

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Laís Cristina Rizzo

Comparação entre o perfil dos pacientes de Fibrose Cística
atendidos em dois hospitais de Porto Alegre

Porto Alegre, 2011

Laís Cristina Rizzo

**Comparação entre o perfil dos pacientes de Fibrose Cística
atendidos em dois hospitais de Porto Alegre**

Dissertação para a obtenção do título de Mestre
apresentada à Universidade Federal do Rio
Grande Do Sul, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Ciência
Pneumológicas.

Orientador: Professor Gilberto Bueno Fischer.

Porto Alegre, 2011

CIP - Catalogação na Publicação

Rizzo, Laís Cristina
Comparação entre o perfil dos pacientes de Fibrose
Cística atendidos em dois hospitais de Porto Alegre /
Laís Cristina Rizzo. -- 2012.
99 f.

Orientador: Gilberto Bueno Fischer.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2012.

1. doença crônica. 2. fibrose cística. 3. pediatria.
I. Bueno Fischer, Gilberto , orient. II. Título.

Às crianças com Fibrose Cística, as quais
admiro e possuo imenso carinho.

AGRADECIMENTOS

A Deus que guia meus caminhos.

Aos meus pais, pelo incentivo, apoio e amor.

Ao meu irmão, pelo companheirismo de todos os dias.

Ao meu orientador, pela oportunidade, ensinamentos e amizade.

Ao Dr. Paulo Maróstica, pela acolhida e contribuição.

Ao colega Marcio Donadio, pela ajuda e pelas conversas sempre produtivas.

Aos meus professores, por todo conhecimento transmitido.

Ao Dr. Rodrigo Bello, pela contribuição científica.

A minha colega e hoje grande amiga Ana Clara, por tudo que vivemos juntas devido a essa etapa de nossas vidas.

As minhas colegas Isabel e Rosicler pela amizade sincera.

A Capes, pelo auxílio financeiro pra este trabalho.

E a todos que cruzaram o meu caminho durante esse percurso, e que de alguma forma contribuíram para a construção desse trabalho.

“Cada sonho que você deixa para trás é um pedaço do seu futuro que deixa de existir.”

Steve Jobs

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	11
Lista de Tabelas.....	14
Lista de Figuras.....	15
RESUMO.....	16
ABSTRACT.....	17
1 INTRODUÇÃO.....	18
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1 HISTÓRICO DA FIBROSE CÍSTICA.....	20
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	23
2.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS.....	24
2.3.1 Triagem Neonatal em Fibrose Cística.....	24
2.3.1 Genética.....	26
2.3.2 Teste do Suor.....	29
2.3.3 Diferença de Potencial Nasal.....	31
2.3.4 Métodos de Imagem.....	31
2.3.5 Testes de Insuficiência Pancreática.....	33
2.4 APRESENTAÇÕES CLÍNICAS.....	34
2.4.1 Sistema Respiratório.....	34
2.4.2 Sistema Digestivo.....	35
2.4.3 Sistema Osteoarticular.....	37
2.4.4 Sistema Hepatobiliar.....	38
2.4.5 Sistema Reprodutor.....	39

2.5 MICROBIOLOGIA.....	39
2.5.1 Infecção por <i>Staphylococcus aureus</i>.....	39
2.5.2 Infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.....	39
2.5.3 Infecção pelo Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>.....	41
2.5.4 Infecção por outras bactérias.....	42
2.5.5 Infecção por fungos.....	44
2.6 TRATAMENTO.....	44
2.5.6 Tratamento Medicamentoso.....	44
2.5.7 Fisioterapia.....	48
2.5.8 Aspectos nutricionais.....	51
2.7 QUALIDADE DE VIDA.....	54
3 JUSTIFICATIVA.....	56
4 OBJETIVOS.....	57
4.1 OBJETIVO GERAL.....	57
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	57
5 HIPÓTESE.....	57
6 METODOLOGIA.....	58
6.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	58
6.2 VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	58
6.3 POPULAÇÃO ALVO DO ESTUDO.....	62
6.4 CÁLCULO AMOSTRAL.....	62
6.5 AMOSTRA.....	62
6.6 LOCAL DE COLETA DOS DADOS.....	62
6.7 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	63
6.8 COLETA DOS DADOS.....	63
6.9 ASPECTOS ÉTICOS.....	63

6.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	64
7	RESULTADOS.....	65
7.1	Análise escore de gravidade de schwachman-kulczyki versus colonização bacteriana no ano de 2010.....	68
7.2	Análise do percentual do previsto da capacidade vital forçada (cvf) versus a colonização bacteriana em 2010.....	69
7.3	Análise do percentual do previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo (vef ₁) versus a colonização bacteriana em 2010.....	69
7.4	Análise entre exacerbações no ano de 2010 e colonização bacteriana em 2010.....	70
7.5	Análise das internações no ano de 2010 versus colonização bacteriana.....	71
7.6	Associações com escore de gravidade de schwachman-kulczyki.....	71
7.7	Associações com o percentual do previsto percorrido no teste de caminhada dos 6 minutos.....	73
7.8	Associação do percentil de peso em 2010 versus colonização bacteriana.....	74
7.9	Associação do percentil de estatura em 2010 versus colonização bacteriana.....	74
7.10	Análise multivariada para exacerbação em 2010	75
7.11	Análise multivariada para internações em 2010.....	75
8	DISCUSSÃO.....	76
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82

ANEXOS

ANEXO 1 - Ficha de Coleta

ANEXO 2 - Escore de Gravidade de Schwachman-Kulczyki

ANEXO 3 - Critérios de Classificação Sócio Econômicos do Brasil

ANEXO 4 - Termo de Confidencialidade dos Dados

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABPA – Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

ACBVD - ausência congênita bilateral dos vasos deferentes

AMPc - adenosina monofosfatase cíclica

ATT – adenosina-timina-timina

BGN-NF – bacilos gram negativos não fermentadores

CAR – ciclo ativo da respiração

CBc - Complexo *Burkholderia cepacia*

CCEB – Critérios de Classificação Econômica Brasil

CEI - corticosteróides inalatórios

CEO - corticosteróides orais

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CFTR - Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator – Regulador da Condutância Transmembrana na Fibrose Cística

Cl - íon cloro

cmH₂O – centímetros de água

CVF – capacidade vital forçada

DA – drenagem autogênica

DMO – densidade mineral óssea

DNA – Deoxyribonucleic acid - ácido desoxirribonucléico

DNP – diferença de potencial nasal

FC – Fibrose Cística

FEF₂₅₋₇₅ - Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da curva da CVF

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HCSA – Hospital da Criança Santo Antônio

HSL-PUCRS – Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

IgE – Imunoglobulina E

IL – interleucina

IMC – índice de Massa Corporal

ISCMPA – Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

MG – Minas Gerais

mg - miligrama

g/m²/minuto – grama por metro quadrado por minuto

mmol/l – milimoles por litro

MUC - fenótipo mucóide característico da *Pseudomonas aeruginosa*

Na – íon sódio

NaCl – cloreto de sódio

ng/ml – nanograma por mililitro

NM – fenótipo não mucóide característico da *Pseudomonas aeruginosa*

NTM - micobactérias não-tuberculosas

OMS - Organização Mundial da Saúde

PEP – Pressão Expiratória Positiva

PR – Paraná

PSA – *Pseudomonas aeruginosa*

PTH – paratormônio

RNAm – Ribonucleic acid - ácido ribonucléico mensageiro

RP – razão de prevalência

RS – Rio Grande do Sul

RX – raio X

SA - Staphylococcus aureus

SC – Santa Catarina

S-K - Escore de Gravidade de Shwachman-Kulczycki

SP – São Paulo

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

SUS – Sistema Único de Saúde

SSH – Solução Salina Hipertônica

TC6M – Teste da Caminhada dos 6 Minutos

TIR - tripsinogênio imunorreativa

TNN – Triagem Neonatal

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

UI – unidade internacional

VEF₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo

VO₂ – consumo de oxigênio

Δ F508 – mutação Delta F508

μ g/g – micrograma/grama

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação das características dos pacientes do HCSA e Hospital da HSL-PUCRS.....	65
Tabela 2 - Comparação entre o início das colonizações bacterianas.....	66
Tabela 3 - Comparação entre os parâmetros de função pulmonar.....	67
Tabela 4 - Comparação entre a escolha terapêutica de cada centro.....	68

LISTA DE FIGURAS

Figuras da Revisão da Literatura

Figura 1: Fisioterapeuta Bárbara Doyle.....	22
Figura 2: Representação do gene da FC.....	26
Figura 3: Frequência na detecção das mutações nos estados do Brasil.....	28
Figura 4: Prevalência de bactérias por idade.....	40

Figuras dos Resultados

Figura 1 - Relação entre o Escore de Gravidade de Schwachman-Kulczyki e a colonização bacteriana em 2010.....	68
Figura 2 - Relação entre o Percentual do Previsto da Capacidade Vital Forçada e a Colonização Bacteriana em 2010.....	69
Figura 3 - Relação entre o Percentual do Previsto do Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo e a Colonização Bacteriana em 2010.....	70
Figura 4 - Relação entre Exacerbações no ano de 2010 e Colonização Bacteriana em 2010.....	70
Figura 5 - Relação entre Internações no ano de 2010 e Colonização Bacteriana em 2010.....	71

RESUMO

Objetivo: Comparar o perfil dos pacientes com fibrose cística de dois centros de referência de Porto Alegre, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica e Hospital da Criança Santo Antônio e correlacionar os pacientes como um grupo em relação a morbidade. **Metodologia:** Estudo transversal, retrospectivo, com 83 pacientes com diagnóstico de fibrose cística, idade entre um mês a dezoito anos. As variáveis analisadas pelos dois grupos foram: idade atual, idade diagnóstica, idade início dos sintomas, cor, número de exacerbações ao ano, internações no ano, internações na vida, idade dos pais, comprometimento pulmonar, comprometimento digestivo, íleo meconial, peso atual e ao diagnóstico, estatura atual e ao diagnóstico, colonização bacteriana em 2010, primeira colonização por *Staphylococcus aureus* (SA), primeira colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (PSA), primeira colonização pelo Complexo *Burkholderia cepacia* (CBc), escore de Shwachman-Kulczycki (S-K), variáveis espirométricas, escore socioeconômico (CCEB), terapia medicamentosa, fisioterapia, distância percorrida no Teste de Caminhada dos 6 minutos (TC6M). As variáveis analisadas em conjunto foram: peso atual, estatura atual, colonização bacteriana, variáveis espirométricas, CCEB, S-K e TC6M, internações no ano de 2010 e exacerbações no ano de 2010. **Resultados:** As variáveis com diferença estatística entre centros foram: mais internações no ano no HCSA ($p < 0,001$), mais internações na vida no HCSA ($p < 0,001$), menor idade da primeira colonização por SA no HCSA ($p = 0,008$), menor idade da mãe no HCSA ($p = 0,030$), menor S-K no HCSA ($p = 0,001$), menor escore sócioeconômico no HCSA ($p = 0,021$), maior uso de dornase alfa no HCSA ($p = 0,003$), maior uso de antibioticoterapia inalatória no HCSA ($p = 0,006$), menor uso de solução salina hipertônica (SSH) no HCSA ($p < 0,001$). As correlações significantes: TC6M com capacidade vital forçada e volume expiratório forçado no primeiro segundo e S-K ($p = 0,001$, $r = 0,4$), S-K com CCEB ($p = 0,02$, $r = 0,3$), CCEB com internações na vida ($p = 0,03$, $r = -0,3$). **Conclusão:** Os centros estudados recebem uma população distinta de pacientes, tanto do ponto de vista sócioeconômico, como em relação à gravidade da doença, o que interfere na escolha da terapia medicamentosa utilizada.

Palavras-Chave: Doença Crônica, Fibrose Cística, Pediatria.

ABSTRACT

Objective: To compare the profile of patients with cystic fibrosis in two reference centers in Porto Alegre, HSL-PUCRS and HCSA and to correlate the patients as a group in relation to morbidity. **Methodology:** Cross sectional, retrospective study, with 83 patients diagnosed with Cystic Fibrosis, aged one month to eighteen years. The variables analyzed in both groups were: current age, age of diagnosis, age onset of symptoms, color, number of exacerbations in 2010, hospitalizations in 2010 and lifetime hospitalizations, parental age, pulmonary and digestive impairment, meconium ileus, current and diagnosis weight, current and diagnosis stature, and bacterial colonization in 2010, the first SA colonization, the first PSA colonization, the first B. cepacia colonization, Shwachman-Kulczycki score (S-K), spirometric variables, socioeconomic score (CCEB), drug therapy, physiotherapy, walked distance of the Six-Minute Walk Test (6MWT). The variables analyzed together were: current weight and height, current bacterial colonization, spirometric variables, CCEB, SK and 6MWT, admissions in 2010 and exacerbations in the year 2010. **Results:** The variables with statistically significant differences between centers were more hospitalizations in 2010 in HCSA ($p < 0.001$), more lifetime hospitalizations in the HCSA ($p < 0.001$), lower age at first SA colonization in HCSA ($p = 0.008$), the youngest mother in the HCSA ($p = 0.030$), lower S-K in HCSA ($p = 0.001$), lower socioeconomic score in HCSA ($p = 0.021$), greater use of DNase in HCSA ($p = 0.003$), higher use of inhaled antibiotics in HCSA ($p = 0.006$), less use of hypertonic saline in HCSA ($p < 0.001$). The significant correlations were: 6MWT with lung function and S-K ($p = 0.001$, $r = 0.4$), S-K with socioeconomic score ($p = 0.02$, $r = 0.3$), socioeconomic score with hospitalizations ($p = 0.03$, $r = -0.3$). **Conclusion:** The study centers receive a distinct population of patients, both in terms of socioeconomic, as in the severity of the disease, which interferes with the choice of drug therapy used.

Keywords: chronic disease, cystic fibrosis, pediatric.

1 INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética, hereditária, mais frequente em caucasianos, que se manifesta, na maioria dos indivíduos, nos primeiros anos de vida. No Brasil, estima-se que a prevalência da doença seja de 1 em cada 10.000 nascidos vivos, embora haja variação na frequência das mutações em diferentes regiões. No Rio Grande do Sul (RS), estima-se que essa incidência se aproxime da população de raça branca centro-européia, entre 1 em cada 1.200 a 1 em cada 5.000 nascidos vivos¹. Isso implica que, no RS, 1 em cada 20 habitantes é portador do gene da FC.

Em 1989, foi isolado e mapeado o gene da FC, no meio do braço longo do cromossomo 7. O locus específico do gene da FC tem 250 quilobases de DNA (Deoxyribonucleic Acid) genômico, com 27 exons, e codifica um RNAm (messenger Ribonucleic Acid) de 6,5 quilobases. Esse RNAm é transcrito em uma proteína transmembrana com 1.480 aminoácidos, denominada CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)². A função principal dessa proteína é regular o transporte iônico no epitélio dos órgãos, dentre eles, vias aéreas, intestinos, glândulas sudoríparas e pancreáticas. Nos pacientes com FC esta proteína não funciona adequadamente, gerando complicações em diversos sistemas do organismo³.

O acometimento pulmonar se caracteriza pela colonização e infecção respiratória por bactérias que levam a danos irreversíveis. Essas bactérias são capazes de desenvolver resistência aos antibióticos, levando à infecção crônica persistente^{4,5}. Os problemas digestivos, geralmente secundários à insuficiência pancreática, causam má digestão e má absorção de gorduras, proteínas e hidratos de carbono, diarreia crônica e desnutrição calórica protéica⁵.

O diagnóstico da doença se faz basicamente através da Triagem Neonatal (TNN) e da mensuração do cloro e sódio no suor e é complementado pela análise do DNA^{6,7}. O tratamento deve ser feito pelo controle das infecções pulmonares, pela higiene brônquica, pela correção do defeito de má-absorção e pelo suporte nutricional. Para que a terapêutica tenha sucesso e para traçar um prognóstico é necessário considerar a individualidade de cada paciente, sendo a aderência ao tratamento e a gravidade da doença elementos muito importantes⁸.

A avaliação seqüencial da função pulmonar é indispensável no tratamento, visto que os pulmões são geralmente os órgãos mais comprometidos por essa

doença. Assim, a espirometria tem a finalidade de avaliar a intensidade do envolvimento pulmonar⁹. As medidas individuais são úteis para avaliar a extensão da anormalidade, a progressão da doença e a resposta individual ao tratamento e as medidas seriadas podem revelar tendências quanto à progressão da doença^{10,11}.

Tal como a função pulmonar, o Escore de Gravidade de Shwachman-Kulczycki (S-K) é uma rotina nos centros de referência em FC. Ele foi elaborado com o objetivo de comparar as manifestações clínicas entre os pacientes, contribuir para a determinação de critérios diagnósticos e detectar os efeitos do tratamento^{12,13}.

O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) é outra ferramenta utilizada em avaliações periódicas de pacientes com doença pulmonar, para verificar a capacidade funcional de exercício e respostas após intervenções terapêuticas¹⁴. Os resultados obtidos refletem o nível de atividade dos pacientes em suas rotinas diárias, sendo útil como preditor do prognóstico da doença¹⁵.

Quando os primeiros fibrocísticos foram reconhecidos, a quase totalidade falecia ainda no primeiro ano de vida. A diminuição da morbidade e o aumento da sobrevivência desses pacientes estão associados ao maior entendimento da fisiopatologia e à criação de novas modalidades terapêuticas¹⁶.

Tendo em vista que o Estado do Rio Grande do Sul (RS) tem potencialmente a maior população de pessoas com FC e também de portadores do gene da FC¹⁷, o presente estudo visa comparar o perfil de pacientes encontrados em dois centros de referência de Porto Alegre. Dessa forma, identificar as condições diagnósticas desses pacientes, verificar a terapêutica utilizada pelos dois centros na tentativa de melhorar a qualidade e a eficácia dos tratamentos propostos e conhecer melhor a população portadora de FC do RS.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO DA FIBROSE CÍSTICA

De 1595 a meados do século 17, havia relatos de crianças que podem ter tido FC. A primeira descrição do pâncreas em uma criança que certamente morreu de FC é geralmente atribuída ao Professor Pieter Pauw (1564 -1617), que descreveu, em 16 de janeiro de 1595, uma autópsia em uma menina de 11 anos, que estava magra e abatida. Ele atribuiu a morte da menina ao pâncreas que estava “estranhamente inchado”¹⁸.

Bramwell, em 1904, descreveu um menino de 18 anos que era do tamanho de um de 11 anos. Ele escreveu que depois de estudar atentamente o caso, chegou à conclusão de que a diarréia foi devido a um metabolismo defeituoso na parte superior do trato gastrointestinal, e então sugeriu que provavelmente foi devido à doença ou falta de ação do pâncreas. A secreção pancreática mostrou-se defeituosa, demonstrando gordura não digerida nas fezes¹⁹.

A primeira menção quanto à denominação da doença foi conferida pelo patologista Landsteiner em 1905, ao descrevê-la como “FC do pâncreas”, uma enfermidade do pâncreas exócrino, não envolvendo as ilhotas de Langherans. Ele foi o primeiro a relacionar o íleo meconial com alterações histológicas pancreáticas associadas. Segundo ele, o pâncreas demonstrou um aumento inter e intra lobular do tecido conjuntivo, a infiltração de células redondas e ductos marcadamente dilatados²⁰.

Fanconi foi considerado, por alguns europeus, o primeiro a realizar uma descrição clara da FC, num breve relato, em 1936, de apenas duas crianças que morreram com idade entre 10 meses e três anos com “síndrome celíaca”, bronquite purulenta e bronquiectasias. Martin Bodian cita uma publicação de 1928 de Fanconi observando os casos de doença celíaca começando na primeira infância e, muitas vezes associado com bronquite. Porém, surpreendentemente Fanconi não mencionou isso em seu artigo de 1936, que é frequentemente citado na Europa como a primeira descrição da FC²¹.

Embora muitos estudos já haviam relatado crianças com FC, Dorothy Andersen, em 1938, fez a primeira descrição clara com detalhes clínicos e patológicos de uma grande série (49 pacientes) de crianças inglesas afetadas. Ela descreveu a obstrução intestinal neonatal, complicações intestinais e respiratórias e,

inclusive, as características histológicas do pâncreas. Assim ela consolidou a FC como uma entidade clínica, autônoma e multissistêmica²².

Em 1944, Dr. Sydney Farber reconheceu a FC como sendo uma doença que afeta outros órgãos além do pâncreas e ele atribuiu o termo de "mucoviscidose". Farber resumiu as conseqüências secundárias do defeito da FC como - "o dano do trato respiratório depende, portanto, da obstrução primária por muco espesso, falta de lubrificação adequada do epitélio ciliado e infecção estafilocócica secundária"²³.

Logo, em 1946, Andersen e colaboradores investigando 47 famílias de seus pacientes e 56 a partir da literatura, concluíram que a incidência familiar indicaria um distúrbio hereditário com um modo recessivo de herança, mas que exigiria mais de um fator para sua expressão²⁴.

Um grande passo para o diagnóstico da doença foi em 1953, quando Di Sant'Agnese observou a presença de eletrólitos anormais no suor em pacientes com FC²⁵. Porém, somente em 1959, o diagnóstico por análise de suor tornou-se mais viável, preciso, seguro e mais disponível, através do método descrito por Gibson & Cooke, no qual a sudorese local foi estimulada pela iontoforese de pilocarpina.

Enquanto isso em 1955, nos Estados Unidos, teve início a primeira organização para pais e pacientes com FC, a *THE NATIONAL CF RESEARCH FOUNDATION*, que posteriormente deu origem a Cystic Fibrosis Foundation. O que torna-se um marco importante na FC, pois estas instituições têm sido fundamentais para melhorar a vida das pessoas com fibrose cística e suas famílias, ambas com o apoio multifocal e aconselhamentos e também através do financiamento de serviços clínicos e de pesquisa. Neste mesmo ano observaram-se evidências do benefício da terapia de reposição enzimática.

Em 1958, Shwachman e Kulczycki, descreveram o acompanhamento de 105 pacientes com FC. Detalhes da terapia são descritos e também as características do Escore Clínico de Shwachman-Kulczycki (S-K) que se tornou o método padrão para determinar a condição clínica dos pacientes. Os autores enfatizaram o valor de perseguir um vigoroso programa terapêutico em uma doença que ainda é tão pouco compreendida¹².

Juntamente com a descrição do método Gibson & Cooke, no ano de 1959 foi publicado o primeiro artigo referente à fisioterapia em FC pela fisioterapeuta Bárbara Doyle²⁶. Shwachman menciona que a fisioterapia foi instituída em sua clínica em 1957 e que a considera uma das modalidades terapêuticas mais importantes para o melhor prognóstico dos pacientes.

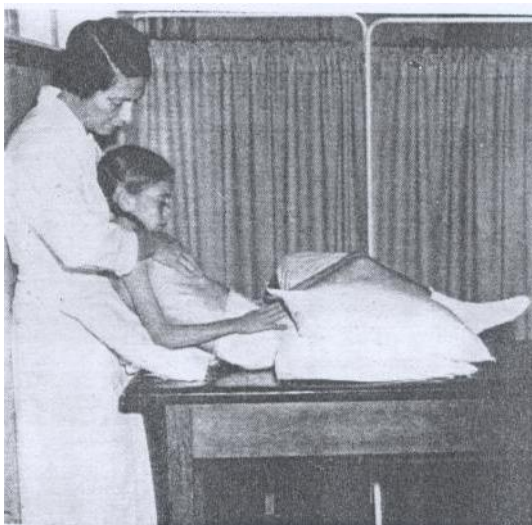


Figura 1: Fisioterapeuta Barbara Doyle. Foto do artigo original

Durante os anos sessenta mais organizações nacionais de FC foram formadas, geralmente após a pressão dos pais. Tais entidades criaram uma abordagem de colaborações entre a comunidade médica e as famílias, porém ainda sem produzir avanços científicos expressivos.

Os cientistas que trabalharam na FC nos anos setenta exploraram uma grande variedade de possíveis anormalidades que poderiam estar relacionadas com a fisiopatologia da doença, mas infelizmente, longe da compreensão do defeito básico.

