de volume da CVF
FEF 25-75%	Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF
FNT- $\alpha$	Fator de necrose tumoral-alfa
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IL-1	Interleucina-1
IL-1 $\beta$	Interleucina 1Beta
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
mEq/L	Miliequivalentes por litro
mg/d	Miligramas por dia
mg/kg/d	Miligramas por quilo por dia
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
mV	Milivolts

NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
ng/ml	Nanogramas por mililitros
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio arterial
Pós-BD	Pós-broncodilatador
SaO <sub>2</sub>	Saturação da hemoglobina por oxigênio
TC	Tomografia computadorizada
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
UTP	Trifosfato de uridina
VAA	Vetores associados ao adenovírus
VEF1	Volume expiratório forçado no 1º segundo
VEF1/CVF forçada	Razão entre volume expiratório forçado no 1º segundo e capacidade vital forçada
VR	Volume residual

## SUMÁRIO

	PÁG.
1. INTRODUÇÃO	9
2. SOBRE FIBROSE CÍSTICA	
Epidemiologia	13
Fisiopatologia da doença pulmonar	15
Diagnóstico	21
Alterações radiológicas na fibrose cística	26
Função pulmonar na fibrose cística	38
Fibrose cística na idade adulta	40
Tratamento da fibrose cística	44
Transplante pulmonar	53
Prognóstico	57
Escores em fibrose cística	59
3. JUSTIFICATIVA	62
4. OBJETIVOS	67
5. PACIENTES E MÉTODOS	68
6. RESULTADOS	73
7. DISCUSSÃO	86
8. CONCLUSÕES	91
9. SUMMARY	92
10. BIBLIOGRAFIA	94
11. ANEXO 1	109
12. ANEXO 2	112
13. ANEXO 3	114

## RESUMO

A fibrose cística é a mais freqüente das doenças genéticas letais na raça caucasiana. O comprometimento pulmonar é o responsável pelos óbitos em 98% dos casos e a progressão da doença é avaliada pela função pulmonar, radiologia de tórax e dados clínicos dos pacientes. Inúmeros sistemas de escores foram desenvolvidos com o intuito de classificar a gravidade da doença de uma forma mais objetiva. O escore clínico de Shwachman-Kulczycki e o escore radiológico de Brasfield encontram-se entre os mais utilizados. O objetivo desse estudo foi estudar as relações entre função pulmonar, radiologia convencional de tórax e estado clínico de pacientes com fibrose cística.

Foram estudados os prontuários e radiografias de 40 pacientes em acompanhamento no Centro de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante 4 anos. Foram revisados seus escores de Shwachman-Kulczycki, espirometrias e radiografias realizados em um momento de estabilidade da doença. Os exames radiológicos foram analisados por um radiologista pediátrico segundo o escore de Brasfield durante a realização do estudo. A idade média dos pacientes foi de  $9,72 \pm 3,27$ . A média do Shwachman-Kulczycki foi de  $80,87 \pm 10,24$ . No item “atividade”, foi de  $24,75 \pm 1,10$ ; no item “exame físico”, de  $18,87 \pm 4,59$ ; no item “nutrição”, de  $21,87 \pm 4,18$  e no item “radiologia”, de  $15,37 \pm 5,23$ . A média do Brasfield foi de  $18,2 \pm 4,0$ . As variáveis espirométricas estudadas foram CVF%, VEF1% e FEF 25-75%, com as respectivas médias de  $82,99 \pm 14,36$ ,  $83,62 \pm 18,26$  e  $74,63 \pm 2,53$ . As correlações entre o escore de Shwachman-Kulczycki e a função pulmonar foram moderadas com a CVF% e forte com o VEF1% e o FEF 25-75%. A correlação do Brasfield com o Shwachman-Kulczycki foi forte, bem como com o item “radiologia”. O Brasfield se correlacionou moderadamente com a função pulmonar. As correlações entre os testes de função pulmonar e os itens do Shwachman-Kulczycki foram moderadas entre os itens “exame físico” e CVF%, VEF1% e FEF 25-75%; entre “nutrição” e o FEF 25-75%; e entre “radiologia” e VEF1% e FEF 25-75%. Não houve significância estatística quando o item “atividade física” foi correlacionado com função pulmonar. Esse item foi o que mais contribuiu para a pontuação total do Shwachman-Kulczycki, com cada ponto seu aumentando em 1,93 o escore total.

Concluimos que sistemas de escores reproduzíveis são necessários para o acompanhamento da progressão da doença. O escore de Shwachman-Kulczycki dá a percepção geral do estado clínico do paciente, englobando alterações tanto precoces (refletidas pela radiologia), quanto tardias (refletidas pela atividade física). Os escores clínicos e radiológicos utilizados para monitorização na fibrose cística são complementares, correlacionando-se positivamente entre si e com as provas funcionais. O ítem radiológico do Shwachman-Kulczycki pode ser um substituto para o Brasfield, quando não for possível a pontuação por esse último.

## INTRODUÇÃO

A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva, com incidência variável de acordo com a população estudada. Nos caucasianos, encontram-se 1:2.500 indivíduos, e a frequência é de um portador do gene em cada 20 a 25 pessoas nessa raça (99). Nos afro-americanos, incide em 1:17.000 e nos asiáticos, 1:90.000 (1,21).

O gene da fibrose cística está localizado no braço longo do cromossomo 7, no locus q 31, exon 10 e codifica uma proteína de 1480 aminoácidos denominada *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (Proteína Reguladora da Condutância Transmembrana), CFTR. Essa proteína localiza-se nas superfícies apicais das células caliciformes, principalmente das glândulas submucosas da árvore traqueobrônquica, mas também nos canais pancreáticos e biliares, nas criptas intestinais, nos túbulos renais, no aparelho genital e nas glândulas sudoríparas (21). As funções da proteína CFTR são múltiplas e ainda parcialmente conhecidas. Uma mutação no gene da fibrose cística ocasiona uma modificação na estrutura da proteína, tendo sido identificadas, até o presente momento, mais de 1400 mutações diferentes (87). A frequência das diferentes mutações varia de um grupo étnico a outro.

A disfunção da CFTR leva a um distúrbio no transporte de cloro através dos epitélios, acarretando uma desidratação das superfícies mucosas com a formação do muco espesso que caracteriza a doença. A CFTR tem, também, um papel na regulação do pH intracelular, na reciclagem das membranas citoplasmáticas, na secreção da mucina, na defesa antimicrobiana da mucosa respiratória (como um receptor para a *Pseudomonas aeruginosa*), no transporte mucociliar, na inflamação e na infecção brônquica.

O acometimento do aparelho respiratório é o fator que determina a maior morbidade, sendo a principal causa de mortalidade, responsável por mais de 2/3 dos óbitos (18). O pulmão é normal no nascimento e as alterações iniciais ocorrem nas pequenas vias aéreas com progressão para as maiores: tampões mucosos, infiltrado inflamatório, hipertrofia de glândulas submucosas e metaplasia epitelial já estão presentes aos 4 meses de idade. As

primeiras manifestações ocorrem antes dos 3 meses em 2/3 dos casos e antes de 1 ano em 9/10 casos (18).

O envolvimento é, principalmente, de vias aéreas, com um mínimo acometimento do parênquima pulmonar. A desidratação do muco e as anormalidades das secreções alteram a depuração mucociliar, favorecendo infecções e o surgimento de bronquiectasias. Os sintomas mais freqüentes são tosse, taquipnéia e sibilância, já presentes no primeiro ano de vida. Em crianças maiores, a tosse é acompanhada de expectoração abundante e viscosa.

O mecanismo patogênico da doença propicia infecções recorrentes, o que ocasiona uma perda progressiva da função pulmonar. Ao final de cada episódio infeccioso, o retorno à função pulmonar anterior torna-se cada vez mais difícil, o que conduz, em meses ou anos, a uma insuficiência respiratória crônica com cianose, alterações no formato do tórax, hipocratismo digital e hipotrofia pôndero-estatural (19).

Os achados radiológicos são igualmente precoces e inespecíficos: hiperinsuflação, espessamento brônquico, impaction mucóide, bronquiectasias e atelectasias lobares ou segmentares (162). As provas de função pulmonar se caracterizam por um aumento da capacidade pulmonar total (CPT), da capacidade residual funcional (CRF) e do volume residual (VR), traduzindo um alçaponamento de ar característico de obstrução avançada, um acometimento precoce dos fluxos distais, ou seja, do fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada (FEF 25-75%) associado à doença nas pequenas vias aéreas, a presença de hiperreatividade brônquica e hipoxemia (1). A eficácia dos broncodilatadores, fisioterapia e outras modalidades terapêuticas para o manejo das secreções é avaliada pelas alterações no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e na capacidade vital forçada (CVF) antes e após o tratamento (18).

Os pacientes são suscetíveis à colonização e à infecção bacterianas principalmente por *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* nos primeiros anos de vida e por *Pseudomonas aeruginosa* a partir dos 10 anos de idade. Inicialmente, a erradicação da bactéria é possível, porém, com a maior freqüência das exacerbações, o paciente se torna um colonizado crônico. A *Pseudomonas aeruginosa*, além de colonizar os pulmões, freqüentemente coloniza também os seios da face. O aspecto mais característico da

infecção persistente por essa bactéria é a produção de uma substância chamada de alginado mucóide, com o qual se cerca e que facilita a sua adesão, protegendo-a da ação antimicrobiana e da fagocitose dos macrófagos alveolares. Outras bactérias que compõem esse cenário são: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* e *Alcaligenes xylosoxidans* (1). Dentre as complicações respiratórias, destacam-se: pneumotórax, pneumomediastino, hemoptise, infecções por micobactérias atípicas, aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) e, mais raramente, aspergilose invasiva (18).

O exame principal para confirmar o diagnóstico é o teste do suor, sendo que dois testes com cloro acima de 60 mEq/L (nas crianças) e 80 mEq/L (nos adultos) são necessários (162). De 1 a 2% dos pacientes apresentam testes duvidosos e até mesmo negativos (21). A diferença do potencial nasal permite avaliar a passagem de íons pelas membranas epiteliais e encontra-se significativamente elevada na fibrose cística. Em relação à análise genética, a presença de duas mutações faz o diagnóstico, mas a sua não identificação não o afasta. Nem todas as mutações estão identificadas e nem todos os *kits* identificam as mesmas mutações, o que também ocasiona dificuldades de ordem financeira para a realização de análises completas. A análise genética está indicada em casos de aconselhamento genético, rastreamento neonatal (biópsia de trofoblasto na 12<sup>a</sup> semana) e suspeita de formas atípicas de fibrose cística (18).

Apesar dos avanços no conhecimento da doença com a descoberta do gene, seu produto e função, o tratamento curativo ainda está no futuro. O tratamento da fibrose cística é, atualmente, essencialmente sintomático. Ele proporciona um aumento da sobrevida e subentende uma abordagem multidisciplinar, com médicos, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos e assistentes sociais (1).

O tratamento tem por base o uso de antibióticos de amplo espectro com atividade contra bactérias específicas, fluidificação das secreções pulmonares (DNAse humana recombinante e solução salina hipertônica), fisioterapia respiratória e exercícios físicos, suplementação pancreática e a manutenção de um estado nutricional adequado. Esse tratamento, quando realizado adequadamente, permite ao paciente levar uma vida tão próxima do normal quanto possível e aumentar a sua sobrevida.

O transplante é indicado para aqueles pacientes com insuficiência respiratória severa com VEF1 abaixo de 30% do predito, PaO<sub>2</sub> abaixo de 55mmHg, PaCO<sub>2</sub> acima de 50mmHg, sendo esses os critérios clássicos de indicação (18). A sobrevida é de aproximadamente 70 a 80% após o primeiro ano e de 30 a 45% após o quinto ano (61). Os pulmões transplantados não desenvolvem o fenótipo da doença (120). A sobrevida desses pacientes tem aumentado consideravelmente ao longo dos anos, passando de 1 ano na década de 40 a 40 anos atualmente. Devido aos avanços na terapêutica, mais de 25% dos pacientes chegam à idade adulta e mais de 9% ultrapassam os 30 anos de idade (18). Sabe-se que são aqueles que estão vinculados a um centro especializado, com fácil acesso ao atendimento médico e a um tratamento multidisciplinar, os que atingem essa sobrevida maior (18).

## EPIDEMIOLOGIA

A fibrose cística é a mais freqüente das doenças genéticas letais na população caucasiana, com uma incidência de 1/2.500 nascimentos (99). A incidência nos africanos é de 1/15.000 e nos asiáticos, 1/31.000 (99). Segundo o banco de dados da *Cystic Fibrosis Foundation*, a incidência dessa doença encontra-se entre 1/3.000 a 1/4.500 (2). O padrão de transmissão genética é autossômico recessivo e a taxa do carreador é de 1/27 a 1/34 (2). Estima-se que 30.000 americanos tenham a doença, com uma sobrevida média prevista de 33 anos e a idade, por ocasião do óbito, está abaixo dos 25 anos (2).

A média de sobrevida, que era de 5 anos em 1963, situa-se atualmente ao redor dos 30 anos, sendo mais elevada no sexo masculino (99). Por mais de 20 anos, a sobrevida média dos homens tem sido 5 anos maior do que a das mulheres nos Estados Unidos (67), onde as taxas de sobrevida melhoraram consideravelmente nos últimos 15 anos. Observou-se, no entanto, que essa melhora está limitada aos pacientes entre 2 e 15 anos (86). Ambos os sexos se beneficiaram desta tendência, embora o sexo feminino tenha apresentado taxas menores de sobrevida (86,151). No Canadá e na Dinamarca, onde há as maiores taxas de sobrevida do mundo todo, esta diferença nos sexos é ainda mais pronunciada (67).

Apesar de numerosos relatos históricos associando pele salgada à morte na infância, a fibrose cística foi descrita como uma doença distinta pela primeira vez no final dos anos 30. Inicialmente, foi chamada de fibrose cística do pâncreas, para descrever as alterações histológicas encontradas nesse órgão na fase avançada da doença. Somente mais tarde se reconheceu que todas as glândulas exócrinas estavam envolvidas e que essa é uma doença multissistêmica (19). À medida que se adquiriu um maior conhecimento da doença, ficou claro que fatores socioeconômicos, ambientais, genéticos e microbiológicos modificam o seu curso (86). Em um estudo realizado recentemente, observou-se que a mortalidade diminuía consideravelmente à medida que aumentava a renda familiar, tendo as crianças de melhor condição socioeconômica uma melhor função pulmonar e maior peso (86).

Quanto ao papel da exposição crônica a poluentes ambientais, foi demonstrado que o aumento das partículas de poluentes e ozônio está linearmente associado a um aumento no risco de exacerbações pulmonares (86).

O genótipo, classificado de acordo com as classes de mutações, está associado ao prognóstico. As classes I, II e III foram associadas a uma maior mortalidade, enquanto que as classes IV e V foram associadas a uma maior sobrevida, com pacientes apresentando um melhor estado nutricional e função pulmonar, com menores taxas de infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* e de insuficiência pancreática (86).

Os estudos epidemiológicos continuam a trazer novos conhecimentos sobre essa doença, especialmente em relação à sua fisiopatologia. Com a sobrevida da fibrose cística sempre aumentando, esses estudos poderão avaliar melhor os seus fatores prognósticos, os quais modificam e complicam o curso dessa doença.

## FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA PULMONAR

### GENÉTICA

O gene da fibrose cística foi clonado em 1989 e pela primeira vez um gene foi identificado a partir de sua localização primária no cromossomo (18). O gene já havia sido localizado desde 1985 no braço longo do cromossomo 7, na região 7q31, entre o oncogene MET e o gene D7S8, separados por 1,5 milhões de pares de bases (99). É constituído por 27 exons divididos em 250000 pares de bases de DNA.

A fibrose cística é causada por mutações em um único gene, o qual possui o código para a síntese do regulador da condução transmembrana de íons, que é uma proteína composta de 1480 aminoácidos, a CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) e que possui múltiplas funções na regulação do equilíbrio ácido-base através das células epiteliais. Atua primariamente como um canal de cloreto, quando ativado pela adenosina monofosfato cíclico (AMPC) e inibe a reabsorção de sódio pelas membranas epiteliais.

Desde 1989, quando o gene foi clonado pela primeira vez em seqüência, mais de 1400 mutações já foram descritas (87) e há uma crescente compreensão de como as diferentes mutações contribuem para os diferentes fenótipos da doença. A gravidade da doença pode ser bastante variável mesmo entre indivíduos possuidores de um mesmo genótipo, como entre indivíduos homocigotos para a mutação  $\Delta F508$ , por exemplo, nos quais o comprometimento pulmonar difere bastante entre os pacientes (99).

Existem diferenças regionais na distribuição das mutações, as quais dependem da prevalência das etnias (87). A mutação  $\Delta F508$  é a mais comum, encontrada em aproximadamente 60% dos cromossomos em todo o mundo. Ela se encontra em 70% dos alelos da população norte-americana e do norte da Europa e em 40% no sul da Europa (99). Outras mutações do gene foram encontradas com uma freqüência de 2 a 5%, (G551D, G542X, W1282X), ao passo que outras são mais raras ou específicas de certas populações (99).

Existem no mínimo cinco classes de mutações do gene que comprometem a função da CFTR. As mutações de classe I, que afetam menos de 7% dos pacientes (143), alteram a síntese da proteína (G542X, por exemplo); as de classe II, afetam a sua maturação, processamento e organização ( $\Delta$ F508, N1303K); as de classe III, que se encontram em menos de 3% dos pacientes (143), alteram o controle da abertura do canal de cloreto e sua ativação é defeituosa (G551D); as de classe IV afetam a condução transmembrana do canal de cloreto e a seletividade iônica, produzindo canais de condução de íons com defeito (18,99) e, por último, as mutações de classe V diminuem a síntese da CFTR funcional (143). É difícil esclarecer a prevalência das duas últimas classes, pois os defeitos são leves e não estão associados ao acometimento pulmonar ou gastro-intestinal prematuros (143).

Essas cinco classes de mutações surgem para se somar à variedade de apresentações clínicas da fibrose cística. A pesquisa genética molecular apenas começou a identificar o modo como essas mutações podem se correlacionar com a expressão fenotípica da doença (18). As mutações de classe I e II são sempre graves, ao passo que as de classe IV são mais moderadas. Desde a descoberta do gene, vários estudos se têm concentrado nas associações entre genótipos e fenótipos em fibrose cística mas, até o presente momento, sabe-se que existe uma grande variabilidade nas apresentações clínicas, no envolvimento dos órgãos, na gravidade da doença e na expectativa de vida (55). O acometimento pancreático está intimamente ligado ao genótipo (99% dos pacientes homocigotos para a mutação  $\Delta$ F508 têm insuficiência pancreática). As correlações entre genótipo e doença pulmonar continuam controversas (18) e observa-se que, entre os pacientes que apresentam a mutação  $\Delta$ F508, a expressão da doença pulmonar varia consideravelmente (55), em parte, talvez, porque a gravidade do acometimento pulmonar resulta, também, de fatores ambientais. As mutações “moderadas” associadas a uma suficiência pancreática são mais frequentes nos pacientes com diagnósticos tardios, ao contrário do que acontece com os homocigotos para a  $\Delta$ F508 (18).

## **FISIOPATOLOGIA**

No indivíduo normal, o sódio é reabsorvido pelos canais de sódio no nível das membranas apicais das células epiteliais, sendo eliminado da célula através da membrana basal graças a uma bomba de Na/K ATPase. Esse movimento ativo de sódio cria um

gradiente elétrico favorável a uma absorção passiva de cloreto. Existem, na membrana apical, canais de cloreto que permitem a secreção de cloreto na luz. O cloreto penetra na célula no seu pólo basal devido a um co-transportador (Na/K/2Cl).

Na fibrose cística, a anomalia principal está na diminuição da permeabilidade transmembrana ao cloreto e no aumento significativo de reabsorção de sódio. Essas anomalias de transporte iônico explicam o aumento da diferença de potencial transepitelial na mucosa respiratória desses pacientes. O movimento de água através das células epiteliais se faz paralelamente aos movimentos do sódio. Na fibrose cística, o aumento da reabsorção de sódio associado à diminuição da secreção de cloreto reduz o conteúdo de água das secreções.

No aparelho digestivo, o muco espesso pode provocar íleo meconial e também contribuir para a má absorção. A hiperviscosidade da bile leva à obstrução das vias biliares causando danos aos colangiócitos e hepatócitos, estimulando o surgimento de fibrose focal que leva à cirrose (18,87). No pâncreas, as secreções viscosas provocam uma obstrução dos canais pancreáticos, levando a um déficit de secreção do pâncreas exócrino, responsável por mal-absorção e pela fibrose progressiva nesse órgão. A obstrução dos canais deferentes leva a esterilidade por azospermia. Nas glândulas sudoríparas, a diminuição da reabsorção de cloreto pelo epitélio dos canais excretores resultam em uma concentração anormal de cloreto no suor, base para o teste diagnóstico (18,30,99).

## **FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA PULMONAR**

Exatamente como o defeito no transporte de íons leva à infecção e inflamação persistentes, não está totalmente claro (51,81,143). Nas vias aéreas, a desidratação das secreções as torna viscosas, resultando em prejuízo à depuração mucociliar com subseqüentes infecções brônquicas e bronquiectasias, levando, em última instância, à destruição pulmonar (18,99). Não apenas ocorre uma diminuição do volume do fluido periciliar sobre o epitélio, mas também há a desidratação da camada de muco que se situa acima dele, produzindo secreções espessas que podem prender bactérias e que são de difícil limpeza pela atividade mucociliar. Outros pesquisadores argumentam que é a concentração anormal de eletrólitos e não a densidade do fluido que interrompe o mecanismo de

mobilização e de limpeza das vias aéreas, levando à infecção, inflamação e, por último, obstrução. Ambas as hipóteses podem, em parte, explicar a infecção endobrônquica precoce e persistente na fibrose cística (81). Por ser difícil estudar o fluido de superfície das vias aéreas de modo adequado, torna-se difícil testar as diferentes hipóteses, ou comparar a osmolaridade do fluido de pacientes fibrocísticos com o de pessoas saudáveis, embora existam trabalhos que estudaram a depuração mucociliar nesses pacientes.

Como a CFTR se encontra altamente expressa nas células epiteliais das glândulas submucosas quando comparadas aos outros tecidos pulmonares, essas estruturas estão sendo estudadas com maior profundidade. A perda da expressão da CFTR pode alterar a composição macromolecular das secreções dessas glândulas, alterando sua viscosidade e, conseqüentemente, a depuração mucociliar, mas não está claro se este aumento da viscosidade é devido à diminuição da secreção de fluido ou à composição proteína/glicoproteína alterada (81). De qualquer modo, ocorre prejuízo das defesas nas vias aéreas e ademais, sabe-se que a redução do fluido periciliar promove interações entre mucinas do gel na camada de muco com mucinas da superfície celular que impedem a depuração das partículas das vias aéreas (81). Esse processo de remoção de partículas das vias aéreas periféricas em indivíduos saudáveis pode levar até 6 horas e pode estar significativamente prolongado nos pacientes fibrocísticos (51,81). Contudo, medidas diretas da depuração mucociliar em pacientes fibrocísticos nem sempre demonstraram retardo na depuração (51). A composição anormal das secreções respiratórias na fibrose cística não explica, no entanto, a tendência à infecção crônica por um determinado (e limitado) grupo de patógenos, em especial a *Pseudomonas aeruginosa*, (81), havendo várias hipóteses formuladas para se explicar essa associação (81), sendo uma delas a aderência aumentada que essa bactéria tem às células epiteliais das vias aéreas desses pacientes, particularmente aqueles com a mutação  $\Delta F508$  (51).

A diferença entre o acometimento pulmonar e o dos outros órgãos, na fibrose cística, é muito importante, pois é esse o órgão responsável pela grande maioria dos óbitos (18,51). Além disso, a doença no intestino, ductos deferentes, pâncreas e fígado pode já estar presente no útero, enquanto que o pulmão ainda está normal, permanecendo assim até o nascimento e até que a infecção e inflamação se instalem (51). O pulmão, incluindo as glândulas mucosas, aparenta ser histologicamente normal no nascimento (18,81,99). Logo

após, no entanto, muitos pacientes são colonizados, levando à inflamação e ao início do dano nos pulmões. A infecção pulmonar persistente com a conseqüente e massiva resposta inflamatória se auto-alimentam e são difíceis de retroceder, em parte, devido aos mediadores inflamatórios das células de defesa e aos patógenos, que, juntamente com outros componentes celulares de inflamação (incluindo a elastase neutrofílica), interferem com as defesas locais dos pulmões, mantendo esse ciclo que leva à destruição irreversível das vias aéreas, ao prejuízo das trocas gasosas e à insuficiência respiratória crônica (18,51,81). Apesar dos achados universais de colonização pulmonar e infecção, a infecção extrapulmonar é infreqüente, indicando que os mecanismos de defesa alterados estão limitados aos pulmões (151).

A inflamação, todavia, pode estar evidente bem antes ou até mesmo na ausência da infecção, invertendo, assim, o esquema clássico da inflamação secundária ao processo infeccioso (11,18,90). Há uma resposta inflamatória crônica com a produção de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) pelas células do epitélio brônquico e ativação de neutrófilos polimorfonucleares, os quais apresentam atividades fagocitária e bactericida alteradas (18). Os neutrófilos ativados são as principais células na patogênese da doença pulmonar na fibrose cística (81). Eles liberam quantidades maciças de proteases, principalmente a elastase, que estimula a liberação de substâncias que atraem neutrófilos, promove hipertrofia e hiperplasia do aparato muco-secretor e aumenta a secreção de macromoléculas pelas células epiteliais, causando dano estrutural às vias aéreas e parênquima (51). Rapidamente, institui-se um desequilíbrio entre fatores pró-inflamatórios liberados nas vias aéreas e seus inibidores, resultando em uma degradação proteolítica direta da matriz extracelular (18). O DNA, liberado em altas concentrações pelos neutrófilos degradados, se agrega e aumenta ainda mais a viscosidade das secreções das vias aéreas. Sendo assim, a inflamação mantém a infecção e a infecção agrava a inflamação (18). Existe, mesmo na ausência de infecção detectável, uma diminuição da taxa de interleucina-10 (IL-10) no lavado broncoalveolar, o que pode ser um fator de aumento da produção de interleucina-6 e interleucina-8 pelos macrófagos alveolares. Acredita-se que haja uma falha das células epiteliais do pulmão fibrocístico em produzir essa citocina (51). A interleucina-8 atua no recrutamento e na ativação de neutrófilos e mediadores como o interferon- $\gamma$  e o FNT- $\alpha$ , que reduzem, em nível tissular, a expressão da CFTR (18). A resposta neutrofílica exuberante, mesmo em pacientes estáveis, e o excesso de interleucina-8 e outras citocinas

pró-inflamatórias sugerem uma desregulação na resposta inflamatória (51). Essa mesma resposta inflamatória, na fibrose cística, parece se manter orquestrada ao nível local pelas interações epitélio-patógeno, ao invés de participar de uma resposta imune sistêmica (81). Dessa forma, as manifestações pulmonares em fibrose cística podem ser consideradas como uma doença inflamatória (107). A infecção e a inflamação acometem somente as vias aéreas com dilatação e bronquiectasias causadas pela proteólise e condrólise dos seus tecidos de sustentação, poupando o interstício e os espaços alveolares até estágios bastante tardios, quando ocorrem as atelectasias e as pneumonias (30,51,81).

Não está claro a partir de que momento o dano inflamatório se torna irreversível (31). De qualquer maneira, já bem cedo a infecção e a inflamação se instalam. O declínio da função pulmonar permanece pouco pronunciado até que ocorra a infecção crônica pela cepa mucóide da *Pseudomonas aeruginosa*, a partir do que, então, inicia-se uma queda mais acelerada da função pulmonar até o óbito (51).