Os anos 80 registraram marcantes pesquisas que já influenciariam no atendimento clínico em FC. Já se sabia que havia algum problema com o transporte de íons nas membranas celulares, mas não estava claro se isso era uma anormalidade intrínseca da membrana ou alguma alteração da função de uma membrana normal causada por uma substância em circulação. O momento marcante foi a localização do gene no cromossomo 7 em 1985 e a identificação em 1989^{27,28}.

Nos primeiros anos após a identificação do gene, havia expectativas irrealistas que a terapia genética poderia alterar o padrão de cuidados clínicos dentro de um curto período de tempo. Desde 1989 mais de 1.500 mutações diferentes do gene da FC têm sido descritas e, embora a terapia de reposição genética ainda não esteja disponível atualmente, tem havido benefícios práticos da identificação do gene da FC para os pacientes e suas famílias. A detecção do portador do gene, o diagnóstico preciso no exame pré-natal, o diagnóstico pré-implantação genética e a incorporação dos testes de DNA em muitos programas de triagem neonatal foram todos grandes avanços que se seguiram a identificação do gene da FC.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A FC é uma doença crônica que acomete 1 em cada 2500 nascidos vivos caucasianos. Em todo o mundo, a mutação delta F508 é responsável por cerca de dois terços (66%) de todos os cromossomos da FC. No entanto, há grande heterogeneidade das mutações no restante um terço de todos os alelos. Quase 1.000 alelos da CFTR foram identificados até o momento²⁹.

Embora essas mutações variem consideravelmente, em sua frequência e distribuição, na grande maioria dos centros sua disponibilidade é limitada pelos custos. Um grupo de alelos CFTR também existe em populações não-caucasianas. Há cerca de 10-20 mutações menos comuns que existem em mais de 0,1% em todo o mundo^{30,31}.

No Brasil, a incidência da doença e das suas mutações se comporta de maneira distinta devido à grande miscigenação da sua população. O número de portadores do gene da FC foi estimado em 1 em cada 20 no Rio Grande do Sul (RS), 1 em cada 56 em Santa Catarina (SC), 1 em cada 42 no Paraná (PR), 1 em cada 90 em São Paulo (SP) e 1 em cada 72 em Minas Gerais (MG). Entretanto, esses números tendem a ser mais precisos após a implementação da investigação do IRT no teste do pezinho^{32,33,34}.

No RS esta doença tem uma incidência calculada por um estudo piloto de rastreio genético de 1 para 1587 indivíduos. Enquanto que a incidência estimada em Florianópolis (SC) é de 1 em cada 12048, em Curitiba (PR) é de 1 em cada 6803, em São Paulo (SP) é de 1 em cada 32258 e em Belo Horizonte (MG) 1 em cada 20408³⁵.

Em um estudo realizado por Maróstica e colaboradores foi visto que a mutação delta F508 tem uma prevalência de 60% nas crianças com FC nascidas em Porto Alegre e estima-se a incidência de 10 casos por ano nessa cidade³⁶.

2.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

2.3.1 Triagem Neonatal para Fibrose Cística

A TNN (Triagem Neonatal) é uma metodologia de rastreamento específico na população de zero a 30 dias de vida. Ela se configura como uma ação preventiva, proporcionando um tratamento precoce específico e a diminuição ou eliminação das sequelas associadas à doença³⁷.

A FC é uma doença encontrada em todas as etnias e o Brasil, apresenta incidências altas como de 1 em 2.500 nascidos vivos, na região Sul. Assim, um bom teste de triagem pode identificar cerca de 90% a 95% dos casos de FC³⁸.

Em 2001, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal, permitindo o diagnóstico precoce para FC, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo SC o primeiro estado brasileiro a disponibilizar o serviço na rede pública. As diretrizes do Programa Nacional de Triagem Neonatal preconizam que os testes devem ser realizados até o trigésimo dia de vida, preferencialmente entre o segundo e o sétimo dia³⁷.

A triagem começa a partir de gotas de sangue coletadas do calcanhar do recém nascido, o “Teste do Pezinho”. Assim, para o diagnóstico de FC se analisa a dosagem de tripsinogênio imunorreativo (TIR)³⁷. O TIR é um indicador indireto da doença, pois este avalia a integridade da função pancreática. A sua concentração geralmente apresenta-se elevada de forma persistente em recém nascidos com FC, mesmo nos casos em que ainda haja suficiência pancreática. Isso ocorre porque a fibrose pancreática já está presente na vida intra-útero destes pacientes, promovendo um refluxo de enzimas pancreáticas para a circulação, aumentando os níveis de TIR^{38,41}.

A dosagem do TIR no neonato é realizada de acordo com o protocolo descrito no Kit Delfia® (Wallac-EG & G Co.)³⁹. Para o diagnóstico de Fibrose Cística é considerado ponto de corte o valor de TIR de 70ng/ml em sangue total, em até trinta dias de vida. Se a primeira dosagem apresentar um resultado acima do ponto de corte (TIR > 70 ng/ml), coleta-se uma nova amostra de sangue em papel filtro após duas semanas (do décimo quinto dia até no máximo o trigésimo dia)^{37,38,41}.

Os resultados falsos-positivos e falsos-negativos relacionados à dosagem do TIR estão relacionados principalmente a condições clínicas no período neonatal, como insuficiência respiratória, hipoglicemia e doenças genéticas³⁸.

Considerando-se que a segunda amostra de sangue também demonstrou positividade para o diagnóstico de FC, o paciente deve ser encaminhado para a

realização do Teste de Eletrólitos no Suor e/ou análise de DNA, para a confirmação diagnóstica³⁷.

No caso de o TIR apresentar-se com níveis normais e a criança apresentar sintomas sugestivos da doença, como baixo ganho pondero-estatural ou desnutrição, desidratação hiponatrêmica, esteatorréia, tosse crônica, pneumonia e/ou bronquite recorrente, suor salgado, polipose nasal, íleo meconial e irmãos com fibrose cística, deve ser encaminhada para a realização do teste do suor^{37,38,41}.

Outra escolha após ter encontrado um teste para o TIR positivo, é a realização da análise do DNA. Nessa situação, deve-se decidir se a análise deve avaliar apenas a mutação mais comum da CFTR, denominada Delta F508, ou múltiplas mutações, incluindo as que estão associadas a doenças mais severas e/ou mais frequentes. Essa escolha está relacionada ao espectro da doença ao qual o programa quer identificar. Ao optar por diagnosticar todos os casos, incluindo os mais leves, pode-se obter um grande número de pacientes que não vão apresentar sintomas de FC ou apenas sintomas leves em uma fase tardia³⁸. Entretanto o custo dessa estratégia está fora do orçamento de muitos países, incluindo o Brasil.

Essas escolhas levam a realização da TNN da população em geral um tanto controversa, pois envolve aspectos sociais, culturais, éticos, emocionais e políticas de saúde. Os resultados falsos-positivos podem levar a ansiedade dos pais confundindo-os a respeito dos riscos dos filhos em desenvolver a doença^{40,41}.

O diagnóstico de pacientes com mutações relacionadas à doença com sintomas muito leves pode levar a uma falsa percepção da doença, gerando transtornos desnecessários para a família⁴¹.

Favoravelmente a TNN, encontram-se a melhoria do estado nutricional e a correção precoce do déficit de vitaminas. O monitoramento das colonizações bacterianas adquiridas por esse paciente possibilita a sua erradicação precoce. O diagnóstico precoce também em pacientes assintomáticos está associado com melhor função pulmonar quando comparado aos não diagnosticados^{42,43}.

Observou-se que, em um estudo conduzido na França, pacientes com diagnóstico baseado na suspeita clínica tinham 28% de cultura para *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) no primeiro ano após o diagnóstico contra apenas 12% nos pacientes que foram diagnosticados através da TNN⁴⁴.

Assim, a TNN permite que os pacientes diagnosticados com FC sejam encaminhados para centros de referência. Dessa forma, podem-se evitar condutas

inadequadas e complicações da doença, prevenindo algumas mortes precoces e diminuindo o estresse psicológico do diagnóstico tardio⁴⁵.

2.3.2 Genética

A FC possui um padrão de herança autossômico recessivo, na qual ambos os pais são portadores do gene e a cada gestação existem 25% de chance da criança nascer com a doença, 50% de ser saudável, mas portadora de 1 gene da FC e 25% de chance de ser saudável e não portadora do gene. Não há diferença de gênero⁴⁶. Essa doença é considerada a doença hereditária letal, mais frequente na infância em populações caucasóides, ocorrendo em incidência aproximada de 1 para cada 2500 nascimentos²⁹.

Em 1989, foi isolado e mapeado o gene da FC, no meio do braço longo do cromossomo 7, região 31, por meio da clonagem posicional, ou seja, através do mapeamento genético. O locus específico do gene da FC tem 250 quilobases de DNA genômico, com 27 exons, e codifica um RNAm de 6,5 quilobases. Esse RNAm é transcrito em uma proteína transmembrana com 1.480 aminoácidos, denominada CFTR, funcionando como um canal de íon cloro regulado pela adenosina monofosfatase cíclica (AMP_C), presente na superfície apical das células epiteliais³¹. Sua função principal é regular o transporte iônico no epitélio dos órgãos, dentre eles, vias aéreas, intestinos, glândulas sudoríparas e pancreática⁴⁷.

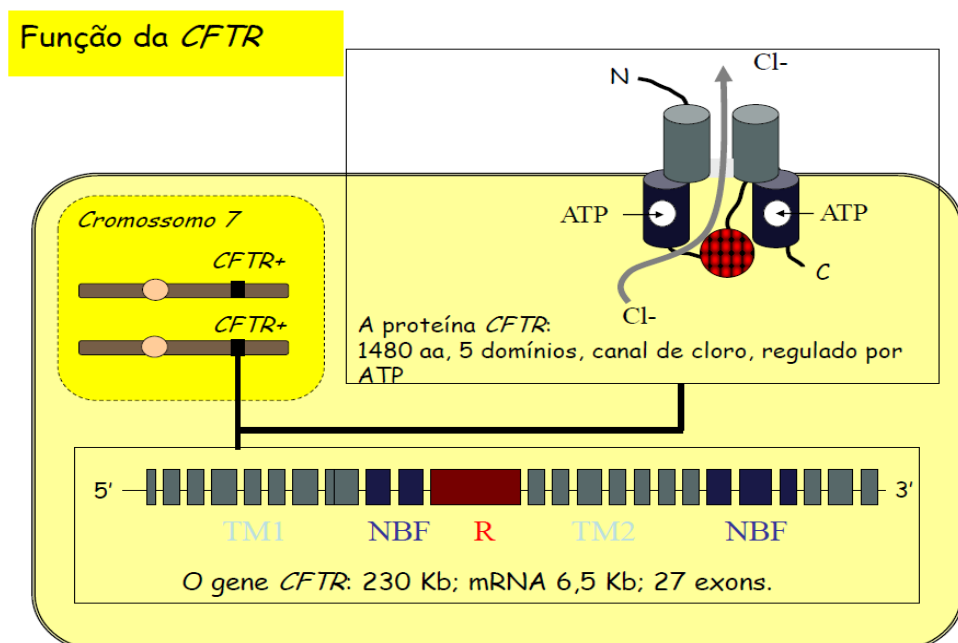


Figura 2: Representação do gene da FC. Imagem de Rousseau P. La Mucoviscidose et le gène cftr.

Maître de conférence

Mutações no gene da FC, que codifica a CFTR, levam a alterações na seletividade do íon cloro. Atualmente se conhece 1500 mutações desse gene, divididas em seis classes:

Classe I – causam defeitos na síntese da proteína CFTR, resultando em ausência de sua produção.

Classe II – causam bloqueio no processamento da proteína CFTR.

Classe III – causam bloqueio na ativação e regulação da proteína CFTR pelo AMPc, apesar da produção e do transporte adequado da CFTR.

Classe IV – causam prejuízo na função da proteína CFTR, com redução do transporte de cloro.

Classe V - causam redução nos níveis da proteína CFTR funcional, que é transportado para a membrana celular.

Classe VI – causam defeito na estabilidade da proteína CFTR.

As classes de mutações I, II e III estão associadas a alterações severas, já as classes IV, V e VI possuem o gene CFTR suficientemente funcional e resultam em fenótipos leves. As mutações de classes I a III são as mais comuns e associadas à insuficiência pancreática, enquanto pacientes com as classes IV a VI não costumam ter insuficiência pancreática e os valores do cloro no suor podem estar em valores limítrofes ou até normais¹⁶.

A mutação mais freqüente, pertence à classe II e é a deleção de três pares de base, adenosina-timina-timina (ATT), no gene CFTR, exon 10, que se constitui em uma deleção do códon para o aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína resultante, deleção Phe508 ou $\Delta F508$ ⁴⁸.

No intuito de entender a evolução da doença em cada região, se estuda a distribuição das mutações CFTR, visto que o gene CFTR é altamente suscetível a mutações devido ao seu tamanho. A metade das mutações detectadas são do tipo substituições, 20% ocorrem devido a erros de edição e as demais são mutações sem sentido (na qual a tradução do RNAm termina quando chega a um códon finalizador, gerando um dos códons de parada prematuramente) alteração no códon de leitura (pequena deleções e inserções) ou por mutações no promotor do gene³⁰.

No Brasil, há um considerável nível de miscigenação e, portanto, a mutação $\Delta F508$ é muito menos comum que na Europa (na qual atinge valores entre 70 e 90%). Em 1993, Raskin e colaboradores estudaram a frequência da mutação $\Delta F508$ em cinco estados do sul e sudeste brasileiros, verificando a presença em 47% dos alelos

examinados, com distribuição de 49% no RS, 27% em SC, 44% do PR, 52% em SP e 53% em MG⁴⁹. As mutações mais comumente estudadas em nosso país são a G542X, G551D, R553X e N1303K, representando apenas 9% do número total de alelos FC brasileiros³².

Frequência de detecção das mutações nos estados do Brasil

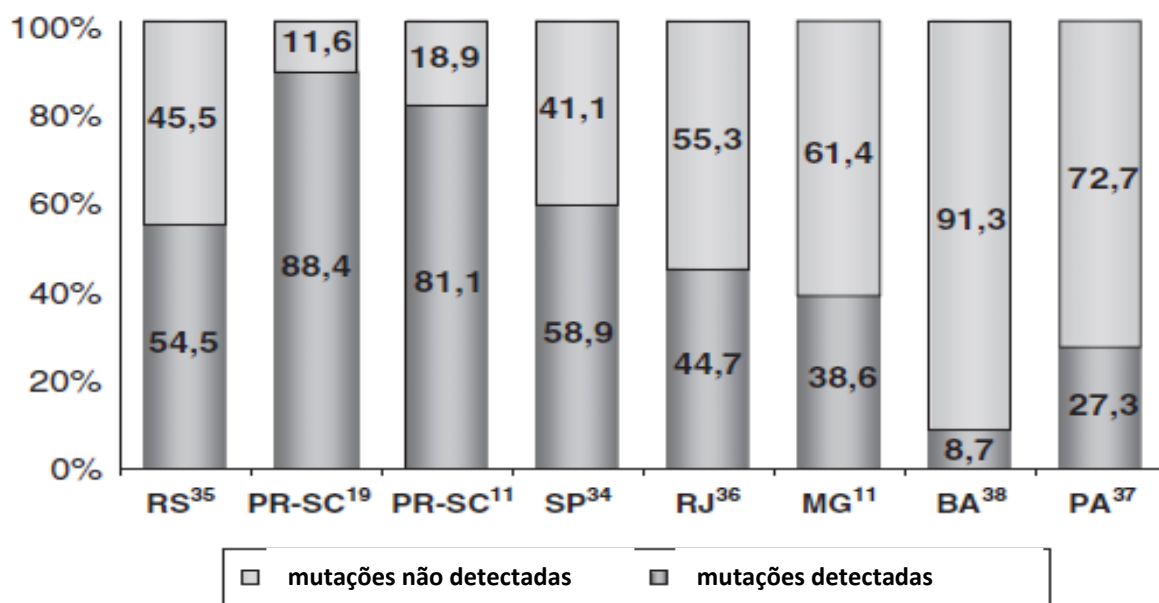


Figura 3: Frequência de detecção das mutações nos estados do Brasil: RS – Rio Grande do Sul, PR – Paraná, SC – Santa Catarina, SP – São Paulo, RJ – Rio de Janeiro, MG – Minas Gerais, BA – Bahia, PA – Pará. Imagem extraída de Faucz, FR. *et al.* CFTR allelic heterogeneity in Brazil: historical and geographical perspectives and implications for screening and counseling for cystic fibrosis in this country. *Journal of Human Genetics*, v.55, p.71–76, 2010.

As anormalidades moleculares possuem efeitos variáveis na proteína CFTR e em suas funções, resultando em diferentes fenótipos. Portanto, os indivíduos com $\Delta F508$ geralmente apresentam a forma clássica da doença, ou seja, insuficiência pancreática, obstrução crônica de vias aéreas e eletrólitos no suor alterados⁴⁸. Mutações associadas com função pancreática normal são consideradas moderadas, enquanto que as associadas com função pancreática alterada são mutações severas.

2.3.3 Teste do Suor

Em 1953, di Sant`Agnese descreveu a composição anormal de sódio e cloro no suor de pacientes com FC². Desde então até os dias atuais, o teste do suor continua sendo o teste específico mais confiável para o diagnóstico da doença. Tal afirmação embasa-se no fato de possuir elevada sensibilidade e especificidade (>95), baixo custo e ser um teste não invasivo⁵⁰.

Na maioria dos pacientes fibrocísticos com quadro típico e mutações identificadas para FC, o teste do suor é diagnóstico. Em pacientes classificados como atípicos, nos quais a mutação ainda não foi identificada, o teste do suor pode ter valores intermediários. Portanto, o diagnóstico pode ser incerto em pacientes com quadro clínico sugestivo, e teste do suor intermediário e nenhuma mutação identificada⁵¹.

Difícilmente este teste é normal em pacientes com um genótipo de FC. Assim pacientes com FC teriam proporcionalmente altos valores para ambos eletrólitos, sódio e cloro, com uma diferença de aproximadamente 15mmol/l. Porém a concentração de sódio no suor é usualmente menor que a de cloro nestes pacientes e inversamente nos indivíduos sem esta doença⁵¹.

Assim, as indicações para a realização do exame incluem o fenótipo sugestivo de FC, história familiar de FC, teste de triagem neonatal positivo e/ou suspeita de fenótipo atípico⁵. Entretanto, em recém nascidos o teste deve ser realizado somente após a segunda semana de vida, e este deve pesar mais que 3 Kg, ter hidratação normal e não ter doença sistêmica significativa⁵⁰.

As contra-indicações para o exame são desidratação, doença sistêmica ativa, eczema afetando o local de estimulação do suor (superfície flexora do antebraço), pacientes edematosos e em uso de corticoide sistêmico⁵⁰.

O método de coleta de suor aprovado pela Fundação Americana de Fibrose Cística (Cystic Fibrosis Foundation) é o desenvolvido por Gibson-Cooke, denominado, teste quantitativo de iontoforese por pilocarpina, e a coleta do suor feita pelo sistema Macroduct®⁵².

A precisão do teste do suor pode ser comprometida por métodos que não quantificam (peso/volume) o suor coletado, podendo gerar resultados falso-negativos. Assim a taxa média de sudorese deve exceder 1g/m²/minuto, pois em baixos volumes de suor a concentração de eletrólitos diminui. Portanto, a amostra de suor mínima aceitável é de 75 mg, coletados em 30 minutos⁵³.

Interpretação dos Eletrólitos no Suor

1. A concentração de cloro no suor acima de 60 mmol/l confirma o diagnóstico de FC;
2. Concentrações de cloro entre 40 – 60 mmol/l são sugestivas, mas não diagnósticas, nestes casos, recomenda-se repetir o teste;
3. Valores de cloro menores de 40 mmol/l demonstram uma baixa probabilidade de FC;
4. O sódio não deve ser interpretado sem um resultado de cloro;
5. Existem dados sugerindo que em lactentes menores de três meses de vida, a concentração de suor maior de 40 mmol/l é altamente sugestiva para o diagnóstico de FC^{54,55,56}.

Outro método utilizado para a análise do suor é por meio da medida da condutividade. Essa medida foi descrita há mais de 50 anos por Lich and Shwachman⁵⁷.

Esse teste qualitativo mede a capacidade do suor conduzir corrente elétrica, o que depende da concentração de eletrólitos, e como os eletrólitos predominantes no suor são cloro e sódio; esse método transforma a corrente medida em equivalentes de cloreto de sódio⁵⁷. As vantagens desse sistema são a eliminação da pesagem e do risco de evaporação da amostra, além disso, pode ser analisado através de técnicas bioquímicas habituais ou ser imediatamente colocado no analisador da condutividade (“Wescor Sweat-Chek Conductivity Analyser”). Então, rapidamente serão obtidos os valores de NaCl no suor expressos em milimoles por litro (mmol/L)⁵⁷.

Usando o método de condutividade um valor abaixo de 60 mmol/L é improvável estar associado com FC, valores entre 60 - 80 mmol/L são considerados limítrofes e valores acima de 90 mmol/L são sugestivos de um diagnóstico de FC⁵⁸. De acordo com a Cystic Fibrosis Foundation, recomenda-se que ao encontrar um valor acima de 50 mmol/L solicite que o paciente realize o teste quantitativo^{54,55,56}.

Desde o fim da década de 50 vários estudos foram realizados para comparar os métodos de análise do suor, sendo observada uma boa concordância entre o teste clássico de Gibson-Cooke e o teste da condutividade, tanto para firmar como para afastar o diagnóstico de FC^{59,60}.

2.3.4 Diferença de Potencial Nasal

O teste da medida de diferença de potencial nasal (DPN) avalia o perfil eletrofisiológico da via aérea determinado pelo fluxo dos íons Na e Cl através dos canais CFTR e CFTR-relacionados. Mede-se a DPN basal e a resposta às soluções eletrolíticas utilizadas na mucosa nasal. O DPN tem sido utilizado para diagnóstico de casos atípicos de fibrose cística (FC) onde a medida é cerca de duas vezes maior e os eletrólitos no suor são duvidosos⁶¹.

2.3.5 Métodos de Imagem

Para auxiliar no acompanhamento das alterações pulmonares e abdominais utiliza-se a radiografia, a ultra-sonografia, a tomografia computadorizada e em alguns casos a ressonância magnética.

O principal método para a avaliação anual das alterações pulmonares é a radiografia do tórax, tanto na forma digital como convencional, realizada nas incidências ântero-posterior e perfil. Com o objetivo de analisar de forma sistemática e possibilitar comparações das alterações pulmonares, foram descritos muitos métodos quantitativos, que constituem os escores. Dentre os escores que analisam radiografia de tórax os mais conhecidos são o Método de Chrispin e Norman, mais utilizado no Reino Unido e o Método de Brasfield, mais utilizado nos Estados Unidos^{62,63}.

A radiografia de tórax é considerada um método rápido e de baixo custo, que utiliza pequena quantidade de radiação e não necessita sedação. Por estes motivos podem ser repetidas tantas vezes quantas forem necessárias. Contudo, permite somente uma representação bidimensional de uma estrutura que é tridimensional, é dependente do seu observador e ainda é insensível para alterações precoces do pulmão de pacientes com FC, e por isso levanta questionamentos quanto a sua utilização na mensuração da evolução da doença⁶⁴.

Em 1986, houve o primeiro relato do uso da tomografia computadorizada (TC) no monitoramento de pacientes com FC⁶⁵. Atualmente alguns centros realizam a TC a cada dois anos no acompanhamento ambulatorial desses pacientes⁶⁴. Isso ocorre porque este método evidencia alterações pulmonares de forma mais precoce e mais detalhada que a radiografia de tórax, fornecendo informações que podem potencializar e/ou alterar o tratamento de pacientes principalmente naqueles com doença leve a moderada^{66,67}. Entretanto a decisão sobre a frequência da realização da TC tem sido debatida pela irradiação inerente a esse exame e pela necessidade de sedação em crianças abaixo de cinco anos de idade⁶⁸.