## DIAGNÓSTICO

É essencial que se confirme ou exclua o diagnóstico de fibrose cística acuradamente e o mais cedo possível, para que se possa evitar exames desnecessários, realizar medidas terapêuticas pertinentes e oferecer aconselhamento genético (168). Na maioria das vezes, a suspeita diagnóstica é feita com base em achados clínicos característicos e confirmada por uma concentração elevada de cloreto no suor. A possibilidade do estudo genético para se identificar mutações envolvidas e a medida da diferença de potencial transmembrana nasal tem contribuído grandemente para expandir o espectro clínico da fibrose cística (168). Em aproximadamente 2% dos pacientes, há um fenótipo “atípico” da doença, com doença sinusopulmonar, insuficiência pancreática e concentrações de cloro no suor limítrofes e até mesmo normais (168). Além disso, existem ainda aqueles pacientes com uma única manifestação clínica da doença, como anormalidades eletrolíticas, pancreatite, sinusite ou azospermia obstrutiva (168). Nesses casos, o estudo das mutações ou a demonstração do transporte anormal de íons pelo epitélio nasal pode ser importante, pois os eletrólitos no suor podem apresentar-se normais.

O diagnóstico também pode ser estabelecido no período neonatal, quando é realizado um teste de triagem que sugere o diagnóstico devido a um elevado nível de tripsinogênio imunorreativo no sangue. A taxa de detecção, estando em torno de 89% e os testes falso-positivos, em torno de 0,1% (45). O resultado positivo deve ser confirmado pelo teste do suor ou pela análise genética. É possível fazer o diagnóstico, inclusive intra-útero, baseado na detecção de duas mutações no feto através de biópsia de vilosidade coriônica ou aspirado de células do líquido amniótico (168).

## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A suspeita diagnóstica da fibrose cística é clínica (51,151). Não existe nenhuma criança que “pareça estar bem demais para ter fibrose cística” (151). É consenso que o diagnóstico de fibrose cística deve basear-se em uma ou mais características fenotípicas: doença sinusopulmonar crônica, manifestada por colonização ou infecção por patógenos típicos, tosse e expectoração crônicas, sibilância, pólipos nasais e baqueteamento digital; alterações

gastro-intestinais e nutricionais como íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal, prolapso retal, insuficiência pancreática, cirrose biliar focal, cirrose multilobular, desnutrição protéico-calórica, complicações derivadas da deficiência de vitaminas lipossolúveis, síndromes de depleção de sódio e alterações urogenitais masculinas resultando em azospermia obstrutiva (168), presença da doença em um irmão ou um teste de triagem neonatal positivo associado a uma evidência laboratorial de disfunção do CFTR. Essa evidência deve ser documentada pelo teste do suor positivo, presença de mutações genéticas ou pela medida da diferença de potencial transmembrana nasal alterado (168).

Por muitos anos, o teste do suor foi considerado o padrão áureo para o diagnóstico (55). Ele confirma o diagnóstico na maioria dos casos (168) e deve ser realizado em concordância com as diretrizes do *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS). A única técnica aceitável é a iontoforese quantitativa com pilocarpina. A função alterada do CFTR é geralmente documentada por duas concentrações de cloreto aumentadas no suor, realizadas em dois dias diferentes ou um teste positivo se duas mutações forem encontradas (18). As concentrações de cloro no suor são consistentemente maiores ou iguais a 60 mEq/L, mas o resultado deve ser interpretado no contexto da idade e dos dados clínicos do paciente. Alguns estudos afirmam que uma concentração de 40 mEq/L em uma criança abaixo de 3 meses de idade seria altamente sugestiva de fibrose cística (168).

Existem outras doenças nas quais se pode encontrar uma elevada concentração de cloro no suor: deficiência de G6PD, hipogamaglobulinemia, insuficiência suprarrenal não tratada, síndrome de Klinefelter, diabetes insípido nefrogênico, síndrome nefrótica, desnutrição protéico-calórica, pseudohipoaldosteronismo e hipotireoidismo não tratado, dentre outras (18). As principais causas de erro são decorrentes de problemas técnicos: dificuldade de se obter o volume de suor necessário, evaporação, contaminação, erros de calibragem e de diluição (18). Uma concentração de cloro no suor maior que 160 mEq/l é fisiologicamente impossível e sugere erro técnico (168). De 1 a 2% dos pacientes têm testes duvidosos ou até mesmo negativos (18). Em pacientes com fibrose cística, tanto o sódio como o cloro estão elevados no suor e a razão cloro/sódio quase sempre é superior a 1 (168).

A tipagem genotípica fornece evidência diagnóstica de suporte caso duas mutações estejam presentes, a concentração do cloro no suor esteja elevada e a história do paciente seja compatível. Quando usada isoladamente, a análise genética é apenas um instrumento de diagnóstico (168). A presença de duas mutações confirma o diagnóstico, mas nem todas as mutações já foram identificadas. Mais de 1400 mutações já foram relacionadas pelo *CF Genetic Analysis Consortium* (87), mas o teste genético comercialmente disponível identifica somente uma fração das mutações conhecidas. As 24 mutações mais comuns são encontradas em 84% dos pacientes. A confirmação do diagnóstico de fibrose cística baseada na presença de duas mutações que sejam “*causadoras de fibrose cística*” é altamente específico, entretanto, não muito sensível. A sensibilidade está diminuída por causa do grande número de alelos, dos quais no máximo 80 a 85% são atualmente detectados pelos testes disponíveis no mercado. Nos Estados Unidos, a variabilidade na detecção das mutações se deve às diferentes etnias, mas sabe-se que algumas mutações têm frequência aumentada ou até mesmo presença exclusiva em algumas populações, como nos judeus Ashkenazi e nos afro-americanos. Também pacientes com características clínicas específicas, como a suficiência pancreática ou concentrações normais ou limítrofes de eletrólitos no suor, têm certas mutações com frequência aumentada.

Mesmo quando se obtém uma sensibilidade do teste próxima a 95%, certos pacientes terão uma mutação não identificada. Indivíduos com apenas uma mutação identificada devem ter o diagnóstico baseado em dados clínicos sugestivos de fibrose cística associados a outras medidas de disfunção da CFTR. Na grande maioria dos casos, o diagnóstico é confirmado pelo teste do suor positivo e não pela identificação de duas mutações genéticas (168).

Na presença de forte suspeita clínica, um teste do suor não diagnóstico e apenas uma mutação identificada, há outros testes que podem evidenciar uma disfunção da CFTR, como a medida da diferença de potencial da membrana nasal. Esse teste permite analisar o transporte iônico pelas membranas epiteliais e pode apoiar o diagnóstico de fibrose cística. A medição da voltagem está associada ao movimento do sódio nas membranas celulares, uma função fisiológica que se tornou alterada pelo gene mutante da CFTR. O epitélio respiratório regula a composição de fluidos que banham as superfícies das vias aéreas através do transporte de íons como cloro e sódio. Tal transporte gera uma diferença de

potencial elétrico transmembrana que pode ser medido no epitélio nasal. As diferenças de potenciais nasais são significativamente mais elevadas na fibrose cística: entre  $-40$  e  $-70$  mV contra  $-20$  mV nos indivíduos sadios (18).

Três características distinguem a fibrose cística: uma diferença de potencial basal elevada, refletindo aumento do transporte de sódio através de uma barreira relativamente impermeável ao cloro, uma maior inibição da diferença de potencial após aplicação intranasal de amilorida (um inibidor do canal de sódio), refletindo inibição do transporte acelerado de sódio e uma mínima ou nula alteração na diferença de potencial em resposta à perfusão do epitélio nasal com uma solução sem cloro em conjunto ao isoproterenol, refletindo uma ausência de secreção de cloro mediada pela CFTR (102). As provas farmacodinâmicas permitem, portanto, refinar a resposta (18).

Esse exame pode ser realizado em crianças com poucas horas de vida, porém pólipos nasais ou inflamação alteram as propriedades bioelétricas das mucosas e podem ocasionar resultados falso-negativos (168). A técnica é segura, desde que o equipamento esteja adequado, mas devido às medições levarem tempo e requererem profissionais e equipamento muito especializados esse procedimento ainda se encontra restrito. A anatomia nasal, por exemplo, deve ser muito bem conhecida, pois os locais onde serão realizadas as medidas de potencial são críticos para os resultados (168). Por esses motivos e como com qualquer teste com poder diagnóstico, o teste da diferença de potencial nasal elevada deve ser realizado em duas ocasiões diferentes, para corroborar o diagnóstico de fibrose cística (168).

Naqueles pacientes que apresentam um fenótipo atípico, costuma-se realizar outros exames complementares como a avaliação da função pancreática exócrina, análise do sêmen e da microbiologia do trato respiratório. A grande maioria dos pacientes com fibrose cística tem função pancreática anormal, mesmo aqueles sem esteatorréia, pois o pâncreas exócrino tem uma grande capacidade funcional. É preciso que mais de 98% de função tenha se perdido para que surjam os sintomas de mal-absorção (168). Não existe “o teste ideal” e o mais utilizado e, provavelmente o mais informativo, seja a pesquisa de gorduras fecais, embora esse exame não avalie a reserva pancreática (168). Os exames diretos são

altamente específicos e avaliam toda a gama da função pancreática, no entanto, são de natureza invasiva, requerendo intubação e isolamento do ducto pancreático para análise das secreções, além de exigir uma interpretação cuidadosa, o que impede seu uso de forma rotineira.

É bem conhecida a predileção do trato respiratório desses pacientes pela *Pseudomonas aeruginosa* e a presença das cepas mucóides é altamente sugestiva de fibrose cística, principalmente se persistente. A análise microbiológica é útil naqueles indivíduos com um fenótipo atípico (168).

A análise seminal sugere azospermia obstrutiva e deve ser confirmada por biópsia testicular devido ao diagnóstico diferencial. A azospermia é um dos aspectos mais consistentes da fibrose cística, estando presente em 98 a 99% dos pacientes (168) e, na maioria dos casos, ocorre devido à ausência do ducto deferente. Indivíduos masculinos com apresentação atípica devem realizar uma avaliação urogenital completa (168). Indivíduos com achado inicial de azospermia obstrutiva geralmente não têm doença respiratória ou pancreática e devem receber um diagnóstico de fibrose cística se houver evidência de disfunção da CFTR documentada em consonância com o *Cystic Fibrosis Consensus Panel* (análise genética, concentração elevada de cloro no suor ou potencial transmembrana nasal alterado) (168). Se a disfunção da CFTR não puder ser demonstrada por qualquer um desses métodos, o diagnóstico definitivo não poderá ser feito (168).

Portanto, nos casos atípicos, exames complementares como microbiologia do trato respiratório, avaliação de bronquiectasias e sinusopatia por exames de imagem, avaliação da função pancreática e trato genital masculino devem ser realizados. Para aqueles pacientes com achados típicos ou não, que não apresentarem evidência conclusiva de disfunção da proteína, a decisão de iniciar tratamento ou de manter acompanhamento clínico com reavaliações periódicas dependerá do seu grau de comprometimento clínico.

## ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS NA FIBROSE CÍSTICA

As alterações radiológicas na fibrose cística não são patognomônicas, mas alguns achados têm presença constante (1,18). Excepcionalmente, a radiografia convencional é completamente normal (162). AO exame radiológico convencional de tórax (ERCT) é um método adequado para detectar as características radiológicas mais proeminentes da fibrose cística e prover dados objetivos para a avaliação da progressão da doença (88,92,151). A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é mais sensível para avaliar a extensão, distribuição e gravidade das bronquiectasias (88,106,151,163), bem como outras lesões de vias aéreas subsegmentares e do parênquima. Este exame é realizado sempre que detalhes anatômicos específicos necessitem ser visualizados (92).

Em um estudo no qual foram comparadas as freqüências dos achados radiológicos da fibrose cística na TCAR e no ERCT foram encontrados os seguintes resultados, respectivamente: espessamento brônquico (100% e 92%), bronquiectasias cilíndricas (96% e 92%), bronquiectasias císticas (44% e 52%), adenomegalias (92% e 88%), impactação mucóide (84% e 72%), consolidação e/ou atelectasia (48% e 12%), deformação e/ou espessamento das cissuras (40% e 60%), espessamento pleural (32% e 12%), bolhas (20% e 0%) e enfisema (8% e 0%) (106).

A ressonância magnética pode ser útil na diferenciação dos tampões mucosos e espessamento peribrônquico de vasos pulmonares normais. Além disso, esse método é excelente para diferenciar as adenopatias de vasos sanguíneos ou da gordura mediastinal (88). Apesar da superioridade técnica da TCAR, ERCT segue sendo a principal ferramenta para os clínicos no acompanhamento destes pacientes.

As alterações radiológicas da fibrose cística têm sido descritas desde 1946 (186), com inúmeras publicações desde então, enfatizando a progressão radiológica da doença, suas correlações com a clínica, função pulmonar e, finalmente, o valor prognóstico desses achados. A radiografia convencional de tórax foi o primeiro método diagnóstico a avaliar a progressão da doença pulmonar (159), principalmente naqueles pacientes ainda muito jovens para realizar testes de função pulmonar. Os achados radiológicos são de doença obstrutiva crônica progressiva (159) e incluem espessamento de paredes brônquicas (ou

peribrônquico), hiperinsuflação, atelectasias lobares ou segmentares, lesões císticas e nodulares, bronquiectasias, adenomegalias hilares, consolidações, pneumotórax, pneumomediastino e derrame pleural (18,88,186). À medida que a doença progride, as alterações tornam-se permanentes, apesar do tratamento clínico (9). A progressão destas lesões é bastante variável, sendo que pacientes mais velhos podem apresentar exames radiológicos convencionais de tórax praticamente normais (162,186).

A alteração mais precoce é a hiperinsuflação (19,21,186), geralmente presente desde a infância. Na radiografia convencional de tórax, a hiperinsuflação se apresenta como um aumento do espaço aéreo retroesternal, dos espaços intercostais e no diâmetro ântero-posterior do tórax, onde as cúpulas diafragmáticas estão rebaixadas e o coração tem uma silhueta mais alongada e de menor tamanho, achados que podem ser permanentes (1,103,159). A fisiopatologia do alçapamento de ar é a retenção excessiva de ar no pulmão, em especial durante a expiração, como resultado de obstrução parcial ou completa que, no caso dessa doença, é devido a tampões de muco nas vias aéreas distais (arrolhamento). A hiperinsuflação reflete a obstrução das pequenas vias aéreas que, por sua vez, reflete a alteração histopatológica inicial que é a bronquiolite (151).

As atelectasias são freqüentes e predominam nos lobos superiores (especialmente o lobo superior direito) e lobo médio, sendo raras à esquerda (186). Inicialmente reversíveis, elas são facilmente recidivantes e, mais tarde, tornam-se fixas (99). Podem ser subsegmentares, segmentares ou lobares. Na infância, esses achados de hiperinsuflação e atelectasia podem estar associados a uma rápida progressão da doença pulmonar e a um pior prognóstico (186).

À medida que as infecções bacterianas vão ocorrendo repetidamente (bronquites), estas determinam o surgimento de espessamento nas paredes dos brônquios, visualizados como círculos de paredes espessas à secção transversa ou como marcas proeminentes, quando vistos longitudinalmente (186). Os feixes broncovasculares tornam-se proeminentes, tanto à radiologia convencional como à tomografia computadorizada (TC), sendo esse achado geralmente difuso nos pulmões (186). Em 90% dos pacientes com fibrose cística, pode-se identificar o contorno do brônquio lobar superior direito na projeção de perfil do ERCT

(9). O espessamento brônquico, geralmente mais acentuado nos lobos superiores no início da doença, progride para afetar todos os lobos (162).

A inflamação crônica ocasionada pelas infecções recorrentes determina a broncopatia, caracterizada não somente pelo espessamento das paredes brônquicas mas, também, pela sua dilatação (140). As bronquiectasias são definidas por um aumento permanente e irreversível do calibre dos brônquios de médio calibre, associado a uma alteração de suas funções devido à destruição de tecidos musculares, elásticos e cartilagosos de sustentação de suas paredes (10,15,18,19). Ao causar hipersecreção brônquica com estase, elas favorecem infecções. Elas podem ser focais inicialmente, contudo com a progressão da doença, tornam-se difusas e estão presentes em virtualmente todos os pacientes com fibrose cística (186). Por razões desconhecidas, o lobo superior direito parece ser o mais suscetível, sendo comprometido primeiramente e progredindo mais rapidamente na maioria dos pacientes (1,21). A seguir, o lobo superior esquerdo e o lobo médio são, nesta ordem, as zonas mais gravemente afetadas, sendo que os lobos inferiores são os que menos são afetados inicialmente na maioria dos pacientes e, quando o são, a doença progride mais lentamente (186).

Segundo a classificação de Reid de 1950, baseada em dados broncográficos e de autópsias, as bronquiectasias podem ser de três tipos: cilíndricas (ou fusiformes), varicosas (ou moniliformes) e císticas (ou saculares) (10,18). As primeiras se caracterizam por opacidades lineares, paralelas, ramificadas ou não, ou como opacidades anulares quando visualizadas axialmente. São brônquios pouco dilatados cujo calibre não se reduz à medida que se aproximam da periferia (19). O número de ramificações distais está pouco reduzido. As varicosas apresentam dilatações irregulares que se alternam com zonas de calibre mais estreito. A obstrução brônquica é mais distal, com as ramificações nitidamente reduzidas.

As bronquiectasias císticas representam um maior grau de comprometimento do brônquio, cujo volume aumenta à medida que se aproxima da periferia do pulmão, terminando em fundo de saco, na quarta ou quinta geração. A partir daí, há obstrução, destruição e ausência de ramificação brônquica e bronquiolar (18). Os brônquios dilatados podem alcançar mais de 4 vezes o seu diâmetro normal (19). São opacidades anulares, com diâmetro igual ou maior que 0,5cm, com centro radiopaco ou radiotransparente. Quando há acúmulo de secreção no seu interior, têm aspecto de lesão nodular (pela impactação

mucóide) ou cística na presença de nível hidroaéreo. Áreas de bronquiectasias císticas podem aumentar e formar grandes cistos ou imagens em “anel” (186). Durante as exacerbações, lesões periféricas, arredondadas, de contornos irregulares e iguais ou menores que 0,5 cm podem surgir insidiosamente, representando bronquiectasias ou abscessos repletos de secreção purulenta que podem ser drenadas e desaparecer, deixando pequenos cistos residuais. A morfologia das bronquiectasias císticas pode ser atribuída à extensão do processo inflamatório desde a parede brônquica até as estruturas de sustentação do parênquima pulmonar circunjacente, o qual está destruído e fibrótico pela inflamação (19). As bronquiectasias cilíndricas, quando justapostas, podem apresentar um aspecto em “pseudo-favo-de-mel”, já as císticas, um aspecto multicavitário de topografia lobar (18).

Em relação às bronquiectasias, o ERCT pode ser normal em 5 a 10% dos casos (10). A sua sensibilidade é de 37 a 47%, com 5% de falsos positivos. A TC tem uma sensibilidade de 66% e especificidade de 92% com cortes de 10mm de espessura, que passam para 96% e 93%, respectivamente, com cortes de 1,5mm (10). Os falsos negativos ocorrem principalmente nas áreas próximas às cavidades cardíacas sujeitas aos batimentos do coração, o que já não é mais significativo com aparelhos de última geração (10).

Em um estudo sobre achados tomográficos na fibrose cística, as bronquiectasias estavam presentes em 45% das crianças de 0 a 5 anos (sinais leves), 80% das crianças de 6 a 16 anos (38% leves, 21% moderadas e 21% graves) e, no grupo de mais de 17 anos, todos tinham bronquiectasias (8% leves, 31% moderadas e 61% graves) (92). Quanto ao espessamento peribrônquico, ele estava presente em 40% no primeiro grupo, 77% no segundo grupo e 94% no terceiro grupo (92).

A impactação mucóide se constitui no espessamento das secreções brônquicas que assume o aspecto de uma lesão sólida (aspecto de um nódulo solitário ou de nódulos múltiplos) (119), ocorrendo não somente em brônquios ectásicos, mas também nos normais, sendo mais freqüente e significativa nos lobos superiores. Quando ocorre impactação de mucopus nas vias aéreas bronquíticas ou bronquiectásicas, essas formam projeções em dedo de luva, de forma radial, a partir do hilo pulmonar (186). Tipicamente,

ela forma uma opacidade tubular de bordos nítidos em via aérea proximal (lobar, segmentar ou subsegmentar), parahilar, linear, em “I”, “V” ou “Y”, onde a ponta está virada na direção do hilo (18,73). Vários estudos descrevem a progressão dos tampões mucosos até surgir uma exacerbação e dano crônico nos brônquios (93). Uma consequência importante da impactação mucóide é a atelectasia (119). A broncocele corresponde a uma bronquiectasia cheia de secreções retidas e mal drenadas. Os aspectos radiológicos são, comumente, idênticos aos da impactação mucóide, com exceção da distribuição lobar e da localização mais distal.

Os cistos são freqüentes nos lobos superiores, representando bolhas, abscessos periféricos e bronquiectasias saculares que aumentam e formam cistos maiores e imagens em anéis. Bolhas subpleurais podem se romper e produzir pneumotóraces, mas são achados tardios na fibrose cística (15,106). Abscessos e empiema são raros e enfisema também não é um achado comum, tendo sido descrito o enfisema panacinar, de localização subpleural (15). Focos de consolidações broncopneumônicas são freqüentes e seus diâmetros variam entre 1 e 3 cm. Pneumonia lobar é infreqüente, exceto nos estágios terminais e pode apresentar necrose com formação de abscesso (106).

A presença de adenomegalias intratorácicas tem sido descrita nos casos de doença avançada devido à inflamação pulmonar crônica (57). No entanto, mesmo no ERCT, a diferenciação entre adenopatia e alargamento vascular pode ser difícil (106). As artérias pulmonares geralmente têm seus diâmetros aumentados já nos estágios intermediários da doença (106). Em um estudo realizado com 48 radiogramas de tórax de pacientes adultos, adenopatias foram encontradas em 52% dos pacientes, sendo 46% hilares e 44% mediastinais. Houve correlação com um acometimento pulmonar mais grave, avaliado pelo escore de Brasfield (57).

Os achados radiológicos da doença terminal demonstram hiperinsuflação, múltiplas lesões císticas, bronquiectasias, abscessos, fibrose, adenopatia hilar e, ocasionalmente, bolhas subpleurais (186). Ainda, há aumento do calibre das artérias pulmonares proximais e do ventrículo direito indicando *cor pulmonale*. A artéria pulmonar central na maioria das vezes aumenta de calibre nos estágios intermediários da doença, mas a silhueta cardíaca

pode permanecer ainda nos limites da normalidade até a doença estar bastante avançada (162). Por consequência da marcada hiperinsuflação que produz uma microcardia relativa, o coração desses pacientes pode não estar visivelmente aumentado até que ocorra *cor pulmonale* ou uma descompensação cardíaca (151).

## FUNÇÃO PULMONAR NA FIBROSE CÍSTICA

A fibrose cística é uma doença crônica, na qual os pacientes têm, tipicamente, uma extensa gama de alterações na função pulmonar (42,183). Correlações genótipo/fenótipo são fortes para a presença de insuficiência pancreática e concentrações de cloreto no suor, mas isso não ocorre particularmente com a função pulmonar. Apesar da maioria dos pacientes homozigotos para a  $\Delta F508$  ter insuficiência pancreática e eletrólitos elevados no suor, mesmo na doença pulmonar existe uma grande variabilidade interindivíduos (42,61). O freqüente monitoramento da função pulmonar na fibrose cística é de grande importância, especialmente naqueles pacientes com doença avançada. Acompanhando a velocidade da perda de função ao longo do tempo, pode-se detectar pacientes de alto risco na fase inicial de sua deterioração e intensificar medidas terapêuticas.

O distúrbio ventilatório da fibrose cística é essencialmente obstrutivo, resultante da impactação mucóide (6,160) e somente na fase avançada surge um componente restritivo como consequência da fibrose pulmonar associada. As alterações funcionais mais precoces refletem o acometimento inicial das vias aéreas periféricas, demonstrado pela diminuição dos fluxos expiratórios terminais e alçapamento de ar, conforme evidenciado pela diminuição dos fluxos expiratórios forçados em 50% e 75% da CVF (FEF 50% e FEF 75%) e FEF 25-75%, diminuição da relação VEF1/CVF e aumento da relação VR/CPT (6,186). Na fase tardia, a fibrose pulmonar leva à redução dos volumes pulmonares. Como há uma importante obstrução de vias aéreas associada, ocorre uma configuração característica da curva fluxo-volume dos pacientes císticos, com o pico inicial correspondendo ao pico de fluxo expiratório (PFE), seguido de uma concavidade acentuada e CVF reduzida (6).

A medida dos fluxos durante a expiração forçada representa a mais importante prova de função pulmonar (116). Do ponto de vista fisiopatológico, a medida do fluxo expiratório forçado mede principalmente a resistência das vias aéreas, embora essa medida seja, também, influenciada pela elasticidade do parênquima e pela complacência do fole tóracoabdominal. Assim, todas as condições limitantes ao fluxo aéreo irão influir sobre o resultado deste teste, o que lhe confere grande valor em termos de avaliação evolutiva. Sob o aspecto clínico-epidemiológico, a medida do fluxo durante a expiração forçada é, de todos os testes de função pulmonar, aquele que melhor se correlaciona com as principais

doenças pulmonares que afetam a função do órgão, como a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (116).

As alterações funcionais mais importantes na fibrose cística são: obstrução de vias aéreas, alçaponamento de ar e ventilação inadequada (6). Devido à infecção e obstrução das vias aéreas, há um desequilíbrio na ventilação, certas partes do pulmão estão hiperinsufladas, enquanto que outras participam pouco do processo ventilatório, pois estão obstruídas, levando a uma troca gasosa defeituosa. Estudos de ventilação-perfusão mostram essas áreas focais de desequilíbrio. As alterações mais precoces são o alçaponamento de ar e diminuição dos fluxos expiratórios dos pequenos volumes pulmonares. Os demais índices de função pulmonar (CVF, VEF1 e VEF1/CVF) diminuem com a progressão da doença. O FEF 25-75% mostra as alterações mais precoces, conforme já foi relatado por Zapletal *et al.* em 1971 (209) e Corey *et al.* em 1976 (6), que consideraram esse índice como sensível para monitoramento da obstrução das pequenas vias aéreas, tanto na fibrose cística quanto na asma (6). Este é, também, um dos dados espirométricos que mais precocemente se altera nas fases iniciais da DPOC (43). O espessamento das vias aéreas periféricas causa uma redução nas medidas de fluxo aéreo dessas vias (192) e fluxos reduzidos, mesmo na presença de um VEF1 normal, devem ser considerados um sinal de substancial dano pulmonar (192). Em 1976, Corey e seus colegas revisaram espirometrias de 132 pacientes por um período de 5 a 7 anos e descreveram o declínio exponencial da função pulmonar dos císticos, sendo o FEF 25-75% a mostrar as alterações mais precoces, calculando-se uma queda de cerca de 8% ao ano (6). Nos Estados Unidos, os fibrocísticos têm uma queda anual média de 2% do predito no VEF1 (81) e já foi relatada uma queda de 1,6% nos pacientes canadenses (82). Houstek e seus colegas estudaram 28 pacientes entre 5 e 24 anos de idade e demonstraram que em quase todos eles já havia, em uma avaliação inicial, obstrução das vias aéreas periféricas e hiperinsuflação (97). Outros autores, no entanto, demonstraram que a obstrução do fluxo expiratório na fibrose cística caracteriza-se pelo aumento isolado do VR (alçaponamento aéreo), mas sem o concomitante aumento da CPT (hiperinsuflação pulmonar), o que poderia ser explicado pela fibrose ou por lesões parenquimatosas indetectáveis à radiologia convencional (66). Nos distúrbios obstrutivos, o aumento do VR está associado à perda do tecido elástico pulmonar e conseqüente redução do retrocesso elástico, levando ao alçaponamento aéreo e

a hiperinsuflação pulmonar, sendo que, nesse segundo caso, o aumento do VR é acompanhado do aumento da CPT.

Em uma análise longitudinal da perda de função pulmonar em pacientes císticos, verificou-se que as mulheres têm uma queda mais acentuada do que os homens, bem como também os indivíduos com insuficiência pancreática quando comparados aos que têm suficiência pancreática; e os homozigotos para a mutação  $\Delta F508$ , quando comparados aos que eram heterozigotos ou àqueles com outras duas mutações (42). A relação da mutação  $\Delta F508$  com uma pior função pulmonar é indireta e deve-se ao fato de que estes indivíduos têm insuficiência pancreática que, por sua vez, leva à desnutrição e à infecções pulmonares mais freqüentes, com uma conseqüente maior perda de função. Existe uma relação estreita entre nutrição, função pulmonar e evolução clínica em fibrose cística (59,137,184). Pacientes desnutridos têm médias de valores menores na capacidade vital (CV) e no VEF1 (184). Foi demonstrado que adolescentes que, ao final de 1 ano, perderam acima de 5% do predito em peso/altura, tiveram uma queda concomitante do VEF1 de 16,5% do predito, ao passo que aqueles indivíduos que ganharam peso naquele ano, tiveram um aumento paralelo do VEF1 de 2,1% do predito (184). Outros estudos confirmam uma melhora paralela entre estado nutricional e doença pulmonar (184).