Os principais achados pulmonares da FC pela TC são espessamento peribrônquico, arrolhamento brônquico, aprisionamento de ar, áreas de atelectasia e consolidação alveolar e bronquiectasias⁶⁵.

Assim, em 2001, Bhalla e colaboradores publicaram o primeiro escore de tomografia de alta resolução, analisando a severidade dos achados relacionados à Fibrose Cística⁶⁹. Após este estudo outros escores também foram descritos na literatura.

Os principais órgãos abdominais envolvidos na FC são o fígado, pâncreas, trato gastrointestinal e vesícula biliar, sendo o principal método diagnóstico de imagem para o estudo dessas alterações, a ultra-sonografia. Isto porque esse é um método de baixo custo, de fácil acesso, que não necessita de sedação e anestesia e que não utiliza radiação ionizante⁷⁰.

O fígado é acometido em 1,4 - 7% dos pacientes com FC e os pacientes mais suscetíveis ao acometimento hepático são os com pior estado clínico e nutricional⁷¹. Anormalidades da textura e da função hepática são comum nas crianças com FC, porém mais prevalentes com o passar da idade. Assim, através do diagnóstico precoce pode-se iniciar a terapêutica medicamentosa, tal como o ácido ursodeoxicólico⁷¹.

As principais alterações ultra-sonográficas do fígado são: aumento (esteatose) ou redução (edema) difusa da ecogenicidade do parênquima, heterogeneidade do parênquima, nodularidade intra-parenquimatosa ou junto aos bordos hepáticos (cirrose biliar), sinais de hipertensão portal caracterizados por aumento do calibre da veia porta e veia esplênica, esplenomegalia, desenvolvimento de circulação colateral e ascite⁷².

As manifestações gastrointestinais ocorrem de 85 a 90% dos pacientes fibrocísticos, entre elas, esteatorréia, íleo meconial, constipação intestinal, invaginação intestinal, colonopatia fibrosante, mucocele do apêndice e apendicite. Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam íleo meconial, pois esta é a manifestação mais precoce da FC, caracterizada por obstrução intestinal baixa, ausência de eliminação do mecônio nas primeiras horas de vida, distensão abdominal e vômitos biliosos. A presença de íleo meconial é diagnóstico de FC⁷³.

O pâncreas é um dos órgãos mais envolvidos na FC, podendo ser avaliado através da ultra-sonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Dentre os principais achados estão infiltração gordurosa do pâncreas, atrofia do pâncreas, cistos pancreáticos e raramente a pancreatite aguda⁷⁴.

As alterações na vesícula biliar ocorrem em 3,6% dos casos de FC, tendo como principais achados a atrofia da vesícula, litíase e síndrome do arrolamento biliar (icterícia no período neonatal, secundária a bile espessa que obstrui os ductos biliares)⁷⁵.

2.3.6 Testes de Insuficiência Pancreática

SECRETINA PANCREOSIMINA:

É o teste padrão ouro para quantificar a função pancreática exócrina, porém é pouco utilizado na prática clínica por ser invasivo e de alto custo. Consiste na determinação de pH e das concentrações de bicarbonato e enzimas pancreáticas no suco duodenal, colhido por tubagem duodenal, após estimulação com secretina⁷¹.

ELASTASE FECAL

Atualmente, a dosagem de elastase (enzima do pâncreas, não degradada na luz intestinal) fecal apresenta-se com um excelente método para avaliar a função pancreática⁷⁶.

Valores de Referência^{71,76}

- Normal > 200 mcg/g fezes
- Insuficiência Pancreática Média/Moderada: 100-200 mcg/g fezes
- Insuficiência Pancreática Severa: < 100 mcg/g fezes

Pacientes com FC geralmente apresentam valores < 15 mcg/g de fezes.

Níveis normais de elastase fecal são esperados por três dias em bebês nascidos a termo e por duas semanas de idade naqueles nascidos com menos de 28 semanas de gestação, por isso os testes não deve ser realizada antes deste período⁷⁶.

GORDURA FECAL DE 24H EM FEZES DE 72H (MÉTODO VAN DE KAMER)

É o exame padrão ouro para a avaliação da má-absorção, no qual o paciente é submetido a uma dieta com conteúdo de gordura conhecido e após coleta-se as fezes⁷⁶.

Interpretação da Gordura Fecal por Van de Kamer (Limite Superior):

- Lactente menor de seis meses em uso de leite materno: 0,93 g de gordura por dia
- Lactente menor de seis meses em dieta artificial: 2,25 g de gordura por dia
- Criança de idade superior a seis meses: 2,28 g de gordura por dia

Coeficiente de absorção de gordura: Registra-se a ingestão alimentar dois dias antes e durante o período de coleta de fezes (Van de Kamer). O coeficiente é a relação entre a ingestão e a excreção.

ESTEATÓCRITO

Como todos os testes qualitativos têm pouca acurácia e o teste de Van de Kamer apresenta dificuldades técnicas particularmente nas crianças, foi desenvolvido, por Phuapradit e colaboradores em 1981, o esteatócrito. Este é um método semiquantitativo de avaliação da gordura fecal baseado em microcentrifugação de fácil realização, de baixo custo e não invasivo^{75,77}.

Interpretação do Esteatócrito (Limite Superior)^{75,77}:

- < um mês: 4,04%
- De um a três meses incompletos: 1,38%
- Três meses completos a 72 meses incompletos: 0,29%

2.4 APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

2.4.1 Sistema Respiratório

A deficiência na CFTR, nas células epiteliais e glândulas submucosas das vias aéreas, leva ao comprometimento crônico do trato respiratório, caracterizado por obstrução das vias aéreas e infecções nos pulmões de início precoce no indivíduo. Esse comprometimento é o principal responsável pela maior morbidade dos pacientes com fibrose cística⁷⁷.

Quando a proteína CFTR atua como canal de cloro ela regula o fluxo de água e eletrólitos através da membrana celular. Entretanto, alguns estudos demonstram que a CFTR pode atuar inibindo a atividade do canal de sódio. Assim, o defeito na CFTR, reduzindo a secreção de cloro, associado ao incremento na atividade do canal de sódio, leva à absorção de água pelas células epiteliais resultando na redução e aumento da viscosidade do líquido de revestimento da superfície epitelial. Portanto tem-se um prejuízo na depuração mucociliar desses pacientes⁷⁷.

O acúmulo de partículas inaladas provoca a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelo epitélio e/ou macrófagos da superfície da via aérea, resultando em infiltração neutrofílica local. A elastase dos neutrófilos provoca metaplasia das células calciformes e hipersecreção de muco. Além disso, os neutrófilos liberam oxidantes que lesam as vias aéreas. Entretanto o processo inflamatório excessivo visto nos fibrocísticos pode estar relacionado à ativação aberrante na sinalização inflamatória das células epiteliais^{3,77}.

Portanto a secreção brônquica espessa e aderida às paredes das vias aéreas, a inflamação e a baixa oxigenação culminam em um ambiente facilitador para infecções bacterianas crônicas⁷⁷.

Existem também algumas hipóteses para explicar o fato de que o defeito, a deficiência ou a ausência no canal de cloro (CFTR) causa o aparecimento da doença pulmonar na FC, dentre elas⁷⁸:

- Hipótese composicional do líquido de superfície das vias aéreas;
- Hipótese do “baixo volume” do líquido de superfície das vias aéreas;
- Alterações no clearance mucociliar;
- Receptor específico à PSA
- CFTR como receptor da PSA
- Diminuição do óxido nítrico do epitélio das vias aéreas.

2.4.2 Sistema Digestivo

No trato gastrointestinal a proteína CFTR está localizada na membrana apical dos enterócitos, das células dos ductos pancreáticos e biliares. Assim o comprometimento da secreção de cloro, bicarbonato e fluídos, pelos defeitos na CFTR, altera o todo o processo digestivo, com conseqüente má absorção de nutrientes, desnutrição e outros sintomas como dor e distensão abdominal, constipação, diarreia, anemia, edema, entre outros⁷⁷.

Sabe-se que as manifestações clínicas da fibrose cística dependem da classe de mutação da CFTR, dessa forma as classes 1, 2 e 3 estão associadas a um comprometimento mais grave, tanto pulmonares como digestivos^{79,80}. Entretanto, outros fatores também contribuem para a má absorção nos paciente com FC, como o comprometimento dos sais biliares, alteração na motilidade intestinal e do transporte de íons na mucosa intestinal e diminuição da área da superfície absorptiva em decorrência de cirurgias prévias⁸¹.

Comprometimento Pancreático

Na FC a ineficiência da CFTR leva à diminuição da concentração de bicarbonato na secreção pancreática e assim diminuição da água, com redução da fluidez e volume da secreção. Além disso, ocorre uma alteração no perfil lipídico dos ácidos graxos de cadeia longa, com diminuição do ácido docosahexaenóico e ácido linoléico, e aumento do ácido aracdônico⁷⁷.

Assim a impactação do fluido espesso nos ductos pancreáticos leva à lesão tecidual pela ativação das enzimas dentro dos ductos. O aumento relativo do ácido aracdônico, que é um mediador inflamatório e estimulante da produção de muco, altera a fluidez da membrana celular⁷⁷.

Estima-se que 85% a 95% dos pacientes com FC possuem comprometimento pancreático. Porém, cerca de 40% dos pacientes nascem com função pancreática preservada, sendo que mais da metade destes pacientes desenvolvem lesão pancreática importante nos primeiros meses de vida e aproximadamente 90% apresentarão insuficiência pancreática nos primeiros meses de vida. Essa insuficiência nos primeiros meses de vida está relacionada à alteração da CFTR de classes 1 e 2, o que provoca uma evolução mais grave da doença^{77,79}.

Devido à redução nas concentrações de lípases e proteases ocorre uma digestão inadequada de gorduras e proteínas, provocando má absorção e importante perda fecal destes nutrientes, causando diarréia, distensão abdominal e desnutrição. A má absorção de gorduras também ocorre pela diminuição da secreção de bicarbonato que acidifica o pH do duodeno, inibindo a ativação das enzimas pancreáticas^{80,81,82}.

Em 10% dos pacientes com fibrose cística ocorre prolapso retal, no primeiro ano de vida. E em uma etapa mais tardia da doença pode ocorrer diabetes, sendo rara em crianças e com aumento da prevalência na idade adulta. Já a pancreatite, por sua vez, ocorre em maioria nos pacientes com suficiência pancreática, com prevalência de 10%, entretanto nos pacientes com insuficiência pancreática em 0,5%^{81,82}.

Os principais sinais de insuficiência pancreática são a esteatorréia e a desnutrição⁸³. Para o diagnóstico de esteatorréia se preconiza o exame do balanço da gordura fecal, sendo positivo para má absorção quando a gordura fecal é maior que 7% da gordura ingerida^{81,82}.

Íleo Meconial

Íleo meconial é a impactação de mecônio dentro da luz do íleo terminal em decorrência da secreção espessa e alteração da motilidade intestinal, assim ocorre a não excreção do mecônio nas primeiras 48 horas de vida. Sua ocorrência é cerca de 20% nos pacientes com FC, sendo considerada a manifestação mais precoce da doença^{77,84}.

Esse processo pode ocorrer durante a gestação, podendo resultar em perfuração das alças intestinais e peritonite, vista ao nascimento pela observação de calcificações intraperitoneais no exame radiológico. Assim, o íleo meconial pode ser detectado a partir do segundo trimestre de gestação, observando um intestino dilatado e hiperecogênico na ultrassonografia^{77,84}.

Nos casos de perfuração intestinal, insucesso no enema contrastado e atresia intestinal é recomendado procedimento cirúrgico⁸⁴.

2.4.3 Sistema Osteoarticular

A infância e a adolescência são as fases da construção da massa óssea, porém em pacientes fibrocísticos percebe-se uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO), desde a fase pós-puberal, acentuando-se na fase adulta⁸⁵.

Alguns fatores no soro e trato respiratório de fibrocísticos podem estimular a ação dos osteoclastos, incluindo TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), PTH (paratormônio), fator de crescimento endotelial vascular, IL(interleucina)-1, 6 e 11. Assim, nas exacerbações de infecção pulmonar, esses pacientes apresentam um aumento nas concentrações séricas de TNF- α , IL-6, IL-1 e marcadores de reabsorção óssea, e uma diminuição na função dos osteoblastos e nos níveis de osteocalcina⁸⁵.

Além dos hormônios sistêmicos, citocinas e fatores de crescimento, existem outros fatores que podem influenciar a remodelação óssea nos pacientes com FC. Dentre eles: puberdade atrasada, hipogonadismo, inatividade física, inflamação crônica, uso de corticoide, má nutrição, má absorção e baixa ingestão de vitaminas e cálcio⁸⁶.

Para tentar minimizar o efeito desses fatores no desenvolvimento músculo esquelético, recomenda-se a atividade física moderada com exercícios regulares de suporte de carga, aliada ao tratamento do quadro pulmonar com antibióticos, fisioterapia e suplementação nutricional⁸⁷.

2.4.4 Sistema Hepatobiliar

Devido às mutações na CFTR ocorrem alterações nas secreções biliares e lesão epitelial. No fígado e nas vias biliares, a CFTR se encontra na célula epitelial dos ductos biliares intra e extra-hepáticos e da vesícula biliar, todavia não sendo expressa nos hepatócitos e em outras células hepáticas⁸⁸.

As complicações hepatobiliares estão sendo mais identificadas devido à maior expectativa de vida dos pacientes. Isto porque, normalmente, a doença hepática inicia na primeira década de vida, na qual 5% são sintomáticos e 2% morrem pela doença. A idade média do diagnóstico em um estudo feito por Colombo e colaboradores foi de sete anos e meio, observando um declínio a partir dos 10 anos de idade. A prevalência das complicações hepatobiliares varia de 2 a 37%, porém apresentam um risco aumentado em pacientes com história de íleo meconial, sexo masculino, insuficiência pancreática e presença de mutações graves da CFTR^{71,77,88}.

Dentre as complicações graves da doença estão a cirrose, ascite, hipertensão portal, esplenomegalia, varizes de esôfago e sangramentos, com maior frequência na adolescência e vida adulta^{77,88}.

No acometimento da vias biliares encontra-se a microvesícula não sendo possível visualizá-la no exame ultrassonográfico. Acredita-se que a vesícula se atrofia como resultado da obstrução do ducto cístico por bile espessa^{88,89}.

O objetivo do tratamento nos pacientes fibrocísticos com hepatopatia é retardar a progressão da doença, na ordem colestase, fibrose e cirrose, e tratar as complicações da hipertensão portal e da cirrose. É indicado um aporte calórico em torno de 120% a 150% do recomendado para a idade e sexo e pacientes com colestase devem ter, na dieta, adição de suplementos contendo triglicerídeos de cadeia média^{88,89}.

O medicamento utilizado atualmente, na tentativa de retardar a progressão da doença hepática é o ácido ursodesoxicólico. Ele é um ácido hidrofílico, encontrado em baixas concentrações na bile humana, com absorção facilitada no intestino delgado. Sua função é proteger os colangiócitos da citotoxicidade dos ácidos biliares hidrofóbicos, estimular a secreção hepatobiliar para facilitar a depuração dos ácidos tóxicos e proteger o hepatócitos contra a apoptose induzida por retenção biliar^{77,90}.

2.4.5 Sistema Reprodutor

Uma das características fenotípicas mais marcantes na FC é a azoospermia obstrutiva, que ocorre em 96 a 98% dos fibrocísticos, devido ao bloqueio dos ductos deferentes por muco espesso ou por ausência desses ductos. Já nas mulheres a esterilidade ocorre devido ao muco cervical e vaginal que é muito espesso e elástico, dificultando a passagem do espermatozoide, porém com menor frequência quando comparada aos homens^{77,91}.

Na maioria das vezes a azoospermia é secundária à síndrome de ausência congênita bilateral dos vasos deferentes (ACBVD) ou quando esses são rudimentares. Por esse motivo, quando as manifestações da FC são atípicas é necessário que se faça uma avaliação cuidadosa da parte genital^{77,91}.

Indivíduos que se apresentam com ACBVD normalmente não apresentam manifestações respiratórias, nem insuficiência pancreática e podem, inclusive, ter concentrações de cloro no suor normais, intermediários ou elevados⁷⁷.

2.5 MICROBIOLOGIA

2.5.1 Infecção por *Staphylococcus aureus* (SA)

SA é um dos patógenos mais prevalentes na Fibrose Cística, normalmente sendo o primeiro agente colonizador das vias aéreas. Nos adultos aparece com uma frequência média de 30%⁹².

A presença de SA no trato respiratório inferior pode representar um processo infeccioso, mas a sua associação com a atividade da doença é de difícil caracterização. Entretanto, as exacerbações associadas a esse patógeno são tratadas com antibióticoterapia de curta duração^{92,71}.

Os pacientes infectados por SA podem ser portadores ou estar cronicamente infectados por ele. Atualmente, tem-se observado um aumento da prevalência do fenótipo resistente à oxacilina/meticilina, que é adquirido no ambiente hospitalar por meio de pacientes não fibrocísticos portadores desse fenótipo^{71,77,92}.

2.5.2 Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (PSA)

A PSA é o patógeno mais frequente e importante na FC, geralmente sendo colonizado na infância e permanecendo até a vida adulta. Cerca de 80% dos adultos são cronicamente infectados e a principal via de aquisição desta bactéria é ambiental.

A transmissão entre pacientes também pode ocorrer, porém é mais rara, necessitando um contato estreito e prolongado entre eles^{71,77,93}.

Inicialmente, a colonização do trato respiratório apresenta o fenótipo característico da espécie, o não mucóide (NM). Durante o curso da doença, essa bactéria pode produzir um polímero polissacarídeo denominado alginato, o qual confere à colônia um aspecto mucóide (MUC), que no trato respiratório dos fibrocísticos indica o início da fase crônica do processo infeccioso^{77,94}.

A principal função do alginato é a formação de microcolônias em biofilme, as quais protegem as células mais internas da PSA da ação do sistema imune. Os leucócitos polimorfonucleares dão origem a radicais de oxigênio e estimulam a conversão da *PSA* NM para a forma MUC, passo essencial para a maturação do biofilme. Essa estratégia de sobrevivência da bactéria dificulta sua eliminação além de torná-la menos suscetível à ação dos antibióticos usuais⁹⁵.

Assim a erradicação da *PSA* MUC é praticamente impossível e a antibioticoterapia tem como finalidade diminuir a carga bacteriana para melhora clínica. Portanto, a antibioticoterapia combinada é usada no tratamento das exacerbações pulmonares e para retardar o desenvolvimento da resistência (o que pode falhar – devido ao biofilme e à presença de populações hipermutáveis)^{71,77,96}.

A utilização de antibioticoterapia inalatória, como tobramicina e colimicina, é uma prática alternativa para o tratamento das infecções pulmonares. Assim essas medicações promovem a redução da quantidade de *PSA*, diminuição do número de exacerbações pulmonares e conseqüente melhora da função pulmonar⁹⁷.

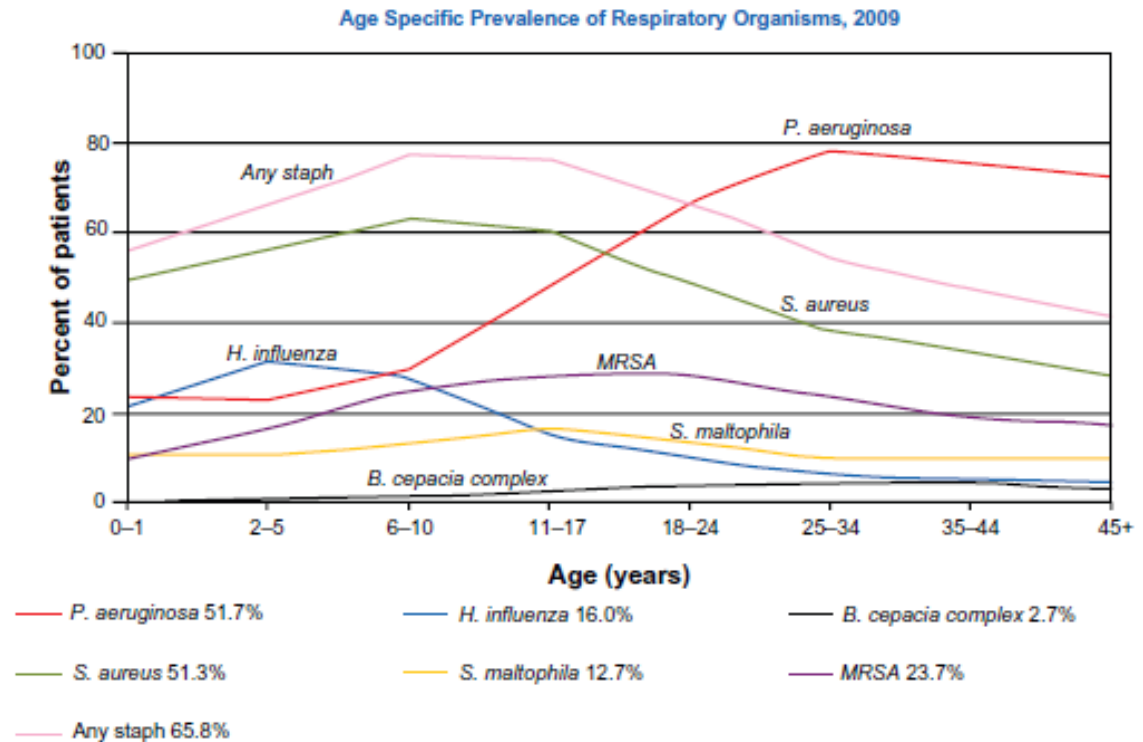


Figure 2 Prevalence of endobronchial infection. Reproduced with permission by Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2009 Annual Data Report, Bethesda, MD. © 2011 Cystic Fibrosis Foundation. Abbreviation: MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*.

Figura 4: Prevalência de bactérias por idade.

2.5.3 Infecção pelo Complexo *Burkholderia cepacia* (CBc)

A espécie “*B. cepacia*” surgiu como um importante patógeno pulmonar em pacientes com FC, na década de 80. Atualmente o CBc possui nove espécies distintas. Todas estas espécies já foram isoladas em secreções de pacientes com FC, porém as espécies *B. cenocepacia* e *B. multivorans* são as mais prevalentes^{71,77,98,99}.

Após a primeira colonização pelo CBc o curso clínico da doença pode variar, porém a maioria dos pacientes apresenta um declínio gradual e contínuo da função pulmonar, resultando em morte devido à falência cardiorrespiratória^{71,77,98,99}.

Uma minoria de pacientes desenvolve a “Síndrome *cepacia*”, caracterizada por doença progressiva, invasiva, com rápido declínio da função pulmonar e sepse, com alta mortalidade. Alguns estudos demonstram que a espécie *B. cenocepacia* é a mais virulenta, associada com casos mais graves e com a síndrome *cepacia* e também possui uma maior característica de transmissibilidade^{98,99}.

As espécies do CBc apresentam ampla distribuição no ambiente, especialmente no solo e plantas. Assim, a colonização das vias respiratórias pelo CBc, em geral, envolve apenas uma espécie de forma transitória ou crônica e a co-colonização por mais de uma espécie é infreqüente^{98,99}.

As espécies de *B. cepacia* são altamente resistentes aos microbianos, portanto a erradicação das infecções por estas bactérias é difícil e às vezes impossível^{71,77}.

2.5.4 Infecções por outras bactérias

Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae é associado com a infância e foi relatado ser o patógeno mais comuns em crianças com FC na idade de um ano. É uma bactéria natural do trato respiratório superior e, portanto, há a necessidade de distinguir a infecção de contaminação quando *H. influenzae* é cultivada a partir de amostras respiratórias. O *H. Influenzae* é responsável por infecções pulmonares em pacientes com e sem FC¹⁰⁰.

Stenotrophomonas maltophilia e *Achromobacter xylosoxidans*

A variabilidade de infecção por *S. maltophilia* é relatada na faixa de zero a 25%, e isso pode ocorrer devido à subnotificação e / ou identificação errada. *S. maltophilia* está presente no ambiente (por exemplo, plantas, solo) e no ambiente hospitalar. Na FC, a prevalência de *S. Maltophilia* aumenta com a idade e está associada com o uso de antibióticos de amplo espectro^{92,101}.

S. maltophilia e *A. Xylosoxidans* causam infecções hospitalares em pacientes com e sem FC. Pacientes em ventilação mecânica, em unidades de terapia intensiva e pacientes imunocomprometidos são os mais propensos a ser afetados. A importância clínica da infecção por *S. maltophilia* e *A. Xylosoxidans* em FC não está clara, mas esses organismos estão associados com exacerbações pulmonares. Pacientes com FC com pior função pulmonar terão maior prejuízo ao contraírem uma infecção por essas bactérias^{102,103}.

A maioria dos pacientes é colonizada por *S. maltophilia* de um mesmo genotipo, com menor possibilidade de transmissão cruzada entre os pacientes¹⁰⁴. Portanto, como estas bactérias são resistentes a múltiplos medicamentos e sua patogenicidade na FC ainda não está bem compreendida, medidas de prevenção de infecção devem ser garantidas⁹².

Burkholderia gladioli

Dos microorganismos ainda não mencionados esse foi o primeiro a aparecer nas secreções dos pacientes com FC. Com base nos pontos de corte estabelecidos para PSA, os isolados de *B. gladioli* são mais suscetíveis aos antimicrobianos que às espécies do CBc¹⁰⁵.

Ralstonia spp.

O gênero *Ralstonia* consiste em 14 espécies reconhecidas, porém a ausência de métodos rápidos e confiáveis para a identificação destas espécies contribui para o desconhecimento da real ocorrência e do significado clínico destas espécies. Assim, a similaridade com outros bacilos gram negativos não fermentadores faz com que muitas vezes sejam classificados incorretamente como “*B. cepacia*”, quando utilizados os métodos tradicionais de identificação¹⁰⁴.

Pandoraea spp.

Esse gênero é clinicamente mais relevante para os pacientes de FC em relação aos outros BGN-NF, como *Ralstonia spp.* e *Burkholderia gladioli*, porque embora tenha baixa prevalência, está associada com septicemias e, ainda não existem critérios para o perfil de suscetibilidade aos microbianos¹⁰⁵.

Inquilinus spp.

Este gênero foi descrito em 2002, com apenas uma espécie, *Inquilinus limosus*. Por ser o mais recente microorganismo descrito ainda não se sabe seu habitat, prevalência, patogenicidade, susceptibilidade, significado clínico e possibilidade de transmissão cruzada¹⁰⁰.

Micobactérias não-tuberculosas (NTM)

A importância do isolamento de NTM no trato respiratório de secreções de pacientes com FC apresenta um difícil diagnóstico. Infecções em especial pelo *Mycobacterium abscessus* podem causar doença grave em FC e são um importante desafio terapêutico. Infecções com o *Mycobacterium avium* também são frequentemente vistas. Nem sempre é claro se a presença dessas micobactérias representa contaminação transitória das vias aéreas, colonização ou infecção e, portanto, a amostragem deve ser repetida se necessário¹⁰⁰.

2.5.5 Infecção por fungo

O *Aspergillus fumigatus* é um fungo que pode atuar como um alérgeno e induzir uma reação de hipersensibilidade conhecida como aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA). A ABPA compromete a evolução clínica pois prova obstrução brônquica, bronquiectasias e piora da função pulmonar^{106,107}.

Normalmente o seu quadro clínico superpõe-se ao da doença de base e aos agravos provocados por outros patógenos, o que dificulta o seu diagnóstico^{106,107}. Devido a isso, a *Cystic Fibrosis Foundation* sugere como triagem a dosagem de imunoglobulina E sérica total anualmente nos pacientes com idade superior a seis anos e sugere-se alguns critérios mínimos para o diagnóstico da ABPA¹⁰⁷:

- Piora clínica aguda ou subaguda não atribuída a outra etiologia (tosse, sibilância, intolerância ao exercício ou asma induzida pelo exercício, aumento da produção de escarro e declínio da função pulmonar)
- Concentração de IgE sérica acima de 500 UI/ml (1200 ng/ml).
- Reatividade cutânea imediata ao *Aspergillus*.
- Precipitinas para *A. fumigatus* ou alterações recentes na radiografia de tórax (infiltrados, rolha de muco) ou tomografia computadorizada de tórax (bronquiectasias) que não melhoram com antibióticos e fisioterapia.

2.6 TRATAMENTO

2.6.1 Tratamento Medicamentoso

Antibioticoterapia

Os antibióticos fazem parte da rotina dos pacientes com FC. Eles podem ser administrados de forma oral, intravenosa ou inalatória, o que vai depender da colonização bacteriana e presença de exacerbação ou infecção.

É importante estabelecer critérios para distinção de colonização e infecção pulmonar, pois o regime terapêutico escolhido será distinto, influenciando na sobrevida desses pacientes¹⁰⁸.

Portanto Döring et al. (2000), estabeleceu critérios para fazer essa diferenciação¹⁰⁸:

- **Colonização:** presença de *PSA* na árvore brônquica sem sinais diretos (inflamação, febre, etc...) ou indiretos (anticorpos específicos) da infecção e lesão tecidual.

- **Colonização Crônica:** refere-se aos itens acima com a detecção da bactéria na árvore brônquica, durante no mínimo seis meses, por meio de três culturas positivas, com pelo menos um mês de intervalo entre elas.
- **Infecção:** presença da bactéria na árvore brônquica com sinais diretos e indiretos de infecção e lesão tecidual. A infecção também pode ser diagnosticada pela presença de anticorpos específicos, nos pacientes sem expectoração e com culturas negativas.
- **Infecção Crônica:** presença de *PSA* na árvore brônquica com sinais diretos e indiretos da infecção e lesão tecidual.

Assim define-se o uso do antibiótico de três formas:

- *Antibioticoterapia de demanda:* somente quando houver sinais de exacerbações agudas da doença pulmonar.
- *Antibioticoterapia profilática:* emprego de antibióticos antes que *P. aeruginosa* seja detectada para prevenir colonização e infecção.
- *Antibioticoterapia de manutenção:* utilização de antibióticos por tempo prolongado, contínuo ou intermitente, administrados mesmo se os sintomas forem discretos e mesmo se os sinais de exacerbação pulmonar aguda não estiverem ausentes.

A administração de antibióticos inalatórios tem sido muito utilizada na colonização e na infecção por *Pseudomonas* demonstrando melhora na função pulmonar e sobrevida dos pacientes com FC^{71,77}. Dentre os benefícios do uso do antibiótico inalatório, tem-se que a droga desejada pode chegar à área-alvo da infecção sem envolver a circulação sistêmica. Isso pode evitar problemas com nefrotoxicidade, ototoxicidade, e outros problemas comumente associados com vários agentes antipseudomonas⁷¹.

Os antibióticos inalatórios mais utilizados são colimicina/colistimetato sódico e a tobramicina, utilizados geralmente duas vezes ao dia, administrados via nebulizadores por cerca de 15 a 20 minutos. A tobramicina é utilizada em meses alternados. Todavia, novas drogas já estão sendo estudadas, para o tratamento de infecção por *PSA* e estão demonstrando benefícios sobre a função pulmonar e sintomatologia¹⁰⁹.

Os antibióticos endovenosos são usados quando não há resposta ao tratamento padrão e, eventualmente em crianças nas quais a medicação oral não seja aceita. Isto por que as admissões hospitalares recorrentes aumentam o risco de infecção cruzada e de contaminação por organismos oportunistas/resistentes. Um

estudo realizado por Elborn e colaboradores não mostrou benefícios, em longo prazo, quando foram comparados os usos de antibioticoterapia para os pacientes com internação programada comparando com aqueles com internações quando sintomáticos¹¹⁰.

Apesar disso, na maioria dos centros que tratam fibrose cística é consenso que aqueles pacientes que apresentam colonização ou infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, deterioração da função pulmonar com sinais de exacerbação devem ser internados para antibioticoterapia intravenosa⁷¹.

Dornase Alfa

O intenso processo inflamatório nas vias aéreas dos pacientes com FC gera a degradação dos leucócitos, provocando o acúmulo de DNA nessa região. Esse ácido nucléico torna a secreção respiratória espessa, dificultando a sua eliminação através da tosse^{71,77}.

Assim, a Desoxirribonuclease Humana Recombinante, também chamada Dornase alfa (Pulmozyme®) é uma enzima que tem por finalidade de romper a estrutura do DNA e com isso reduzir a viscosidade da secreção. A administração é em dose única diária de 2,5mg⁷¹.

De acordo com revisão recente da *Chocrane Collaboration* ainda não há evidências que a inalação de dornase alfa após técnicas de desobstrução das vias aéreas é mais ou menos eficaz do que a recomendação tradicional para nebulizar dornase alfa 30 minutos antes de técnicas de desobstrução das vias aéreas. Entretanto, para criança com função pulmonar bem preservada, a inalação antes da higiene brônquica pode ser mais benéfica para a função das pequenas vias aéreas do que a inalação depois¹¹¹.

Solução Salina Hipertônica (SSH)

A inalação de solução de cloreto de sódio hipertônica provoca o aumento no transporte mucociliar, por estimular um aumento do volume do líquido de revestimento da via aérea ou do incremento na depuração mucociliar decorrência da tosse, ou ambos de maneira associada. Dessa forma, poderia reduzir o efeito lesivo do processo inflamatório nos pulmões^{71,77,112,113}.

Os fatores que desestimulam o seu uso são o sabor desagradável, a indução da tosse e do broncoespasmo, que pode ser amenizado através do uso de broncodilatador β 2 agonista¹¹³.

Alguns estudos demonstram que a solução salina hipertônica pode melhorar moderadamente em curto prazo a função pulmonar e reduzir significativamente a frequência de exacerbações^{113,114}.

Terapia Antiinflamatória

A terapia antiinflamatória tem sido estudada em pacientes com FC, porém seu uso ainda está indefinido para a limitação da destruição pulmonar. Essa destruição acontece devido à infiltração neutrofílica e a presença da elastase neutrofílica ativa que estão presentes no início do curso da doença pulmonar e têm sido detectadas até mesmo em pacientes estáveis com doença pulmonar leve e que não apresentaram surto de exacerbação pulmonar^{71,77,115}.

Ibuprofeno

O ibuprofeno, em altas doses, inibe a migração de neutrófilos e a liberação de enzimas lisossomais. Teria indicação em pacientes com doença pulmonar leve, porém o risco de hemorragia gastrointestinal e a necessidade de monitorar os níveis séricos limitam seu uso⁷¹.

Corticoterapia

A resposta inflamatória, que ocorre nas vias aéreas de pacientes com fibrose cística, envolve a elastase neutrofílica e muitos mediadores. O uso dos corticosteroides orais (CEO) foi incentivado para tentar modular o processo inflamatório, pois inibem a quimiotaxia e ativação dos leucócitos e interferem na síntese ou ação dos mediadores inflamatórios^{71,115}.

Entretanto os numerosos efeitos colaterais não têm estimulado o seu uso rotineiro. Os dados obtidos com estudos ainda são insuficientes para afirmar sobre a utilidade dos corticosteróides inalatórios (CEI) no tratamento da fibrose *cística*^{71,78,115}.

Assim têm-se procurado identificar, sistematicamente, a presença de atopia associada à fibrose cística e indicado CEI nas seguintes situações: fibrose cística com asma associada e na fibrose cística com sibilância recorrente⁷⁸.

A prednisona (1mg/kg/dia), em dias alternados, poderia ser usada por até 24 meses, pois causa melhora da função pulmonar, porém, necessita de vigilância quanto aos efeitos colaterais, o que limita sua utilização⁷¹.

Broncodilatadores

Os broncodilatadores podem melhorar o *clearance* mucociliar e a resistência das vias aéreas. Entretanto, eles devem ser utilizados tendo-se em conta as mesmas indicações dos CEI. A broncoconstrição paradoxal após uso de broncodilatador tem sido descrita e, dessa forma, a espirometria deve ser utilizada de rotina para checar se os resultados obtidos com o broncodilatador são eficazes ou não^{71,77}.

Macrolídeos

Esse grupo medicamentoso tem sido usado com a finalidade de controlar a inflamação neutrofílica, pois interferem na migração, fagocitose, degranulação e apoptose dos neutrófilos, além de suprimirem a produção de citocina pró-inflamatórias. Ainda, inibem a aderência e a formação de biofilme das *Pseudomonas*, reduzindo a viscosidade do escarro e assim, promovem incremento na função pulmonar e no peso corporal, com redução dos episódios de exacerbações¹¹⁶.

2.6.2 Fisioterapia

A Fibrose Cística possui diversas repercussões em diferentes sistemas do organismo. Portanto é de fundamental importância que o paciente seja acompanhado por uma equipe multidisciplinar, e o fisioterapeuta é um dos profissionais integrante dessa equipe^{117,118,119}.

Desde a descoberta da doença, a higiene das vias aéreas é parte principal do manejo da função pulmonar e até os dias de hoje permanece num papel central do tratamento. O seu objetivo é diminuir a obstrução e a limitação do fluxo aéreo e melhorar a distribuição da ventilação através da mobilização e da remoção do muco das vias aéreas, baseando-se no diagnóstico funcional^{117,118,119}.

Entretanto, a sobrevida dos pacientes tem aumentado significativamente e por isso a função do fisioterapeuta não se limita apenas a higiene brônquica, mas foca-se também na importância do exercício físico, manutenção postural, terapia inalatória e educação sobre a doença^{118,119}.

Apesar de a fisioterapia dispor de uma série de técnicas para retirar as secreções das vias aéreas, ainda há poucos estudos de longo período acompanhando os

benefícios da fisioterapia e de cada técnica isoladamente. Dessa forma, os benefícios em pacientes assintomáticos são ainda mais controversos. Portanto, sugere-se algumas medidas de desfecho para tentar avaliar o sucesso do tratamento proposto, dentre elas: espirometria, volume, peso e cor do escarro expectorado, facilidade na expectoração, frequência da tosse, tolerância ao exercício, tempo desde a última exacerbação e itens no questionário de qualidade de vida¹¹⁸.

A drenagem postural (DP) é uma técnica fisioterapêutica que se utiliza da ação da gravidade para auxiliar na mobilização das secreções de um segmento ou lobo por meio da verticalização do brônquio segmentar ou lobar que o ventila, mobilizando secreções das vias aéreas periféricas para as vias aéreas centrais, nas quais poderão ser removidas por meio da tosse. O tempo recomendado de DP é entre três e quinze minutos por posição selecionada, sendo que o tempo total não ultrapasse 30-40 minutos. As contra-indicações para realização dessa técnica são: hipertensão intracraniana não controlada, analgesia insuficiente após cirurgia abdominal, cardiopatias agudas e crônicas, instabilidade hemodinâmica, insuficiência respiratória, traumatismo torácico^{118,119,120}.

A técnica de Vibração Pulmonar Manual (VPM) consiste na aplicação de movimentos ritmados oscilatórios executados na parede torácica do paciente, no final da fase expiratória. Tem-se demonstrado que as vibrações são capazes, em certas frequências *in vitro*, de reduzir a viscosidade do muco e facilitar sua depuração. Geralmente é realizada em combinação com a compressão da caixa torácica, objetivando otimizar o aumento do fluxo expiratório^{117,119,120}.

À medida que os pacientes crescem, sentem a necessidade de ser mais independentes de seus familiares na sua fisioterapia, isso passa a ocorrer através das técnicas de expiração forçada, ciclo ativo da respiração, uso de aparelhos com pressão expiratória positiva (PEP), Flutter e/ou Shaker e drenagem autogênica^{118,119,121}.

A máscara de PEP consiste numa máscara facial acoplada em uma válvula unidirecional, na qual uma resistência de 10 a 20cmH₂O é determinada na fase expiratória, assim auxilia no aumento da expectoração de secreção, melhora na função pulmonar e saturação de oxigênio¹²¹.

O ciclo ativo da respiração (CAR) consiste em três etapas: controle respiratório, expansão torácica e técnica de expiração forçada. Embora o CAR possa ser realizado na posição sentada, é considerado mais benéfico quando combinado com drenagem

postural. Através dessa técnica os pacientes têm demonstrado melhora nos valores espirométricos e aumento na expectoração de secreção^{118,119}.

O Flutter® ou Shaker® tem como objetivo combinar os efeitos da PEP com oscilações de alta frequência na abertura das vias aéreas. Durante a expiração, a pressão gerada pelo fluxo expiratório desloca uma bola de metal localizada dentro do aparelho, produzindo oscilações pressóricas que levam ao desprendimento das secreções das paredes das vias aéreas. O peso da bola produz uma pressão expiratória positiva intermitente que varia entre 18 e 22cmH₂O em expiração normal, e acima de 35 cmH₂O em expiração forçada. A frequência oscilatória é dependente tanto do fluxo expiratório quanto da posição (grau de inclinação) em que o aparelho é utilizado^{118,119,121}.

A Acapella é outro aparelho utilizado com intuito de promover higiene brônquica combinando os efeitos da PEP com oscilações de alta frequência na abertura das vias aéreas. Ela permite alterar a frequência e a resistência por meio de um botão de ajuste do posicionamento de um ímã interno, podendo ser utilizado com máscara ou peça bucal. Pode ser utilizada em qualquer posição permitindo ao paciente sentar-se, reclinar-se ou mesmo deitar-se, pois enquanto o Flutter utiliza a força da gravidade a Acapella usa uma força de atração magnética^{118,119,121}.

A drenagem autogênica (DA) é uma técnica que utiliza alterações de volumes e fluxos aéreos com o objetivo de promover oscilações brônquicas e, conseqüentemente, mobilizar secreções das vias aéreas mais distais para as mais centrais. A DA é composta por três fases: “desprender” a secreção das porções periféricas por meio de respirações a baixo volume pulmonar, “coletar” por meio de respirações a médio volume e “expectorar” o muco^{118,119}.

O sucesso e a adesão do paciente à fisioterapia dependem da capacidade do fisioterapeuta de ajustar as técnicas à necessidade de cada paciente. Portanto as condições clínicas, o crescimento e desenvolvimento, o estágio da doença, as condições sociais, devem ser analisadas de forma individualizada e a associação de técnicas e a monitoração freqüente são essenciais para resultados positivos^{117,118,119}.

Os pacientes, de uma maneira geral, têm preferência por técnicas mais independentes, por isso o exercício físico ganha um papel de destaque no tratamento, complementando a higiene brônquica^{122,123}.

O exercício melhora o condicionamento cardiorrespiratório, diminui a dispnéia, aumenta a força e a resistência muscular, aumenta o nível de atividade física diária e a qualidade de vida. Ainda, há um estudo que sugere que o exercício físico moderado

pode bloquear parcialmente os canais de sódio do epitélio das vias aéreas e assim aumentar a quantidade de água na luz do brônquio, facilitando o deslocamento das secreções^{122,123}.

Devido a todos esses benefícios do exercício físico para os pacientes de fibrose cística, cada vez mais se incentiva que os pacientes participem de programas de reabilitação pulmonar. Na reabilitação pulmonar o paciente será orientado e acompanhado por uma equipe multidisciplinar envolvendo médico, fisioterapeuta, nutricionista, assistente social, psicóloga e estes profissionais irão adequar o exercício físico para o seu estágio da doença, seu suporte nutricional e condição de vida^{122,123}.

Ainda não se pode chegar aos reais benefícios da reabilitação pulmonar na sobrevivência desses pacientes, devido à falta de estudos de longo prazo. Entretanto, consegue-se ótimos resultados nos acompanhamentos em curto prazo, em relação a melhor pico de VO_2 , menor declínio na capacidade vital e volume expiratório forçado no primeiro segundo e qualidade de vida¹²³.

Há uma gama de testes de exercícios que podem ser utilizados como medidas de resultados em pacientes com FC. Assim os testes de exercícios também fornecer algumas informações sobre a gravidade e o prognóstico da doença. Os testes de exercício mais utilizados são: o Teste da Caminhada dos 6 Minutos, Shuttle Test e o Step Test. A escolha do teste de exercício deve se basear numa análise cuidadosa de sua finalidade, viabilidade, dentre os pontos a serem considerados estão¹¹⁸.

- Os pacientes de FC devem ter um teste de esforço por ano;
- O teste com bicicleta ergométrica deve ser o teste de esforço de primeira opção;
- Considerar o Shuttle Test modificado caso a bicicleta ergométrica não esteja disponível;
- Considerar o Teste de Caminhada dos Seis Minutos ao optar por um teste ergométrico (senão for possível um teste de esforço máximo);
- Escolher o Step Test de 3 minutos, na escolha de um teste de esforço para pacientes com doença grave.

2.6.3 Aspectos Nutricionais

O suporte nutricional tem efeito direto na falência do crescimento e na função pulmonar em pacientes com FC. A idade do diagnóstico é outro fator que influencia o estado nutricional das crianças com FC¹²⁴.

Assim, entende-se que os problemas nutricionais em FC, são multifatoriais. Entre eles a má absorção dos nutrientes relacionada à insuficiência pancreática, o comprometimento hepato-biliar e as colonizações bacterianas. As infecções recorrentes e o processo inflamatório crônico, levam a um maior gasto energético e menor ingestão alimentar. Além desses fatores, o refluxo gastro-esofágico, a síndrome do intestino curto e a diabetes, também se associam a baixa ingestão alimentar, má absorção e alteração no metabolismo energético¹²⁴.

Aliado a essas complicações a desnutrição também se dá devido ao maior gasto energético basal, que se relaciona com a gravidade do comprometimento pulmonar e a drogas broncodilatadoras⁷⁷. Dentre os fatores envolvidos nesta relação entre peso e função pulmonar estão a própria progressão da doença, que eleva a demanda energética pelo aumento do trabalho respiratório (pela obstrução progressiva do fluxo aéreo) e o processo inflamatório e infecções recorrentes, responsáveis pela liberação de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para e elevação do gasto energético basal¹²⁵.

A própria fisiopatologia da doença, através do estresse oxidativo alto implica em problemas nutricionais. Esse estresse oxidativo alto é decorrente da deficiência de antioxidantes e do aumento da produção de elementos tóxicos reativos ao oxigênio¹²⁶.

Os agentes antioxidantes são fundamentais para a defesa do organismo contra infecções e a cicatrização de lesões, porém quando não são eliminados, o seu excesso causa danos biomoleculares, como a oxidação intracelular de lipídios, proteínas, carboidratos e DNA. Assim também, ocorre a apoptose, aumento da síntese e da secreção de mucinas e alteração no transporte de íons, como o cloro. Isto prejudica a função celular e resulta num excesso de atividade inflamatória, o que contribui para a doença pulmonar¹²⁶.

Além desses fatores, a deficiência na proteína CFTR está relacionada à diminuição da permeabilidade à glutatona, que associada com o bicarbonato e a água, é responsável pela viscosidade da mucina¹²⁷. Dessa forma, o muco espesso torna-se uma importante barreira aos antioxidantes, comprometendo o movimento muco-ciliar^{126,127}. Outra função da glutatona é a regulação da função imune e inflamatória, com a ativação de linfócitos T e leucócitos polimorfonucleares, além da produção de citocinas e metabolismo de algumas prostaglandinas¹²⁷.

O estresse oxidativo pode contribuir também para a deficiência de ácidos graxos em pacientes com FC, pela depleção dos lipídeos das membranas celulares dos

epitélios. O dano celular libera ácido aracdônico das células, gerando mediadores inflamatório, como leucotrienos e prostaglandinas¹²⁸.

Outro fator que deve ser considerado é a dieta prescrita, pois esta é normalmente hipercalórica e com alto teor de gordura, o que pode estar relacionada à menor ingestão de outros alimentos, como frutas e verduras, que possuem vários nutrientes antioxidantes^{71,77}.

A insuficiência hepática aumenta a esteatorréia devido à produção reduzida de bile para a emulsificação das gorduras no intestino. Então, essa perda excessiva de lipídeos leva à absorção deficiente de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e cálcio. E associado a esse quadro, a baixa concentração de bicarbonato de sódio no suco pancreático resulta na diminuição da capacidade de neutralizar o ácido gástrico no duodeno, reduzindo a eficácia das enzimas pancreáticas endógenas e exógenas^{71,77}.