Uma análise da evolução da função pulmonar na fibrose cística permite identificar três padrões: um primeiro padrão, em que os valores permanecem estáveis por até muitos anos, um segundo padrão, que se constitui em um período de estabilidade seguido por um declínio linear da função pulmonar e um terceiro padrão, no qual o declínio linear e progressivo começa ou já está instalado aos 6 anos de idade (6). Uma vez que a inflamação e a infecção se instalam no pulmão bem cedo (ao redor de 4 semanas de idade) e as lesões já estão instaladas com 2 meses (2), pergunta-se quando seria o momento ideal de se fazer o diagnóstico para retardar o surgimento da doença pulmonar. O teste do suor tem resultados confiáveis já nas primeiras 2 semanas de vida (2). Há resultados de um estudo sugerindo que crianças diagnosticadas cedo e assintomáticas terão melhor função pulmonar aos 6 anos de idade e provavelmente permanecerão assim até os 10 anos (74).

A saturação da hemoglobina por oxigênio ( $SaO_2$ ) é uma medida complementar útil na avaliação clínica e funcional do paciente com fibrose cística, pois esse parâmetro se correlaciona bem com o estado clínico, nutricional e achados radiológicos do paciente (16).

Foram encontradas correlações positivas entre a SaO<sub>2</sub> e VEF1 e com o escore de Shwachman-Kulczycki, dentre outras variáveis estudadas (16). A análise dos gases arteriais avalia a hematose e a ventilação alveolar, ao passo que a espirometria avalia a ventilação total, sendo, portanto, exames complementares (59). O nível de hipóxia se correlaciona com a pressão na artéria pulmonar e a hipertensão pulmonar parece ser secundária a hipoxemia e ao vasoespasma com algum grau de obstrução vascular anatômica (186). O aumento da pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) ocorre nas fases terminais da doença, sinalizando um prognóstico muito pobre (186).

Tal como a medida das pressões sistólica e diastólica, a espirometria é a expressão simples de um processo complexo (34). Não obstante sua aparente simplicidade, a espirometria traz, freqüentemente, dúvidas conceituais, dificuldades interpretativas e contradições (93). As alterações de função pulmonar nas crianças com fibrose cística são acompanhadas pelos mesmos testes utilizados em adultos com DPOC: medidas de volumes pulmonares para avaliar o alçaponamento de ar e fluxos pulmonares, que avaliam a extensão da obstrução. A eficácia dos broncodilatadores, fisioterapia e outras modalidades terapêuticas que objetivam o manejo das secreções são determinadas pelas alterações no VEF1 e CVF, antes e depois do tratamento (170).

Os valores considerados normais para crianças dependem da altura, sexo e idade. Valores preditos variam principalmente com a altura e alguns parâmetros mudam dramaticamente no início da puberdade. Variáveis espirométricas como VEF1 e CVF aumentam até os 18 anos nos meninos e 16 anos nas meninas. A partir daí, volumes e fluxos atingem um platô entre 18 e 25 anos e, então, começam a diminuir (34,170). Entretanto, há discrepâncias na literatura quanto à idade na qual a função pulmonar atinge seu ápice de desenvolvimento (112). Em pacientes com fibrose cística, a média do VEF1 diminui de 90% do predito dos 6 aos 12 anos para 59% do predito aos 18 anos (122). Em relação ao FEF 25-75%, dos 6 aos 12 anos, ele se encontra em 70% do predito e, dos 18 aos 24 anos, em 30% do predito (122).

A partir dos 5 ou 6 anos de idade, a maioria das crianças com fibrose cística realiza espirometrias de rotina pelo menos uma vez ao ano. O VEF1 é a variável que melhor reflete o estado da função pulmonar ao longo da doença, sendo o melhor preditor de óbito (42). O FEF 25-75% detecta as limitações precoces ao fluxo aéreo nas vias aéreas

periféricas e a CVF reflete a redução do volume pulmonar funcionante à medida que a doença obstrutiva progride (42).

Dos testes que definem o fluxo expiratório máximo, o mais útil é o volume expiratório forçado no 1º segundo de uma expiração máxima, o VEF1, que é determinado por propriedades intrínsecas dos pulmões e não simplesmente pelo esforço (34). Mede, preferencialmente, o fluxo das vias aéreas de grosso e médio calibres (43) e é, na verdade, o mais importante parâmetro da fisiopatologia clínica pulmonar devido à sua reprodutibilidade, ou seja, baixa variabilidade intraindivíduo. O VEF1 é, dos testes de função pulmonar, o mais bem caracterizado. Informações sobre suas alterações conforme idade, sexo, etnia, crescimento e doença são mais conhecidas do que em qualquer outro teste (34,43). Seu coeficiente de variação, na maioria dos laboratórios, é de 2 a 3% (116).

O VEF1 e a relação VEF1/CVF são os índices de doença obstrutiva mais largamente utilizados e melhor padronizados (158,170). A severidade da doença obstrutiva pode ser medida pelo grau de redução do VEF1 e a capacidade de trabalho está relacionada com o VEF1 e a CVF. A habilidade de se exercitar, em fibrose cística, está relacionada à gravidade da doença pulmonar, mas existe uma grande variabilidade na capacidade de exercício de pacientes com função comparável e não é possível prever acuradamente a tolerância de um indivíduo ao exercício a partir da espirometria somente (23). Além disso, o VEF1 não é particularmente sensível em detectar alterações leves e, uma vez que haja obstrução grave, não há íntima correlação entre VEF1 e dispnéia (34).

A mortalidade devido a doenças respiratórias está igualmente relacionada ao grau de obstrução medido no VEF1, este sendo o teste que melhor está associado ao prognóstico (34,44,136,175). Há trabalhos demonstrando que a associação do VEF1 à mortalidade é independente do hábito tabágico e está presente em não-tabagistas também (175). A função pulmonar reduzida tem um valor preditivo para mortalidade por várias outras doenças, independente do tabagismo (175). A taxa anual de queda do VEF1 é um importante fator preditor de mortalidade para pacientes com função pulmonar gravemente comprometida (VEF1 abaixo de 30% do predito), tendo sido encontrada uma queda anual de 1,8% do predito em um grupo de pacientes com fibrose cística que morreram antes de atingir a sobrevida média e uma média de queda anual de 0,73% no grupo que ultrapassou a média

de sobrevida, com diferença estatística entre essas duas taxas ( $p=0,0001$ ) (136). Somente o declínio anual do VEF1 mostrou-se um preditor significativo para mortalidade, aumentando em 1,3 o risco de morte para cada unidade de aumento na taxa de declínio (em porcentagem do predito ao ano) (136). Os autores concluem que, como esse alto nível de declínio já está presente antes mesmo de se alcançar um VEF1 de 30%, pacientes com um maior risco de morrer em um curto período de tempo são potencialmente identificados antes do que seriam, se fosse utilizado somente o critério do ponto de corte do VEF1 de 30% (136).

O FEF 25-75% mede o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF. Este segmento da CVF inclui fluxos de vias aéreas de médio e pequeno calibres e não se correlaciona com a estatura, mas, sim, com a idade. Há 40 anos atrás, esse teste foi proposto como índice de função pulmonar, tendo sido, posteriormente, estabelecida a sua sensibilidade para detecção de obstrução (155,158). Dentre os vários índices funcionais, os mais sensíveis para avaliar a obstrução da via aérea são os fluxos expiratórios máximos medidos em baixos volumes pulmonares (210). O FEF 25-75% é bastante sensível para detectar alterações precoces nas vias aéreas periféricas, mas tem variabilidade intraindivíduo, sendo bastante variável mesmo em indivíduos normais; o coeficiente de variação deste parâmetro situa-se em torno de 12% na maioria dos laboratórios (116,159). A grande variabilidade desse parâmetro pode ser reduzida fazendo-se a divisão pela CVF, já que o volume pulmonar tem relação com o calibre das vias aéreas (155). O VEF1 e a CVF são marcadores mais estáveis e melhores para pacientes com doença moderada e severa (159).

A curva fluxo-volume oferece uma avaliação sensível da obstrução das pequenas vias aéreas nas doenças obstrutivas (209). A obstrução das vias aéreas periféricas pode se manifestar, primeiramente, pela redução do FEF 25-75%. Fluxos reduzidos são comuns nos estágios iniciais das doenças obstrutivas, mas estas anormalidades não são específicas de doenças de pequenas vias aéreas e, embora este parâmetro sugira alterações nessas vias aéreas, ele não deve ser utilizado para diagnosticar doença de pequenas vias aéreas em pacientes individualmente (170). Embora alterações no FEF 25-75% tenham se correlacionado com lesões de pequenas vias aéreas, conforme achados histopatológicos, esta relação não foi significativamente melhor do que a razão VEF1/CVF (34). Na

presença de valores limítrofes de VEF1/CVF, valores baixos de FEF 25-75% podem confirmar a presença de obstrução de vias aéreas (170). Como as pequenas vias aéreas respondem por 10% a 20% da resistência total das vias aéreas, o VEF1 e a VEF1/CVF podem ainda estar normais (158). Comparações de anormalidades em pacientes com DPOC tendem a mostrar mudanças muito mais surpreendentes no FEF 25-75% do que na relação VEF1/CVF (158). Entretanto, devido à correlação existente entre o FEF 25-75% e o VEF1/CVF, quando esta é anormal, o primeiro torna-se redundante (155,158). A medida do FEF 25-75% após broncodilatador, pouco ou nada acrescenta às medidas da CVF e VEF1 (155,158), pois o VEF1 detecta a resposta no início da curva e a CVF, de toda a curva, incluindo o seu final (158). Recentemente, demonstrou-se que o FEF 25-75% tem valor preditivo para óbito por DPOC, mesmo após ajustes para o VEF1 (155).

A questão da variação do VEF1 pós-broncodilatador (pós-BD) na fibrose cística é difícil, pois não se trata de um parâmetro de fácil interpretação. Uma resposta paroxística ao broncodilatador tem sido relatada, com piora do VEF1 pós-BD, o que foi atribuído ao aumento da complacência devido à perda do tônus muscular durante a expiração forçada (94,186).

Numerosos estudos com adolescentes mostram resposta ao BD em 50 a 60% dos pacientes com fibrose cística (12), mas é fato que a resposta ao broncodilatador na fibrose cística é variável durante o curso da doença (94). Estudos que repetiram testes com broncodilatadores nos mesmos pacientes durante um determinado período de tempo encontraram respostas distintas para o mesmo paciente e até mesmo uma resposta variável à histamina e ao exercício, quando o teste foi repetido após 6 meses (12,96). Não há consenso a respeito desses achados (96). Alguns autores propõem que a função pulmonar piora devido a uma maior compressão da via aérea ou devido ao esvaziamento não-homogêneo dos pulmões (96). Outros postularam que a hiperresponsividade está presente na maioria desses pacientes, sendo secundária ao desenvolvimento da doença pulmonar e que varia de acordo com o grau de inflamação, edema da via aérea e retenção de secreções (96). A labilidade encontrada nas vias aéreas não surpreende devido ao comprometimento pulmonar crônico (infecioso e inflamatório), mas as características dessa hiperresponsividade brônquica são diferentes daquelas da asma clássica (152). O diagnóstico de asma em fibrose cística é predominantemente baseado na história do

paciente, no qual a presença de tosse é irrelevante, mas sibilância é um sintoma cardinal; hiperresponsividade brônquica deve estar presente, bem como resposta ao broncodilatador, embora estes sejam freqüentes na fibrose cística (12). Sendo assim, o diagnóstico é muito difícil e pode ser mesmo impossível determinar a verdadeira causa da sibilância (12).

A hiperresponsividade brônquica encontrada após broncoprovocação com histamina ou metacolina está presente em, no mínimo, 40% dos pacientes fibrocísticos, sendo que um estudo a demonstrou em 40% das crianças (4 -7 anos) e 77% (8-18 anos), com incidência similar nos adultos (12,96). Uma resposta positiva à metacolina foi associada à doença pulmonar mais grave com um número maior de exacerbações e um declínio mais acentuado da função pulmonar durante um período de 2 anos (12). Em resumo, os testes mais úteis no seguimento da doença pulmonar na fibrose cística parecem ser a espirometria (VEF1) com a curva fluxo-volume (FEF 25-75%), a medida de volumes pulmonares e a medida dos gases arteriais.

## FIBROSE CÍSTICA NA IDADE ADULTA

Geralmente, a fibrose cística é diagnosticada na infância, com 70% dos casos identificados no primeiro ano e apenas 8% após os 10 anos de idade, circunstância na qual a expressão fenotípica da doença é menos grave (117). Com o aumento da expectativa de vida que se encontra ao redor de 30 anos atualmente, cada vez mais pacientes estão entrando na idade adulta e lidando com questões novas como educação, vida profissional e família. Então, de doença pediátrica, a fibrose cística tornou-se também uma doença de adultos, com suas próprias particularidades.

Os pacientes adultos apresentam mais complicações da doença pulmonar do que as crianças, tais como hemoptise maciça, pneumotórax e insuficiência cardíaca. Existe uma predominância masculina na sobrevivência, com 55 a 60% de homens, o que é explicado pela maior mortalidade das meninas na adolescência (18).

A insuficiência pancreática exócrina é encontrada em 75 a 98% dos pacientes adultos (18) e a extensão da fibrose até as ilhotas de Langerhans pode ser responsável pelo diabetes, presente em 7 a 14% das séries de adultos, com uma frequência que aumenta com a idade (18). O comprometimento intestinal pode se apresentar como uma síndrome de oclusão ou de sub-occlusão intestinal distal, situações nas quais o tratamento clínico é, na maior parte das vezes, eficaz, evitando-se uma intervenção cirúrgica (18). O acometimento hepático é muito freqüente no adulto (18). A cirrose com hipertensão porta é relatada em 5 a 10% dos pacientes adultos (18). Outros pacientes apresentam hepatomegalia por esteatose e a dilatação das vias biliares intra-hepáticas não é excepcional. Também é comum o achado de uma vesícula biliar atrofica e a presença de litíase biliar aumenta com a idade (18).

Manifestações osteoarticulares são freqüentes nos adultos, destacando-se a osteoporose resultante de uma reduzida massa óssea na infância associada a uma perda acelerada na idade adulta (91). Há um aumento da taxa de fraturas nos fibrocísticos, quando comparada à população em geral (91), sendo que fraturas costais e vertebrais são especialmente prejudiciais, porque elas comprometem a adequada limpeza das vias aéreas (91). Embora considerada multifatorial, acredita-se que a osteopenia seja devida à deficiência de

vitamina D. Pacientes com fibrose cística, tanto antes quanto após o transplante pulmonar, têm uma doença do metabolismo ósseo complexa e incomum, que não é típica da osteomalácia da deficiência de vitamina D (91).

A puberdade é retardada em ambos os sexos. No homem existe, em mais de 95% dos casos, uma atresia ou ausência dos canais deferentes, das vesículas seminais e do corpo e cauda do epidídimo responsáveis pela azospermia, apesar de os testículos serem normais e a espermatogênese ser ativa, embora haja um aumento das formas anormais e imaturas dos espermatozoides (18). Na mulher, não existe anomalia morfológica do aparelho genital, mas a fertilidade encontra-se diminuída (18), o que é atribuído a alterações no muco cervical que, pobre em água, dificulta a chegada do espermatozoide ao colo do útero. Apesar disto, o número de gestações nessas pacientes vem aumentando, como resultado de uma melhor expectativa de vida (18). Em virtude de não haver esterilidade, recomenda-se o uso de anticoncepção, quando indicada. Em geral, as pacientes gestantes são portadoras de formas menos graves da doença e não é raro que ocorra o diagnóstico de fibrose cística durante ou após uma gestação (18). A taxa de abortos espontâneos é pouco elevada (cerca de 5%), ao passo que a taxa de interrupção da gestação é de 18%; a prematuridade fetal ocorre em 35% e está ligada ao estado da gestante, principalmente à insuficiência respiratória e ao estado nutricional. As primeiras publicações a respeito relatavam um agravamento da insuficiência respiratória durante a gestação e uma CVF inferior a 50% era considerada como um fator prognóstico ruim, mas um estudo norte-americano prospectivo que comparou pacientes fibrocísticas gestantes e não gestantes, demonstrou sobrevidas em 2 anos pós-parto similares para ambos os grupos. Um estudo realizado no Canadá não demonstrou piora da queda do VEF1 anual pós-parto, com uma taxa anual de 1,6% do predito, o que é comparável à queda anual do resto da população de fibrocísticos que freqüenta as clínicas de Toronto (82). Outros autores também não encontraram uma piora da função pulmonar devido à gestação (82). Fatores indicativos de mau prognóstico são a presença de diabetes insulino-dependente (18), infecções pulmonares freqüentes, estado nutricional ruim e a presença de *Burkholderia cepacia* no escarro (82). Na realidade, o fator mais importante é o estado da paciente antes da gravidez, tanto respiratório quanto nutricional (18). A cesariana é indicada por razões obstétricas e o aleitamento materno é possível, pois as concentrações de sódio e de proteínas do leite são normais (18).

Embora a maioria dos casos seja diagnosticada na infância, uma pequena e crescente porcentagem de pacientes é diagnosticada na idade adulta (18). Esses pacientes que recebem o diagnóstico quando adultos são um sub-grupo particular de pacientes adultos com fibrose cística (202). O primeiro diagnóstico de fibrose cística em um paciente adulto foi feito em 1946 (202). São os sintomas respiratórios os que mais freqüentemente chamam a atenção para essa situação (202). Pacientes com diagnósticos tardios têm menos complicações e vivem por mais tempo do que aqueles que tiveram seu diagnóstico feito antes dos 18 anos. Em um estudo realizado com base nos dados de 1996 da *Cystic Fibrosis Foundation*, observou-se que a idade média do diagnóstico tardio foi de 27 anos, sem diferença entre os sexos (202). Embora se saiba que as relações entre genótipos e fenótipos são múltiplas e complexas, foi encontrada uma forte associação entre genótipo e idade do diagnóstico, nesse mesmo estudo (202).

Quando o diagnóstico é feito na idade adulta, o acometimento respiratório é menor, com uma colonização brônquica por *Pseudomonas aeruginosa* menos freqüente, variando de 24 a 46% (18). A função respiratória é melhor, apesar da idade mais avançada (18). Em um estudo realizado na Holanda em 1995, foi demonstrado que os testes espirométricos apresentaram valores inferiores nos pacientes com fibrose cística diagnosticados antes dos 16 anos (CVF de 71,9% e VEF1 de 52%), quando comparados com os diagnosticados após essa idade (CVF de 89,8% e VEF1 de 72,5%) (117).

Para aqueles pacientes que foram diagnosticados na infância, o prognóstico é diferente. O acometimento respiratório é quase que constante e condiciona o prognóstico, pois a função pulmonar se agrava com a idade (18,95,99). Dentro do contexto de uma broncopatia crônica obstrutiva, as complicações respiratórias, como hemoptise e pneumotórax, tornam-se mais freqüentes. Acima dos 18 anos, a incidência de pneumotórax é de 16 a 20% (18) e a hemoptise, que está presente em mais de 60% dos adultos, em mais de 10% dos casos é ameaçadora à vida (30). Quanto à infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, esta acomete 60 a 88% dos pacientes adultos, ao passo que a colonização pelo *Staphylococcus aureus* desaparece de certos adultos, permanecendo em 53% dos pacientes adultos na França (18). Em uma coorte de 200 pacientes adultos em 2000, a CV teve uma média de 62% e o VEF1, de 48% contra, respectivamente, 80 e 69% registrados no Observatório Nacional Francês da Mucoviscidose de 1999 (18).

O aumento do número de pacientes adultos tornou necessária a criação de centros de tratamento de fibrose cística específicos para esses pacientes, à semelhança dos centros pediátricos onde, por exemplo, a diabetes, a osteoporose e as questões ligadas à reprodução são abordadas. A maneira como se fará esta transição, do centro pediátrico para o de adultos, é individualizada. Existem, no entanto, algumas regras gerais que, aconselha-se, devem ser observadas:

- deve-se introduzir o assunto meses, até anos antes de acontecer, para que a criança e sua família aceitem bem este acontecimento;
- deve ser progressiva e levar em conta a maturidade do paciente;
- deve ser efetuada durante um período de estabilidade clínica;
- o paciente deve saber que poderá retornar aos seus médicos anteriores, caso haja problemas na adaptação;
- é necessário, também, acompanhar os pais nessa transição (18).

## TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA

Até pouco tempo atrás, o tratamento da fibrose cística tinha por objetivos controlar a infecção respiratória, diminuir a obstrução das vias aéreas e melhorar o estado nutricional dos pacientes. Nos últimos anos, outros tipos de tratamentos têm surgido nesse cenário, como drogas anti-inflamatórias e terapias direcionadas para o defeito básico, como manipulação do transporte de íons e terapia gênica.

### TRATAMENTO DAS INFECÇÕES

Os pacientes com fibrose cística apresentam um grupo peculiar de patógenos que são freqüentemente adquiridos conforme uma seqüência que depende da idade (81) e cujo padrão de prevalência também varia conforme a idade (81). De todos os microorganismos causadores de infecção respiratória na fibrose cística, apenas o *Staphylococcus aureus* pode causar infecção em indivíduos imunocompetentes (81). A *Pseudomonas aeruginosa*, a *Burkholderia cepacia*, o *Haemophilus influenzae* não-tipificável, a *Stenotrophomonas maltophilia* e o *Alcaligenes xylosoxidans* são todos considerados patógenos oportunistas (81). Outros organismos freqüentemente encontrados na fibrose cística que não são patogênicos no hospedeiro imunocompetente são o *Aspergillus fumigatus* e as micobactérias não-tuberculosas (81).

A introdução dos antibióticos nos anos 40 melhorou significativamente o prognóstico da fibrose cística (51). Antibióticos direcionados contra a *Pseudomonas aeruginosa*, por exemplo, são utilizados tanto de forma intermitente, para tratar exacerbações infecciosas, quanto de forma contínua, para aumentar os intervalos entre as exacerbações (51). Nessa segunda modalidade, estão os antibióticos inalatórios e os administrados por via oral. A escolha dos antibióticos é, sempre que possível, guiada por exames culturais de escarro (51,81). Devido à farmacocinética alterada desses pacientes, freqüentemente há necessidade de doses maiores e por tempo mais prolongado (51).

As cepas de *Pseudomonas aeruginosa* que inicialmente infectam as vias aéreas na fibrose cística são passíveis de erradicação com antibióticos adequados, devido a suas

características, pois são cepas não-mucóides altamente sensíveis aos antibióticos e em pouca quantidade (81). Portanto, estudos têm demonstrado que uma terapia antimicrobiana agressiva e precoce consegue postergar o aparecimento da infecção crônica por essa bactéria (81). No entanto, a duração da erradicação é variável e depende dos critérios adotados na seleção do paciente, localização da infecção (vias aéreas superiores vs. vias aéreas inferiores) e do tipo e duração da terapia (81). Tem sido relatado um período médio de 8 meses de erradicação, após o qual a maioria dos pacientes se tornam infectados por uma nova *Pseudomonas aeruginosa*, geneticamente diferente da anterior (81).

A terapia profilática para *Pseudomonas aeruginosa* evoluiu de antibióticos endovenosos administrados por 2 a 3 semanas a cada 3 a 4 meses, para a terapia inalatória (51,81). Estudos com grande número de pacientes, randomizados e controlados com placebo, documentam ser essa uma terapia que, em pacientes cronicamente colonizados com *Pseudomonas aeruginosa*, pode estabilizar a função pulmonar e reduzir a mortalidade (81,193).

Antibióticos inalatórios são prescritos para uso diário por vários meses com o objetivo de se aumentar o intervalo entre as exacerbações. Estudos controlados e não controlados realizados com tobramicina, colistina e, ocasionalmente,  $\beta$ -lactâmicos têm demonstrado melhora na função pulmonar e/ou no estado clínico desses pacientes (51). A terapia inalatória com aminoglicosídeos em alta concentração supera os efeitos antagonistas das secreções purulentas dos pacientes císticos na bioatividade dos aminoglicosídeos, com a vantagem de haver geralmente uma absorção sistêmica limitada sem ototoxicidade nem nefrotoxicidade (81). Existem relatos, no entanto, de broncoconstrição e dispnéia com a inalação de colistina tanto em adultos como em crianças (81). Uma das preocupações com o uso da antibioticoterapia inalatória é o surgimento de resistência entre os patógenos presentes nas secreções desses pacientes. Estudos realizados com tobramicina demonstraram que o mecanismo de resistência bacteriana foi de impermeabilidade da parede bacteriana sem evidência de surgimento de novos patógenos Gram-negativos resistentes (como a *Burkholderia cepacia*), mas ocorreu colonização oral com fungos, como o *Aspergillus sp* e a *Candida albicans* (81). Por outro lado, a resistência *in vitro* aumenta, embora de forma insignificante.

Uma vez instalada a *Pseudomonas aeruginosa*, torna-se virtualmente impossível erradicá-la (51,81,151). Apesar dos avanços alcançados no desenvolvimento de vacinas contra bactérias nas últimas décadas, estudos com vacinas anti-*Pseudomonas aeruginosa* tiveram resultados desapontadores (51) e a imunoterapia ativa, para prevenir ou melhorar a infecção por essa bactéria, não foi alcançada (81). Até o momento, o grupo alemão está apresentando resultados animadores.

Em relação a patógenos emergentes em fibrose cística, destacam-se os organismos do complexo *Burkholderia cepacia*, que são altamente resistentes aos antibióticos e intrinsecamente resistentes aos aminoglicosídeos (81). Testes de sensibilidade *in vitro* sugerem que há combinações de drogas que agem de forma sinérgica contra o complexo *B. cepacia*, sendo que a maioria destas combinações inclui o meropenem. A taxa de resistência *in vitro* aos  $\beta$ -lactâmicos, com exceção do meropenem, é alta (81). A infecção crônica pela *Burkholderia cepacia* é um indicador de mau prognóstico em fibrose cística, mas a sobrevida é impossível de se prever, pois os pacientes são colonizados por diferentes cepas (87).

Outras bactérias Gram-negativas resistentes são a *Stenotrophomonas maltophilia* e *Alcaligenes xylooxidans*, cujos tratamentos são frequentemente complicados pela resistência aos aminoglicosídeos e suscetibilidade variada aos  $\beta$ -lactâmicos e às quinolonas (81). A *Stenotrophomonas maltophilia* é, via de regra, resistente ao imipenem e ao meropenem. Ambas as bactérias devem ser tratadas segundo testes de sensibilidade. Em relação as micobactérias não tuberculosas, recomenda-se que haja uma procura rotineira desses agentes nas secreções respiratórias dos pacientes adultos (81).

## **TRATAMENTO DA OBSTRUÇÃO DAS VIAS AÉREAS**

A remoção das secreções viscosas e purulentas das vias aéreas tem sido um dos principais enfoques no tratamento da fibrose cística. Vários estudos têm demonstrado os benefícios da fisioterapia, principalmente em longo prazo. A fisioterapia respiratória tradicional consiste em drenagem postural com percussão e vibração do tórax, quer seja manual ou por meio de aparelhos e em várias posições anatômicas, para facilitar a drenagem de secreções de todos os lobos pulmonares.

A hiperresponsividade brônquica ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com fibrose cística e sua etiologia é multifatorial, diferindo daquela da asma (81). A resposta aos broncodilatadores de curta duração é variável ao longo do tempo nos pacientes fibrocísticos, aproximadamente 50 a 60% dos pacientes mostram melhora no VEF1, 20 a 30% não têm alteração e 10 a 20% apresentam piora da função pulmonar (81). Os broncodilatadores são sempre utilizados antes da sessão de fisioterapia para facilitar a drenagem de secreções. O uso regular de broncodilatadores está indicado naqueles pacientes que obtêm benefício comprovado, apresentando melhora da função pulmonar. Existe um grupo de pacientes que tem uma resposta paradoxal aos broncodilatadores e que não devem utilizá-los (51). Esses pacientes provavelmente têm vias aéreas colabáveis e que dependem do tônus da musculatura lisa para evitar um colapso expiratório. Isso é especialmente verdadeiro em lactentes.