Portanto, é de suma importância a avaliação nutricional seqüenciada, buscando sinalizar as deficiências de cada paciente. A detecção de desaceleração da velocidade de ganho pondero-estatural, através da análise do crescimento nas curvas de referência, incluindo peso, estatura, perímetro cefálico e índice de massa corporal (IMC), permite o reconhecimento precoce da piora clínica e do comprometimento nutricional, facilitando intervenções precoces. A distribuição do IMC em percentil não é válida para crianças abaixo de dois anos de idade, sendo assim é utilizado peso para comprimento em percentil¹²⁹.

De acordo com o Consenso Americano de Nutrição em FC existem três fases, em que o estado nutricional precisa de maior atenção¹²⁹:

- nos primeiros doze meses após o diagnóstico;
- do nascimento ao primeiro ano, para os diagnosticados através da TNN;
- no período puberal, nas meninas dos 9 aos 16 anos e nos meninos dos 12 aos 18 anos.

Também se deve determinar a estatura alvo, baseada na estatura dos pais biológicos. Tendo em vista, que a recuperação do crescimento linear pode levar até quatro anos na criança com FC¹²⁹.

A estimativa da composição corporal através da determinação da massa magra (circunferência do braço) e da massa gorda (prega cutânea tricípital) deve ser realizada anualmente. Porém, indicadores baseados somente no peso não são indicadores sensíveis de estado nutricional subótimo na FC e acabam subestimando a real extensão da desnutrição. Para isso, outros métodos têm ajudado nessa avaliação, como a prega cutânea tricípital, água marcada com deutério, absormetria

de dupla emissão de RX, potássio corporal total, densitometria ou condutividade elétrica corporal total, análise de bioimpedância elétrica que podem indicar que há depleção da massa magra e gordura corporal¹³⁰.

A principal causa da diminuição da massa muscular é a desnutrição energético-proteica, causada pelo desequilíbrio entre a absorção e a necessidade de nutrientes ingeridos, em consequência do decréscimo da ingestão ou má absorção dos nutrientes, aumento do trabalho respiratório, inflamação pulmonar e efeitos endócrinos¹³¹.

Reposição Enzimática

O tratamento medicamentoso para a insuficiência pancreática é feito através da terapia de reposição enzimática, que tem como objetivo corrigir a má absorção de macro e micronutrientes, minimizar os sintomas gastrointestinais, possibilitar a ingestão de dietas com conteúdo de gordura normal ou alto, proporcionar ritmo intestinal e fezes normais, além manter um ganho ponderal adequado com bom estado nutricional^{71,77,131}.

As enzimas devem ser administradas concomitantes a qualquer refeição com gordura, não sendo necessárias junto com a maioria das frutas. Preconiza-se uma dose inicial de 500 a 1500 UI de lipase/kg/refeição ou 400 a 4000 UI de lipase/grama de gordura ingerida por dia. A dose é aumentada progressivamente de acordo com os sintomas, ganho ponderal e verificação de perda de gordura nas fezes. Os grânulos não devem ser amassados, por perderem sua proteção entérica, podendo causar lesões locais como ulcerações na mucosa oral, e diminuir sua atividade^{77,131}.

Os efeitos colaterais do uso das enzimas são raros, sendo o mais temido a colonopatia fibrosante. Pacientes com trânsito intestinal muito rápido podem apresentar lesão perineal por ativação tardia das enzimas. Doses muito altas ou aumentadas rapidamente podem ocasionar constipação e dor abdominal. Portanto, a grande dificuldade, ainda, é estabelecer a dose exata para cada paciente, visto a grande variabilidade das manifestações clínicas¹³¹.

2.7 QUALIDADE DE VIDA

Quando se pensa em qualidade de vida, relaciona-se diretamente a palavra saúde. Saúde de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) é um completo estado de bem-estar físico, mental e social e não meramente a ausência de doença. A qualidade de vida é muito mais abrangente que simplesmente boa saúde, por isso a

OMS constituiu um grupo de Qualidade de Vida, que a denominou como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”¹³².

Portanto, quando se procura avaliar a qualidade de vida busca-se a percepção da própria pessoa perante a si. Com a criação de instrumentos que façam essa avaliação fica possível incluir esse tópico em ensaios clínicos. O que contribui também para avaliar o funcionamento dos serviços de saúde, possibilitando analisar e sugerir novas políticas de saúde¹³³.

Nos pacientes com FC, a avaliação da qualidade de vida deve incluir fatores como¹³⁴:

- uso contínuo de medicação, com a necessidade de várias doses durante o dia;
- freqüentes hospitalizações;
- dificuldades nas atividades de vida diária e na realização de atividades físicas;
- transformação e interferência no âmbito familiar;
- dificuldade de integração social;
- adequação da escola às suas necessidades;
- adequação da dieta às suas necessidades especiais;
- impacto da realização do tratamento diário nas suas rotinas;
- predisposição à interferência na qualidade do sono.

Também se deve levar em consideração que pacientes com doença crônica, como a FC, terão seu desenvolvimento infantil afetado por fatores cognitivos, emocionais e sociais, que irão interferir no seu cotidiano, talvez suprimindo etapas importantes^{135,136}.

É a família que faz a primeira inserção da doença no mundo social objetivo, de forma que promove o aprendizado de elementos culturais e estimula a formação da personalidade e da identidade dessa criança. Porém, esta é uma tarefa difícil para a família, pois quando ela se vê diante da doença gera ansiedade e medo nos pais, provocando momentos difíceis com avanços e retrocessos nas relações de seus membros^{135,136}.

A FC apresenta uma rotina de vida com atribulações constantes e com frequentes alterações no seu estado de saúde, por isso os seus responsáveis

necessitam conhecer a doença e a terapêutica para possibilitar uma assistência desejada e, também, para se sentirem mais seguros e menos ansiosos^{135,136}.

A responsabilidade dos pais de ter um filho com FC exige deles um tempo maior do que aquele dispensado às outras atividades no âmbito familiar, apesar de que se percebe que esta responsabilidade recai mais sobre a figura materna¹³⁷.

Com o objetivo de fornecer o apoio e os esclarecimentos dessa família, o paciente deve ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar em um centro especializado. Dentro dos benefícios do tratamento especializado estão a realização de consultas freqüentes, o monitoramento da doença através de exames periódicos e da aderência a terapêutica. Dessa forma, além dessa equipe poder fornecer informações seguras sobre a doença, também disponibilizará um tratamento de múltiplos focos, como essa doença exige¹³⁸.

3 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista que no RS há uma grande prevalência de pacientes com FC, torna-se importante conhecer esses pacientes para que se verifique as falhas de acompanhamento e se busquem melhores formas de tratamento. O RS possui três centros de FC, portanto entende-se que ao se realizar o estudos em dois centros, Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) e Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre (HSL-PUCRS), estará se analisando uma parcela representativa dessa população. Por outro lado dois centros com funcionamento por períodos diferentes (HCSA três anos e PUCRS nove anos) podem apresentar características diferentes e essa informação pode implicar em melhora no atendimento.

Além disso, com a introdução da TNN no RS, em 2012, estes dados podem estimular futuras ações quanto ao tratamento específico após diagnóstico.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Comparar o perfil dos pacientes com FC de dois centros de referência de Porto Alegre.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Comparar as características clínicas, exacerbações, internações, fatores socioeconômicos, terapia medicamentosa e tratamento domiciliar de ambos os centros
- 2) Realizar uma análise reunindo os pacientes de ambos os centros em um único grupo. Dessa forma verificar:
 - Se existem associações entre o Escore de Gravidade de Shwachman-Kulczyki (S-K) e a colonização bacteriana, Teste de Caminhada dos Seis Minutos(TC6M) e Critérios de Classificação Econômica Brasil (CCEB);
 - Se existem associações entre as variáveis espirométricas (VEF1, CVF, VEF1/CVF), a colonização bacteriana e TC6M;
 - Se existe associação entre o número de exacerbações em 2010 e a colonização bacteriana deste ano;
 - Se existe associação entre o número de internações no ano de 2010 e a colonização bacteriana deste ano;
 - Se existem associações entre o percentil de peso e estatura em 2010 e colonização bacteriana deste ano;
 - Se é possível encontrar fatores que possam ser preditores dos desfechos de exacerbação e internação no ano de 2010.

5 HIPÓTESE

Pacientes atendidos em dois centros de referência apresentam características distintas, quando se refere a características pessoais, familiares, funcionais, socioeconômicas, colonização bacteriana, gravidade clínica e terapia medicamentosa.

6 METODOLOGIA

6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo retrospectivo, de corte transversal.

6.2 VARIÁVEIS EM ESTUDO

6.2.1 Idade Atual: em meses, no momento do registro dos dados referentes a 2010

6.2.2 Idade do Diagnóstico: em meses

6.2.3 Idade do Início dos Sintomas: em meses

6.2.4 Tempo de consulta sem diagnóstico: em meses

6.2.5 Sexo: feminino ou masculino

6.2.6 Cor: branco, pardo ou negro

6.2.7 Consangüinidade entre pais: presente ou ausente, até a segunda geração.

6.2.8 Número de Familiares com FC

6.2.9 Número de exacerbações ao ano: Definida como as ocasiões em que o paciente apresentou deterioração do quadro respiratório, necessitando tratamento com antibioticoterapia sistêmica⁷⁷.

6.2.10 Número de Internações no Ano de 2010

6.2.11 Média de Internações na Vida

6.2.12 Idade do pai de da mãe: em anos.

6.2.13 Mutação Identificada: Foram consideradas uma ou duas mutações identificadas em exame genético.

6.2.14 Comprometimento Pulmonar: presente ou ausente. Foi considerado presente quando o paciente apresentava sintomas respiratórios como tosse ou sibilância por um período superior a três meses ou antecedentes de três ou mais episódios de pneumonias, confirmados por exame radiológico. Foi também considerado presente quando o paciente apresentava alteração radiológica por mais de três meses⁷⁷.

6.2.15 Comprometimento Digestivo: presente ou ausente. Foi considerado presente quando o paciente apresentava diarreia crônica com evacuações de fezes volumosas, amarelo palha, brilhante, gordurosas e fétidas, cuja frequência ultrapassa cinco evacuações/dia, com duração superior a 30 dias¹³⁹.

6.2.16 Antecedente de Íleo Meconial: presente ou ausente. Caracterizado como episódio de obstrução intestinal aguda, no período neonatal, com ausência de eliminação de mecônio nas primeiras horas de vida, distensão abdominal e vômitos biliosos⁷⁷.

6.2.17 Diabetes: presente ou ausente. Foi considerado presente quando o paciente apresentar dois resultados de glicemia de jejum acima de 126mg/dl⁷⁷.

6.2.18 Peso atual: massa corporal em quilogramas e em percentil. Considerado o valor mensurado no dia da realização da espirometria, para os pacientes que fizeram tal exame, e para os demais o valor mais atual.

6.2.19 Estatura atual: altura ou comprimento do paciente em centímetros e em percentil. Considerado o valor mensurado no dia da realização da espirometria, para os pacientes que fizeram tal exame, e para os demais o valor recente em dois meses.

6.2.20 Peso ao diagnóstico: massa corporal em quilogramas e em percentil. Considerado o valor mensurado no dia do diagnóstico.

6.2.21 Estatura ao diagnóstico: altura ou comprimento do paciente em centímetros e em percentil. Considerado o valor mensurado no dia do diagnóstico.

6.2.22 Cultura bacteriana atual: Foram consideradas as colonizações registradas no ano de 2010. As colonizações consideradas foram: *Staphylococcus Aureus* (sensível e/ou resistente a oxacilina), *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa mucóide*, *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenza*, *Stenotrophomonas maltophila*, *Achromobacter sp*, *Klebsiella sp*, *E coli*, *Serratia sp*, *Candida sp*, *Aspergillus sp*, *Micobacterium Tuberculosis*, *Micobacterium não Tuberculosis*.

6.2.23 Idade da primeira colonização por *Staphylococcus aureus*: em meses.

6.2.24 Idade da primeira colonização por *Pseudomonas aeruginosa*: em meses.

6.2.25 Idade da primeira colonização pelo complexo *Burkholderia cepacia*: em meses.

6.2.26 Dosagem de TIR: expressa em ng/mL em sangue total, em até 30 dias de vida. Para o paciente que coletou novo exame após duas semanas da primeira amostra (décimo quinto dia de vida até no máximo trigésimo dia) este valor também foi ser registrado. Foram considerados valores sugestivos de FC os valores acima de 70ng/mL³⁷.

6.2.27 Escore de Gravidade de Shwachman-Kulczyki (S-K) (Anexo 1): O S-K avalia o estado clínico geral do paciente. Ele é dividido em quatro categorias, cada uma com cinco pontuações possíveis, conforme o grau de comprometimento: atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos. As quatro pontuações são somadas e o escore total é obtido: excelente (86-100); bom (71-85); médio (56-70); moderado (41-55); e grave (menor ou igual a 40)¹².

6.2.28 Capacidade Vital Forçada (CVF): expressa em litros e em percentual do previsto de acordo com Knudson RJ, *et al.* Normal standards variability and effect of age. Am Rev Respir Dis.,v.113,p.587-600, 1976 e Knudson RJ, *et al.* Changes in the maximal expiratory flow-volume curve with growth and ageing. Am Rev Respir Dis.,v.127,p.725-734,1983.

6.2.29 Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁): expresso em litros e percentual do previsto de acordo com Knudson RJ, *et al.* The maximal expiratory flow-volume curves. Normal standards variability and effect of age. Am Rev Respir Dis.,v.113,p.587-600, 1976 e Knudson RJ, *et al.* Changes in the maximal expiratory flow-volume curve with growth and ageing. Am Rev Respir Dis.,v.127,p.725-734,1983.

6.2.30 VEF₁/CVF: Índice de Tiffeneau, expresso em número absoluto de acordo com Knudson RJ, *et al.* The maximal expiratory flow-volume curves. Normal standards variability and effect of age. Am Rev Respir Dis.,v.113,p.587-600, 1976 e Knudson RJ, *et al.* Changes in the maximal expiratory flow-volume curve with growth and ageing. Am Rev Respir Dis.,v.127,p.725-734,1983.

6.2.31 Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da curva da CVF (FEF₂₅₋₇₅): expresso em litros por segundo e percentual do previsto de acordo com Knudson RJ,

et al. The maximal expiratory flow-volume curves. Normal standards variability and effect of age. *Am Rev Respir Dis.*,v.113,p.587-600, 1976 e Knudson RJ, *et al.* Changes in the maximal expiratory flow-volume curve with growth and ageing. *Am Rev Respir Dis.*,v.127,p.725-734,1983.

6.2.32 Uso de enzimas pancreáticas em 2010: sim ou não.

6.2.33 Uso de Dornase Alfa no ano de 2010: sim ou não.

6.2.34 Uso de Broncodilatadores no ano de 2010: sim ou não

6.2.35 Uso de Antibióticos inalados no ano de 2010: sim ou não

6.2.36 Uso de Solução Salina Hipertônica (SSH) no ano de 2010: sim ou não

6.2.37 Número de sessões de fisioterapia diária recomendada pelo Fisioterapeuta: em número absoluto.

6.2.38 Percentual do Previsto da Distância Percorrida no Teste da Caminhada dos Seis Minutos (TC6M): o teste de caminhada de seis minutos consiste em caminhar por um corredor de 30 metros, delimitado por um cone em cada extremidade, durante seis minutos. O resultado é a distância percorrida, que será expressa em percentual do previsto. Serão utilizados os parâmetros de referência de PRIESNITZ *et al*, 2009¹⁴⁰.

6.2. 39 Pontuação no Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) (Anexo 2): Este instrumento leva em consideração itens como: rádio, televisão, automóvel, instrução do chefe da família, entre outros, atribuindo uma pontuação para cada item, que varia de zero a nove. Esta pontuação é somada gerando um escore total. A pontuação final divide a população em categorias: A1 – de 46 a 42 pontos (renda média R\$ 14.366), A2 – de 45 a 31 pontos (renda média R\$ 8.099) , B1 – de 34 a 29 pontos (renda média R\$ 4.558), B2 – de 28 a 23 pontos (renda média R\$ 2.327), C1 – de 22 a 18 pontos (renda média R\$ 1.391), C2 – de 17 a 14 pontos (renda média R\$ 933), D – de 13 a 8 pontos (renda média R\$ 618) e E de 7 pontos a zero (renda média R\$ 403). Dados com base no Levantamento Sócio Econômico 2008 – IBOPE (ABEP, 2010)¹⁴¹.

6.2.40 Envolvimento familiar com o tratamento: para essa variável foram coletadas informações sobre: 1) quem administra as enzimas em domicílio?, 2) quem realiza

fisioterapia com a criança?, 3) quem leva a criança nas consultas? Após o levantamento, se retrata o percentual de cada integrante da família no envolvimento de cada pergunta acima citada.

6.3 POPULAÇÃO ALVO DO ESTUDO

Pacientes de zero a 18 anos de idade, acompanhados no Ambulatório de Fibrose Cística, do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) e no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS).

6.4 CÁLCULO AMOSTRAL

Foi feito o cálculo amostral a partir do programa Pepi versão 4.0. Para estimar a diferença que se quer encontrar entre os dois grupos, onde não se tem uma única variável de desfecho, escolheu-se um percentual de diferença de 30%, que é considerada uma diferença moderada entre os grupos de acordo com Hopkins, 2002¹⁴².

Assim estabelecendo uma diferença de 30%, um poder estatístico de 80% e um nível de significância de 5%, o número necessário para amostra é de 90 pacientes. Tendo em vista que foram coletadas informações de 83 pacientes de ambos os centros, com uma perda de 3 pacientes, o teste obteve um poder estatístico de 75%.

6.5 AMOSTRA

Foram incluídos nesta pesquisa 83 pacientes pediátricos atendidos no Ambulatório do HCSA e no HSL-PUCRS, com diagnóstico de Fibrose Cística, no ano de 2010.

O critério de inclusão foi a confirmação do diagnóstico de FC, feita pela história clínica fortemente sugestiva, no mínimo dois testes do suor com valores iguais ou superiores a 60mmol/L, e/ou pela identificação de mutações para a FC. Constituindo uma amostra intencional.

Foram excluídos do estudo os pacientes que não tiveram a confirmação do diagnóstico de FC e aqueles que possuíam dados muito incompletos nos prontuários.

6.6 LOCAL DE COLETA DOS DADOS

Ambulatório de Fibrose Cística do HCSA, que pertence ao Complexo Hospitalar Santa de Porto Alegre (ISCOMPA) e Ambulatório de Fibrose Cística do HSL-PUCRS.

6.7 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

A coleta dos dados se deu através de uma ficha elaborada pela pesquisadora, na qual esta extraiu as informações pertinentes do prontuário de cada paciente. (Anexo 3).

6.8 COLETA DOS DADOS

Primeiramente, fez-se um contato com os chefes das equipes de FC de ambos os hospitais, para que se conseguisse a listagem dos pacientes com FC de cada centro. Logo, foi permitido o acesso as pastas de pacientes que ficam com as equipes, onde foram encontrados dados referentes ao ano de 2010.

Após esta primeira triagem, recorreremos aos prontuários de cada paciente que ficam no acervo de cada instituição. Cada prontuário foi revisado duas vezes, pela própria pesquisadora, e dúvidas mais específicas quanto à medicação, foram esclarecidas com o médico de cada equipe.

Nestes centros os pacientes mantêm consultas regulares de dois em dois meses, totalizando seis durante o ano. Manteve-se o cuidado de extrair as informações referentes ao segundo semestre do ano de 2010, por entender que as informações do final do ano, demonstram melhor o quadro clínico que o paciente finalizou o ano de 2010.

6.9 ASPECTOS ÉTICOS

Conforme determinação do Conselho Nacional de Saúde, o projeto desta pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da PUCRS, sob registro de número 11/05618, e pelo CEP da ISCMPA, sob o registro de número 3570/11, sendo aprovado em ambas as instituições, em seus aspectos éticos e metodológicos.

Como o projeto envolvia a consulta de prontuários, foi utilizado o Termo de Confidencialidade de Dados (anexo 4).

6.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizado o programa Microsoft® Excel 2010 como base de dados e os resultados foram processados e analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 14.0.

A avaliação da distribuição das variáveis foi realizada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão, as variáveis com distribuição assimétrica por mediana e amplitude interquartilica (p25-p75), enquanto as variáveis categóricas foram descritas como freqüências absolutas e relativas.

Para as comparações foi utilizado o teste *t* de Student e ANOVA com teste de post-hoc de Tukey. Para as comparações com distribuição não paramétrica foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para a análise das correlações clínicas e sócio-demográficas foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson, para os dados paramétricos, ou de Spearman, para os não paramétricos. Para a análise de proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado com teste de resíduos ajustados.

Para avaliar fatores independentes associados à exacerbação e internações ao ano, escolheu-se as variáveis que tivessem um $p < 0,20$ na análise univariada. Após aplicou-se a Regressão de Poisson como modelo multivariado, expresso como razão de prevalência e intervalo de confiança de 95%.

Foi considerado significativo p menor ou igual a 5%.

7 RESULTADOS

Fazem parte da rotina de atendimentos de FC do HSL-PUCRS 61 pacientes e 25 no HCSA. Preencheram os critérios de inclusão para este estudo 86 pacientes, sendo 25 destes do HCSA e 61 do HSL-PUCRS, porém três pacientes do HSL-PUCRS não tinham dados suficientes nos prontuários, referentes a 2010, por isso foram excluídos.

As características clínicas dos pacientes de ambos os centros encontram-se na tabela 1. Como se pode observar, as maiores diferenças encontradas foram no número de internações no ano de 2010, maiores no HCSA, no número de internações na vida, maiores no HCSA, na classificação socioeconômica (CCEB), na qual os pacientes do HCSA apresentaram menor pontuação e no escore de gravidade da doença (Escore de Gravidade de Shwachman-Kulczyki), no qual os pacientes do HCSA apresentaram maior gravidade.

Tabela 1: Comparação das características dos pacientes do HCSA e HSL-PUCRS.

Variáveis	HCSA (25)	HSL-PUCRS(58)	Valor p
Idade (meses)††	96 (50,5-126)	132(72-156)	0,085
Idade ao diag.(meses)††	14 (2,5-66)	36(3-96)	0,446
Idade Início Sintomas (meses)††	3(0,25-13,5)	2(0-28,5)	0,886
Tempo de con. s/diag. (meses)††	11,5(1-42)	1(0-30,5)	0,073
Exacerbações††	1(1-2)	1(0-2)	0,486
Internações 2010††	1(1-1)	0(0-0,5)	<0,001*
Internações Vida††	8(1,25-20)	1(0-4)	<0,001*
Sexo Masculino	44% (11)	60,34%(35)	0,073
Cor branca	88% (22)	91,38 (53)	0,134
Comp. Pulmonar	92% (23)	75,86%(44)	0,087
Comp. Digestivo	96% (24)	87,93% (51)	0,253
Íleo Meconial	16% (4)	8,62% (5)	0,321
Eutróficos 2010	78,57%	81,13%	0,232
Eutróficos ao diag.	66,66%	74,28%	0,289
S-K†	80,21±10,47	86,85±7,71	0,001*
CCEB †	21,18± 5,86	25,45±7,39	0,021*

Os dados são apresentados em média ± desvio padrão †, mediana (intervalo interquartil) †† ou % (n absoluto).diag. – diagnóstico, Tempo de con. s/diag. - tempo de consulta sem diagnóstico, Comp. – comprometimento, S-K – Shwachman-Kulczyki, Escore de CCEB – Critério de Classificação Econômica Brasil. Teste *t* de Student, teste U de Mann Whitney, teste Qui Quadrado, significativo *p≤0,05.

Referente aos aspectos diagnósticos de FC, a dosagem de tripsinogênio imunorreativo (IRT), foi feita em apenas quatro pacientes do grupo HCSA e em sete do HSL-PUCRS, sendo que em todos pacientes os valores foram maiores de 70 ng/ml. As médias de sódio e cloro no suor foram alteradas em ambos os centros, sódio $75,53 \pm 28,17$ e $70,77 \pm 19,11$ e cloro $75,94 \pm 26,78$ e $72,76 \pm 20,22$, HCSA e HSL-PUCRS respectivamente. As análises de mutação genética referentes à FC foram feitas em nove pacientes do HCSA, sendo que em oito encontrou-se a mutação delta F508 e em 20 pacientes do HSL-PUCRS, sendo que em 13 encontrou-se a mutação delta F508.

Somente um paciente que pertence ao centro HSL-PUCRS teve diabetes mellitus diagnosticada. No centro do HCSA dois pacientes apresentaram consangüinidade entre pais e em um paciente do HSL-PUCRS. Em ambos os centros a mediana de familiares com FC foi zero e o máximo de familiares com FC na mesma família foi dois. As médias de idade das mães foram $34,52 \pm 8,76$ no HCSA e $40,38 \pm 7,36$ no HSL-PUCRS, demonstrando diferença estatisticamente significativa entre os dois centros ($p=0,030$). Na comparação das idades dos pais não houve diferença estatística significativa ($p=0,055$), com uma média de $38,27 \pm 7,88$ no HCSA e $44,09 \pm 8,27$ no HSL-PUCRS.

Houve diferença no início da colonização por *Staphylococcus aureus* (SA) nos pacientes dos centros estudados (Tabela 2). Dessa forma, também se percebeu diferença na colonização bacteriana do ano de 2010, na qual o centro do HCSA apresentou uma colonização significativamente maior pelo Complexo *Burkholderia cepacia* (28% dos pacientes) e o centro do HSL-PUCRS apresentou um percentual maior de pacientes sem colonização bacteriana (39,65%), com um $p=0,031$.

Tabela 2: Comparação entre o início das colonizações bacterianas (em meses)

Variáveis	HCSA	HSL-PUCRS	Valor p
1ª SA	13(2-84)	66(1-170)	0,008*
1ª PSA	37(13-56,5)	90(21-128)	0,096
1ª CBc	76,5(24,75-128,75)	96(81-115)	0,298

Os dados foram apresentados como mediana (intervalo interquartil) SA- *Staphylococcus Aureus*, PSA- *Pseudomonas aeruginosa*, CBc- Complexo *Burkholderia cepacia*. Teste U de Mann Whitney, significativo * $p < 0,05$.

Nos parâmetros de função pulmonar, vistos através de espirometria, houve diferença estatisticamente significativa somente no Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da curva da Capacidade Vital Forçada (FEF₂₅₋₇₅) (Tabela 3).

Tabela 3: Comparação entre os parâmetros de função pulmonar.

Variáveis	HCSA (20)	HSL-PUCRS (47)	Valor p
CVF (% do predito)	101,78±19,25	106,39±24,41	0,457
VEF₁ (% do predito)	92±24,32	94,91±24,6	0,658
VEF₁/CVF (n absoluto)	0,82±0,11	0,83±0,09	0,364
FEF₂₅₋₇₅ (% do predito)	73,05±36,38	81,10±35,41	0,021*

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão.

CVF – Capacidade Vital Forçada, VEF₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo, FEF₂₅₋₇₅ – Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da curva da Capacidade Vital Forçada. Teste t de Student, significativo *p<0,05.

Na tabela 4 encontra-se a escolha da terapêutica utilizada em cada centro. O uso de enzimas foi a única variável que não demonstrou diferença significativa entre os centros.

Tabela 4: Comparação entre a escolha terapêutica de cada centro.

Variáveis	HCSA	HSL-PUCRS	Valor p
Uso de Dornase α	52%(13)	25,86%(15)	0,003*
Uso de Antib. Inalatório	68%(17)	32,76%(19)	0,006*
Uso de SSH	0%	46,55%(27)	<0,001*
Sem enzimas	4%(1)	16,36%(9/55)	0,132
Fisioterapia diária	2,16±0,9	1,18±0,76	<0,001*

Os dados são apresentados em % (n) ou média ± desvio padrão.

Antib – antibiótico, SSH- Solução Salina Hipertônica. Teste Qui quadrado, exato de Fischer e teste t, significativo *p<0,05.

Foi encontrado diferença estatisticamente significativa entre os percentuais do previsto caminhados no teste de caminhada dos seis minutos, sendo a média 86,54±15,05 no HCSA e 97,08±8,33 no HSL-PUCRS, com um p= 0,008.

Quando se analisou as questões referentes ao tratamento domiciliar, houve diferença em relação a quem administra a enzimas em domicílio, 64% a mãe no HCSA e 40,62 a própria criança na PUCRS, com p=0,001 e, em relação a quem faz a

fisioterapia em domicílio, 52% a mãe no HCSA e 15,6% pai e mãe no HSL-PUCRS, com $p=0,004$. Não encontramos diferença em relação a quem leva nas consultas, com um $p=0,133$.

ANÁLISES DE RESULTADOS CONJUNTOS

7.1 ANÁLISE ESCORE DE GRAVIDADE DE SHWACHMAN-KULCZYKI VERSUS COLONIZAÇÃO BACTERIANA NO ANO DE 2010

Ao agrupar a amostra dos dois centros em um único grupo se conseguiu perceber que pacientes colonizados pelas bactérias do CBc e também quando estas estão associadas à PSA, estes pacientes obtiveram uma pontuação significativamente menor no Escore de Gravidade de Shwachman-Kulczyki, se tratando de pacientes mais graves.

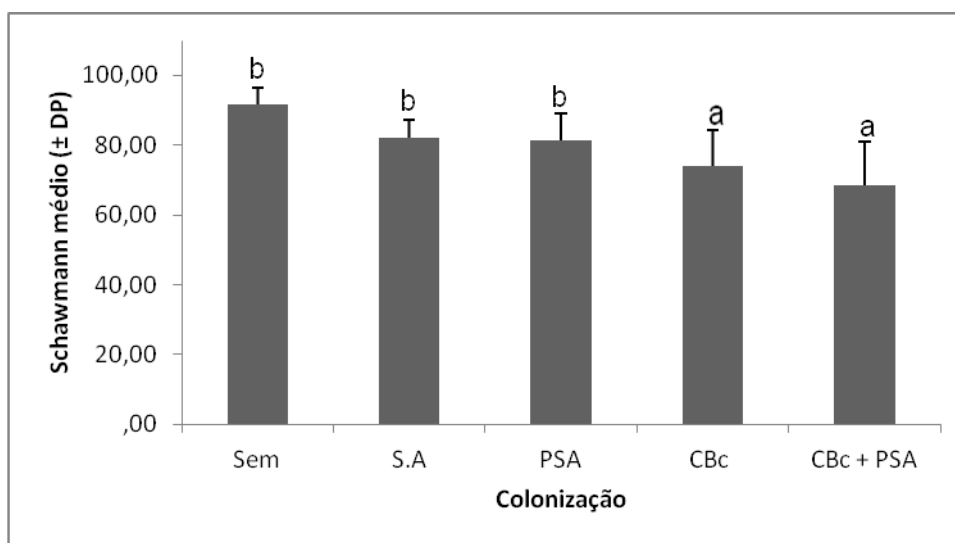


Figura 1: Relação entre o Escore de Gravidade de Shwachman-Kulczyki e a colonização bacteriana em 2010. SA- *Staphylococcus Aureus*, PSA – *Pseudomonas aeruginosa*, CBc- Complexo *Burkholderia cepacia*. Grupo a é diferente significativamente de b pelo Teste de Post Hoc de Tukey, $p<0,001$.

7.2 ANÁLISE DO PERCENTUAL DO PREVISTO DA CAPACIDADE VITAL FORÇADA (CVF) VERSUS A COLONIZAÇÃO BACTERIANA EM 2010

Quando considerados todos os pacientes deste estudo percebeu-se que pacientes colonizados por *PSA*, CBc e também quando estas estão associadas, estes pacientes apresentam um menor percentual do previsto da capacidade vital forçada.

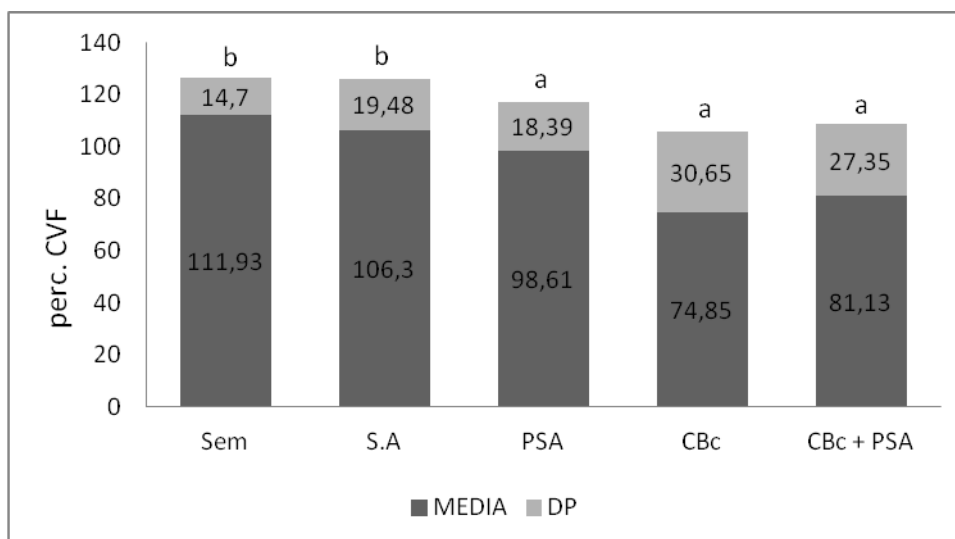


Figura 2: Relação entre o Percentual do Previsto da Capacidade Vital Forçada e a Colonização Bacteriana em 2010. SA- *Staphylococcus Aureus*, PSA – *Pseudomonas aeruginosa*, CBc- Complexo *Burkholderia cepacia*. Grupo a é estatisticamente diferente de b pelo Teste de Post Hoc de Tukey, $p < 0,001$.

7.3 ANÁLISE DO PERCENTUAL DO PREVISTO DO VOLUME EXPIRATÓRIO FORÇADO NO PRIMEIRO SEGUNDO (VEF₁) VERSUS A COLONIZAÇÃO BACTERIANA EM 2010

Com todos os pacientes agrupados constatou-se que pacientes colonizados pelo Complexo *Burkholderia cepacia* e quando esse está associado com a *Pseudomonas aeruginosa* estes pacientes apresentam um menor percentual do previsto do VEF₁.

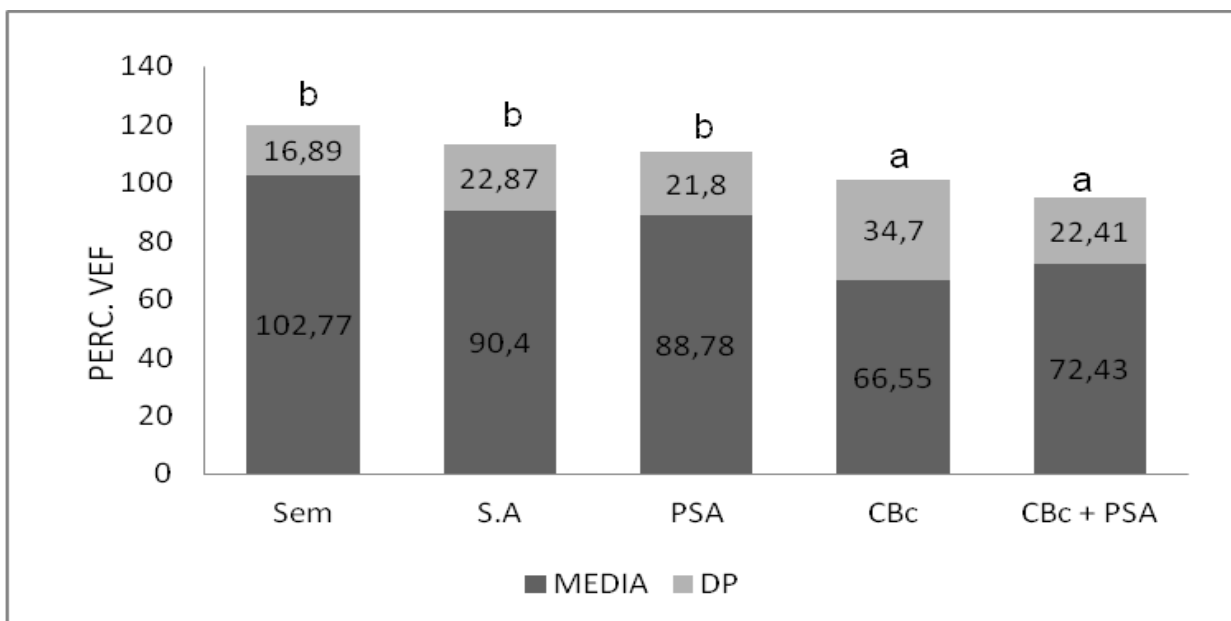


Figura 3: Relação entre o Percentual do Previsto do Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo e a Colonização Bacteriana em 2010. SA- *Staphylococcus Aureus*, PSA – *Pseudomonas aeruginosa*, CBc- Complexo *Burkholderia cepacia*. Grupo a é estatisticamente diferente de b pelo Teste de Post Hoc de Tukey, $p=0,001$.

7.4 ANÁLISE ENTRE EXACERBAÇÕES NO ANO DE 2010 E COLONIZAÇÃO BACTERIANA EM 2010.

Através dessa análise constatou-se que no ano de 2010 os pacientes com *PSA* exacerbaram mais quando comparados com os pacientes com outras colonizações e os pacientes sem colonizações exacerbaram menos que os demais.

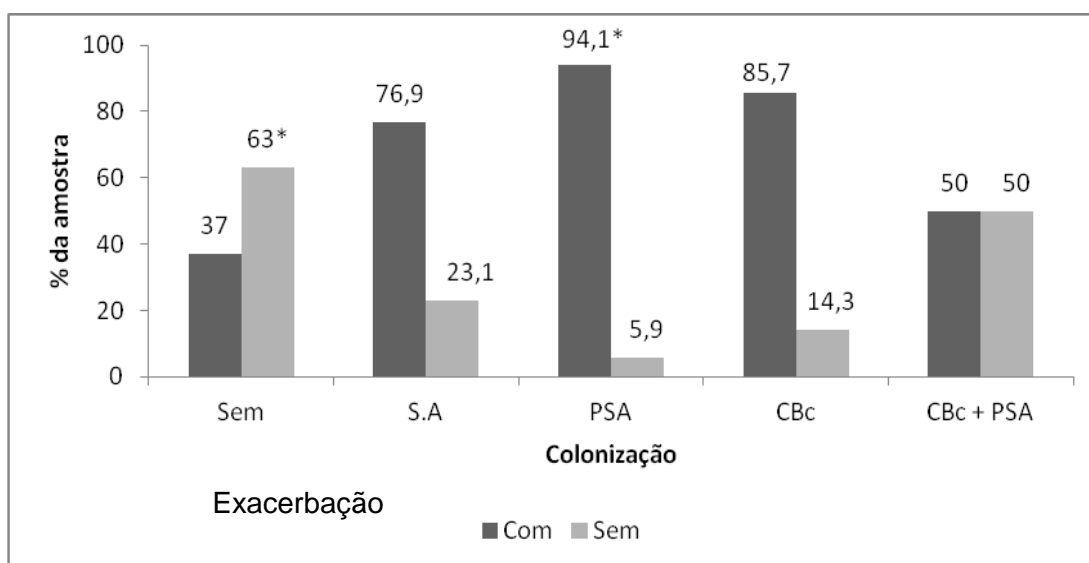


Figura 4: Relação entre Exacerbações no ano de 2010 e Colonização Bacteriana em 2010. SA- *Staphylococcus Aureus*, PSA – *Pseudomonas aeruginosa*, CBc- Complexo *Burkholderia cepacia*. * associação estatisticamente significativa pelo teste qui-quadrado com resíduos ajustados.

7.5 ANÁLISE DAS INTERNAÇÕES NO ANO DE 2010 VERSUS COLONIZAÇÃO BACTERIANA.

Através dessa análise percebe-se que pacientes com PSA e CBc e ambos associados, tiveram mais internações no ano de 2010, do que os demais pacientes, e que pacientes sem colonizações foram os que menos internaram.

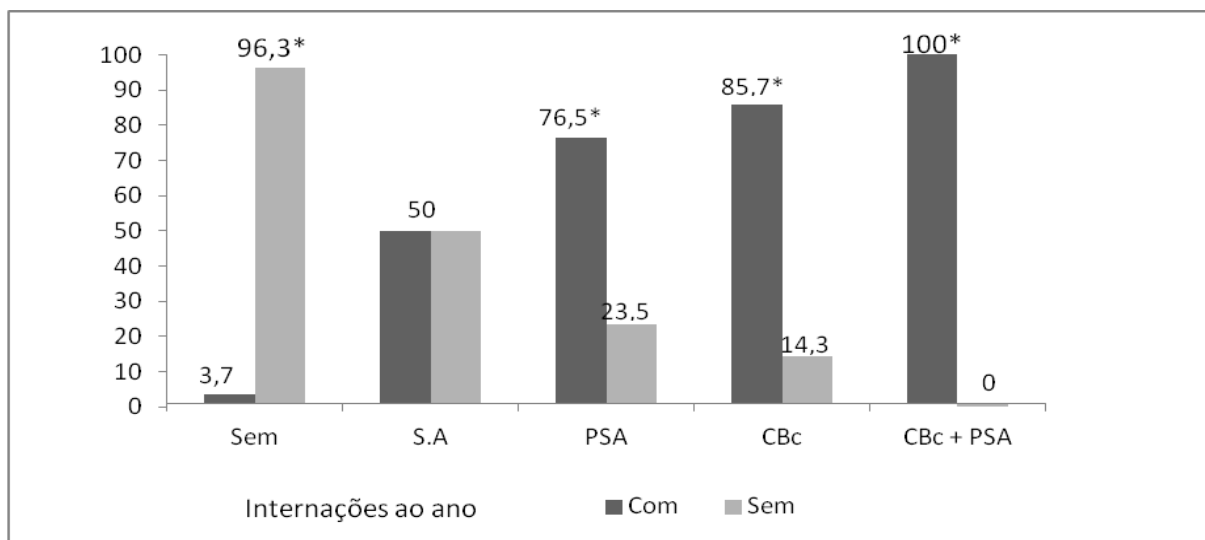


Figura 5: Relação entre Internações no ano de 2010 e Colonização Bacteriana em 2010. SA- *Staphylococcus Aureus*, PSA – *Pseudomonas aeruginosa*, CBc- Complexo *Burkholderia cepacia*. * associação estatisticamente significativa pelo teste qui-quadrado com resíduos ajustados.

7.6 ASSOCIAÇÕES COM ESCORE DE GRAVIDADE DE SHWACHMAN-KULCZYKI

O Escore de Gravidade de Shwachman-Kulczyki apresentou correlação com o CCBE ($p=0,02$, $r=0,33$), com percentual do predito da CVF e VEF_1 ($p=0,001$, $r=0,4$) e com o percentual do previsto percorrido no Teste da Caminhada dos 6 minutos ($p=0,03$, $r=0,35$).

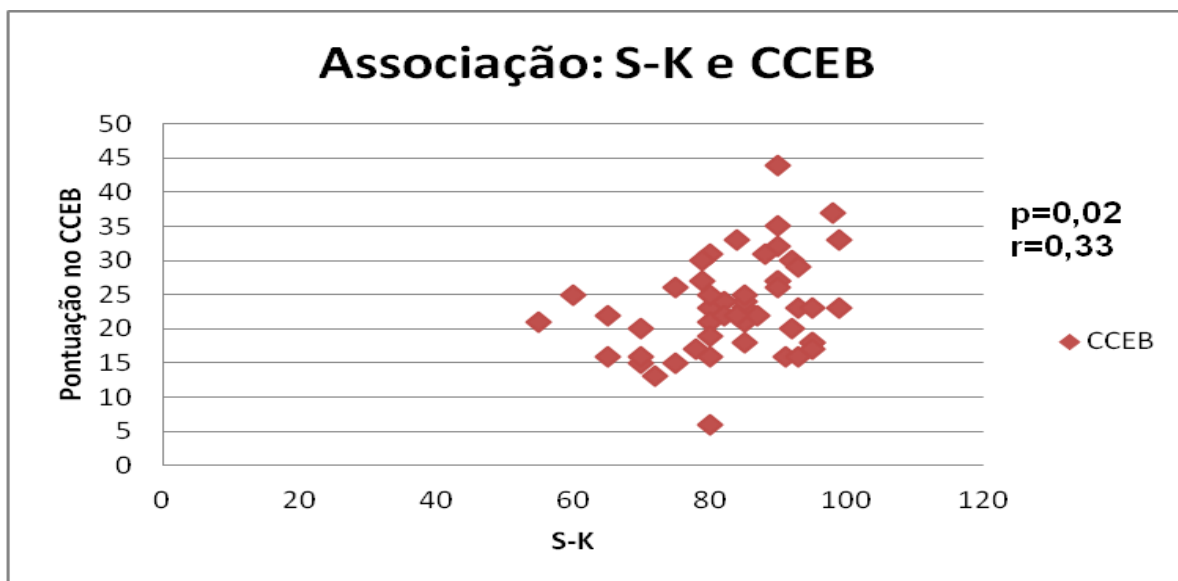


Figura 6: Associação entre Escore de Gravidade de Shwachman-Kulczyki (S-K) e Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB).