Os agentes mucolíticos usados já há três décadas, a N-acetilcisteína e a DNase bovina eram irritantes para a árvore brônquica e tinham efeitos adversos desagradáveis (51). A idéia de hidrolizar o DNA extracelular, no entanto, permaneceu, pois muito da viscosidade das secreções na fibrose cística vem do DNA liberado pelos neutrófilos e bactérias mortas. A  $\alpha$ -dornase (DNase recombinante humano) começou a ser utilizada nos Estados Unidos em 1994, já com 40% dos pacientes fazendo uso regular dessa medicação naquele mesmo ano (51).

## **TRATAMENTO DA INFLAMAÇÃO**

A inflamação contribui de forma significativa para a destruição pulmonar na fibrose cística (51). A inflamação neutrofílica característica e a presença da elastase proveniente dos neutrófilos ativados já são encontradas bem cedo no curso da doença pulmonar, na primeira infância, e estão presentes mesmo em pacientes com doença leve e sem infecção respiratória concomitante (51). Assim sendo, a terapia antiinflamatória deve ser iniciada cedo e administrada de forma contínua para limitar a destruição pulmonar (51). Drogas específicas para combater a inflamação são poucas. Diversos estudos clínicos já demonstraram que a terapia antiinflamatória traz benefícios ao paciente com fibrose cística, mas o que limita o seu uso são os efeitos adversos, sendo alguns inaceitáveis (81,193).

Os corticóides já eram utilizados nesses pacientes para tratar asma ou aspergilose broncopulmonar alérgica concomitantes. O seu uso geral como drogas antiinflamatórias é mais controverso. Um estudo de 4 anos, duplo-cego e controlado com placebo, com 45 crianças fibrocísticas, mostrou que o grupo que recebeu prednisona (2mg/kg) em dias alternados apresentou, durante o ensaio, uma melhor função pulmonar, maior crescimento pôndero-estatural e menor número de hospitalizações (51). Não foram observados efeitos colaterais nesse período mas, em um *follow-up* 6 anos após os pacientes do grupo da prednisona apresentavam retardo de crescimento, intolerância à glicose, osteoporose e catarata (51). Um estudo multicêntrico e mais abrangente que estudou 285 pacientes pelo mesmo período de tempo, conduzido pela *Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group*, confirmou essa alta incidência de efeitos adversos. O estudo incluiu 2 grupos, um recebendo 2mg/kg e o outro, 1 mg/kg, ambos em dias alternados. O primeiro grupo apresentou retardo de crescimento, anormalidades nas glicemias e catarata, tendo sido interrompido. O segundo apresentou um retardo de crescimento linear que se mostrou significativo em 24 meses, mas os pacientes também tiveram melhores VEF1 e CVF, levando os investigadores a sugerir que há um lugar para a terapia de curta duração (menos de 2 anos) com 1mg/kg de prednisona em dias alternados para pacientes com fibrose cística leve a moderada, desde que com assídua monitorização de complicações e resposta clínica (51).

Drogas antiinflamatórias não esteróides apresentam algumas das propriedades antiinflamatórias dos corticóides com menos efeitos colaterais. O ibuprofeno, em altas concentrações, tem atividade específica contra neutrófilos, inclusive inibindo sua migração e liberação de enzimas lisossomais. Pacientes que receberam ibuprofeno, quando comparado ao placebo, tiveram uma menor perda de função pulmonar (queda anual do VEF1% do predito foi 59% mais lenta neste grupo) (51), sendo esse achado mais pronunciado no grupo mais jovem (5 a 13 anos). Neles, a taxa de declínio do VEF1% foi 88% menor do que no grupo do placebo (51). Não houve diferenças significativas quanto a efeitos adversos nos dois grupos de tratamentos e a incidência de efeitos gastro-intestinais não esteve aumentada nos pacientes que usaram ibuprofeno. A dose deve ser individualizada, devido à variabilidade interindivíduos na farmacocinética que estes pacientes apresentam (51). O mecanismo pelo qual o ibuprofeno age não está bem definido, mas acredita-se que o retardo da queda da função pulmonar seja devido a uma

redução na migração de neutrófilos nos pulmões (81), com conseqüente diminuição da resposta inflamatória exagerada que ocorre na fibrose cística.

## **TERAPIAS DIRECIONADAS AO DEFEITO GENÉTICO**

### **TERAPIA GÊNICA**

A fibrose cística parece ser uma excelente candidata para a terapia gênica, pois o defeito se encontra em um único gene (51). Uma pequena quantidade de CFTR funcional (estimada em 10% dos níveis normais) é necessária para proteger o pulmão da doença, como no caso dos pacientes com ausência congênita e bilateral de vasos deferentes e apenas uma pequena proporção de células epiteliais necessita expressar a CFTR para que ocorra o transporte de cloreto (51). Além disso, as células epiteliais das vias aéreas, que são as células-alvo para a terapia gênica, estão em contato com o ar ambiente. Devido ao fato de que as células epiteliais são susceptíveis a infecções por vírus respiratórios, as primeiras tentativas de transporte para o gene da fibrose cística foram os adenovírus, os quais infectam células das vias aéreas eficazmente *in vitro*, mas nem tanto, *in vivo*. O baixo grau de infecção obtido por esses vetores no epitélio nasal *in vivo*, contudo não é suficiente para corrigir o defeito desta doença. Também relevante, a expressão do gene transmitido à célula pelo adenovírus enquanto vetor é transitória e esses vetores provocam uma resposta imune humoral e celular que impede o transporte subsequente de genes (51). A infecção gerada pelo vetor é acompanhada de uma resposta inflamatória dose-dependente tanto no epitélio nasal quanto no pulmão (51). Outros vetores utilizados são os vetores virais associados ao adenovírus (VAA) e lipossomos.

São numerosas as barreiras que limitam a terapia gênica como, por exemplo, a densa camada de muco que dificulta a chegada dos vetores às células das glândulas submucosas, onde a CFTR se expressa com mais intensidade (51), a ausência de receptores apropriados para os vetores nas superfícies das células epiteliais; e dificuldades na passagem do DNA do vetor para o núcleo da célula (51,81). Existem ainda muitas questões difíceis a serem respondidas, mas visto que esta estratégia visa à cura e não a palição, é aconselhável persegui-la, sendo que outros vetores já se encontram em estudo (51,193).

## **TERAPIA DE REPARAÇÃO PROTÊICA**

Esta nova estratégia terapêutica é direcionada aos defeitos segundo as classes de mutação. Como o mecanismo da disfunção difere conforme a classe, o tratamento poderia ser direcionado ao genótipo do paciente (81). Mutações classe I, gerando uma CFTR defeituosa, são encontradas em aproximadamente 10% dos indivíduos com fibrose cística (131) e alguns aminoglicosídeos, em especial a gentamicina, são eficazes na supressão destas mutações. Esses *chaperones* químicos atuam nas etapas desde a síntese da proteína até a sua secreção da célula, com o objetivo de dar uma função adequada à proteína. Devido às mutações classe II serem as mais frequentes, existe um grande interesse em identificar *chaperones* químicos que atuem nessas etapas da síntese da CFTR.

## **MODULAÇÃO FARMACOLÓGICA DO TRANSPORTE DE ÍONS**

As tentativas de corrigir os desequilíbrios de íons através da inibição da absorção de sódio e ativação de canais alternativos de cloro e normalizar, portanto, o defeito no transporte da CFTR têm sido bem sucedidas. A amilorida, um antagonista dos canais de sódio, quando aplicada na superfície apical das células do epitélio respiratório via aerossol, bloqueia a reabsorção de sódio, aumentando sua concentração e, conseqüentemente, a água na secreção brônquica, diminuindo sua viscosidade. O problema é a sua curta duração de ação (51). Ademais, vários nucleotídeos trifosfatos, incluindo a uridina trifosfato (UTP) e a adenosina trifosfato (ATP) estimulam a secreção de cloreto. A sua eficácia clínica, no entanto, necessita ser determinada. Não está claro até que ponto a regulação do transporte de cloro é importante em proteger o pulmão da doença (51). Sendo assim, a simples normalização do fluxo de íons nas células talvez não seja suficiente (51).

## **TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES**

À medida que a doença pulmonar progride, complicações secundárias surgem e quatro delas merecem destaque: hemoptise, pneumotórax, atelectasia e ABPA.

Hemoptises de pequeno volume são comuns na fibrose cística, com maior frequência nos adultos do que nas crianças (95). A hemoptise maciça, definida como mais de 250ml em 24hs, é uma complicação das bronquiectasias e ocorre em uma incidência de 1% ao ano na população fibrocística, sendo que pacientes mais velhos estão mais sujeitos a esta complicação (18,51,95), que é raramente fatal (51). A causa é a infecção crônica que causa o surgimento de tecido de granulação e ruptura dos vasos da mucosa respiratória pela tosse; fatores adicionais são a deficiência de vitamina K e a trombocitopenia por hiperesplenismo. Pode haver, também, destruição proteolítica das paredes brônquicas e vasculares quando a hemoptise é, então, maciça com origem nas artérias brônquicas (30). Episódios recorrentes de pequeno volume de sangramento ou um segundo episódio de hemoptise maciça são tratados com embolização de artéria brônquica que é geralmente um procedimento efetivo, embora tenha uma recorrência de 50%. Suas complicações são paraplegia, mielite transversa e infarto brônquico. A ressecção pulmonar raramente é indicada pois há, em geral, múltiplos locais de sangramento em mais de um lobo (51), porém é indicada se o sangramento for localizado e persistente.

O pneumotórax também é uma complicação das bronquiectasias, devido a rupturas de bolhas subpleurais para a pleura visceral, constituindo-se em um problema freqüente e, uma vez estabelecido, recorrente. Sua incidência aumenta com a idade: acima dos 18 anos, 16 a 20% dos pacientes terão esta complicação, sendo mais freqüente nos homens (95). Grandes pneumotóraces são raros em fibrose cística (151). Como os pulmões têm uma menor complacência e são incapazes de colapsar muito, um relativamente pequeno volume de ar pode produzir um pneumotórax hipertensivo (151). Após o primeiro episódio, a recorrência é de 50%, geralmente no pulmão contralateral, razão pela qual, no passado, a conduta inicial se constituía em pleurodese química ou abrasiva, para evitar episódios recorrentes. Depois que o transplante pulmonar se tornou uma real opção, uma conduta mais conservadora tornou-se necessária, pois a pleurodese torna a remoção dos pulmões tecnicamente difícil, devido à dissecação da pleura, que pode causar sangramento excessivo (95).

Cerca de 5% dos pacientes apresentam atelectasias e elas são mais comuns no pulmão direito e em crianças com doença mais grave. Geralmente, são devidas a rolhas-tampão de secreção obstruindo o brônquio. A atelectasia é vista como um mau sinal, prenunciando

óbito dentro de 5 anos para 50 a 70% dos pacientes. É tratada com fisioterapia e  $\alpha$ -dornase e, quando necessário, as secreções obstrutivas são aspiradas por um fibrobroncoscópio (95). A cirurgia é considerada para as atelectasias localizadas e persistentes, decisão essa que deve levar em consideração a função pulmonar do paciente (95).

A relação entre o *Aspergillus fumigatus* e a fibrose cística é extremamente complexa (95). É uma complicação comum, resultante de uma hipersensibilidade ao fungo (124), ocorrendo em 10 a 15% dos pacientes (79,95,142) e sendo responsável por 10% das exacerbações pulmonares (142). A maior prevalência parece estar nos pacientes de 16 a 20 anos, com uma leve diminuição após esta idade (79). Contagens baixas de colônias do fungo podem ser encontradas nas secreções brônquicas de até 50% dos pacientes (142). O tratamento principal constitui corticoterapia sistêmica e o itraconazol tem um papel já estabelecido como agente poupador de corticóide, se o paciente teve uma resposta pobre ao corticóide, apresentou toxicidade ou for de risco para tal, ou ainda em caso de recidiva (142).

A evolução bem sucedida da terapia da fibrose cística, com a monitorização intensa para os estágios iniciais da infecção e da inflamação, é refletida no número de pacientes que chegam à vida adulta. Enquanto que as outras modalidades terapêuticas requerem maiores estudos, elas representam avanços na compreensão da doença e sugerem que os mecanismos de base poderão ser elucidados no futuro.

## TRANSPLANTE PULMONAR

O transplante pulmonar tornou-se uma real opção terapêutica para pacientes com fibrose cística em estágio terminal (51,68,207). O primeiro transplante cardiopulmonar realizado com êxito, em fibrose cística, ocorreu em 1983 e o primeiro transplante pulmonar foi realizado em 1987 (207). Em 1990, foi realizado o primeiro transplante pulmonar de doador vivo (207). Das crianças que são aceitas para transplante, a maioria irá morrer antes que surja um doador (61). Receber um pulmão para transplante decresce o risco de morte em 69% (61). Nos últimos 10 a 15 anos, têm-se alcançado um melhor controle das complicações pós-operatórias, permitindo maiores taxas de sobrevida, no entanto, os resultados do transplante pulmonar são piores do que os dos outros órgãos sólidos, com registros internacionais de uma sobrevida no primeiro ano de 70-80% e 30-45% em 5 anos (61). Esses dados poderão mudar com o aumento do número de doadores e com a melhora da terapêutica imunossupressora (61). Além disso, pacientes com fibrose cística têm uma farmacocinética diferente para várias drogas e, especificamente com a ciclosporina, a regulagem da dose é um desafio.

Existem, no entanto, vantagens ao se transplantar pacientes com fibrose cística quando comparados com portadores de outras patologias: eles são mais jovens e extremamente motivados, estão acostumados a tomar medicações regularmente e a participar ativamente do seu tratamento. Seus familiares estão acostumados a prover apoio, o que é muito importante tanto durante o período de espera, como após o transplante (120).

O procedimento de escolha para transplante em fibrose cística é o pulmonar bilateral devido ao tipo de doença, pois o transplante pulmonar unilateral não está indicado em patologias supurativas crônicas. Durante a primeira década em que se iniciaram os transplantes, o transplante pulmonar duplo substituiu o cardiopulmonar, inicialmente considerado o procedimento de escolha para esses pacientes. Pode ser também bilateral “em bloco” ou unilateral em seqüência (18). Medidas de diferença de potencial aéreo *in vivo* sugerem que o defeito primário não ocorreu no órgão transplantado, o que se compreende pelo fato de que o defeito primário está nas células (120). Não há diferenças de sobrevida atribuídas a sexo, idade (crianças *versus* adultos), grupo sanguíneo e presença de anticorpos anti-citomegalovirus no doador ou receptor (207). De fato, os pacientes

císticos têm sobrevidas comparáveis àquelas dos indivíduos transplantados por outras doenças (207), mas há duas desvantagens para esse grupo de candidatos: primeiro, a necessidade de um transplante bilateral e, segundo, nem todos os centros transplantam pacientes fibrocísticos devido à complexidade do manejo pré, trans e pós-cirúrgico (207).

No final de 1995, o tempo médio de espera para o transplante era de 492 dias, segundo dado da UNOS (*United Network for Organ Sharing*) (68) e, atualmente, excede 2 anos (68). Nem sempre está claro o momento de se indicar o transplante (138). Para o médico que cuida desses pacientes, o momento de referenciar o indivíduo para uma equipe de transplante é difícil, pois, se ele demorar a fazê-lo, o paciente pode não sobreviver ou já estar muito doente para o procedimento. Se a indicação for precoce, o paciente terá de lidar com os problemas próprios de um transplante prematuramente. Este tipo de tratamento deve ser oferecido somente àqueles indivíduos que terão uma clara vantagem em termos de sobrevida (68).

Embora se conheçam alguns fatores associados a um prognóstico reservado, existem alguns elementos que ajudam o médico a predizer uma sobrevida de 2 a 3 anos. Os critérios mais utilizados para indicação de transplante pulmonar são os de Kerem *et al*, pois seus pacientes com VEF1 menor que 30% do predito tinham uma chance acima de 50% de morrer em 2 anos (68,136). Assim, os autores sugeriram que aqueles indivíduos com um VEF1 menor que 30% deveriam ser considerados para transplante (68). Outros autores, no entanto, demonstraram que há pacientes que, apesar deste grau de função pulmonar, tiveram uma sobrevida média de quase 4 anos, alguns com sobrevidas bem maiores do que esta, inclusive de 14 anos (68). Uma “expectativa de vida de 2 anos” pode ser um critério razoável, considerando-se que o tempo de espera é longo, mas para o indivíduo com fibrose cística isso pode ser difícil de predizer, devido à grande variabilidade interindivíduos na progressão da doença (136). Ao mesmo tempo, acredita-se que havendo um VEF1 abaixo de 30% possa ser tarde demais para alguns pacientes, sugerindo que se usem outros critérios para auxiliar nesta decisão (68), tais como taxa de perda de função pulmonar, frequência de hospitalizações, presença de hipertensão pulmonar, perda de peso progressiva e, obviamente, uma qualidade de vida inaceitável. Ainda assim, acredita-se que o VEF1 continue sendo o principal indicador e que um VEF1 abaixo de 30% seja um marcador razoável para se introduzir o assunto para o paciente e sua família, mas nunca o único, como foi comentado anteriormente (68).

Os antecedentes de cirurgia torácica prévia, corticoterapia moderada (0,1 a 0,3 mg/kg/d), ventilação mecânica e presença de germes multirresistentes (como a *Burkholderia cepacia*) não são mais critérios de exclusão (18). Apesar disso, a escassez de órgãos disponíveis faz com que alguns centros tenham critérios muito rígidos e recusem pacientes nas situações citadas acima (51). As contra-indicações absolutas são: aspergilose ou micobacteriose ativas, não adesão ao tratamento, terapia com prednisolona em doses acima de 10 mg/dia, desnutrição severa e insuficiência de outros órgãos (com exceção de insuficiência cardíaca ou hepática, caso elas possam ser corrigidas por meio de um transplante simultâneo) (120). A opção do transplante modificou outras condutas como, por exemplo, o tratamento do pneumotórax que, por ser de natureza recorrente, costumava ser tratado com pleurodese já no primeiro episódio e a ventilação mecânica, antes evitada no manejo terminal, agora é vista como um recurso que serve de “ponte” para o transplante.

As complicações imediatas são, principalmente, a disfunção do enxerto com aumento da permeabilidade vascular, a infecção e a rejeição aguda e, a médio prazo, acontecem as deiscências, estenoses e broncomalácias (18). A longo prazo, duas complicações são temidas: a bronquiolite obliterante e as síndromes linfoproliferativas (18). A primeira é responsável por 47% dos óbitos tardios. Sua fisiopatologia não está ainda bem definida, trata-se de uma patologia que se caracteriza por uma progressiva obstrução ao fluxo aéreo, freqüentemente na vigência de infecção e também associada a episódios agudos de rejeição (18,120). Pacientes com fibrose cística que realizaram transplantes cardiopulmonares não têm uma incidência aumentada dessa complicação, quando comparados aos transplantados por outras doenças (120). O aumento da terapia imunossupressora raramente consegue estabilizar a sua progressão. No caso de falência à terapia imunossupressora, um novo transplante pode ser proposto, mas os resultados são ainda mais desapontadores (18).

Os distúrbios linfoproliferativos podem afetar os linfócitos B ou T, sendo que os do primeiro tipo estão associados ao vírus Epstein-Barr. A apresentação clínica pode ser bastante variável e o tratamento consiste em reduzir a imunossupressão e associar aciclovir. O tipo T não está associado à doença viral e o tratamento é somente a redução da dose do imunossupressor. Essas desordens podem malignizar quando, então, faz-se necessário quimioterapia convencional para linfoma (120,121).

Além desses problemas próprios de qualquer transplantado de pulmão, os pacientes císticos ainda se defrontam com algumas dificuldades específicas de sua doença de base que adicionam mais morbidade ao período pós-operatório, tais como desnutrição, infecção respiratória do trato superior, diabete, mal-absorção da ciclosporina, perda de sódio, doença hepática e obstrução intestinal (120).

## PROGNÓSTICO

A fibrose cística é um exemplo de uma doença crônica com uma sobrevida que vem aumentando (5,61,69). Até 1940, 85% das crianças fibrocísticas morriam antes dos 2 anos de idade e a atual média de sobrevida é de 32.2 anos, segundo dados da *Cystic Fibrosis Foundation* (5). Projeta-se que, no Reino Unido, um recém-nascido com fibrose cística terá uma sobrevida acima dos 40 anos de idade (61). Já foi mencionado que a sobrevida dessa doença aumentou em quase 1 ano para cada ano que passou nas 2 últimas décadas e que o futuro dos pacientes com fibrose cística mostra-se mais promissor do que nunca (149)!

A taxa de sobrevida dos pacientes dessa doença aumentou muito nos últimos anos devido a diagnósticos mais precoces, aos progressos com antibioticoterapia e suplementos alimentares e aos centros especializados, onde 80% dos pacientes podem atingir a idade adulta, tendo em vista a abordagem multidisciplinar que lá recebem (61,69,99,144). Nesses centros, além dos médicos, há fisioterapeutas, enfermeiros, psicólogos, nutricionistas e assistentes sociais, que lhe garantem uma melhor qualidade de cuidados (19,99).

No entanto, há variabilidade na evolução da doença e, em um dado paciente, a evolução pode ser imprevisível. Classicamente, a partir da adolescência, a doença é mais grave nas meninas do que nos meninos (52,69,99). Possíveis explicações para isso incluiriam diferenças entre os sexos no acesso a serviços de saúde, no tempo levado para se fazer o diagnóstico (176) e uma possível susceptibilidade à infecção por *Pseudomonas aeruginosa* mais precoce nas meninas (69). Apesar da grande variabilidade do comprometimento da função pulmonar, a partir dos 6 anos em geral, a progressiva perda de função se inicia (165).

O prognóstico depende, principalmente, da herança genética, ou seja, do genótipo da doença, tendo em vista o que já foi mencionado a respeito das classes de mutações e também dos genes modificadores, os quais interagem com o gene da fibrose cística, fazendo com que a doença possa ser mais ou menos grave. O estado nutricional e o grau de comprometimento do aparelho respiratório também são muito importantes, pois se sabe que é a doença pulmonar que leva ao óbito e que o peso está correlacionado com a função

pulmonar (137), enquanto que a estatura e a infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* se correlacionam com a sobrevida (61,139,165,184). Estão descritas na literatura correlações do VEF1 com o estado nutricional (139). Baixo peso é considerado um indicador de prognóstico ruim (68,137,184), mas a desnutrição da fibrose cística é passível de tratamento com terapia nutricional, o que tem mostrado melhorar o prognóstico da doença (180). Atualmente, não há razão para se aceitar falhas na nutrição ou retardo de crescimento em fibrose cística (184). Outros fatores de mau prognóstico são o aumento das IgG séricas e o surgimento da *Burkholderia cepacia* nas secreções respiratórias (99,137). Acredita-se que talvez o fator prognóstico em longo prazo mais importante seja a época da vida em que o diagnóstico foi feito e o tratamento, instituído (151).

Numerosos estudos já tentaram identificar indicadores de mau prognóstico, contudo esse assunto ainda permanece discutível, principalmente quando se tenta prognosticar no momento do diagnóstico. Vários estudos tentaram correlacionar, também, achados radiológicos com prognóstico e a conclusão de mais de um deles é que a reversibilidade das lesões radiológicas faz-se um importante indicador de bom prognóstico (27). As diferenças encontradas em sobrevida entre os países são explicadas pelas diferenças nos genótipos, variações nas distribuições e virulências dos patógenos, bem como nas diversas condições sócio-econômicas dos países (69).

## ESCORES EM FIBROSE CÍSTICA

O sistema de escore mais simples que já foi publicado é o de Cooperman, no qual atividade física, hipocratismo digital, crescimento e desenvolvimento, complicações e radiologia de tórax são avaliados conforme uma escala de 0 a 2 e seu total somado para se obter o escore final, sendo 10 a nota máxima. Esse sistema não foi rigorosamente avaliado, mas em um seguimento realizado por 5 a 7 anos com 20 pacientes, todos os que tinham um escore inicial de 8 ou mais estavam vivos, bem como apenas 2 dos que tinham escores menores de 6 (206).

Outros sistemas, como o de Taussig e colaboradores (188) e o do *National Institute of Health* (NIH), também merecem destaque. O primeiro é mais extenso e aplicável em crianças acima dos 5 anos de idade. Da mesma forma que os outros, foi considerado subjetivo e pouco específico (188); o segundo também é mais complexo, pois inclui testes de função pulmonar e complicações, mas é arbitrário e de valor prognóstico apenas para a população de pacientes para a qual foi criado. Outros escores foram desenvolvidos especificamente para uma investigação, como o sistema utilizado por Huang e colaboradores, para um estudo com terapia antimicrobiana (173,206).

O sistema de escores mais difundido e utilizado é o criado por Shwachman e Kulczycki em 1958 e que, posteriormente, foi modificado por Doershuk e colegas (188,206). Esse sistema é simples e facilmente aplicável a pacientes de todas as idades, mas a maioria dos itens é baseada em informações subjetivas. Ele foi criado a partir de um estudo que acompanhou 105 pacientes por 5 anos e que tornou evidente a necessidade de um sistema de avaliação de gravidade (173). A principal crítica a ser feita seria a falta de uma categoria que avalie a função pulmonar (173,188). Esse sistema foi desenvolvido antes da expectativa de vida desses pacientes começar a aumentar e antes, também, do aumento da prevalência de certas complicações como pneumotórax e hemoptise, as quais, depois, demonstraram ter considerável valor prognóstico (173,188). Outra crítica seria a respeito do aspecto nutricional, que é muito mais importante na infância do que nos pacientes adultos (188,206). Uma importante vantagem é que esse sistema pode ser empregado facilmente pelo médico assistente do paciente, desde que ele tenha em mãos o exame radiológico de tórax. Um estudo norte-americano envolvendo médicos e radiologistas de

20 centros demonstrou uma alta reprodutibilidade entre os observadores, inclusive ao examinarem o mesmo filme novamente após vários meses (reprodutibilidade intra-observadores) (206).

A radiologia de tórax é um instrumento universal para a avaliação da doença broncopulmonar nos pacientes com fibrose cística (27,88,206) e vários métodos foram criados para uniformizar a sua interpretação. A maioria desses estudos apresenta critérios similares com diferentes valores sendo atribuídos às anormalidades (159). Chrispin e Norman criaram o primeiro escore radiológico de avaliação de gravidade, desenvolvendo um sistema que relacionava achados radiológicos com alterações patológicas da doença, considerando que essas alterações podem ser relacionadas com o estado clínico do paciente (173). Houve uma uniformização dos termos radiológicos e cinco características radiológicas foram criadas: aspecto do tórax em relação a hiperinsuflação, espessamento de paredes brônquicas, consolidações esparsas, imagens anelares e opacidades grandes; todas examinadas conforme quatro zonas do radiograma de tórax e três graus de intensidade (ausente, leve e grave), bastante subjetivos (173). Ele foi desenvolvido para crianças e evidencia mudanças do normal para o anormal, mas não discrimina as alterações moderadas das graves. Seu escore máximo é de 38 (40).

Posteriormente, esse sistema foi modificado e ampliado por Brasfield e colaboradores (28,35) e tem sido recomendado por ser o mais completo, como o sistema padrão para avaliação dos achados radiológicos, tendo em vista que estes resultam de alterações patológicas típicas da fibrose cística: o alçaponamento aéreo reflete a obstrução das vias aéreas, as marcas lineares resultam da inflamação e do espessamento peribrônquico, as lesões cístico-nodulares representam bronquiectasias, tampões mucosos com pequenas áreas de atelectasias e formação de abscessos. Os outros dois itens incluem uma avaliação de grandes lesões (atelectasias segmentares ou lobares e consolidações) e uma idéia global da gravidade das alterações radiológicas, incluindo complicações como cardiomegalia e pneumotórax (206), sendo que esse último item acrescenta uma subjetividade desnecessária e comprometedora à pontuação (198). Esses escores são mais úteis como indicadores prognósticos do que de alterações agudas da doença (159). Somente o estudo de Brasfield investigou correlações interindivíduos e foi demonstrada uma média de coeficiente de correlação de 0.88 entre os observadores de Birmingham e os de outros 15 centros de fibrose cística, sugerindo que esse sistema apresenta alta reprodutibilidade intra

e inter-observadores (27,28,36,173). Somente o escore de Brasfield foi validado, sendo o método mais utilizado nos Estados Unidos para avaliar a gravidade das lesões pulmonares na fibrose cística (88,159,174). Ele é considerado, por muitos pesquisadores, o método padrão para testar outros sistemas de escores (36).