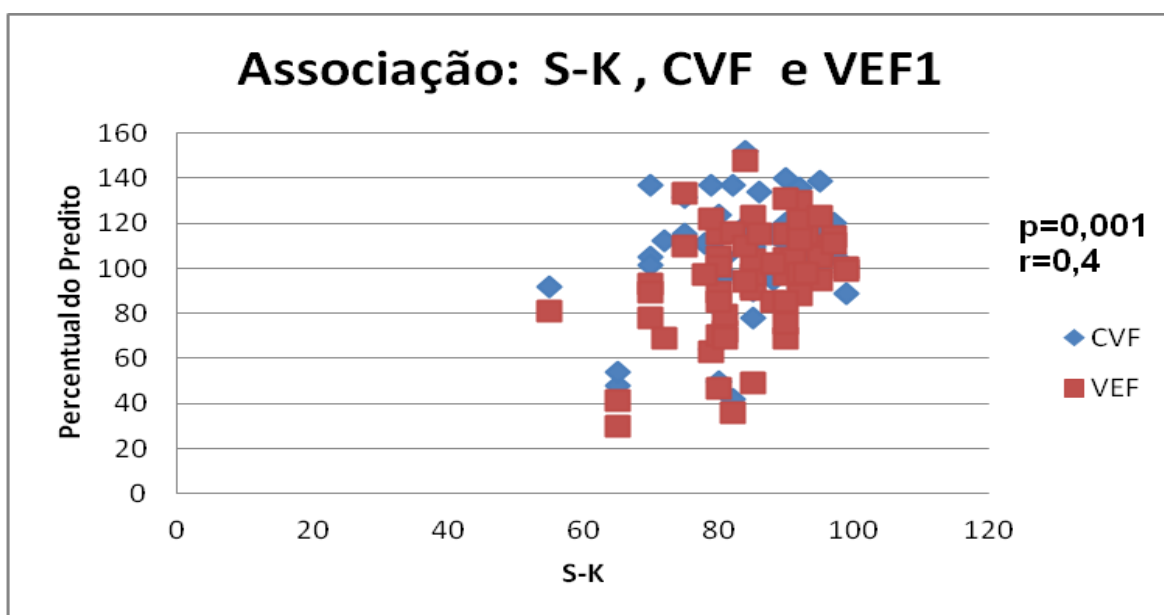


Figura 7: Associação entre o Escore de Gravidade de Shwachman-Kulczyki (S-K) e o percentual do predito da Capacidade Vital Forçada (P.CVF) e o percentual do predito do volume expiratório forçado no primeiro segundo (P.VEF1)

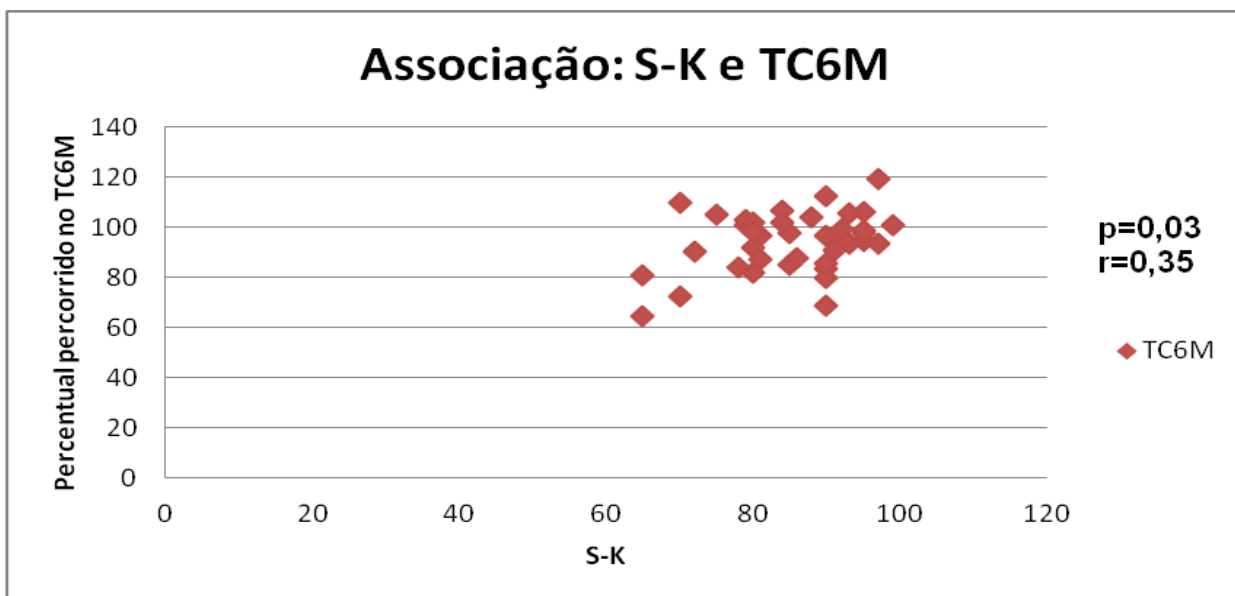


Figura 8: Associação entre o Escore de Gravidade de Shwachman-Kulczyki (S-K) e o percentual do previsto da distância percorrida no Teste de Caminhada dos 6 Minutos (TC6M).

7.7 ASSOCIAÇÕES COM O PERCENTUAL DO PREVISTO PERCORRIDO NO TESTE DE CAMINHADA DOS 6 MINUTOS

O Percentual do Previsto Percorrido no Teste de Caminhada dos 6 minutos mostrou associação com o percentual do previsto da CVF ($p=0,028$, $r=0,35$) e do VEF_1 ($p=0,010$, $r=0,4$).

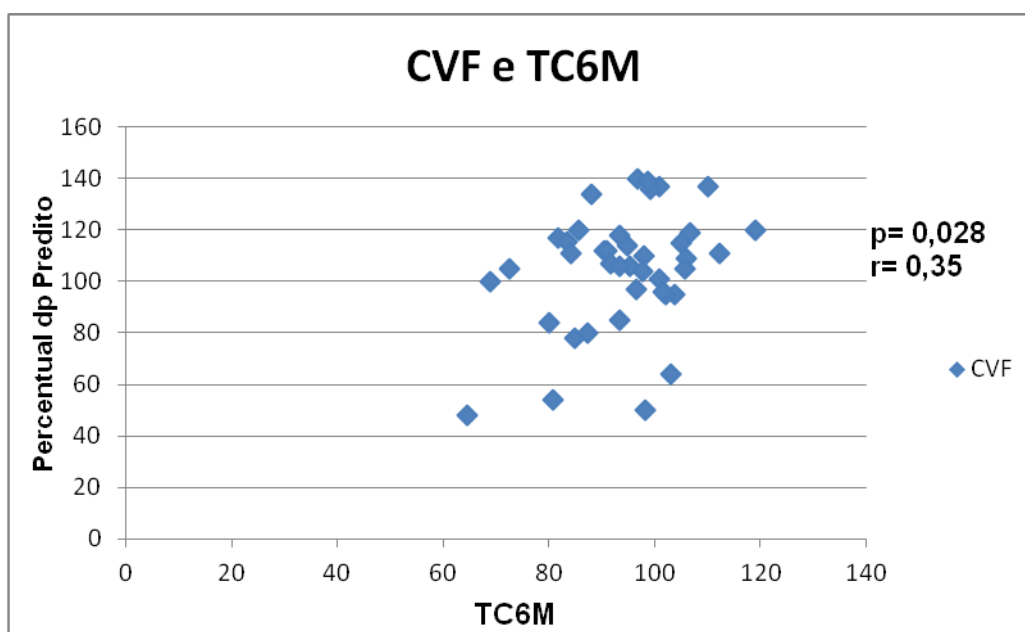


Figura 9: Associação entre o percentual do previsto da distância percorrida no Teste de Caminhada dos 6 Minutos (TC6M) e o percentual do previsto da capacidade vital forçada (P.CVF).

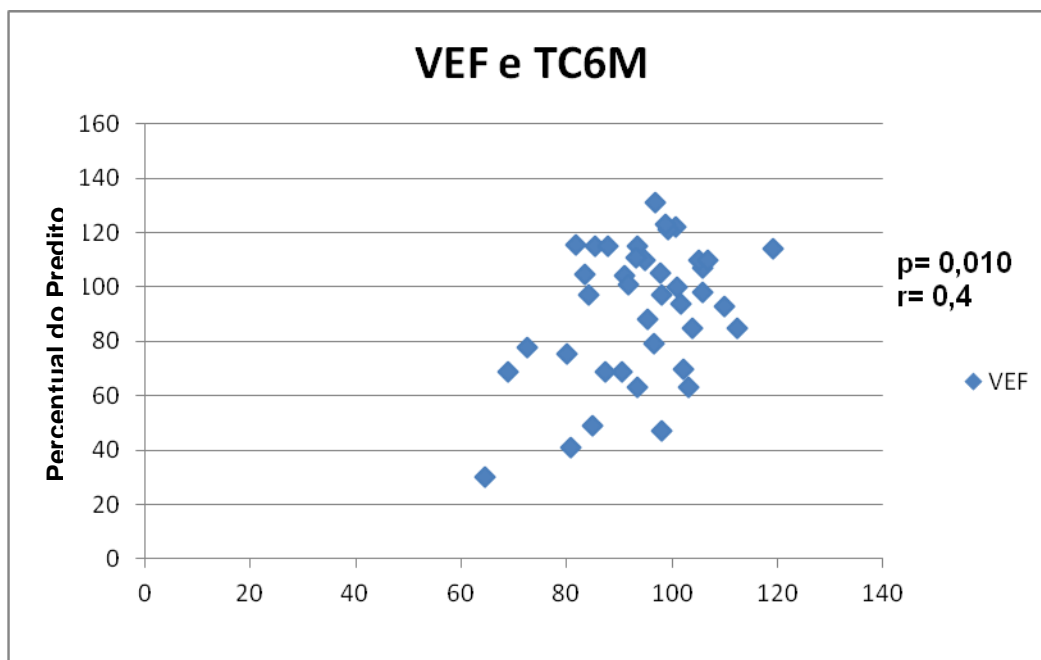


Figura 10: Associação entre percentual do predito da distância percorrida no Teste de Caminhada dos 6 Minutos (TC6M) e o percentual do predito do volume expiratório forçado no primeiro segundo (P.VEF1)

7.8 ASSOCIAÇÃO DO PERCENTIL DE PESO EM 2010 VERSUS COLONIZAÇÃO BACTERIANA.

Pacientes com *Cbc + PSA* apresentaram um pior percentil de peso em 2010 enquanto os pacientes sem colonizações bacterianas foram os que apresentaram o melhor percentil de peso em 2010, com um $p=0,048$.

7.9 ASSOCIAÇÃO DO PERCENTIL DE ESTATURA EM 2010 VERSUS COLONIZAÇÃO BACTERIANA.

Através dessa análise percebeu-se que pacientes colonizados pelo *Cbc + PSA*, foram os que apresentaram pior percentil de estatura, com um $p=0,017$.

7.10 ANÁLISE MULTIVARIADA PARA EXACERBAÇÃO EM 2010.

As variáveis que compuseram a primeira análise foram:

- percentual do previsto do VEF₁ ($p=0,101$),
- idade no diagnóstico ($p=0,041$),
- idade ($p=0,001$),
- Escore de Shawchmann-Kulczyki ($p=0,041$),

Porém devido a sua baixa contribuição na explicação do desfecho exacerbação estas variáveis foram excluídas da Regressão de Poisson. Dessa forma, a única variável que se mostrou ser um fator de predição na frequência de exacerbações foi o percentual do previsto percorrido no TC`6, com uma RP 0,97 (0,95-0,98) e um $p=0,009$.

7.11 ANÁLISE MULTIVARIADA PARA INTERNAÇÕES EM 2010.

As variáveis que compuseram a primeira análise foram:

- percentual do previsto do VEF₁ ($p=0,006$),
- idade no diagnóstico ($p=0,001$),
- idade em 2010 ($p=0,001$),
- idade da primeira colonização por S.A ($p=0,003$),
- idade da primeira colonização por PSA ($p=0,083$),
- Escore Shawchmann-Kulczyki ($p<0,001$),
- Escore CCEB ($p=0,018$).

Porém devido a sua baixa contribuição na explicação do desfecho, internações em 2010, estas variáveis foram excluídas da Regressão de Poisson. Dessa forma, a única variável que se mostrou ser um fator de predição para internações foi o percentual do previsto percorrido no TC`6, com uma RP 0,93 (0,88-0,98) e um $p=0,017$.

8 DISCUSSÃO

Através desse estudo conseguiu-se caracterizar uma parcela dos pacientes com FC do Rio Grande do Sul. Ao se observar uma descrição anterior que incluiu 116 pacientes, do HCPA, encontrou-se uma média de idade de 10,5 anos, com predomínio do sexo masculino e mediana do diagnóstico oito meses. A cultura bacteriana prevalente foi *Staphylococcus aureus* (88,6%), seguido por *Pseudomonas aeruginosa* (59,04%), *Burkholderia cepacia* (22,9%) e com cultura negativa (29,2%). Também foi encontrada associação entre pacientes colonizados por PSA e um pior VEF₁¹⁴³.

O RS ainda não dispõe do Programa de TNN para FC pelo SUS, o que pode explicar os diagnósticos considerados tardios encontrados no presente estudo, que foram de 14(2,5-66) e 36(3-96) meses, respectivamente HCSA e HSL-PUCRS. Assim, um estudo realizado por Monestrol e colaboradores, demonstrou que pacientes diagnosticados após os 24 meses de idade apresentam desvantagens em relação a piores morbidades pulmonares, hepática e nutricionais¹⁴⁴.

No presente estudo o comprometimento digestivo esteve presente em 96% dos pacientes do HCSA e em 87,93% dos pacientes do HSL-PUCRS, não diferindo estatisticamente. Como consequência, a necessidade de reposição de enzimas também não demonstrou diferença entre os dois centros estudados. Esse achado se assemelha com dados europeus onde a prevalência de comprometimento digestivo chega a 90%⁷¹.

Desde 1949, sabe-se que o SA é, geralmente, o primeiro patógeno que infecta pacientes com FC, o que também foi observado neste estudo. Todavia, o percentual de pacientes colonizados por esta bactéria em 2010, foi de 12% no HCSA, 20,7% no HSL-PUCRS. Atualmente o que preocupa os pesquisadores é o crescente aumento do SA resistente a metilina (MRSA). Elizur et al relataram que 15% dos MRSA isolados em crianças com CF foram positivos para a cepa Leucocidina Panton-Valentine, que foi associada com o envolvimento pulmonar grave, na qual as crianças eram mais propensas a ter um foco pulmonar infiltrativo, um significativo declínio na função pulmonar, e a necessidade de hospitalização e antibióticos intravenosos¹⁴⁵. O impacto clínico global da infecção por MRSA na FC ainda não é certo, mas é certo que MRSA é transmitida entre os pacientes, inclusive de pacientes que não têm FC⁷⁷.

A PSA teve uma prevalência de 44% no HCSA e de 25,86% no HSL-PUCRS. Entretanto em um estudo realizado no HCPA, encontrou-se a prevalência de 51% dessa bactéria¹⁴⁶. De acordo com o Registro da Cystic Fibrosis Foundation, a taxa de

colonização por PSA antes dos 18 anos é de 39%, porém como a PSA é considerada a bactéria mais freqüente nesses pacientes, acredita-se que a partir dos 18 anos 75% dos pacientes estarão infectados por ela^{71,77}. Em um estudo realizado em outro centro do Brasil Li e colaboradores encontraram uma média de idade de 12 meses na primeira colonização por PSA sendo que neste estudo percebemos uma colonização mais tardia de 37(13-56,5) no HCSA e de 90(21-128) no HSL-PUCRS¹⁴⁷.

A PSA é encontrada em fontes de água (por exemplo, pias) em hospitais pediátricos que recebam pacientes com FC, em brinquedos, sabonetes, equipamentos respiratórios contaminados, drenos e nas mãos dos pacientes e médicos⁹². Todavia, Speert e colaboradores determinaram que a grande maioria dos pacientes mantêm a sua própria cepa única e necessitam de contato muito próximo para disseminar a PSA entre os pacientes. Também concluíram que a incidência de contaminação cruzada entre os pacientes não relacionados FC é muito baixa¹⁴⁸.

O CBc apresentou uma elevada prevalência nos pacientes do HCSA (28%), o que deve ser um fato de extrema atenção, pois de acordo com Bush o CBc está associado a um pior prognóstico, incluindo um declínio acelerado do estado clínico e um aumento no risco de mortalidade⁷⁷. O que vai ao encontro do presente estudo, no qual constatou-se que pacientes colonizados pelo CBc apresentam pior CVF, VEF1, estatus nutricional, maiores exacerbações e internações.

A alta prevalência do CBc no centro do HCSA pode ser explicada por este ser um centro recente com as suas rotinas de atendimento ainda fase de implantação. Apesar do centro do HSL- PUCRS ter apresentado um percentual bem menor de colonização pelo CBc (5,17%), o centro do HCPA, que é o primeiro centro implantado no RS, apresentou um percentual semelhante (22,9%) ao HCSA¹⁴³.

A prevalência de espécies do CBc varia geograficamente, sendo a *B. cenocepacia* a espécie mais predominante nos centros da América do Norte, enquanto a *B. multivorans* é mais comum nos centros de FC europeus. Alguns pacientes com FC têm infecção crônica pelo CBc e outras parecem ser de colonização transitória ou intermitente. Um dos principais problemas associados com a infecção do CBc é a sua resistência intrínseca à maioria dos antimicrobianos disponíveis clinicamente, incluindo aminoglicosídeos, quinolonas, polimixinas e β -lactâmicos⁹⁹. Não está claro quais são os fatores que estão em jogo nas diferentes apresentações clínicas, porém é consenso que deve-se dar ênfase na higiene das mãos, educando o paciente, a família, e a equipe de saúde, ter um único paciente por quarto, precauções de contato. Indica-se a segregação dos pacientes com cepas

diferentes do CBc, de modo que não se sabe o impacto individual de cada intervenção⁹².

No presente estudo percebeu-se que pacientes infectados pelas bactérias mais agressivas, PSA e CBc, apresentaram correlação com pior percentil de peso e estatura. Isto pode ser explicado, pois estas bactérias afetam de forma mais agressiva a estrutura e a função pulmonar, desencadeando a doença pulmonar crônica que tende a levar ao déficit de crescimento e ao atraso do desenvolvimento, criando um círculo vicioso entre desnutrição e distúrbios respiratórios. Sabe-se que a manutenção de um estado nutricional adequado é fundamental para a integridade do sistema respiratório na FC¹⁴⁹, sendo que uma das principais causas de depleção nutricional é o aumento do gasto energético devido à inflamação e à infecção pulmonar¹⁵⁰, caracterizando a estreita relação entre o estado nutricional e colonização bacteriana.

O fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF₂₅₋₇₅) foi único parâmetro da função pulmonar que demonstrou diferença significativa entre os dois centros estudados, sendo mais baixo nos pacientes do HCSA. A progressão da doença na FC é avaliada pelo estudo da função pulmonar através da capacidade vital forçada (CVF), do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e do (FEF₂₅₋₇₅). Sabe-se ainda que o FEF₂₅₋₇₅ é o parâmetro da função pulmonar que mais precocemente se altera quando a função pulmonar torna-se prejudicada¹¹, indicando que apesar dos pacientes desse estudo apresentarem valores espirométricos médios “normais” os pacientes do HCSA podem evoluir mais precocemente para uma função pulmonar diminuída. O que reforça a tendência de que os pacientes do HCSA têm maior gravidade.

Ao se comparar a terapia medicamentosa utilizada nos dois centros percebe-se um maior uso de antibiótico inalatório e dornase α pelo HCSA, enquanto o centro do HSL-PUCRS opta por um maior uso de SSH. Um estudo de coorte, de 17 anos, realizado em Londres, demonstrou que a dornase α foi significativamente associada com a redução do risco de morte¹⁵¹. Konstan e colaboradores realizaram um estudo com pacientes fibrocísticos de 8 a 38 anos de idade e concluíram que o uso de dornase alfa por um período de 2 anos foi associado a um menor declínio do VEF₁¹⁵².

Outros três estudos avaliaram a segurança, aderência e tolerabilidade da SSH. A SSH demonstrou ser bem tolerada e segura em crianças de 12 meses a 18 anos de idade, a tosse foi o sintoma mais comum após a administração e os pacientes que tiveram menos tolerância foram os que tinham uma função pulmonar pior^{153,154,155}. Entretanto um estudo publicado por Laube e colaboradores demonstrou que crianças

com FC e função pulmonar normal não tiveram uma melhor higiene brônquica após uma inalação de SSH e que talvez possa existir uma diferença de resultados entre gênero¹⁵⁶.

Na comparação dos centros percebeu-se uma diferença significativa na prescrição de fisioterapias diárias com uma média de $2,16 \pm 0,9$ no HCSA e $1,18 \pm 0,76$ no HSL-PUCRS, o que pode ser justificado pela tendência de maior gravidade dos pacientes do HCSA e por isso possam necessitar de um número maior de sessões fisioterapia. Tradicionalmente um regime de duas sessões de fisioterapia diárias tem sido defendido no momento da confirmação do diagnóstico de FC. Esse argumento pode ser considerado pois alguns estudos apontam que a infecção e a inflamação estão presentes nos pulmões de alguns bebês a partir de uma fase muito precoce no processo da doença, muito antes da manifestação de sinais e sintomas respiratórios¹⁵⁷.

No presente estudo encontrou-se uma correlação positiva do TC6M com o S-K ($p=0,03$, $r=0,35$) e do S-K com VEF1 ($p=0,001$, $r=0,4$). Concordando com esses dados um estudo realizado por Stollar e colaboradores com 43 pacientes, de idade de $10,5 \pm 4,7$ anos, estudou a associação do S-K, VEF1 e TC6M, encontrando correlação positiva e significativa, $p<0,0001$ e $r=0,76$ e $p<0,0001$ e $r=0,71$, respectivamente¹⁵⁸. Todavia em um estudo mais recente também publicado por Stollar e colaboradores, foi pesquisada a associação do TC6M com marcadores mais atuais de gravidade em FC como, VEF1, radiografia de tórax, tomografia e escore Z do TC6M. Foi encontrada uma correlação entre esses marcadores, porém com valores pouco expressivos¹⁵⁹.

A avaliação da tolerância e aptidão ao exercício é uma medida útil do impacto da doença nas crianças com FC¹⁶⁰, tanto que neste estudo o TC6M demonstrou, também, correlação positiva com o percentual do previsto da CVF ($p=0,028$, $r=0,35$) e VEF₁ ($p=0,010$, $r=0,4$), concordando com os achados de um estudos do HCPA¹⁶¹. Além disso, o TC6M é considerado um preditor de morbidade, mortalidade¹¹.

No presente estudo foi encontrado ainda, que este teste submáximo esteve associado a maiores exacerbações e internações ao ano, com um RP 0,97 (0,95 – 0,98) e de 0,93 (0,88 – 0,98), respectivamente. Além disso, somente o percentual da distância percorrida no TC6M demonstrou ser um fator de risco para exacerbação e internação hospitalar. Entretanto em um estudo de coorte de três anos publicado por Sanders e colaboradores foi demonstrado que as exacerbações pulmonares estão associadas com declínio do VEF₁ em crianças e adultos com FC¹⁶².

Quanto aos cuidados familiares, o presente estudo demonstrou que houve diferença nos cuidados em domicílio, de forma que a mãe foi a maior responsável pelo tratamento no HCSA enquanto que no centro do HSL-PUCRS os pais e a criança procuraram dividir as responsabilidades. Pelo fato da FC atingir variados sistemas do corpo humano, ela exige um cuidado complexo e uma atenção contínua para promoção de uma condição clínica estável do paciente, para tanto, é imprescindível o envolvimento da família, sob as mais diferentes questões. De acordo com um estudo realizado em um centro de FC em São Paulo, a maioria dos pais das criança/adolescentes com FC possui entre 31 e 40 anos e com o ensino fundamental incompleto, o que compromete a renda familiar, que, na maioria, varia entre um e dois salários mínimos, informações que concordam com os achados do HCSA. Neste estudo as mães também acabam centralizando mais as responsabilidades pelo tratamento com o filho em domicílio, pois estas muitas vezes acabam se privando de outras atividades extradomiciliares, para atender melhor as necessidades dos filhos¹³⁷.

Houve diferença significativa entre o escore socioeconômico (CCEB) dos centros estudados, sendo menor no HCSA. Além disso o CCEB se correlacionou positivamente com o status clínico do paciente (S-K), $p=0,02$, $r=0,33$. Entretanto um estudo feito no Canadá com 1174 pacientes relata que o status sócioeconômico não foi um preditor de hospitalizações dos pacientes, o que os autores concluíram dever-se a distinta educação de cuidados em saúde aplicados a todos esses pacientes de forma universal¹⁶³. A divergência do presente estudo com o estudo acima citado pode ser influenciada por vivermos em um país em desenvolvimento com algumas dificuldades em relação ao acesso da população de baixa renda a condições mais igualitárias perante a população mais favorecida.

Como limitações desse estudo destacam-se o baixo número amostral, que impossibilitou um melhor poder estatístico e uma maior força nas associações, mas que reflete a realidade atendida nesses centros, a dependência dos dados contidos no prontuário, própria de estudos retrospectivos e a falta das análises das mutações genéticas, que poderia indicar aspectos clínicos e as suas associações de pior ou melhor prognóstico.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os centros estudados recebem uma população distinta de pacientes. Os pacientes do HCSA apresentam um estado geral pior, com mais internações no ano de 2010 e também ao longo da vida, um escore clínico com maior gravidade, colonização por SA mais precoce e um perfil sócioeconômico desfavorecido. Esse perfil diferenciado de pacientes interferiu na escolha do tratamento, demonstrando tratamentos distintos do ponto de vista da terapia medicamentosa e no número de sessões de fisioterapia.

As médias das variáveis de função pulmonar não apresentaram valores inferiores ao predito em ambos os centros, porém o FEF₂₅₋₇₅ foi menor nos pacientes do HCSA. Isso pode indicar uma futura alteração de função pulmonar mais precoce nos pacientes desse centro.

O HCSA também apresentou uma maior colonização pelo CBc, o que reforça a maior gravidade dos pacientes do HCSA. Sugere-se, então, um estudo no qual se possa analisar a alta incidência do Complexo *Burkholderia cepacia* no HCSA para poder estimular ações preventivas de infecção.