Com o objetivo de melhorar a sensibilidade para graus leves da doença, foi criado o *Wiscosin Cystic Fibrosis Chest Radiograph Scoring System*, para ser usado em estudos longitudinais com crianças pequenas, tendo a capacidade de detectar a evolução da normalidade para a doença leve (198). Os sistemas prévios, já citados, não são sensíveis o suficiente para avaliar a doença pulmonar leve (198). Na experiência desses autores, quase todos os escores de Shwachman-Kulczycki e de Brasfield de crianças com fibrose cística abaixo dos 5 anos eram praticamente normais, indicando uma incapacidade desses escores de discriminar, numericamente, a normalidade da doença leve sob o ponto de vista radiológico (198). O sistema de Wiscosin não se limita a avaliar doença leve, mas também reflete a progressão da doença ao longo do tempo (198). O escore pulmonar RCH do *Royal Children's Hospital* é baseado em uma escala linear de gravidade com 4 categorias (tosse, expectoração, radiologia de tórax e VEF1%), numa escala de 0 a 4. Esse escore é usado anualmente para avaliar a gravidade da doença em pacientes neste hospital e também na Austrália, mas não foi validado até o presente momento (174).

## JUSTIFICATIVA

A sobrevida da fibrose cística tem aumentado consideravelmente nos últimos anos devido a uma maior compreensão da doença em todos os seus aspectos (18). Desde os anos 40, quando a maioria das crianças não ultrapassava o 1º ano de vida, até hoje, com uma sobrevida mediana atingindo os 40 anos na Europa, e 32 anos nos Estados Unidos (130), um longo caminho foi percorrido. Nos anos 60, com o surgimento dos aminoglicosídeos, a sobrevida começou a aumentar e isto segue acontecendo, principalmente graças a progressos no combate às infecções. Atualmente, os centros que tratam fibrose cística têm a sobrevida média de seus pacientes acima dos 20 anos, com a maioria deles estudando ou trabalhando e apenas 10% com comprometimento clínico grave, impedindo uma vida produtiva. Além disso, a sobrevida do sexo feminino era muito inferior à do masculino, especialmente na adolescência, mas, nos últimos anos, esta diferença tem diminuído e até desaparecido, em alguns locais.

O mais importante fator determinante da sobrevida de um paciente é a gravidade do comprometimento pulmonar (18,42,188,206). A doença respiratória é a responsável por 98% das mortes que ocorrem por insuficiência respiratória ou outras complicações pulmonares (92,93,144); no entanto, a gravidade da doença e a velocidade do declínio da função são muito variáveis (42).

Uma variedade de sistemas de escores tem sido utilizada na fibrose cística, sendo o escore clínico de Shwachman-Kulczycki (206) e o escore radiológico de Brasfield (27) amplamente empregados numa tentativa de classificar a gravidade da doença. Uma vez que o acometimento pulmonar leva ao óbito, é muito importante que se possam identificar alterações nos exames complementares, quer sejam na função pulmonar ou na radiologia, que precocemente apontem para uma deterioração da doença e alertem o médico no sentido de agir prontamente. Hiperinsuflação e lesões cístico-nodulares presentes nos primeiros 5 anos de vida, por exemplo, predizem valores baixos do escore de Brasfield em idade mais avançada (35).

O pulmão é normal no nascimento, com exceção dos canais de cloro que já são malfuncionantes, ocasionando obstrução dos dutos das glândulas submucosas devido ao acúmulo de secreção (25,63). Sendo essa condição crônica e progressiva pela combinação de infecção e inflamação causando dano às vias aéreas, a perda da função pulmonar é progressiva e inexorável (25,93). O objetivo principal no manejo destes pacientes é, portanto, desacelerar ao máximo possível essa perda de função pulmonar e isso é feito através de uma eficaz monitorização da doença para detectar a deterioração o mais precocemente possível. Essa deterioração, que pode ser causada tanto por uma exacerbação infecciosa quanto não-infecciosa, nem sempre apresenta sintomas em sua fase inicial. Uma perda de função pulmonar acelerada ao longo dos anos é um forte preditor de risco de morte em fibrose cística, levando o médico a considerar o transplante pulmonar (25).

Fatores prognósticos em fibrose cística são controversos e os pacientes apresentarão progressiva piora de sua doença com o passar do tempo (198). O prognóstico de um indivíduo com uma determinada doença depende de quanto ainda lhe resta de reserva no órgão que se encontra comprometido e da velocidade com que esta reserva está se perdendo (206). Na fibrose cística, o grau de comprometimento pulmonar é o principal fator determinante do prognóstico (40). A perda de função pulmonar varia de paciente para paciente e, mesmo em um determinado indivíduo, pode não ser linear (206). Um número surpreendente de adultos tem uma função pulmonar normal ou quase normal com prática de atividade física regular; alguns, até mesmo com empregos que exigem esforço físico, apesar de já apresentarem certo grau de perda funcional (206). A fibrose cística não possui, além da doença pulmonar e da cirrose biliar, outro tipo de comprometimento que torne o indivíduo incapaz de exercer atividades normalmente (206).

Muito pode se perder antes que surjam os sintomas ou mesmo que o próprio paciente tenha a sensibilidade de percebê-los. A literatura e a própria experiência clínica indicam que o exame físico freqüentemente deixa de detectar alterações na função pulmonar até que estas estejam mais graves (196). Cabe ao médico encontrar meios de detectar a perda funcional antes que ela se manifeste clinicamente, a fim de agir prontamente no tratamento e evitar danos estruturais adicionais.

A progressão da doença e, conseqüentemente, a resposta às diversas medidas terapêuticas tomadas é avaliada pelo estudo da função pulmonar, dos exames de imagem e por dados clínicos (198). Essas técnicas não necessariamente testam as mesmas variáveis, mas são sem dúvida complementares (36). A quantificação destas alterações fornece ao médico melhores condições de prognosticar, comparar o progresso de pacientes submetidos a tratamentos similares e a melhor compreender a história natural da doença. Existem vários métodos de quantificar a gravidade da doença pulmonar nestes indivíduos, sendo os testes de função pulmonar e a radiologia de tórax os dois métodos atualmente mais utilizados (198).

Os primeiros relatos de função pulmonar em fibrose cística surgiram na literatura em 1954. Os testes de função pulmonar permitem ao clínico avaliar o grau de perda de função mais precisa e adequadamente do que achados clínicos (25,203). A relação entre determinados testes e a gravidade da doença tem sido demonstrada em vários estudos, nos quais uma boa correlação entre CVF e alterações clínicas e radiológicas tem sido encontrada (188). Dos parâmetros avaliados, a função pulmonar é considerada a mais informativa. Os testes de função pulmonar, embora uma medida indireta da integridade estrutural do pulmão, não têm, no entanto, sensibilidade para detectar lesões localizadas ou precoces (192).

As alterações no VEF1 são mais significativas, em termos de progressão da doença, do que na CVF (188). Está demonstrado que o VEF1 é um parâmetro importante que serve de guia para se prognosticar pacientes com fibrose cística, servindo como critério de indicação de transplante pulmonar (24,170), conforme mencionado anteriormente. Pela simplicidade de sua obtenção, pela sua reprodutibilidade e pelas suas características, é o teste mais usado para avaliação do fluxo expiratório nas doenças obstrutivas, medindo, preferencialmente, o fluxo das vias aéreas de grosso e médio calibres (188). As medidas regulares da CVF e do VEF1 são recomendadas porque esses são testes representativos das alterações fisiopatológicas da fibrose cística (174).

Do ponto de vista dos testes de função pulmonar que melhor refletem essas alterações, dois são os mais importantes: a curva fluxo-volume e a pletismografia de corpo inteiro (63). A curva fluxo-volume é muito útil porque revela alterações nos brônquios mais periféricos e diminuição do volume pulmonar, mas ela não fornece informações sobre todo

o espectro de alterações nos pulmões como, por exemplo, na CPT e nas trocas gasosas, freqüentemente observadas nessa doença (25,63). O FEF 25-75% se constitui num dos dados espirométricos que mais precocemente se alteram nas fases iniciais das doenças obstrutivas, refletindo obstrução das vias aéreas periféricas, e portanto, de pequeno e médio calibres (158,170). Para se detectar alterações nessas vias aéreas, esse parâmetro é mais sensível, embora tenha variabilidade intra-indivíduo. A CVF e o VEF1 são marcadores mais estáveis e mais apropriados para a doença moderada e grave (158).

Idealmente, as provas de função pulmonar deveriam poder detectar alterações o mais precocemente possível de uma forma mais precisa do que uma avaliação de sinais e sintomas. Para isso, esses testes deveriam ser possíveis desde os primeiros anos de vida, bem como refletir o espectro de alterações fisiopatológicas da doença de forma integral. As provas realizadas rotineiramente, atualmente, não preenchem estes critérios (63).

A radiografia de tórax tem sido o primeiro método diagnóstico na avaliação da progressão da doença pulmonar na fibrose cística, principalmente quando se trata de crianças menores de 6 anos. A radiografia convencional de tórax é adequada para detectar as lesões mais significativas da fibrose cística e fornece dados objetivos de progressão da doença (88,93,206). Hiperinsuflação e bronquiectasias que ocorrem antes dos 5 anos de idade estão associadas a uma deterioração radiológica mais acelerada (35). Apesar da superioridade técnica da TC, a radiologia convencional de tórax permanece sendo a primeira ferramenta diagnóstica de que o médico se utiliza no acompanhamento destes pacientes. Foi sugerido na literatura que bronquiectasias, bem como outras alterações de infecções crônicas, seriam evidentes antes mesmo de surgir obstrução de vias aéreas em pacientes jovens. Provas de função pulmonar de rotina são insensíveis para assinalar o dano inicial (192), mas existe uma boa correlação entre provas de função pulmonar e alterações radiológicas na fibrose cística (36,88,165,188).

Sendo a gravidade da doença respiratória o fator isolado mais importante afetando a mortalidade desses pacientes (190), além da avaliação clínica funcional e radiológica, sistemas de escores têm sido criados e aprimorados para melhor classificar e documentar a gravidade do comprometimento (174,186,198). Como em qualquer doença crônica, um sistema de escores que classifique o paciente e que possa predizer sua evolução clínica é de grande utilidade (88,188).

Um sistema de escore ideal deve se correlacionar com o estado clínico do paciente, com testes de função pulmonar e servir como indicador de prognóstico (186). Um alto grau de correlação é encontrado entre o sistema de escore radiológico de Brasfield e dados de função pulmonar, da mesma forma que esta se correlaciona bem com outros escores radiológicos que também foram estudados (88,186,198). A análise de um exame radiológico segundo o escore de Brasfield, realizado por um radiologista pediátrico é uma situação de exceção. É o médico assistente quem, na rotina de atendimento, avalia o paciente em conjunto com o exame radiológico e aplica o escore de Shwachman-Kulczycki. O escore de Brasfield demonstrou ter um alto grau de reprodutibilidade intra e interobservadores e se correlacionar significativamente com testes de função pulmonar e com o escore de Shwachman-Kulczycki, o qual avalia dados clínicos e radiológicos (186).

Na impossibilidade de se obter esses três métodos de monitorização simultaneamente, torna-se necessário o estudo das suas relações, para que se identifique com que intensidade essas correlações ocorrem. Há inúmeros relatos na literatura de correlações entre esses sistemas de escores e provas de função pulmonar (7,127,144,160,165,189,205), o que será discutido mais adiante.

## **OBJETIVOS**

Estudar as relações entre a função pulmonar, as alterações radiológicas, aplicando o escore de Brasfield, e o estado clínico, utilizando o escore de Shwachman-Kulczycki, dos pacientes com fibrose cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

### **PACIENTES**

Foram estudados os prontuários e documentos radiológicos de 40 pacientes portadores de fibrose cística em acompanhamento no Centro de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2003. Os pacientes tinham idade igual ou superior a 5 anos e o diagnóstico de fibrose cística foi realizado em concordância com os critérios de consenso (168). Os pacientes tinham história clínica e familiar consistentes com fibrose cística e diagnóstico confirmado por dois testes positivos de eletrólitos no suor e, algumas vezes, por genotipagem. Foram incluídos no estudo pacientes com doença estável (ausência de exacerbação, sendo essa definida como aumento de volume do escarro ou presença de purulência, febre e insuficiência respiratória aguda associados ou não a novas lesões no radiograma convencional de tórax), conforme avaliação de seu médico assistente e que tivessem realizado naquele momento, por ocasião de sua revisão anual de rotina, um radiograma convencional de tórax em incidências pósterio-anterior e perfil, uma espirometria com prova farmacodinâmica e pontuação pelo escore de Shwachman-Kulczycki. Os critérios de exclusão foram: presença de exacerbação, asma brônquica, aspergilose broncopulmonar alérgica, tabagismo ativo, transplante prévio e cirurgia de ressecção pulmonar. Nenhum paciente foi excluído devido a genótipo, fenótipo, tipo de colonização bacteriana ou tipo de tratamento.

### **PROTOCOLO DO ESTUDO**

Estudo foi transversal e retrospectivo, abrangendo um período de 4 anos. As radiografias de tórax foram obtidas nas incidências pósterio-anterior e perfil. As alterações radiológicas foram avaliadas por um único examinador, radiologista pediátrico de renomada experiência, durante a realização desse estudo. A pontuação foi realizada conforme o escore radiológico de Brasfield *et al* (27).

**Tabela 1. Escore Radiológico de Brasfield**

<b>Alçaponamento de ar</b>	Distensão pulmonar generalizada com convexidade esternal, depressão do diafragma e/ou cifose torácica	0 = ausente 1 a 4 conforme a intensidade
<b>Acentuação das imagens brônquicas</b>	Densidades lineares devido à dilatação brônquica, paralelas ou entrecruzadas  Opacidades circulares com espessamento da parede brônquica	0 = ausente 1 a 4 conforme a intensidade
<b>Lesões cístico-nodulares</b>	Opacidades arredondadas, pequenas e múltiplas = ou > 0,5 cm, com centros radiopacos ou radiolucentes	0 = ausente 1 a 4 conforme a intensidade
<b>Grandes lesões</b>	Atelectasias lobares ou segmentares; ou consolidação; inclui pneumonia	0 = ausente 3 = atelectasia lobar/segmentar 5 = atelectasias múltiplas
<b>Gravidade geral</b>	Impressão da completa gravidade das alterações radiológicas	0 = ausente 1 a 4 conforme a intensidade 5 = complicações (cardiomegalia/pneumotórax)

O radiologista trabalhou cegamente, sem conhecimento das condições clínicas ou funcionais dos pacientes. O escore de Brasfield consiste em cinco categorias representando aspectos radiológicos característicos da fibrose cística: alçaponamento de ar, marcas lineares (espessamento brônquico), lesões cístico-nodulares (bronquiectasias), grandes lesões (atelectasias e pneumonia) e impressão de gravidade geral. As três primeiras alterações radiológicas são classificadas segundo a gravidade de 0 a 4, as duas últimas, de 0 a 5. Os cinco sub-escores são somados e, então, subtraídos de 25 para resultar o escore final (um escore de 3 é o mais grave possível).

As espirometrias com prova farmacodinâmica foram realizadas por um único técnico com experiência em exames pediátricos e dentro das normas previstas pelo I Consenso Brasileiro de Espirometria (158). Os testes analisados foram: CVF, VEF1 e FEF 25-75%), todos apresentados como valores em porcentagem do predito para sexo, idade e altura. Foi

utilizado um espirômetro *Master Screen*, (Jaeger, Würzburg, Alemanha), segundo os critérios da *American Thoracic Society*, e os resultados foram apresentados como porcentagem dos valores preditos, sendo que os cálculos dos valores teóricos foram realizados segundo as equações de Zapletal, conforme a rotina da Unidade de Fisiologia Pulmonar (Laboratório de Função Pulmonar) do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O escore de Shwachman-Kulczycki (206) é dividido em quatro categorias, cada uma com cinco pontuações possíveis, conforme o grau de comprometimento do paciente: atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos, todos analisados pelo pneumologista pediatra assistente do paciente. As quatro pontuações são somadas e o escore total é obtido. Os escores foram realizados pelo próprio médico assistente do paciente durante uma revisão de rotina, sendo que cada um dos quatro pneumologistas pediátricos acompanha o mesmo paciente desde o início do seu acompanhamento.

**Tabela 3. Escore de Shwachman-Kulczycki utilizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

<b>Graduação</b>	<b>Pontos</b>	<b>Atividade Geral</b>	<b>Exame Físico</b>	<b>Nutrição</b>	<b>Achados Radiológicos</b>
<b>Excelente</b> (86-100)	<b>25</b>	Atividade íntegra. Brinca-joga bola. Vai à escola regularmente, etc.	Normal. Não tosse. FC e FR normais. Pulmões livres. Boa postura.	Mantém peso e altura acima do percentil 25. Fezes bem formadas. Boa musculatura e tônus.	Campos pulmonares limpos.
<b>Bom</b> (71-85)	<b>20</b>	Irritabilidade e cansaço no fim do dia. Boa frequência na escola.	FC e FR normais em repouso. Tosse rara. Pulmões livres. Pouco enfisema.	Peso e altura entre percentis 15-20. Fezes discretamente alteradas.	Pequena acentuação da trama vasobrônquica. Enfisema discreto
		Necessita repousar	Tosse ocasional, às	Peso e altura acima do 3°	Enfisema de média

<b>Médio</b> (56-70)	<b>15</b>	durante o dia. Cansaço fácil após exercícios. Diminui a frequência à escola.	vezes de manhã. FR levemente aumentada. Médio enfisema. Discreto baqueteamento de dedos.	percentil. Fezes anormais, pouco formadas. Distensão abdominal. Hipotrofia muscular.	intensidade. Aumento da trama vasobrônquica.
<b>Ruim</b> (41-55)	<b>10</b>	Dispéia após pequenas caminhadas. Repouso em grande parte.	Tosse freqüente e produtiva, retração torácica. Enfisema moderado, pode ter deformidades do tórax. Baqueteamento 2 a 3+.	Peso e altura abaixo do 3º percentil. Fezes anormais. Volumosa redução da massa muscular.	Moderado enfisema. Áreas de atelectasia. Áreas de infecção discreta. Bronquiectasia.
<b>Grave</b> (40-menos)	<b>5</b>	Ortopnéia. Confinada ao leito.	Tosse intensa. Períodos de taquipnéia e taquicardia e extensas alterações pulmonares. Pode mostrar sinais de falência cardíaca direita. Baqueteamento 3 a 4+.	Desnutrição intensa. Distensão abdominal. Prolapso retal.	Extensas alterações. Fenômenos obstructivos. Infecção, atelectasia, bronquiectasia.

O escore é graduado como excelente (86-100), bom (71-85), médio (56-70), ruim (41-55) e grave (menor ou igual a 40) (18). A versão desse escore utilizada no Centro de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre é uma adaptação já consagrada pelo uso na maior parte dos centros brasileiros.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os escores de Brasfield e Shwachman-Kulczycki, os índices de função pulmonar e a idade dos pacientes são apresentados como médias com seus respectivos desvios padrões. As cinco categorias do escore de Brasfield são apresentadas como medianas com seus intervalos interquartílicos. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para comparar os testes de função pulmonar e os escores. A análise de regressão múltipla pesquisou quais variáveis mais influenciaram o escore total de Shwachman-Kulczycki. O tamanho da amostra foi calculado em 38 pacientes, para estimar correlações iguais ou superiores a 0,50 com nível de significância ( $\alpha$ ) de 0,05 e poder estatístico ( $1-\beta$ ) de 90%. Para o banco de dados, foi utilizado o Programa Excel e os dados foram analisados pelo software estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows versão 12.0 (Chicago, USA).

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Foram estudados os exames radiológicos, espirométricos e os escores de Shwachman-Kulczycki de 40 pacientes, realizados no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2003. A idade mínima foi de 5 anos e a máxima de 16 anos, com média de 9,72 anos  $\pm$  3,27. A tabela 3 apresenta os dados das variáveis estudadas.

**Tabela 3. Dados clínicos, espirométricos e radiológicos dos pacientes estudados.**

	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>P 25</b>	<b>P 75</b>
<b>CVF %</b>	82,99	80,53	14,36	43,96	114,39	72,09	95,06
<b>VEF1 %</b>	83,62	82,75	18,26	38,68	120,00	69,91	97,20
<b>FEF 25-75%</b>	74,63	77,84	42,53	13,64	190,00	37,17	95,97
<b>S-K Tot</b>	80,87	80,00	10,24	60,00	100,00	75,00	90,00
<b>S-K At</b>	24,75	25,00	1,10	20,00	25,00	25,00	25,00
<b>S-K Ex</b>	18,87	20,00	4,59	10,00	25,00	15,00	25,00
<b>S-K N</b>	21,87	25,00	4,18	10,00	25,00	20,00	25,00
<b>S-K Rx</b>	15,37	15,00	5,23	10,00	25,00	10,00	20,00
<b>Brasfield</b>	18,20	18,50	4,00	7,00	24,00	16,00	21,00
<b>Brasfield A</b>	1,42	1,00	0,90	0,00	3,00	1,00	2,00
<b>Brasfield B</b>	2,40	2,00	0,87	1,00	4,00	2,00	3,00
<b>Brasfield C</b>	0,95	0,00	1,29	0,00	4,00	0,00	2,00
<b>Brasfield D</b>	0,45	0,00	1,08	0,00	3,00	0,00	0,00
<b>Brasfield E</b>	1,57	1,00	1,05	0,00	4,00	1,00	2,00

<b>Idade (anos)</b>	9,72	9,50	3,27	5,00	16,00	7,00	12,50
-------------------------	------	------	------	------	-------	------	-------

**S-K Tot:** Escore de Shwachman-Kulczycki total, **At:** Atividade física, **Ex:** Exame físico, **N:** Nutrição, **Rx:** Radiologia.

**Brasfield A:** Alçapamento de ar, **B:** Acentuação de imagens brônquicas, **C:** Lesões cístico-nodulares, **D:** Grandes lesões, **E:** Gravidade geral.

**CVF%:** Capacidade Vital Forçada em porcentagem do predito

**VEF1%:** Volume Expiratório Forçado no 1º segundo em porcentagem do predito

**FEF 25-75%:** Fluxo Expiratório Forçado entre 25-75% da CVF em porcentagem do predito

### ESCORE DE SHWACHMAN-KULCZYCKI

Em relação à pontuação total do escore de Shwachman-Kulczycki, 62,5% dos 40 pacientes apresentaram escores iguais ou maiores que 80, sendo que a média foi de  $80,87 \pm 10,24$ . Na categoria “atividade”, 95% apresentaram um escore de 25, sendo que 20 foi a nota mais baixa. A média encontrada foi de  $24,75 \pm 1,10$ . Na categoria “exame físico”, 40% das crianças apresentaram escore 15, o qual é baixo, mas 55% ganharam escores iguais ou maiores que 20. A média foi de  $18,87 \pm 4,59$ . No item “nutrição”, 32,5% apresentaram escore de 20 e 55% ganharam escore de 25. A média foi de  $21,87 \pm 4,18$ . Em relação ao item “radiologia”, 40% apresentaram escore 10, o qual é baixo, e 10% apresentaram escore 25, que é o mais alto, sendo que, dos 50% restantes, 22,5% atingiram escore 15 e 27,5%, escore 20. A média foi de  $15,37 \pm 5,23$ .

### ESCORE RADIOLÓGICO DE BRASFIELD

A pontuação total teve média de  $18,2 \pm 4,0$ . Em relação às suas cinco categorias, quanto ao “alçapamento de ar”, a mediana foi de 1 (1 a 2); na “acentuação da trama broncovascular”, a mediana foi de 2 (2 a 3); nas “lesões cístico-nodulares”, a mediana foi 0

(0 a 2); nas “grandes lesões”, a mediana foi 0 (0 a 0); e na “gravidade geral”, a mediana foi de 1 (1 a 2).

### **TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR**

As variáveis espirométricas estudadas (CVF, VEF1, FEF 25-75% apresentadas em porcentagens do predito) expressaram uma boa função pulmonar. A média da CVF% foi de  $82,99 \pm 14,36$ . O VEF1% teve média de  $83,62 \pm 18,26$  e o FEF 25-75% foi o teste que apresentou valores mais baixos, com média de  $74,63 \pm 2,53$ .

### **CORRELAÇÕES**

Ao serem estudadas as relações entre as variáveis funcionais e o escore total de Shwachman-Kulczycki, foram encontradas correlações positivas e moderada com a CVF% (0,35), e forte, com o VEF1% (0,50) e com o FEF 25-75% (0,54). O escore radiológico de Brasfield, quando relacionado com o escore total de Shwachman-Kulczycki, mostrou correlação positiva e forte (0,62), bem como quando foi comparado à categoria “radiologia” do escore de Shwachman-Kulczycki (0,64). Já quando comparado com parâmetros funcionais, o escore de Brasfield correlacionou-se moderadamente com a CVF% (0,32), o VEF1% (0,36) e o FEF 25-75% (0,35).

Ao serem correlacionados os testes de função pulmonar com as diferentes categorias do escore de Shwachman-Kulczycki isoladamente, encontraram-se correlações positivas e moderadas do item “exame físico” com a CVF% (0,34), VEF1% (0,39) e FEF 25-75% (0,42); do item “nutrição” com o FEF 25-75% (0,32) e do item “radiologia” com o VEF1% (0,42) e FEF 25-75% (0,38). O p não foi significativo ao se tentar correlacionar o item “atividade” com função pulmonar, o item “nutrição” com CVF% e VEF1%; e o item “radiologia” com CVF%.