A colonização bacteriana demonstrou ser um fator influenciador no quadro clínico do paciente em aspectos referentes a escore de gravidade, função pulmonar, exacerbações, internações e aspecto nutricional. Sendo as bactérias PSA e CBc as responsáveis por piores prognósticos.

O percentual do previsto percorrido no teste da caminhada dos 6 minutos foi um indicador para internações ao ano e frequência de exacerbações, nessa população.

Acredita-se na necessidade e na importância de continuar realizando o seguimento desse estudo, com, talvez, a inclusão de mais variáveis. Assim poderemos acompanhar os pacientes portadores de FC no decorrer dos anos, observando de que forma eles estão respondendo ao tratamento, na tentativa de adequar e aprimorar a assistência.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PINTO, I. C. S.; SILVA, C. P.; BRITTO, M. C. A. Perfil nutricional, clínico e socioeconômico de pacientes com fibrose cística atendidos em um centro de referência no nordeste do Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 2, p. 137-143, 2009.
2. COLLINS F.S. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. **Science**, v. 256, p. 774-779, 1992.
3. BÉRUBÉ J. *et al.* Loss of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) function enhances p38 and ERK MAPKs activation increasing IL-6 synthesis in airway epithelial cells exposed to *Pseudomonas aeruginosa*. **JBC Papers**, 2010. Disponível em: <<http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M109.098566>>. Acesso em: 5 de nov. 2011.
4. DAVIES, J. C.; BILTON, D. Bugs, biofilms, and resistance in cystic fibrosis. **Respiratory Care**, v. 54, n. 5, 2009.
5. ROSA, F. R. *et al.* Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 21, n. 6, p. 725-737, nov./dez. 2008.
6. GROSSE, S. D. *et al.* Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. **MMWR Recomm Rep**, v. 53, n. RR13, p. 1-36, out. 2004. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5313a1.htm>>. Acesso em: 10 out. 2011.
7. SANTOS, G. P. C. *et al.* Triagem neonatal para fibrose cística no Paraná: avaliação após 30 meses de implantação. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 3, p. 240-244, 2005.
8. SANTOS, C. I. S. *et al.* Análise crítica dos escores de avaliação de gravidade da fibrose cística: Estado da arte. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. 3, p. 286-298, 2004.
9. CAMARGOS, P. A. M.; QUEIROZ, M. V. N. P. Pico do fluxo expiratório na avaliação da função pulmonar na fibrose cística. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 1, p. 45-49, 2002.

10. BEYDON, N. *et al.* Pulmonary function tests in preschool children with cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 166, n. 8, p. 1099-1104, 2002.
11. ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 166, n. 1, p. 111-117, 2002.
12. SHWACHMAN, Harry; KULCZYCKI, Lucas L. Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. **Am J Dis Child.**, v. 96, p. 6-15, jul. 1958.
13. STOLLAR, F. *et al.* Shwachman-Kulczycki score still usefull to monitor cystic fibrosis severity. **Clinics**, v. 66, n. 6, p. 979-983, 2011.
14. COELHO C.C. *et al.* Análise comparativa e reprodutibilidade do teste de caminhada com carga progressiva (modificado) em crianças normais e em portadoras de fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 2, p. 168-174, 2007.
15. ROGERS, D.; PRASAD, S. A.; DOULL, I. Exercise testing in children with cystic fibrosis. **J R Soc Med.**, v. 96, supl 43, p. S23–S29, 2003.
16. RATJEN, F.A. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. **Respiratory Care**, v. 54, n. 5, p. 595–602, 2009.
17. RASKIN, S. *et al.* Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **Journal of Cystic Fibrosis**, v.7, n.1, p.15-22, jan. 2008.
18. LITTLEWOOD, J. A. **History of cystic fibrosis**. OBE, 2009.
19. BRAMWELL, B. Pancreatic infantilism: remarkable improvement (growth of body and sexual development) as a result of the administration of pancreatic extract. **Clinical Studies**, Edinburgh, v. 2, p. 348-352, 1904.
20. LANDSTEINER, K. Intestinal obstruction from thickened meconium. **Zentralbl Allg Pathol**, v. 16, p. 903-907, 1905.
21. FANCONI, G.; UEHLINGER, E.; KNAUER, C. Das coeliakie-syndrom bei angeborener zystischer pankreasfibromatose und bronchiektasien. **Wien Med Wchnschr**, v. 86 p. 753-756, 1936.

22. ANDERSEN, D. H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. **Am J Dis Child**, v. 56 p. 341-99, 1938.
23. FARBER, S. Pancreatic function and disease in early life. V. Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. **Arch Pathol**, v. 37, p. 238-250, 1944.
24. ANDERSEN, D. H.; HODGES, R. C. Celiac syndrome V. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with consideration of the etiology . **Am J Dis Child**, v. 72, p. 62-80, 1946.
25. DARLING, R. C. *et al.* Electrolyte abnormalities of the sweat in fibrocystic disease of pancreas. **Am J M Sc**, v. 225 p. 67-70, 1953.
26. DOYLE, B. Physical therapy in treatment of cystic fibrosis. **Phys Therapy Rev**, v. 39, p. 24-27, 1959.
27. KNOWLTON, R.G. *et al.* A polymorphic DNA marker inked to cystic fibrosis is located on chromosome 7. **Nature**, n. 318, p. 681-693, 1985.
28. KEREM, B-S. *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1073-1080, set. 1989.
29. RASKIN S. *et al.* Cystic fibrosis gene variability in two southern brazilian amerindian populations: analysis of the $\Delta F508$ mutation and the KM19 and XV2C haplotypes. **Human Biology**, , v. 78, n. 1, p. 79–92, fev. 2007.
30. BOBADILLA, J. L. *et al.* Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. **Hum Mutat.**, v. 19, n. 6, p. 575-606, 2002.
31. DAVIES, J. C. New tests for cystic fibrosis. **Paediatr Respir Rev**, vol. 7, n. 1, 141-143, 2006.
32. BERNARDINO, A. L. *et al.* Molecular analysis in Brazilian cystic fibrosis patients reveals five novel mutations. **Genet Test**, vol. 4, p. 69-74, 2000.

33. RASKIN, S.; FAUCZ, F. Aspectos Genéticos da Fibrose Cística. *In*: CARAKUSHANSKY, G. **Doença genéticas em pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. P. 227-241.
34. REIS, F. J.; CAMARGOS P. A.; ROCHA, S. F. Survival analysis for cystic fibrosis in Minas Gerais state, Brazil. **J Trop Pediatr**, v. 44, n. 6, p. 329-331, 1998.
35. RASKIN, S. *et al.* Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **Journal of Cystic Fibrosis**, v.7, n.1, p.15-22, jan. 2008.
36. MARÓSTICA, P. J. C. *et al.* Análise a partir da frequência da mutação delta F508 em recém-nascidos normais. **Rev. AMRIGS**, v. 39, n. 3, p. 205-207, jul./set. 1995.
37. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Programa de triagem neonatal**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
38. COMEAU, A. M. *et al.* Guidelines for implementation of Cystic Fibrosis Foundation workshop report. **Pediatrics**. v. 119, n. 2, p. 495-518, fev. 2007.
39. PERKINELMER@PRECISELY. **AutoDEFFIA> neonatal IRT: BOO5-112**. Time-Resolved fluoroimmunoassay. Turku, Finland: PerkinElmer Life and Analytical Sciences; 2005.
40. PARSONS, E. P.; CLARKE, A. J.; BRADLEY, D. M. Implications of carrier identification of newborn screening for cystic fibrosis. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.**, v. 88, p. 467-471, 2003.
41. CASTELLANI, C. *et al.* European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 8, p. 153–173, 2009.
42. WANG, S. S. *et al.* The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. **J Pediatr.**, v. 141, p. 804-810, 2002.
43. LAI, H. J. *et al.* Association between initial disease presentation lung disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. **Am J Epidemiol.**, v. 159 p. 537-546, 2004.
44. SIRET, D. *et al.* Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10 years

- retrospective study in a French region (Brittany). **Pediatr. Pulmonol.**, v. 35 p. 342-349, 2003.
45. BONATO, M. L. *et al.* O impacto psicológico do diagnóstico positivo do teste do pezinho na relação mãe-bebê. **Revista Estud. Biol.**, v. 27, n. 60, p. 33-37, jul./set. 2005.
 46. LEWIS, R. **Genética humana-conceitos e aplicações**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
 47. GOSS, C. H.; BURNS, J. L. Exacerbations in cystic fibrosis: epidemiology and pathogenesis. **Thorax**, v. 62, n. 4, p. 360-367, 2007.
 48. MICKLE, J. E.; CUTTING, G. R. Genotype-phenotype relationship in cystic fibrosis. **Med Clin**, v. 84 n. 3, p. 597-607, 2000.
 49. RASKIN, S. *et al.* DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. **AM. J. Med. Gen.**, v. 46, p. 665-669, 1993.
 50. GUIDELINES for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK, 2002. Disponível em: <<http://acb.org.uk/docs/sweat.pdf>>. Acesso em: 22 nov. 2011.
 51. BEAUCHAMP, M.; LANDS, L. C. Sweat testing: a review of current technical requirements. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 39, p. 507-511, 2005.
 52. MASTELLA, G. *et al.* Reability of sweat testing by the Macroduct collection method combined with conductivity analysis in comparison with the classic Gibson and Cooke technic. **Acta Paediatr.**, v. 89, p. 933-937, 2000.
 53. LEGRYS, V. A. *et al.* Sweat testing: sample collection and quantitative analysis: aroved guideline. National committee for Clinical laboratory Standards. Publication N. C34-A2. Villanova, PA, 1994.
 54. O`SULLIVAN, B. P.; FREEDMAN, S. D. Cystic fibrosis. **Lancet.**, v. 373 p. 1891-1904, 2009.
 55. FARREL, P. M. *et al.* Guideline for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults. Cystic Fibrosis Foundation consensus report. **J Pediatr.**, v. 153, p. S4-S14, 2008.

56. DE BOECK, K. *et al.* Diagnostic working group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. **Thorax.**, v. 6, p. 627-635, 2006.
57. LICHT, T. S.; STERN, M.; SHWACHMAN, H. Measurement of the electrical conductivity of sweat. **Clin Chem.**, v. 3, p. 37. 1957.
58. MACRODUCT sweat collection system and sweat conductive analyser: instruction/service manual. Utah, USA: Wescor Inc. Biomedical. 1999.
59. MASTELLA, G. *et al.* Reliability of sweat-testing by the Macroduct® collection method combined with conductivity analysis in comparison with the classic Gibson and Cooke technique. **Acta Paediatr.**, v. 89, p. 933-937, 2000.
60. LEZANA, J. L. *et al.* Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. **J Cyst Fibros**, v. 2, p. 1-7, 2003.
61. SCHULER, D. *et al.* Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements. **J Cyst Fibros**, v. 3, suppl 2, p. 151-155, 2004.
62. CHRISPIN, A. R.; NORMAN, A. P. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. **Pediatr Radiol.**, v. 2, p. 101-106, 1974.
63. BRASFIELD, D. *et al.* The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. **Pediatrics**, v. 63, p. 24-29, 1979.
64. TIDDENS, H. A. W. M.; JONG, P. A. Update on the application of chest computed tomography scanning to cystic fibrosis. **Curr Opin Pulm Med.** v. 12, n. 6, p. 433-439, nov. 2006.
65. JACOBSEN, L. E. *et al.* Cystic fibrosis: a comparison of computed tomography and plain chest radiographs. **Can Assoc Radiol J.**, v. 37, p. 17-21, 1986.
66. BRODY, A. S. *et al.* High resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function test. **J Pediatr.**, v. 145, n. 1, p. 32-38, jul. 2004.
67. OWENS, C. M. *et al.* Lung Clearance Index and HRCT are complementary, markers of lung abnormalities in young children with CF. **Thorax**, v. 66, n. 6, p. 481-488, 2011.

68. COOPER, P.; MACLEAN, J. High resolution computed tomography (HRCT) should not be considered as a routine assessment method in cystic fibrosis lung disease. **Pediatr Respir Rev.**, v. 7, p.197-201, 2006.
69. BHALLA, M. *et al.* Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. **Radiology.** v. 179, p. 783-788, 1991.
70. WILLIAMS, S. M. *et al.* Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis part of annual assessment clinic: a 9-year review. **Clin Radiol.**, v. 57, p. 365-370. 2002.
71. ROYAL Brompton Hospital. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis . 5. ed. 2011. Disponível em: <www.rbht.nhs.uk/childrencf>. Acesso em: 10 out. 2011.
72. WILSCHANSKI, M. *et al.* Findings on routine abdominal ultrasonography in cystic fibrosis patients. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**, v. 28, n. 2, p. 182-185, fev. 1999.
73. BANKS, M.; FARTHING, M. Fluid and electrolyte transport in the small intestine. **Curr Opin Gastroenterol**, v. 18, p. 176-181, 2002.
74. BULITTA, J. B. *et al.* Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Piperacillin: Systematic Comparison of Cystic Fibrosis Patients and Healthy Volunteers. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 51, n. 7, p. 2497-2507, jul. 2007.
75. MELLO, E. D.; SILVEIRA, T. R. Esteatócrito um método semiquantitativo de avaliação de gordura fecal – padronização do teste. **J. pediatr.**, v. 71, n. 5, p. 273-278, 1995.
76. DAFTARY, A. *et al.* Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. **J Cyst Fibrosis**, v. 5, p. 71-76, 2006.
77. BUSH, A. *et al.* Cystic fibrosis in the 21st century. **Respiratory Research.** v, 34, 2006.
78. RIBEIRO, A. F.; RIBEIRO, J. D.; RIBEIRO, M. A. G. O. Fibrose cística. *In*: LOPES, A. C. **Tratado de clínica médica.** São Paulo: Roca, 2006. Vol. 2. Capítulo 224. P. 2586-2599.
79. RATJEN, F.; DORING, G. Cystic fibrosis. **Lancet**, v. 361, p. 681-689, 2003.

80. WALKOWIAK, J. *et al.* Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2. **J Pediatr Gastr Nutr**, v. 50, p. 199-201, 2005.
81. LITTLEWOOD, J.; WOLFE, S.; CONWAY, S. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**, v. 41, p. 35-49, 2006.
82. LEUS, J.; VAN BIERVLIET, S.; ROBBERECHT, E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. **Eur J Pediatr**, v. 159, n. 8, p. 563-568, 2000.
83. TAYLOR, C. J.; ASWANI, N. The pancreas in cystic fibrosis. **Pediatr Resp Rev**, v. 3, p. 77-81, 2003.
84. VAN DER DOEF, H. P. J. *et al.* Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 13 p. 265-270, 2011.
85. ARIS, R. M. *et al.* Consensus statement: guidelines to bone health and disease and cystic fibrosis. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 3, p. 1888-1896, 2005.
86. MASSIE, R. J. H. *et al.* The musculoskeletal complications of cystic fibrosis. **J Paediatr Child Health**, v. 34, n. 5, p. 467-470, 1998.
87. ARIS, R.; LESTER, G.; ONTJES, D. Treatment of bone disease in cystic fibrosis. **Cur Opin Pulm Med**, v. 10, n. 6, p. 524-530, 2004.
88. COLOMBO, C. *et al.* Liver disease in cystic fibrosis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 43, p. 549-555, 2006.
89. SOKOL, R.; DURIE, P.; Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. v. 28, supp 1, p. 1-13.
90. PAUMGARTNER, G.; BEUERS, U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. **Hepatology**, v. 36, p. 525-531, 2002.
91. FAIR, A.; GRIFFITHS, K.; OSMAN, L. M. Attitudes to fertility issues among adults with cystic fibrosis in Scotland. **Thorax**, v. 55, p. 672-677, 2000.

92. O'MALLEY, C. A. Infection control in cystic fibrosis: cohorting, cross-contamination, and the respiratory therapist. **Respiratory Care**, v. 54, n. 5, p. 641– 655, 2009.
93. LYCZAK, J. B.; CANNON, C. L.; PIER, G. B. Lung infections associated with cystic fibrosis. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.15, n. 2, p.194-222, 2002.
94. SANTOS, C. I. S. *et al.* Antibiotic therapy and effects of respiratory physiotherapy techniques cystic fibrosis patients treated for acute lung exacerbation: an experimental study. **Arch Bronconeumol.**, v. 46, n. 6, p. 310-316, 2010.
95. MENDES, C. M. F. *et al.* **Microbiologia clínica: 156 perguntas e respostas.** São Paulo: Sarvier, 2005.
96. HOFFMAN, L. R. *et al.* Nutrient availability as a mechanism for selection of antibiotic tolerant *Pseudomonas aeruginosa* within the CF airway. **PLoS Pathog**, v. 6, n. 1, p. e1000712, 2010.
97. MOROSINI, M. I. *et al.* Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to inhaled tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range etest strips. **J. Clin. Microbiol.**, v. 43 n. 9, p. 4480-4485, set. 2005.
98. MARIAPPAN, V. *et al.* Profiling of burkholderia cepacia secretome at mid-logarithmic and early-stationary phases of growth. **PLoS One**, v. 6, n. 10, p. e26518, 2011.
99. SOUSA, S. A.; RAMOS, C. G.; LEITÃO, J. H. Burkholderia cepacia complex: emerging multi-host pathogens equipped with a wide range of virulence factors and determinants. **International Journal of Microbiology**, Article ID 607575, p. 9, 2011.
100. LABORATORY standards for processing microbiological samples from people with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Trust. **Information**, set. 2010.
101. SAIMAN, L.; SIEGEL, J. Infection control in cystic fibrosis. **Clin Microbiol. Rev**, v. 17, n. 1, p. 57-71, 2004.
102. DAVIES, J. C.; RUBIN, B. K. Emerging and unusual gram-negative infections in cystic fibrosis. **Semin Respir Crit Care Med**, v. 28, n. 3, p.312-321, 2007.

103. POMPILIO, A. *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with cystic fibrosis: genome diversity, biofilm formation, and virulence. **BMC Microbiology**, v. 11, p.159, 2011.
104. GILLIGAN, P. H.; KISKA, D. L.; APPLEMAN, M. D. **Cumitech 43**, cystic fibrosis microbiology. Washington, D.C : ASM Press, 2006.
105. COENYE, T. *et al.* Species-specific PCR as a tool for the identification of *Burkholderia gladioli*. **J. Clin. Microbiol.**, v.38, n. 1, p. 282-285, jan. 2000.
106. CONNET, G. Respiratory care. *In*: PEEBLES, A. *et al.* **Cystic fibrosis care: a practical guide**. London: Elsevier, 2005. P. 37-57.
107. STEVENS, D. A. *et al.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – state of the art: cystic fibrosis consensus conference. **Clin Infect Dis**. v. 37, suppl 3, p. S225-264, 2003.
108. DORING, G. *et al.* Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. **Eur. Respir. J.**, v. 16, n. 4, p. 749-767, 2000.
109. KIRKBY, S.; NOVAK, K.; MCCOY, K. Aztreonam (for inhalation solution) for the treatment of chronic lung infections in patients with cystic fibrosis: an evidence-based review. **Core Evidence**, v. 6, p. 59–66, 2011.
110. ELBORN, S. *et al.* Elective *versus* symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. **Thorax**, v. 55, p. 355-358, 2000.
111. DENTICE, R.; ELKINS, M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 11, n. 5, CD007923, maio, 2011.
112. RATJEN, F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. **N Engl J Med.**, v. 354, n. 3, p. 291-293, 2006.
113. ELKINS, M. R. *et al.* A controlled trial of long term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. **N Engl J Med.**, v. 354, n. 3, p. 229-240, 2006.
114. DONALDSON, S. H. *et al.* Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. **N Engl J Med.**, v. 354, n. 3, p. 241-250, 2006.

115. DEZATEUX, C.; WALTERS, S.; BALFOUR-LYNN, I. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 2, 2000.
116. SAIMAN, L. *et al.* Effect of Azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*. **JAMA**, v. 303, n. 17, p. 1707-1715, May, 2010.
117. FLUME, P. A. *et al.* Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. **Respiratory Care**, v. 54, n. 4, p. 522-537, Apr. 2009.
118. ASSOCIATION OF CHARTERED PHYSIOTHERAPISTS IN CYSTIC FIBROSIS. **Practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis**. Cystic fibrosis trust. 2. ed. Birmingham, 2011.
119. LESTER, M. K.; FLUME, P. A. Airway-clearance therapy guidelines and implementation. **Respiratory Care**, v. 54, n. 6, p. 733–750, 2009.
120. MAIN, E.; PRASAD, A.; VAN DER SCHANS, C. Fisioterapia torácica convencional comparada con otras técnicas de eliminación de las secreciones de las vías respiratorias para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). In: **La Biblioteca Cochrane Plus**, Oxford n. 1, 2011. Disponível em: <<http://www.update-Software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD002011>>. Acesso em: 20 set. 2011.
121. ELKINS, M. R.; JONES, A.; VAN DER SCHANS, C. Fisioterapia con presión expiratoria positiva para la desobstrucción de las vías respiratorias en pacientes con fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). In: **La Biblioteca Cochrane Plus**, Oxford, n. 1, 2011. Disponível em: <<http://www.updatesoftware.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD003147>>. Acesso em: 20 set. 2011.
122. SCHMIDT, A. M. *et al.* Exercise and quality of life in patients with cystic fibrosis: a 12-week intervention study. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 27, n. 8, p. 548–556, 2011.
123. GRIESE, M. *et al.* Rehabilitation programs for cystic fibrosis. **The Open Respiratory Medicine Journal**, v. 4, p. 1-8, 2010.
124. FARRELL, P. M. *et al.* Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improve long-term growth. **Pediatrics**, v. 107, n. 1, p. 1-13, 2001.

125. DORLOCHTER, L. *et al.* Resting energy expenditure and lung disease in cystic fibrosis. **J Cyst Fibros**, v. 1, n. 3, p. 131-136, 2002.
126. CANTIN, A. M. *et al.* Antioxidans in cystic fibrosis. Conclusions from the CF antioxidant workshop, Bethesda, Maryland, November 11-12, 2003. **Free Radic Biol Med**, v. 42, n. 1, p. 15-31, 2007.
127. WU, G. *et al.* Glutathione metabolism and its implications for health. **J Nutr.**, v. 134, n. 3, p. 489-492, 2004.
128. REID, D. W. *et al.* Oxidative stress and lipid-derived inflammatory mediators during acute exacerbations of cystic fibrosis. **Respirology**, v. 12, n. 1, p. 63-69, 2007.
129. BOROWITZ, D.; BAKER, R. D.; STALLINGS, V. A. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**, v. 35, p. 246-259.
130. SLOSMAN, D. O. *et al.* Assessment of whole body composition with dual-energy x-ray absorptiometry. **Radiology.**, v. 185, p. 593-598, 1992.
131. LITTLEWOOD, J.; WOLFE, S.; CONWAY, S. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**, v. 41, p. 35-49, 2006.
132. FLECK, M. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação da qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 110-115, 1998.
133. ROSOV, T. *et al.* Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires. **Jornal de pediatria**, v. 82, n. 2, p. 151-156, mar./abr. 2006.
134. JANKELOWITZ, L. Cystic fibrosis patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency. **Chest**, v. 127, p. 1593-1599, 2005.
135. MCGUFFIE, K. *et al.* Self-reported involvement of family members in the care of adults with CF. **J Cyst Fibros.**, v. 7, n. 2, p. 95-101, mar. 2008.
136. ERNST, M.; JOHNSON, M. C.; STARK, L. J. Developmental and psychosocial issues in CF. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.**, v. 19, n. 2, p. 263-283, Apr. 2010.

137. FURTADO, M. C. C.; LIMA, R. A. G. O cotidiano da família com filhos portadores de fibrose cística: subsídios para a enfermagem pediátrica. **Rev. Latino-am Enfermagem**, v. 11, n.1, p. 66-73, jan./fev. 2003.
138. COHEN-CYMBERKNOH, M.; SHOSEYOV, D.; KEREM, E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 183. n. 11, p. 1463-1471, 2011.
139. BONUCCI, V. C. S. G.; FAGUNDES NETO, U. Alterações digestivas da fibrose cística. **The Electronic