**Tabela 4. Coeficientes de correlação de Pearson entre os escores de Shwachman-Kulczycki, Brasfield e os testes de função pulmonar.**

Correlação	Coeficiente	IC 95%	
		Inferior	Superior
S-K vs CVF%	0,35 *	0,05	0,60
S-K vs VEF1%	0,50 **	0,22	0,70
S-K vs FEF 25-75%	0,54 **	0,27	0,73
S-K vs Brasfield	0,62 **	0,39	0,78
S-K Rx vs Brasfield	0,64 **	0,41	0,79
Brasfield vs CVF%	0,32 *	0,02	0,58
Brasfield vs VEF1%	0,36 *	0,06	0,61
Brasfield vs FEF 25-75%	0,35 *	0,05	0,60

\*  $p \leq 0,05$

\*\*  $p \leq 0,01$

**S-K:** Escore de Shwachman-Kulczycki, **S-K Rx:** Radiologia

**CVF%:** Capacidade Vital Forçada em porcentagem do predito

**VEF1%:** Volume Expiratório Forçado no 1º segundo em porcentagem do predito

**FEF 25-75%:** Fluxo Expiratório Forçado entre 25-75% da CVF em porcentagem do predito

**Tabela 5. Coeficientes de correlação de Pearson entre as categorias do escore de Shwachman-Kulczycki e os testes de função pulmonar.**

Correlação	Coeficiente	IC 95%	
		Inferior	Superior
S-K Ex vs CVF%	0,34 *	0,04	0,59
S-K Ex vs VEF1%	0,39 **	0,08	0,62
S-K Ex vs FEF 25-75%	0,42 **	0,12	0,65
S-K N vs FEF 25-75%	0,32 *	0,01	0,58
S-K Rx vs VEF1%	0,42 **	0,13	0,65
S-K Rx vs FEF 25-75%	0,38 **	0,08	0,62

\*  $p \leq 0,05$

\*\*  $p \leq 0,01$

**S-K Ex:** Exame físico, **S-K N:** Nutrição, **S-K Rx:** Radiologia.

**CVF%:** Capacidade Vital Forçada em porcentagem do predito

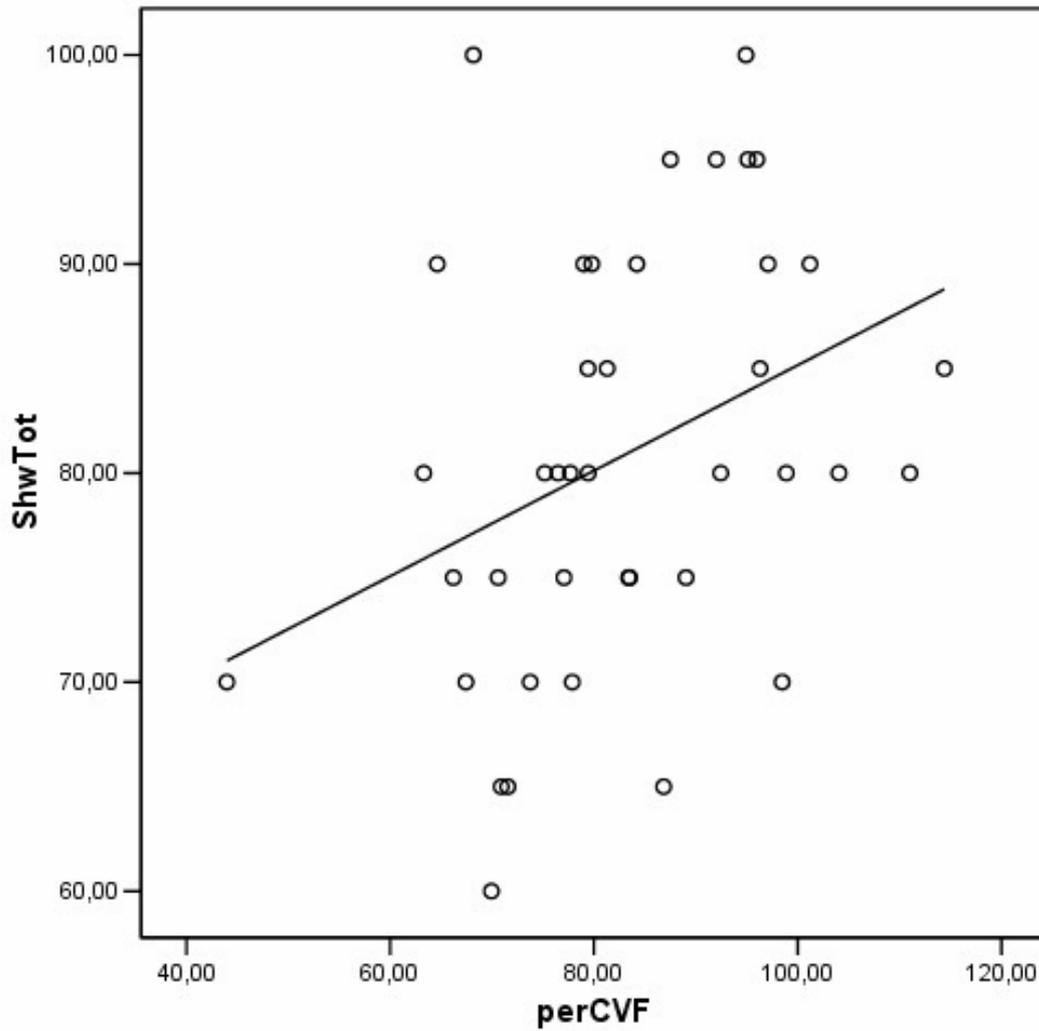
**VEF1%:** Volume Expiratório Forçado no 1º segundo em porcentagem do predito

**FEF25-75%:** Fluxo Expiratório Forçado entre 25-75% da CVF em porcentagem do predito

## REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA

O escore de Shwachman-Kulczycki total foi considerado a variável dependente e suas 4 categorias como as variáveis independentes. Ao se realizar a análise com o objetivo de se identificar o grau de contribuição de cada categoria para a pontuação final do escore, verificou-se que a variável “exame físico” se correlacionou muito com as variáveis “atividade” ( $r = 0,32$   $p = 0,04$ ) e “radiologia” ( $r = 0,50$   $p = 0,00$ ), o que ocasionou sua retirada da análise.

O escore de Shwachman-Kulczycki total se correlacionou com as categorias “atividade” ( $r = 0,36$   $p = 0,01$ ), “nutrição” ( $r = 0,49$   $p = 0,00$ ) e “radiologia” ( $r = 0,75$   $p = 0,00$ ). A categoria “atividade” foi a que mais contribuiu para o escore total, com cada ponto seu aumentando em 1,93 o escore total ( $p = 0,02$ ).



**Figura 1. Correlação ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,02$ ) entre o escore de Shwachman-Kulczycki e a CVF%.**

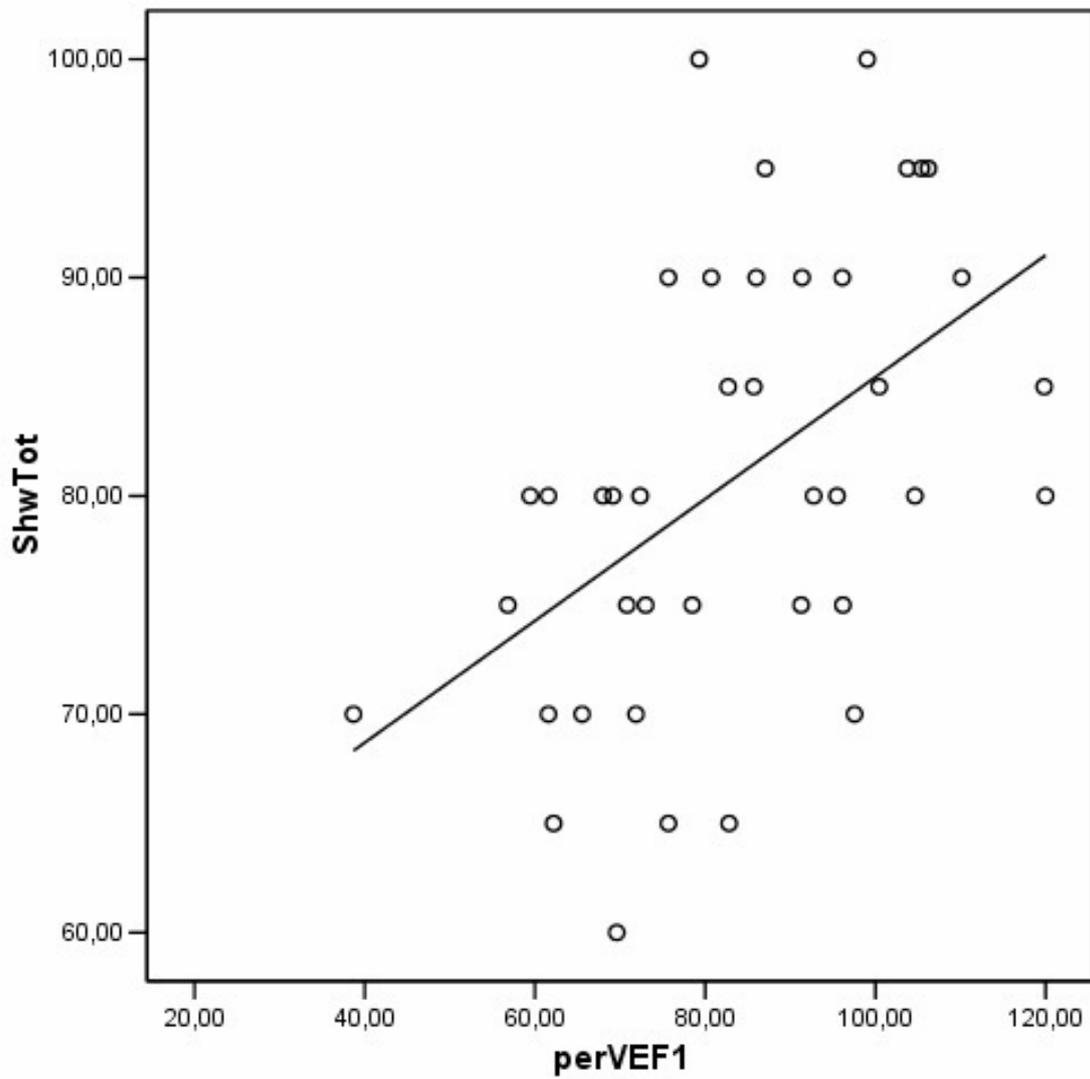
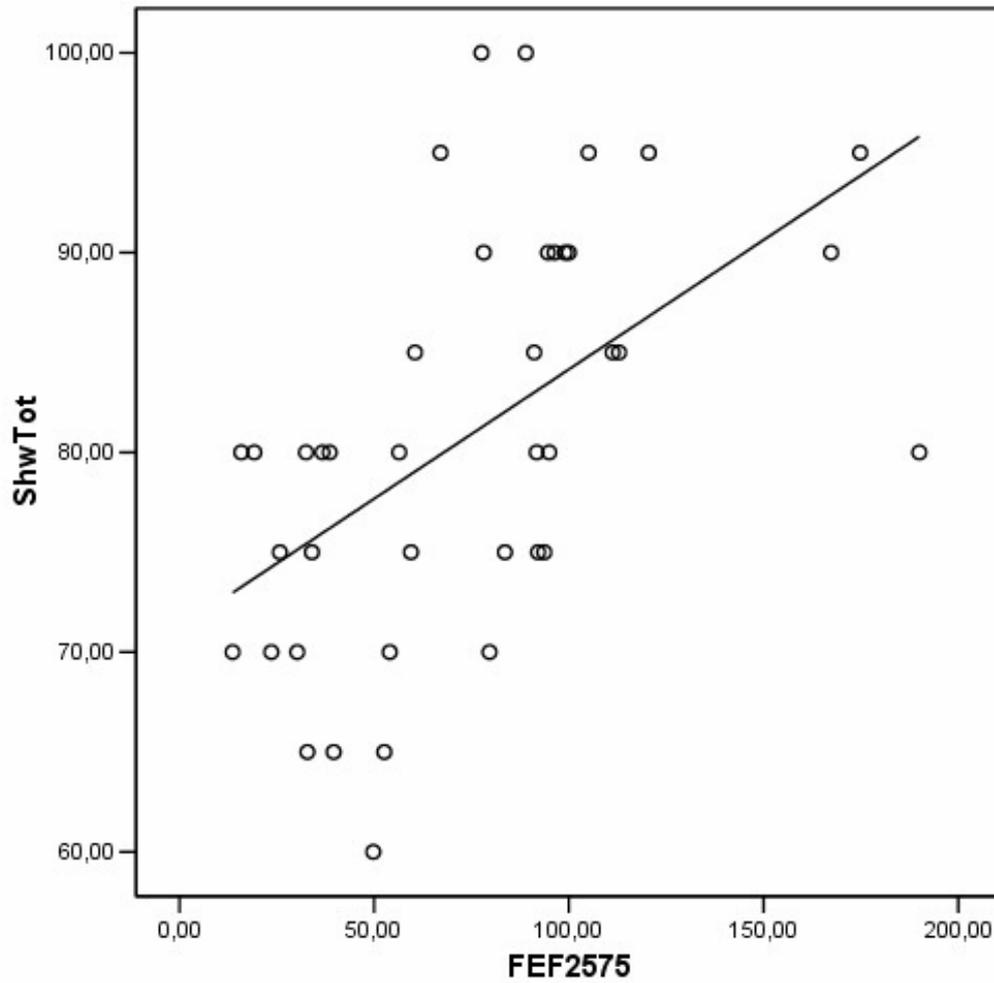
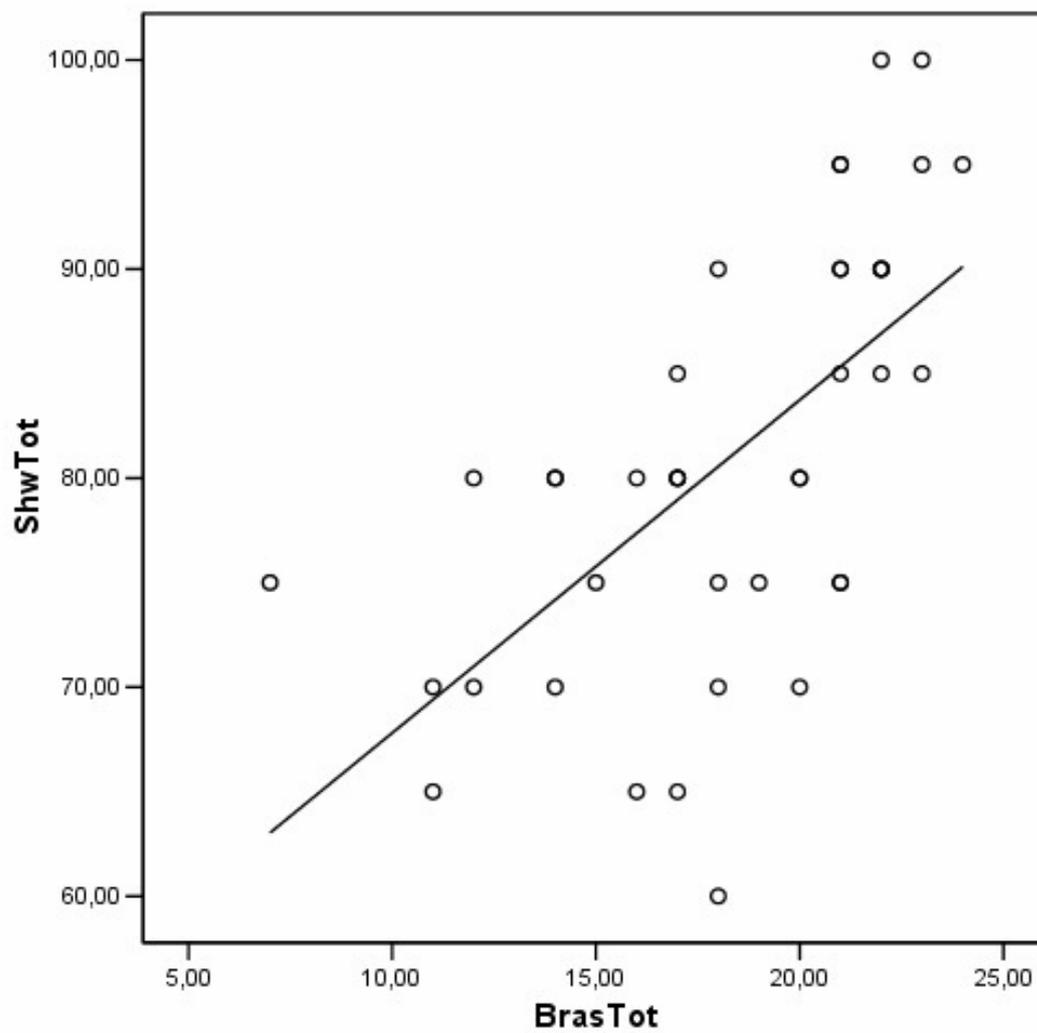


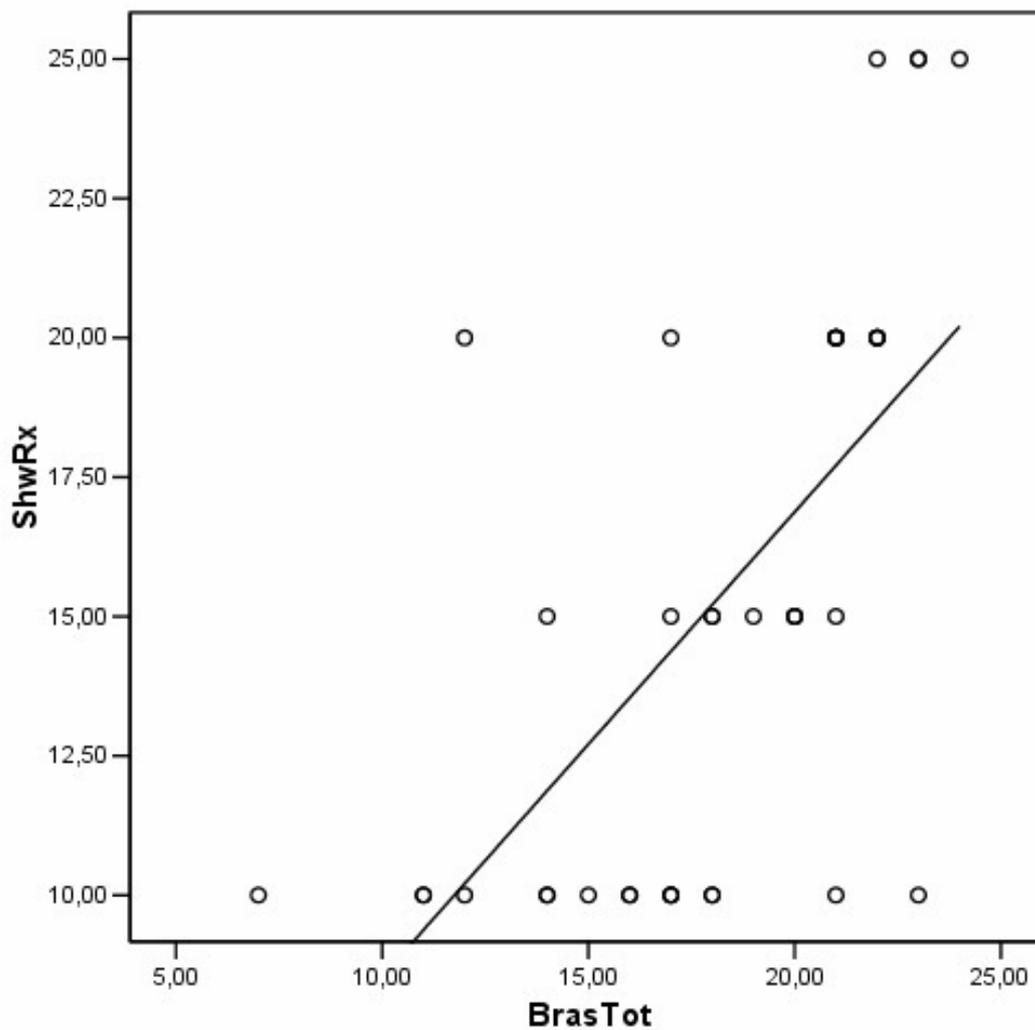
Figura 2. Correlação (  $r = 0,50$ ;  $p = 0,00$ ) entre o escore de Shwachman-Kulczycki e o VEF1%.



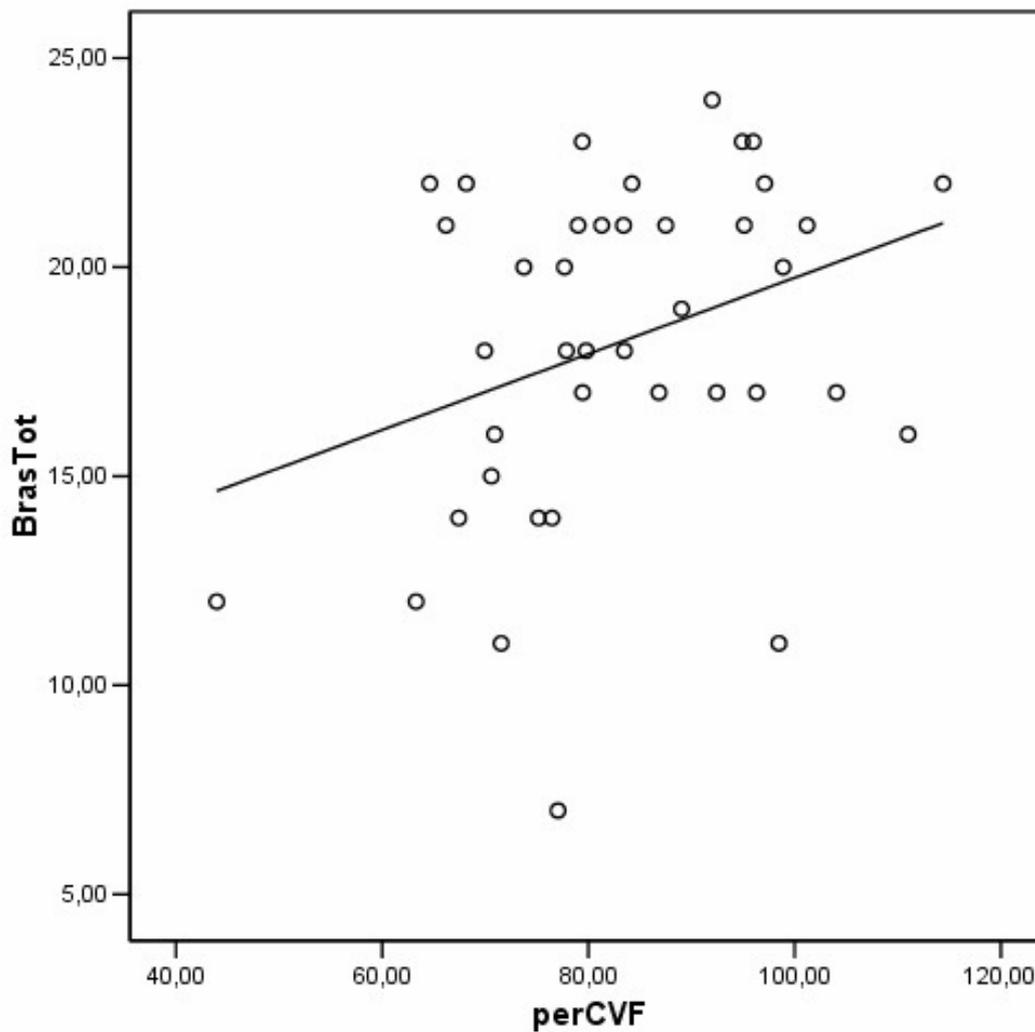
**Figura 3. Correlação ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,00$ ) entre o escore de Shwachman-Kulczycki e o FEF 25-75%.**



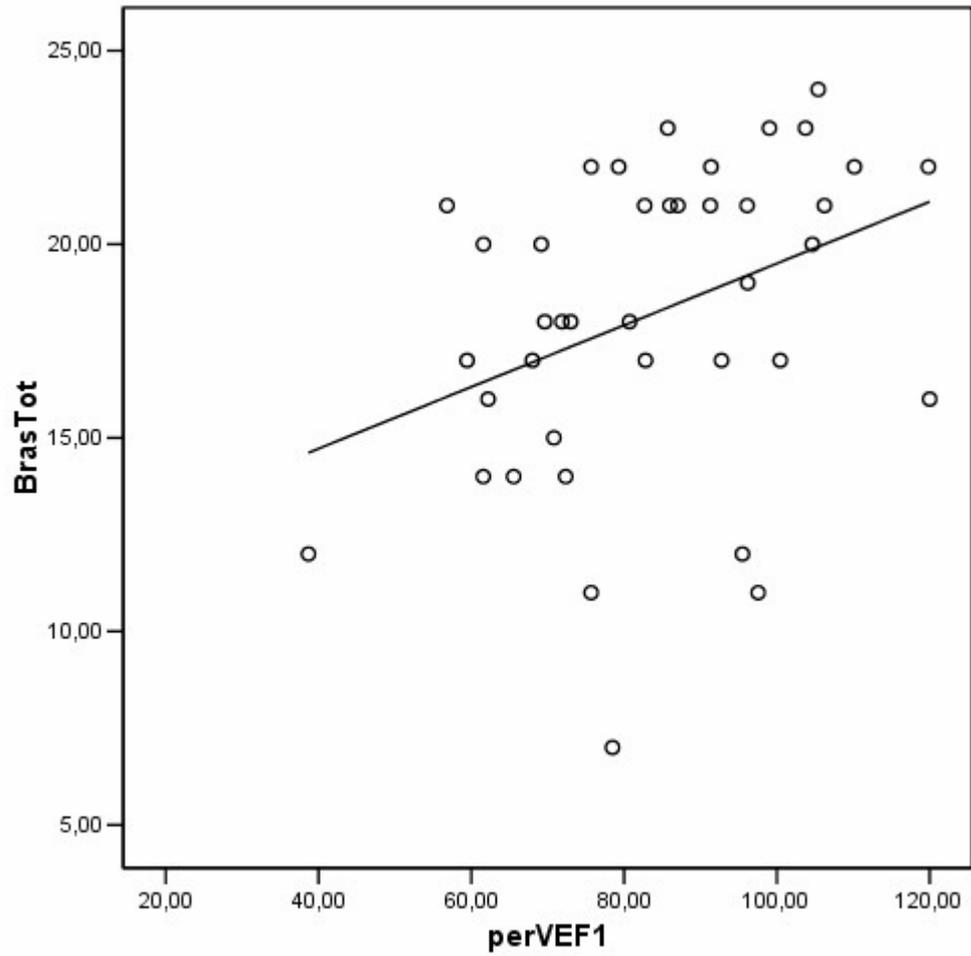
**Figura 4. Correlação ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,00$ ) entre o escore de Shwachman-Kulczycki e o escore de Brasfield.**



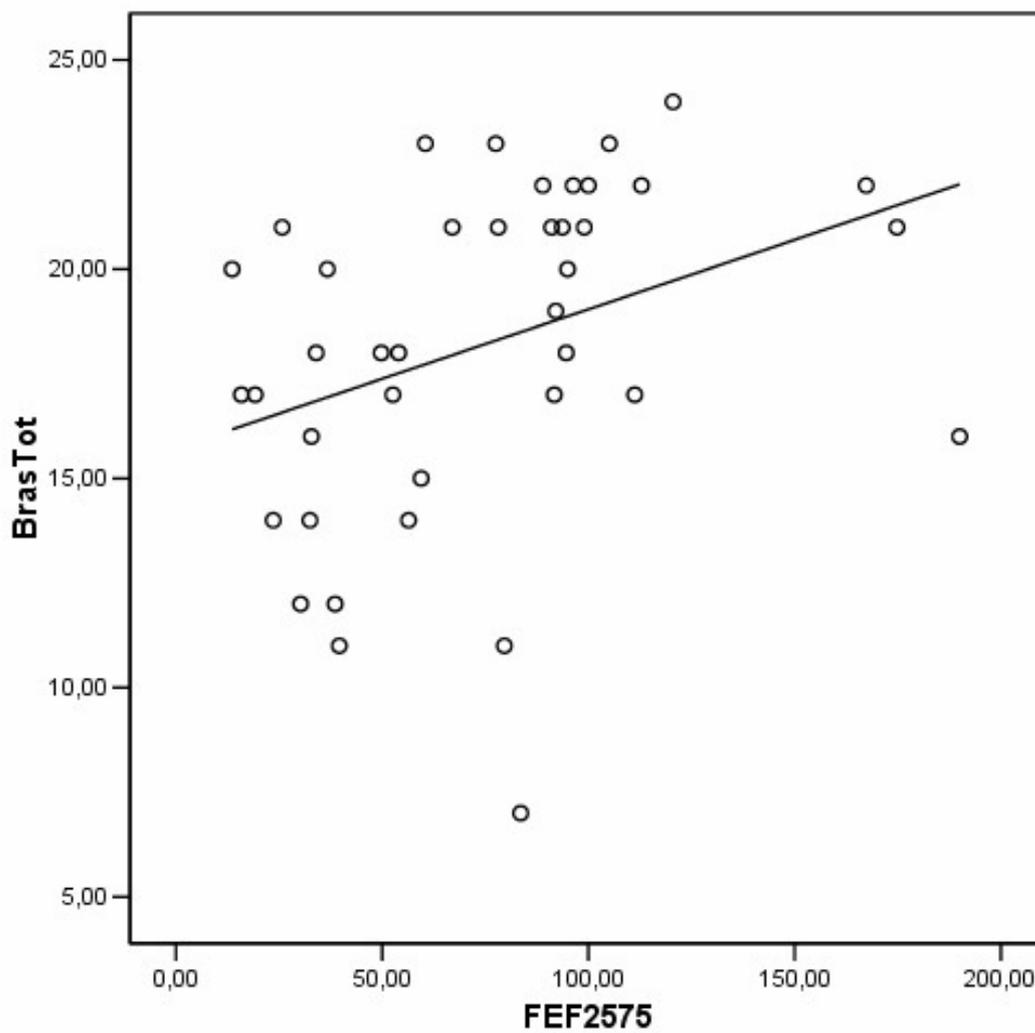
**Figura 5. Correlação ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,00$ ) entre o ítem radiológico do escore de Shwachman-Kulczycki e o escore de Brasfield.**



**Figura 6. Correlação ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,04$ ) entre o escore de Brasfield e a CVF%.**



**Figura 7. Correlação ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,02$ ) entre o escore de Brasfield e o VEF1%.**



**Figura 8. Correlação ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,02$ ) entre o escore de Brasfield e o FEF 25-75%.**

## DISCUSSÃO

As manifestações clínicas da fibrose cística são extremamente variáveis e sistemas de escores reproduzíveis são necessários para se tentar quantificar, da forma mais objetiva possível, a gravidade da doença, tanto do ponto de vista clínico quanto radiológico, em um determinado indivíduo (28,40,177). A necessidade de meios mais objetivos para se caracterizar estes pacientes continua: uma avaliação mais objetiva melhora a capacidade de se definir a história natural da doença, prever o prognóstico e fazer intervenções (28,148). Embora o termo “prognóstico” se refira à sobrevida, deve-se ter em mente que, especialmente nas doenças crônicas, função e qualidade de vida são igualmente importantes e estão sujeitas à avaliação.

O aperfeiçoamento de um método eficiente, capaz de classificar os pacientes, tem sido o objetivo de considerável esforço por parte dos profissionais que cuidam dos pacientes com fibrose cística e vários sistemas foram desenvolvidos com a intenção de descrever o estado clínico de um paciente de um modo mais objetivo (188,206). Não existe, no entanto, um único sistema que descreva o estado global de um paciente. O sistema ideal deve poder classificar os pacientes e predizer o seu curso clínico de forma clara e simples, adaptando-se à rotina de atendimento (188). Como essa é uma doença complexa com múltiplas manifestações clínicas, é extremamente difícil desenvolver um sistema baseado somente em dados objetivos. Com exceção de peso, altura e parâmetros de função pulmonar, todos os outros aspectos clínicos avaliados estão sujeitos à subjetividade do examinador. A classificação da intensidade dos sintomas, a ausculta do tórax e a análise dos achados radiológicos estão sujeitos ao que cada examinador considera como “leve”, “moderado” ou “grave”, tendo seus próprios critérios de gravidade para cada categoria. Devido a essa dificuldade, que é inerente à graduação das alterações radiológicas e à avaliação clínica do paciente, talvez nunca se consiga criar um sistema realmente objetivo, simples e prático para uso universal (188).

Este estudo comparou um sistema de escore clínico com um escore radiológico e com provas de função pulmonar; dois escores radiológicos entre si e um escore radiológico com função pulmonar. Nossos resultados estão em consonância com a literatura, embora

tenham sido limitados pelo tamanho da amostra e pelo caráter retrospectivo do nosso estudo.

Embora subjetivo, o escore de Shwachman-Kulczycki dá a percepção do estado clínico geral do paciente, englobando tanto alterações precoces (achados radiológicos) quanto tardias, (comprometimento da atividade física). No presente trabalho, o escore de Shwachman-Kulczycki se correlacionou positivamente com as suas 4 categorias (variáveis independentes), sendo que o aspecto que mais influenciou o escore total foi a atividade física. Essa, por ser a última a declinar no curso da doença, ainda está a contribuir com mais pontos enquanto que as outras categorias já estão com pontuações mais baixas. No nosso entender, isto corrobora a idéia de que, inicialmente, o aspecto morfológico da doença se altera, sendo refletido nos exames de imagem; mais adiante, há alterações na função pulmonar, embora o paciente ainda seja capaz de manter atividade física e, por último, a capacidade para os esforços físicos está diminuída. Apesar da inevitável perda de função pulmonar, pacientes com doença leve à moderada ainda são capazes de manter atividade física pois, além do VEF1, há outros fatores que determinam a capacidade de realizar exercícios físicos, como o estado nutricional, a massa muscular, o condicionamento aeróbico e fatores emocionais (139). São os pacientes com doença mais avançada que têm suas atividades prejudicadas. Apesar disso, o fato de que a avaliação da atividade física, já especialmente sujeito à subjetividade, tenha tido o maior peso no escore de Shwachman-Kulczycki, nos levou à consideração de que, talvez, esse item esteja sendo também superestimado pelos médicos e pais dos pacientes.

Embora não tenham sido encontradas correlações entre a “atividade física” e os testes de função pulmonar estudados, acreditamos que esse item realmente seja o último a ser alterado nos pacientes fibrocísticos e que esse resultado não tenha se mostrado presente devido à muito boa função pulmonar que esse grupo de pacientes apresentou. Já os dados de exame físico se correlacionaram de forma positiva e moderada com a função pulmonar, sugerindo que achados clínicos mais detalhados e específicos refletem melhor a característica obstrutiva dessa doença. Em relação ao estado nutricional, encontrou-se uma correlação significativa apenas com o FEF 25-75%, a qual foi positiva e moderada, o que pode ser explicado pelo fato de que, neste grupo de pacientes com uma alta média de pontuação para o estado nutricional, o único dado funcional que se esperaria encontrar já

comprometido seria justamente o mais sensível e de alteração mais precoce, o FEF 25-75%. As correlações com a CVF% e o VEF1% não se mostraram estatisticamente significativas e, desse modo, a perda funcional não pode ser correlacionada com o excelente estado nutricional desses pacientes, o qual variou muito pouco. Para que o estado nutricional se reflita na função pulmonar, o paciente fibrocístico deve se encontrar em um estágio mais avançado da doença. Quanto ao ítem radiológico do Shwachman-Kulczycki, este, por apresentar as alterações morfológicas da doença já presentes desde cedo, correlacionou-se positiva e moderadamente com o FEF 25-75% e com o VEF1%, mas não com a CVF%. Sabe-se que o próprio VEF1 não é um teste que se altere precocemente nas doenças obstrutivas, sendo pouco sensível para doença leve. A CVF é um teste que se altera mais tardiamente na doença e, em nosso estudo, não foi capaz de refletir as lesões radiológicas encontradas.

O escore de Shwachman-Kulczycki acompanha o declínio funcional. A literatura reconhece que a correlação entre o escore de Shwachman-Kulczycki e dados espirométricos são satisfatórios e até mesmo excelentes (32). Foram demonstradas correlações significativas entre os testes de função pulmonar e o escore de Shwachman-Kulczycki (75,157,174,206), tendo este último um  $r = 0,75$  quando correlacionado com o VEF1 (7,157). Em um estudo brasileiro realizado com 46 pacientes, a correlação mais forte entre testes de função pulmonar e o escore de Shwachman-Kulczycki foi com o VEF1, com  $r = 0,75$ , resultado esse de acordo com a literatura mundial que mostra uma boa correlação entre o escore de Shwachman-Kulczycki e o VEF1 (20,152). Em nosso estudo, obtivemos um  $r = 0,50$  para a correlação com o VEF1% e um  $r = 0,54$  para com o FEF 25-75%. A correlação encontrada entre o Shwachman-Kulczycki e a CVF% se mostrou moderada mas com o VEF1% e o FEF 25-75% a associação foi forte, indicando que, nessa amostra, o declínio da função pulmonar não foi acompanhado pelo declínio do escore clínico porque a média alta obtida no escore clínico não permitiu uma melhor correlação com os testes funcionais, em especial a CVF% e o VEF1%.

Parâmetros como o VEF1, o consumo máximo de oxigênio durante o teste de exercício cardio-pulmonar e o escore clínico de Shwachman-Kulczycki (em qualquer idade) são usualmente utilizados em conjunto na avaliação da capacidade funcional e gravidade da doença pulmonar desses pacientes (70,105,157). A combinação de uma pontuação baixa no

escore de Shwachman-Kulczycki, baixo peso ao nascer e diagnóstico feito precocemente na infância é indicativa de um prognóstico ruim (105,148). Segundo este trabalho, o sistema de Shwachman-Kulczycki, portanto, acompanha a função pulmonar no seu declínio e a correlação é mais forte com o teste mais sensível, o FEF 25-75%.

O escore de Brasfield se correlaciona significativamente com provas de função pulmonar e com o escore de Shwachman-Kulczycki (27,88,160,165,205). Quando se correlacionou a média do escore de Shwachman-Kulczycki com a do escore de Brasfield, obteve-se um  $r = 0,82$  (27). Além disso, já foi demonstrado que as marcas lineares, as lesões cístico-nodulares e a avaliação geral da gravidade da doença, segundo o escore de Brasfield, pioram com a idade, mas a gravidade das atelectasias e pneumonias não se altera significativamente com a idade, assim como também não o grau de hiperinsuflação (35,36). A correlação positiva e forte entre os escores de Brasfield e Shwachman-Kulczycki encontrada em nosso estudo ( $r = 0,62$ ) está em concordância com a literatura, demonstrando que o estado clínico do paciente se deteriora junto com a radiologia de tórax.

A interpretação dos exames radiológicos depende da experiência do radiologista, não só em relação às alterações radiológicas em si, mas também de sua familiaridade com o sistema de escore que estiver empregando. Radiologistas pertencentes a centros de pneumologia pediátrica são, na sua maioria, especializados em radiologia pediátrica e, por trabalharem em locais de referência e ensino médico, tendem a ser mais experientes. O sistema de escore radiológico ideal deve ser capaz de refletir alterações radiológicas agudas e crônicas, estado clínico e dano respiratório conforme a função pulmonar (27,40). Nesta busca por métodos mais precisos para classificar a gravidade da doença, alguns escores radiológicos foram correlacionados com testes de função pulmonar (27,36,160,174). Excelentes correlações entre função pulmonar e radiologia de tórax estão descritas na literatura, tanto na população pediátrica quanto na adulta, confirmando que a radiologia pode refletir as anormalidades devidas à lesão pulmonar (110,127,160,165). Quando se correlacionou o escore de Brasfield com testes de função pulmonar, os coeficientes de correlação variaram de 0,50 a 0,70 para o VEF1% e 0,35 a 0,68 para a CVF% (165,174). Esta grande variabilidade indica que há muitas alterações radiológicas que não se refletem nos testes de função pulmonar (174). Uma correlação perfeita ( $r = 1$ )

indicaria uma equivalência entre a radiologia e as provas de função pulmonar. A correlação com o escore de Brasfield nos indica o grau em que as alterações morfológicas dessa doença se refletem na perda funcional.

A correlação entre radiologia e função pulmonar também está bem descrita em adultos com fibrose cística, sendo que a correlação mais forte, em um estudo com 27 pacientes norte-americanos (18 a 40 anos) foi entre o VEF1% e o escore de Brasfield, com  $r = 0,68$ . As correlações encontradas se mantiveram significativas naqueles pacientes em que foi possível uma análise longitudinal (165). Em um estudo realizado para correlacionar alterações radiológicas e função pulmonar, a maior correlação ocorreu com o FEF 25-75% com  $r = 0,74$  (160). O escore de Brasfield, dentre outros escores radiológicos, tem a mais alta correlação com provas de função pulmonar, mas esse grau de correlação não se reproduziu em nosso estudo, que encontrou correlações apenas moderadas com CVF%, VEF1% e FEF 25-75% (0,36, 0,36 e 0,35, respectivamente). Esse resultado indica que nem todas as alterações morfológicas foram refletidas na função pulmonar, provavelmente devido ao tamanho da amostra e ao fato dela ter altas médias nos testes funcionais.

De acordo com nossos resultados, existe uma correlação positiva e forte entre o escore de Brasfield e o item “radiologia” do sistema de Shwachman-Kulczycki. O primeiro é feito por um médico radiologista, idealmente um radiologista pediátrico e em centros de referência em fibrose cística. O segundo, é realizado no consultório por um médico clínico, situação encontrada com maior frequência na rotina do atendimento a esses pacientes. Mesmo com sua inerente subjetividade, métodos radiológicos sempre foram e ainda são utilizados eficazmente no acompanhamento da doença. Devido a sua forte correlação com o escore de Brasfield, o item “radiologia” do escore de Shwachman-Kulczycki é um instrumento útil na avaliação das alterações radiológicas do paciente fibrocístico quando um radiologista pediátrico não estiver disponível para aplicar o escore de Brasfield. É nossa opinião de que, na impossibilidade de se utilizar este último, esse item radiológico pode ser um substituto bom e sensível, mesmo sendo o escore de Brasfield mais detalhado e discriminativo. Isso demonstra o valor do escore de Shwachman-Kulczycki quando aferido pelo médico assistente do paciente fibrocístico, pois esse escore pode ser feito no momento da consulta e fornece de imediato uma apreciação global do paciente.

## CONCLUSÕES

Concluindo, os sistemas de escores clínicos em fibrose cística devem ser capazes de refletir a condição clínica de um paciente e sua importância reside no fato de que os escores se correlacionam entre si e com as provas funcionais. Embora avaliem aspectos diferentes do comprometimento pulmonar, suas correlações tornam possível uma monitorização adequada mesmo na ausência de um desses métodos.

Nosso estudo foi limitado por uma amostra pequena e por sua natureza retrospectiva. No entanto, corroborou dados já existentes na literatura mundial e contribuiu para um melhor conhecimento da casuística dos pacientes em acompanhamento em um centro de referência em fibrose cística de nossa cidade.

Como sugestões para possíveis projetos futuros dentro dessa linha de estudo, estariam estudos de correlações entre achados na TCAR e volumes pulmonares, que poderiam demonstrar como se comportam em associação estas alterações ainda mais precoces do que as estudadas aqui.

## SUMMARY

Cystic fibrosis is the most frequent lethal genetic disease in the Caucasian population. Respiratory disease leads to death in 98% of the cases and its progression is monitored by pulmonary function tests, radiographs and clinical status. Over the years, many scoring systems have been designed in order to classify the disease severity as objectively as possible. Both the Shwachman-Kulczycki and the Brasfield scoring systems are amongst the most used. This study meant to assess the correlations between pulmonary function tests, chest radiology and clinical status in cystic fibrosis patients.

We reviewed the clinical charts and chest X-rays of 40 patients attending the Cystic Fibrosis Clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre during a 4-year period. Their Shwachman-Kulczycki scores, spirometries and radiographs were performed during a period of clinical stability. The X-rays were analyzed by a pediatric radiologist according to the Brasfield scoring system during the time of this study. The mean age was  $9,72 \pm 3,27$ . Mean Shwachman-Kulczycki score was  $80,87 \pm 10,24$  and its categories as follows: *physical activity* ( $24,75 \pm 1,10$ ), *pulmonary physical findings* ( $18,87 \pm 4,59$ ), *nutrition* ( $21,87 \pm 4,18$ ) and *radiography* ( $15,37 \pm 5,23$ ). Mean Brasfield score was  $18,2 \pm 4,0$ . The pulmonary function tests studied were FVC%, ( $82,99 \pm 14,36$ ), FEV1% ( $83,62 \pm 18,26$ ) and FEF 25-75% ( $74,63 \pm 2,53$ ). Correlations between the Shwachman-Kulczycki score and function tests were moderate with FVC%, but strong with FEV1% and FEF 25-75%. The correlation between the scores was strong, as also was between the Brasfield score and the *radiograph* category. Correlations between the Brasfield score and pulmonary function tests were all moderate. Correlations between function tests and the Shwachman-Kulczycki score categories were as follows: moderate with *pulmonary physical findings*, between *nutrition* and FEF 25-75%, and between *radiography* and FEV1 as well as FEF 25-75%. There was no statistical significance found in the correlation between function tests and *physical activity*. This category was the most influential regarding the total Shwachman-Kulczycki score, increasing in 1,932 the total score.

In conclusion, doctors are in need of reproducible scoring systems so that they can monitorize disease progression. The Shwachman-Kulczycki score conveys a general idea

about the patient's clinical status because it encompasses both early and late findings. Clinical and radiological scoring systems complement one another as they correlate between themselves as well as with pulmonary function tests. The *radiography* category is a good and sensitive substitute for the Brasfield score, whenever the latter is not feasible.

**BIBLIOGRAFIA**

1. ABREU E SILVA FA, PALOMBINI BC. Fibrose Cística. In: CORRÊA DA SILVA LC. **Compêndio de Pneumologia**. 2ªed. São Paulo:Fundo Editorial BYK, 1993;977-984.
2. ACCURSO FJ. Review of the CF epidemiology and natural history. Disponível em:<<http://www.cdc.gov>>.
3. ALOTHMAN GA et al. Evaluation of bronchial constriction in children with cystic fibrosis after inhaling two different preparations of tobramycin. **Chest** 2002;122(3):930-934.
4. AMOROSA JK, et al. Radiologic diagnosis of cystic fibrosis in adults and children. **Acad Radiol** 1995;2(3):222-225.
5. ANDERSON DL, et al. Psychological functioning of adults with cystic fibrosis. **Chest** 2001;119(4):1079-1084.
6. ANDRADE E, FONSECA DL, ABREU E SILVA FA, MENNA-BARRETO SS. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. **J Pneumol** 2001;27(3):130-136.
7. ASSIS I, et al. Assessing correlations between spirometry and Shwachman-Kulczycki score in children and adolescents. **Pediatr Pulmonol** 2003;36(4):305-309.
8. AURORA P, et al. A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. **Eur Respir J** 2000;16(6):1056-1061.
9. AUSTIN JH, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. **Radiology** 1996;200(2):327-331.
10. BALDEYROU P, CHATEL A. Bronchiectasies et dystrophies bronchiques.In: **Encycl Méd Chir-Pneumologie**. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 1991;6031-A-10.
11. BALFOUR-LYNN IM. The protease-antiprotease battle in the cystic fibrosis lung. **J R Soc Med** 1999;92(Suppl 37):23-30.
12. \_\_\_\_\_, ELBORN JS. “CF asthma”: what is it and what do we do about it? **Thorax** 2002;57:742-748.
13. BALOUGH K, et al. The relationship between infection and inflammation in the early stages of lung disease from cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol** 1995;20(2):63-70.

14. BARKER AF, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasias. **Am J Respir Crit Care Med** 2000;162:481-485.
15. BELLEGUIC C, et al. Bronchiectasies. **Encycl Méd Chir-Pneumologie**. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 2000;6-031-A-10.
16. BETANCOURT M, SLADE G, DINWIDDIE R. Oxygen saturation in cystic fibrosis. **Arch Dis Childh** 1991;66:1075-1076.
17. BHALLA M et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. **Radiology** 1991;179(3):783-788.
18. BLIC J DE, LE BOURGEOIS M, HUBERT D. Mucoviscidose. In: **Encycl Méd Chir-Pneumologie**. Paris: Editions Techniques, 2001;6-040-L-25:1-14.
19. BONE RC. Bronchiectasis. In: BENNET JC, PLUM F. **Cecil Textbook of Medicine**. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1996;416-419.
20. \_\_\_\_\_. Cystic Fibrosis. In: BENNET JC, PLUM F. **Cecil Textbook of Medicine**. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1996;419-422.
21. BOUCHER RC. Cystic Fibrosis. In: ISSELBACHER KJ, BRAUNWALD E, WILSON JD. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 13rd ed. New York: McGraw-Hill Inc., 1994;2:1194-1197.
22. BOUHUYS A, et al. Maximum Expiratory Flow Rates in Induced Bronchoconstriction in man. **J Clin Invest** 1969;48:1159-1168.
23. BRADLEY J, et al. Reliability, repeatability and sensitivity of the modified shuttle test in adult cystic fibrosis. **Chest** 2000;117(6):1666-1671.
24. BRAGGION C, et al. Effect of different inspiratory maneuvers on FEV1 in patients with cystic fibrosis. **Chest** 1996;110:642-647.
25. BRAND PL, VAN DER ENT CK. The practical application and interpretation of simple lung function tests in cystic fibrosis. **J R Soc Med** 1999;92(Suppl.37):2-12.
26. BRASFIELD D, et al. Evaluation of scoring systems of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. **A J R** 1980; 134:1195-1198.
27. \_\_\_\_\_, et al. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. **Pediatrics** 1979;63(1):24-29.
28. BROUARD J, et al. Evaluation of diagnosis and follow-up in screened children with cystic fibrosis in Normandy. **Arch Pediatr** 2001;8(Suppl 3):603-609.

29. BROWN T, PRATT VM. Cystic fibrosis: an update. **Advance/Laboratory** 2002. Disponível em:<<http://www.advanceforAL.com>>.
30. BUSH A. Cardiopulmonary physiology. In: GEDDES DM, HODSON ME, eds. **Cystic fibrosis**. London: Chapman&Hall Medical, 1995;151-169.
31. \_\_\_\_\_, TIDDENS H, SILVERMAN M. Clinical implications of inflammation in young children. **Am J Respir Crit Care Med** 2000;162(2):S11-S14.
32. CAMARGOS PA, QUEIROZ MV. Pico do fluxo expiratório na avaliação da função pulmonar na fibrose cística. **J Pediatr** 2002;78(1)45-49.
33. CAMPBELL III PW, SAIMAN L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. **Chest** 1999;116(3):775-788.
34. CHUPP GL. Pulmonary function testing. **Clinics in Chest Medicine** 2001;22(4):845-859.
35. CLEVELAND RH, et al. Cystic fibrosis: predictors of accelerated decline and distribution of disease in 230 patients. **A J R** 1998;171:1311-1315.
36. \_\_\_\_\_, et al. Cystic fibrosis: a system for assessing and predicting progression. **AJR** 1998;170:1067-1072.
37. COATES AL, et al. Sources of variation in FEV1. **Am J Crit Care Med** 1994;149(2 Pt 1):439-443.
38. COLASANTI RL, et al. Analysis of tidal breathing profiles in cystic fibrosis and COPD. **Chest** 2004;125(3):901-908.
39. COLÉGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA, SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA E SOCIEDADE PAULISTA DE RADIOLOGIA. **Terminologia para descrever radiografia e tomografia computadorizada do tórax (Proposta para um consenso brasileiro)** . 2002:3-19.
40. CONWAY SP, et al. The chest radiograph in cystic fibrosis: a new scoring system compared with the Chrispin-Norman and Brasfield scores. **Thorax** 1994;49(9):860-862.
41. COOPER PJ, et al. Variability of pulmonary function tests in cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol** 1990;8(1):16-22.
42. COREY M, et al. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. **J Pediatr** 1997;131(6):809-814.
43. CORRÊA DA SILVA LC, RUBIN AS, CORRÊA DA SILVA LM. **Avaliação funcional pulmonar**. 1ª ed. Rio de Janeiro: RevinteR, 2000;11-85.
44. CRAPO RO. Pulmonary-function testing. **N Engl J Med** 1994;331(1):25-30.

45. CUCKLE H, MURRAY J. Screening for cystic fibrosis. **Disease Management & Health Outcomes** 1998;3(4):161-173.
46. CYSTIC FIBROSIS. **Pulmonologychannel** 2004. Disponível em: <<http://www.pulmonologychannel.com>>.
47. DAHL M, et al. Carriers of cystic fibrosis are more susceptible to asthma. The Osterbro study. **Ugeskr Laeger** 1999;161(32):4507-4509.Abstract.
48. DAKIN CJ, et al. Inflammation, infection and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med** 2002;165:904-910.
49. DALCIN PT, et al. Relação entre limitação ao fluxo aéreo, volumes pulmonares e escore radiológico em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. **J Pneumol** 2002;28(Supl 2):S9.
50. \_\_\_\_\_ et al. Perfil clínico dos pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **J Pneumol** 2002;28(Supl 2):S35.
51. DAVIES PB, DRUMM M, KONSTAN MW. Cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med** 1996;154:1229-1256.
52. \_\_\_\_\_. The gender gap in cystic fibrosis survival. **J Gend Specif Med** 1999;2(2):47-51.
53. DE JONG PA, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. **Eur Respir J** 2004;23(1):93-97.
54. DEMIRKAZIK FB, et al. High resolution CT in children with cystic fibrosis: correlation with pulmonary functions and radiographic scores. **Eur J Radiol** 2001;37(1):54-59.
55. DESMARQUEST P, et al. Genotype analysis and phenotypic manifestations of children with intermediate sweat chloride test results. **Chest** 2000;118(6):1591-1597.
56. DICKMAN ML, SCHIMIDT CD, GARDNER RM. Spirometric standards for normal children and adolescents (ages 5 years through 18 years). **Am Rev Respir Dis** 1971;104:680-687.
57. DON CJ, et al. The radiographic prevalence of hilar and mediastinal adenopathy in adult cystic fibrosis. **Can Assoc Radiol J** 1997;48(4):265-269.
58. DONAHOE M, ROGERS RM. Nutritional aspects of lung disease. **Curr Pulmonol** 1995;16:275-296.

59. DORNELAS EC, et al. Estudo do quadro pulmonar de pacientes com fibrose cística. **J Pediatr** 2000;76(4):295-299.
60. DORNELES NA, et al. Valores espirométricos de crianças e adolescentes com baixa estatura. **J Pneumol** 2003;29(4):182-187.
61. DOULL IJ. Recent advances in cystic fibrosis. **Arch Dis Child** 2001;85:62-66.
62. EISENBERG J, et al. A comparison of peak sputum tobramycin concentration in patients with cystic fibrosis using jet and ultrasonic nebulizer systems. **Chest** 1997;111(4):955-962.
63. ENT CK, BRAND PL. Advantages of comprehensive lung function techniques in cystic fibrosis. **J R Soc Med** 1999;92(Suppl. 37):13-18.
64. ERICSSON A, et al. Relation between clinical and roentgenological scores and measures of lung function in cystic fibrosis, with special reference to pulmonary Xenon133 elimination. **Clin Physiol** 1987;7(4):275-282.
65. FARREL PM, et al. Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol** 2003;36(3):230-240.
66. FERNANDES AK, et al. Relação entre alterações funcionais e radiológicas em pacientes com fibrose cística. **J Pneumol**;29(4):196-201.
67. FITZSIMMONS SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. **J Pediatrics** 1993;122(1):1-9.
68. FLUME P. Cystic fibrosis: when to consider transplantation? **Chest** 1998;113(5):1159-1161.
69. FOGARTY A, HUBBARD R, BRITTON J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. **Chest** 2000;117(6):1656-1660.
70. FRANGOLIAS DD, et al. Role of exercise and lung function in predicting work status in cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med** 2003 167(2):150-7.
71. \_\_\_\_\_ NAKIELNA EM, WILCOX PG. Pregnancy in cystic fibrosis. **Chest** 1997;111(4):963-969.
72. \_\_\_\_\_ WILCOX PG. Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis. **Chest** 2001;119(2):434-441.
73. FRASER RG. **Diagnosis of Diseases of the Chest**. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1991;4:xiii-xxx.
74. FREDERICK R, et al. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. **J Pediatr** 2004;144(2):154-161.

75. FRIEDRICH F, et al. Cardiopulmonary capacity in patients with mucoviscidosis. Comparison of ergospirometry findings with clinical and radiological scores. **Monatsschr Kinderheilkd** 1992;140(12):864-868. Abstract.
76. FRUSH DP, DONNELLY LF, CHOTAS HG. Contemporary pediatric thoracic imaging. **Am J Radiol** 2000;175:841-851.
77. GEDDES DM. Future prospects. In: GEDDES DM, HODSON ME, eds. **Cystic Fibrosis**. London: Chapman&Hall Medical, 1995;411-424.
78. GEE L, et al. Quality of life in cystic fibrosis; the impact of gender, general health perceptions and disease severity. **J Cyst Fibros** 2003;2(4):206-213.
79. GELLER DE, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. **Chest** 1999;116(3):639-646.
80. \_\_\_\_\_ et al. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in Cystic fibrosis. **Chest** 2002;122(1):219-226.
81. GIBSON RL, BURNS JL, RAMSEY BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med** 2003;168:918-951.
82. GILLJAM M, et al. Pregnancy in cystic fibrosis:fetal and maternal outcome. **Chest** 2000;118(1):85-91.
83. GOETGHEBEUR D, et al. Tidal expiratory flow limitation and chronic dyspnéa in patients with cystic fibrosis. **Eur Respir J** 2002;19(3):492-498.
84. GOLDBERG RT, IRALSSKY M, SHWACHMAN H. Prediction of rehabilitation status of young adults with cystic fibrosis. **Arch Phys Med Rehabil** 1985;66:492-495.
85. GORIS ML, et al. An automated approach to quantitative air trapping measurements in mild cystic fibrosis. **Chest** 2003; 123(5):1655-1663.
86. GOSS CH, ROSENFELD M. Update on cystic fibrosis epidemiology. **Curr Opin Pulm Med** 2005;10(6):510-514.
87. GÖTZ MH. Cystic fibrosis literature review. **Annual Report 2002**. Disponível em:< <http://www.cfww.org>>.
88. GRUM CM, LYNCH JP. Chest radiograph findings in cystic fibrosis. **Semin Respir Infect** 1992;7(3):193-209.
89. GUSTAFSSON PM, AURORA P, LINDBLAD A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. **Eur Respir J** 2003;22(6):972-979.

90. HAMUTCU R, et al. Clinical findings and lung pathology in children with cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med** 2002;165:1172-1175.
91. HAWORTH CS, et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. **Chest** 2000;118(2):434-439.
92. HELBICH TH, et al. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. **Radiology** 1999;213:537-544.
93. \_\_\_\_\_ et al. Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis. **Am J Roentgenol** 1999;173(1):81-88.
94. HELLINCKX J, DE BOECK K, DEMEDTS M. No paradoxical bronchodilator response with forced oscillation technique in children with cystic fibrosis. **Chest** 1998;113(1):55-59.
95. HODSON ME. Adults. In: GEDDES DM, HODSON ME, eds. **Cystic fibrosis**. London: Chapman&Hall Medical, 1995;237-253.
96. HORDVIK NL, et al. The effects of albuterol on the lung function of hospitalized patients with cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med** 1996;154:156-160.
97. HOUSTEK J, et al. Obstruction of the respiratory pathways, its evaluation by methods of functional examination of the lungs and development in patients with cystic fibrosis. **Czech Med** 1979;2(1-1):1-10. Abstract.
98. HUANG NN, et al. Clinical features, survival rate, and prognostic factors in young adults with cystic fibrosis. **Am J Med** 1987;82(5):871-879.
99. HUBERT D. Mucoviscidose. **Encycl Méd Chir-Pneumologie**. Paris: Editions Techniques, 1993;6-040-L-25.
100. HUHNERBEIN J, et al. The significance of the flow-volume curve in pediatric lung diseases. **Kinderarztl Prax**. 1999;59(5):146-152. Abstract.
101. IANNUZZI MC, et al. J. Finding disease genes: from cystic fibrosis to sarcoidosis. **Chest** 1997;111(6):70S-73S.
102. IZBICKI G, et al. Early detection of exacerbation of lung infections in patients with cystic fibrosis by means of daily spirometry. **Schweiz Med Wochenschr** 2000 130(39):1361-1365. Abstract.
103. JANOVER ML. Radiography. In: WEISS EB, STEIN M, eds. **Bronchial Asthma. Mechanics and Therapeutics**. 6<sup>th</sup> ed. Boston: Little, Brown and Co., ano;664-679.
104. JOHANNESSON M, LUDVIKSDOTTIR D, JANSON C. Lung function changes in relation to menstrual cycle in females with cystic fibrosis. **Respir Med** 2000;94(11):1043-1046.

105. KANGA J, et al. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. **Clin Ther** 1999;21(8):1343-56.
106. KAUER, CL, ILHA DO. **Tomografia computadorizada de alta resolução no estudo dos alterações torácicas na fibrose cística**. Dissertação de mestrado. Porto Alegre, 1995.
107. KOLLER DY, et al. Relationship between disease severity and inflammatory markers in cystic fibrosis. **Arch Dis Child** 1996;75:498-501.
108. KOSCIK RE, et al. Wiscosin cystic fibrosis chest radiograph scoring system: validation and standardization for application to longitudinal studies. **Pediatr Pulmonol** 2000;29(6):457-467.
109. KOVESI T, COERY M, LEVISON H. Passive smoking and lung function in cystic fibrosis. **Am Rev Respir Dis** 1993;148:1266-1271.
110. KRAEMER R, et al. Relationship between clinical conditions, radiographic findings and pulmonary functions in patients with cystic fibrosis. **Helv Paediatr Acta** 1979;34(5):417-428.
111. LADOSKY W, et al. Comparação entre os valores teóricos para alguns dados espirométricos em crianças determinados pelas equações de Mallozi e de Polgar. **J Pneumol** 2002;28(3):125-130.
112. \_\_\_\_\_ et al. Comparação entre valores espirométricos de referência obtidos a partir das equações de Knudson e de Pereira-adultos. **J Pneumol** 2001;27(6):315-320.
113. LAI HC, et al. Delayed diagnosis of US females with cystic fibrosis. **Am J Epidemiol** 2002;156(2):165-173.
114. LANNOTE P, et al. Pseudomonas aeruginosa and cystic fibrosis: correlation between exenzyme production and patient's clinical state. **Pediatr Pulmonol** 2003;36(5):405-412.
115. LAUBE BL, et al. Targeting aerosol deposition in patients with cystic fibrosis. **Chest** 2000;118(4):1069-1076.
116. LEMLE A. **Provas de função pulmonar na prática diária**. 1ª ed. Rio de Janeiro: EPUC, 1994; 13-43.
117. LEMOS AC, et al. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos. **J Pneumol** 2004;30(1):9-13.
118. LEWINSTON N, et al. Interobserver variance in clinical scoring for cystic fibrosis. **Chest** 1987;91(6):878-882.
119. LILLINGTON GA, JAMPLIS RW. **Enfermedades del Torax**. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A., 1979;46-178;215-229.

120. MADDEN BP. Lung transplantation. In: GEDDES DM, HODSON ME, eds. **Cystic Fibrosis**. London: Chapman&Hall Medical, 1995;329-345.
121. MAL H, et al. Transplantations pulmonaires. **Encycl Méd Chir-Pneumologie**. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 2003;6-000-P-40.
122. MAROSTICA PJ et al. Spirometry in 3- to 6-year-old children with cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med** 2002;166:67-71.
123. MASON RJ, MILLER YE, RODMAN DM. Genes and gene therapy. **Chest** 1997;111(6):69S.
124. MASTELLA G, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. An european epidemiological study. **Eur Respir J** 2000;16(3):464-470.
125. MATOUK E, et al. Internal consistency, reliability and predictive validity of a modified N. Huang clinical scoring system in adult cystic fibrosis patients. **Eur Respir J** 1997;10(9):2004-14.
126. \_\_\_\_\_ et al. Construct and longitudinal validity of a modified Huang clinical scoring system in adult cystic fibrosis patients. **Eur Respir J** 1999;13(3):552-559.
127. MATTHEW DJ, et al. The relationship between chest radiographic scores and respiratory function tests in children with cystic fibrosis. **Pediatr Radiol** 1977;5(4):198-200.
128. McCALLUM TJ, et al. Fertility in men with cystic fibrosis. **Chest** 2000;118(4):1059-1062.
- 129 McMENAMIN JD, et al. Misidentification of *Burkholderia cepacia* in US cystic fibrosis treatment centers. **Chest** 2000;117(6):1661-1665.
130. MEARNS MB. Simple tests of ventilatory capacity in children with cystic fibrosis. **Arch Dis Childh** 1968;43:528-539.
131. MEERMAN GJ, et al. A comparison of the Shwachman, Chrispin-Norman and Brasfield methods for scoring of chest radiographs of patients with cystic fibrosis. **Pediatr Radiol** 1985;15(2):98-101.
132. MENNA BARRETO SS. Interpretação em espirometria. **Revista do HCPA** 1998;18(1):64-81.
133. MERKUS PJ, TIDDENS HA, DE JONGSTE JC. Annual lung function changes in young patients with chronic lung disease. **Eur Respir J** 2002;19(5):886-91.
134. MEYER KC, et al. Function and composition of pulmonary surfactant and surfactant-derived fatty acids profiles are altered in young adults with cystic fibrosis. **Chest** 2000;118(1):164-174.

135. MIALLS LS, et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in cystic fibrosis.. **Arch Dis Child** 2001;84(2):160-162.
136. MILLA CE, WARWICK W. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. **Chest** 1998;113(5):1230-1234.
137. MILNER AD. Series: Lung function testing. Lung volume measurements in childhood. **Paediatr Respir Rev** 2000;1(2):135-140.
138. MITCHELL I, et al. Cystic fibrosis: end-stage care in Canada. **Chest** 2000;118(1):80-84.
139. MOORCROFT AJ, DODD ME, WEBB AK. Long-term change in exercise capacity, body mass and pulmonary function in adults with cystic fibrosis. **Chest** 1997;111(2):338-343.
140. MORISSEY BM, EVANS SJ. Severe bronchiectasias. **Clin Rev Allergy Immunol** 2003;25(3):233-248.
141. \_\_\_\_\_ et al. Cystic fibrosis in adults:current and future management strategies. **Clin Rev All Immunol** 2003;25(3):275-288.
142. MOSS RB. Allergic Bronchopulmonary aspergillosis. **Clin Rev Allergy Immunol** 2002;23(1):87-104.
143. \_\_\_\_\_ New approaches to cystic fibrosis. **Hosp Pract** 2001;36(1):25-37.
144. MUKHOPADHYAY S, et al. Early focal abnormalities on chest radiographs and respiratory prognosis in children with cystic fibrosis. **BJR** 1996;69:122-125.
145. NICKERSON BG, et al. Within-subject variability and per cen change for significance of spirometry in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. **Am Rev Respir Dis** 1980;122(6):859-866.
146. OERMANN CM, SWANK PR, SOCKRIDER M. Validation of an instrument measuring patient satisfaction with chest physiotherapy techniques in cystic fibrosis. **Chest** 2000;118(1):92-97.
147. \_\_\_\_\_, SOCKRIDER MM, KONSTAN MW. The use of anti-inflammatory medications in cystic fibrosis. **Chest** 1999;115(4):1053-1058.
148. OLIVEIRA MC, et al. Prognostic factors in cystic fibrosis in a single center in Brazil: a survival analysis. **Pediatr Pulmonol** 2002; 34(1):3-10.
149. ORENSTEIN DM. Cystic fibrosis. **Cirr Probl Pediatr** 1993;23(1):4-15.
150. \_\_\_\_\_, et al. The quality of well-being in cystic fibrosis. **Chest** 1989;95(2):344-347.

151. \_\_\_\_\_ BOWEN A. Cystic Fibrosis: Clinical update for radiologists. **Radiol Clin North Am**;1993;31(3):617-629.
152. ORMEROD LP, et al. Reversible airway obstruction in cystic fibrosis. **Thorax** 1980;35:768-772.
153. PACKE GE, HODSON ME. Changes in spirometry during consecutive admissions for infective pulmonary exacerbations in adolescent and adult cystic fibrosis. **Respir Med** 1992;86(1):45-48.
154. PATTERSON R, GREENBERGER PA, HARRIS KE. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. **Chest** 2000;118(1):7-8.
155. PEREIRA CA, NEDER JA (Eds). Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **J Pneumol** 2002;20(Supl. 3).
156. POOLE S. Dietary treatment of cystic fibrosis. In: GEDDES DM, HODSON ME, eds. **Cystic Fibrosis**. London: Chapman&Hall Medical, 1995;383-393.
157. POULIOU E, et al. Prolonged oxygen kinetics during early recovery from maximal exercise in adult patients with cystic fibrosis. **Chest** 2001;119(4):1073-1078.
158. I Consenso Brasileiro de Espirometria. **J Pneumol** 1996;22(3):105-108;130-144.
159. RAMSEY B, MARSHALL S. Pediatrics. In: GEDDES DM, HODSON ME, eds. **Cystic Fibrosis**. London: Chapman&Hall Medical, 1995;215-230.
160. REILLY BJ, et al. The correlation of radiological changes with pulmonary function in cystic fibrosis. **Radiology** 1971;98:281-285.
161. ROBERTS HL, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. **Thorax** 2000;55:198-204.
162. ROBINSON C, SCALIN TF. Cystic Fibrosis. In: FISHMAN AP. **Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders**. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998;803-824.
163. ROBINSON TE, et al. Spirometer-triggered high-resolution computed tomography and pulmonary function measurements during an acute exacerbation in patients with cystic fibrosis. **J Pediatr** 2001;138:553-559.
164. \_\_\_\_\_ et al. Composite spirometric-computed tomography outcome measure in early cystic fibrosis lung disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2003;168(5):588-593.

165. ROSENBERG SM, HOWATT WF, GRUM CM. Spirometry and chest roentgenographic appearance in adults with cystic fibrosis. **Chest** 1992; 101(4):961-964.
166. ROSENBLUTH D, GOODENBERGER D. Cystic fibrosis in an elderly woman. **Chest** 1997;112(4):1124-1126.
167. ROSENFELD M, et al. Serum and lower respiratory tract drug concentrations after tobramycin inhalation in young children with cystic fibrosis. **J Pediatrics** 2001;139(4):572-577.
168. ROSENSTEIN BJ, CUTTING GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. **J Pediatr** 1998;132:589-595.
169. RUBIN BK. Emerging therapies for cystic fibrosis lung disease. **Chest** 1999;115(4):1120-1126.
170. RUPPEL GE. **Manual of Pulmonary Function Testing**. 6<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby, 1994; 43-81; 208-215.
171. RUSSEL NJ, et al. Lung function in young adults with cystic fibrosis. **Br J Dis Chest** 1982;76(1):35-43.
172. SANCHEZ I, POWELL RE, CHERNICK V. Response to inhaled bronchodilators and nonspecific airway hyperreactivity in children with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol** 1992;14(1):52-57.
173. SANTOS CI, et al. Análise crítica dos escores de avaliação da gravidade da fibrose cística: Estado da arte. **J Bras Pneumol** 2004;30(3):286-298.
174. SAWYER SM, et al. Critical evaluation of three chest radiograph scores in cystic fibrosis. **Thorax** 1994;49:863-866.
175. SCHÜNEMANN HJ, et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population. **Chest** 2000;118(3):656-664.
176. SELVADURAI HC, et al. Gender differences in habitual activity in children with cystic fibrosis. **Arch Dis Child** 2004 89(10):928-933.
177. SHWACHMAN H, KOWALSKI M, KHAW KT. Cystic Fibrosis: a new outlook. **Medicine (Baltimore)** 1977; 56(2):129-149.
178. \_\_\_\_\_ KULCZYCKI LL, KHAW KT. Studies in cystic fibrosis: a report on sixty-five patients over 17 years of age. **Pediatrics** 1965;36(5):689-699.
179. SKOV M, et al. Diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in cystic fibrosis. **Allergy** 2000;55(1):50-58.
180. SRIDHAR MK. Nutrition and lung health. **Proceedings of the Nutrition Society** 1999;58(2):303-308.

181. STANDARDIZED lung function testing. Official Statement of the European Respiratory Society. **Eur Respir J** 1993;6(Suppl. 16): 1-83.
182. STANGUELLE JK, MICHALSEN H, SKYBERG D. Five-year follow-up of pulmonary function and peak oxygen uptake in 16-year-old boys with cystic fibrosis, with special regard to the influence of regular physical exercise. **Int J Sports Med** 1988;9(Suppl 1):19-24.
183. STEIN R, et al. Determination of maximal voluntary ventilation in children with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol** 2003;35(6):467-471.
184. STEINKAMP G, WIEDEMANN B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis. **Thorax** 2002;57(7):596-601.
185. TALMACIOU I, et al. Risk factors for emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol** 2000;30(1):10-15.
186. TAUSSIG LM, LANDAU LI, MARKS MI. Respiratory system. In: TAUSSIG LM. **Cystic fibrosis**. New York: Thieme-Stratton Inc., 1984;127-138.
187. \_\_\_\_\_, et al. Standardization of lung function testing in children. **J Pediatrics** 1980;97(4):668-676.
188. \_\_\_\_\_, et al. A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis. **J Pediatr** 1973;82(3):380-390.
189. TERHEGGEN-LAGRO, S et al. Correlation of six different cystic fibrosis chest radiograph scoring systems with clinical parameters. **Pediatr Pulmonol** 2003;35(6):441-445.
190. THOMAS SR, et al. Nasal and exhaled nitric oxide is reduced in adult patients with cystic fibrosis and does not correlate with cystic fibrosis genotype. **Chest** 2000;117(4):1085-1089.
191. THOMPSON GN. Relationships between essential fatty acid levels, pulmonary function and fat absorption in pre-adolescent cystic fibrosis children with good clinical scores. **Eur J Pediatr** 1989;148(4):327-329.
192. TIDDENS HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol** 2002;34(3):228-231.
193. TONELLI MR, AITKEN ML. New and emerging therapies for pulmonary complications of cystic fibrosis. **Drugs** 2001;61(10):1379-1385.
194. TORRENS JK, et al. Non-tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. **Thorax** 1998;53:182-185.
195. VICHI GF, et al. Experience acquired over a 4-year period with the Vichi method in the study of bronchopulmonary changes in cystic fibrosis. **Radiol Med (Torino)**. 1989;73(4):277-182. Abstract.

196. WALL MA, LaGESSE PC, ISTVAN JA. The “worth” of routine spirometry in a cystic fibrosis clinic. **Pediatr Pulmonol** 1998;25(4):231-237.
197. WANG SS, et al. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. **J Pediatrics** 2002;141(6):804-810.
198. WEATHERLY MR, et al. Wiscosin Cystic Fibrosis Chest Radiograph Scoring System. **Pediatrics** 1993;91(2):488-495.
199. WEBB AK, DODD ME. Exercise and training in adults with cystic fibrosis. In: GEDDES DM, HODSON ME, eds. **Cystic Fibrosis**. London: Chapman&Hall Medical, 1995;397-407.
200. WEBBER BA, PRYOR JA. Physiotherapy. In: GEDDES DM, HODSON ME, eds. **Cystic Fibrosis**. London: Chapman&Hall Medical, 1995;349-356.
201. WELSH MJ, RAMSEY BW. Research on cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med** 1998;157:S148-S154.
202. WIDERMAN E, et al. Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. **Chest** 2000;118(2):427-433.
203. WIESEMANN HG. Significance of lung function study in clinical monitoring of patients with mucoviscidosis. **Monatsschr Kinderheilkd** .1985;133(10):726-729. abstract. Abstract.
204. WILLIAMS EM, et al. Expiratory airflow patterns in children and adults with cystic fibrosis. **Chest** 2000;117(4):1078-1084.
205. WONG EB, et al. The relationship between tests of lung function and three chest radiological scoring systems in patients with cystic fibrosis. **Australas Radiol** 1993;37(3):265-269.
206. WOOD RE. Prognosis. In: TAUSSIG LM. **Cystic Fibrosis**. New York: Thieme-Stratton Inc.,1984;434-460.
207. YANKASKAS JR, MALLORY GB, The Consensus Committee. Lung transplantation in cystic fibrosis. **Chest** 1998;113(1):217-226.
208. ZAPLETAL A, et al. Lung function abnormalities in cystic fibrosis and changes during growth. **Bull Eur Physiopathol Respir** 1979;15(4):575-592.
209. \_\_\_\_\_ et al. A. Pulmonary mechanics in asthma and cystic fibrosis. **Pediatrics** 1971;48(1):64-72
210. \_\_\_\_\_ PAUL T, SAMANEK M. Significance of contemporary methods of lung function testing the detection of airway obstruction in children and adolescent. **Z Erkr Atmungsorgane** 1977;149(3):343-371. Abstract.

211. ZEMEL BS, et al. Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutritional status, pulmonary function, and genotype in children with cystic fibrosis. **Pediatr Res** 1996;40(4):578-86.

## ANEXO 1

Escore clínico de Shwachman-Kulczycki modificado por Doershuk (206)

<b>Points</b>	<b>Case Histories</b>	<b>Pulmonary Physical Findings and Cough</b>	<b>Growth and Nutrition</b>	<b>X-Ray</b>
<b>25</b>	<p>Full activity Normal exercise tolerance and endurance Normal motor development Normal personality and disposition Normal school attendance</p>	<p>No cough Normal pulse and respiration No evidence of emphysema Lungs clear to auscultation Good posture No clubbing</p>	<p>Maintains weight and height above twenty-fifth percentile or compatible with familial pattern Good muscle mass and tone Normal subcutaneous fat Normal sexual maturation Good appetite Well formed almost normal stools</p>	<p>No evidence of emphysema No increase in markings No infiltration or atelectasis</p>
<b>20</b>	<p>Slight limitation of strenuous activity Tires at end of day or after prolonged exertion Less energetic Low normal range of motor development Occasionally irritable or passive Good school attendance</p>	<p>Occasional hacking cough Clearing throat Resting pulse and respiration normal Mild emphysema Occasional, usually localized harsh breath sounds, rhonchi or prolonged expiratory phase Good posture ± clubbing or residual non progressive clubbing</p>	<p>Maintains weight and height above tenth percentile or slightly beloww familial pattern Good muscle mass and tone Slightly decreased subcutaneous fat Slighted retarded sexual maturation Appetite normal Stools more frequent and slightly abnormal</p>	<p>Minimal evidence of emphysema Mild accentuation of bronchovascular markings No infiltration or atelectasis</p>

15	<p>May rest voluntarily Tires after exertion Fair school attendance Moderately inactive Slight motor retardation Lacking spontaneity Passive or irritable</p>	<p>Mild chronic nonrepetitive cough in the morning on arising, after exertion or crying, or occasionally during the day No night cough Respiration and pulse slightly elevated Increased anteroposterior diameter and depressed diaphragms Coarse breath sounds Occasional localized rales, rhonchi or wheezi Moderate rounding of shoulders Clubbing 1-2 +</p>	<p>Maintains weight and height above third percentile or moderately below familial pattern Weight usually deficient for height Fair muscle mass and tone Deficient in subcutaneous fat Abdomen slightly distended Maturation definitely retarded Appetite fair Stools usually abnormal, large, floating, occasionally foul but formed</p>	<p>Moderate emphysema Increased anteroposterior diameter Lung fields more radiolucent Diaphragms moderately depressed Increased bronchovascular markings Localize dor patchy atelectasis Occasional transient infiltration</p>
10	<p>Limited physical activity and exercise tolerance Dyspneic after exertion Moderate motor retardation Fussy or irritable Sluggish, listless Poor school attendance, may require home tutor</p>	<p>Chronic cough, frequent, repetitive, productive and rarely paroxysmal Respiration and pulse moderately elevated Moderate to severe emphysema often with chest deformity Rales, rhonchi or wheezing usually present and often widespread Rounded</p>	<p>Weight and height below third percentile Weight deficient for height Poor muscle mass and tone Marked deficiency of subcutaneous fat Moderate abdominal distention Failure of sexual maturation and no adolescent growth spurt Poor appetite</p>	<p>Marked emphysema Marked increase in anteroposterior diameter Marked depression of diaphragms Narrow silhouette Widespread areas of atelectasis Occasional localized segmental or lobar atelectasis-often transient Persistent foci</p>

		shoulders and forward head Clubbing 2-3 +	Stools poorly formed, bulky, fatty and foul smelling	of infiltration Localized cysts Marked increased in markings
5	Severe limitation of activity Dyspnea and orthopnea Inactive or confined to bed or chair Marked motor retardation Apathetic or irritable Cannot attend school	Severe, paroxysmal, frequent and productive cough often associated with vomiting and hemoptysis Night cough Tachypnea and tachycardia Severe emphysema-fixed chest Generalized fine and coarse rales, ronchi, musical wheezes and audible expiration Poor posture Clubbing 3-4 + Often cyanosis	Malnourished and stunted Weak, flabby, small muscles Absence of subcutaneous fat Large, flabby, protuberant abdomen Failure to grow or gain Often weight loss Bulky, frequent Foul, fatty stools Often rectal prolapse	Extensive changes Severe emphysema Widespread atelectasis and infiltration Widespread cyst formation Bronchiectasis and abscess formation Lobar atelectasis-persistent

## ANEXO 2

Dados espirométricos e clínicos dos pacientes fibrocísticos em estudo.

Paciente	Idade	CVF%	VEF1%	FEF 25-75%	S-K	S-K A F	S-K Ex F	S-K N	S-K Rx
1	11	92,44	92,75	91,73	80	25	20	25	10
2	10	73,74	61,59	13,64	70	25	15	15	15
3	11	95,11	106,22	174,80	95	25	25	25	20
4	14	81,29	82,70	91,09	85	25	20	20	20
5	10	43,96	38,68	30,23	70	25	10	25	10
6	8	101,20	96,11	78,13	90	25	25	25	15
7	13	95,98	103,76	105,07	95	25	25	20	25
8	16	101,20	96,11	78,13	90	25	25	25	15
9	9	69,94	69,62	49,77	60	20	10	20	10
10	5	94,92	99,03	77,55	100	25	25	25	25
11	11	114,39	119,83	112,87	85	25	15	25	20
12	5	79,41	85,71	60,48	85	25	25	25	10
13	7	79,78	80,72	94,62	90	25	25	25	15
14	5	79,00	86,00	99,00	90	25	20	25	20
15	8	77,05	78,48	83,57	75	25	15	25	10
16	11	76,47	72,36	56,41	80	25	20	25	10
17	9	70,59	70,81	59,45	75	25	15	25	10
18	14	83,49	73,01	34,00	75	25	15	20	15
19	7	84,21	91,38	96,32	90	25	25	20	20
20	8	97,09	110,14	167,33	90	25	25	20	20
21	13	70,90	62,20	32,84	65	25	15	15	10
22	6	89,03	96,18	92,09	75	25	15	20	15
23	7	71,54	75,68	39,61	65	25	20	10	10
24	14	63,29	95,49	38,58	80	25	15	20	20
25	10	96,30	100,44	111,23	85	25	15	25	20
26	6	98,88	104,64	94,95	80	25	15	25	15
27	10	66,19	56,82	25,78	75	25	15	15	20
28	9	77,68	69,15	36,71	80	25	20	20	15
29	15	111,00	120,00	190,00	80	25	20	25	10

<b>Paciente</b>	<b>Idade</b>	<b>CVF%</b>	<b>VEF1%</b>	<b>FEF25-75%</b>	<b>S-K</b>	<b>S-K A F</b>	<b>S-K Ex F</b>	<b>S-K N</b>	<b>S-K Rx</b>
30	6	104,05	68,00	15,88	80	25	20	25	10
31	7	68,16	79,29	88,94	100	25	25	25	25
32	7	67,43	65,54	23,59	70	20	15	25	10
33	13	75,16	61,57	32,49	80	25	20	20	15
34	16	98,47	97,55	79,62	70	25	15	20	10
35	10	79,44	59,44	19,20	80	25	20	25	10
36	7	83,41	91,28	93,67	75	25	15	25	10
37	6	64,62	75,68	100,00	90	25	20	25	20
38	10	86,84	82,21	52,60	65	25	15	10	15
39	16	77,87	71,87	54,00	70	25	15	20	10
40	9	92,00	105,41	120,51	95	25	25	20	25

**S-K:** Escore de Shwachman-Kulczycki

**S-K A F:** Ítem Atividade física

**S-K Ex F:** Ítem Exame físico

**S-K N:** Ítem Nutrição

**S-K Rx:** Ítem Radiologia

## ANEXO 3

Dados do escore de Brasfield dos pacientes fibrocísticos estudados.

Paciente	Idade	ESCORE DE BRASFIELD					
		Escore de Brasfield	Alçapamento de ar	Acentuação das imagens brônquicas	Lesões cístico-nodulares	Grandes lesões	Gravidade geral
1	11	17	1	3	0	3	1
2	10	20	1	3	0	0	1
3	11	21	1	2	0	0	1
4	14	21	0	3	0	0	1
5	10	12	2	4	4	0	3
6	8	21	1	2	0	0	1
7	13	23	0	2	0	0	0
8	16	21	0	3	0	0	1
9	9	18	2	2	1	0	2
10	5	23	1	1	0	0	0
11	11	22	1	2	0	0	0
12	5	23	0	2	0	0	0
13	7	18	1	2	0	3	1
14	5	21	1	2	0	0	1
15	8	7	3	4	4	3	4
16	11	14	1	4	3	0	3
17	9	15	1	4	3	0	2
18	14	18	3	2	0	0	2
19	7	22	1	1	0	0	1
20	8	22	1	1	0	0	1
21	13	16	2	3	2	0	2
22	6	19	3	1	0	0	2
23	7	11	2	3	3	3	3
24	14	12	2	3	2	3	3
25	10	17	2	3	1	0	2
26	6	20	2	2	0	0	1
27	10	21	1	2	0	0	1
28	9	20	1	3	0	0	1
29	15	16	2	3	2	0	2

Paciente	Idade	ESCORE DE BRASFIELD					
		Escore de Brasfield	Alçaponamento de ar	Acentuação das imagens brônquicas	Lesões cístico-nodulares	Grandes lesões	Gravidade geral
31	7	22	1	2	0	0	0
32	7	14	3	3	2	0	3
33	13	14	2	3	3	0	3
34	16	11	2	3	3	3	3
35	10	17	2	3	1	0	2
36	7	21	2	1	0	0	1
37	6	22	0	2	0	0	1
38	10	17	2	2	2	0	2
39	16	18	1	2	1	0	3
40	9	24	0	1	0	0	0

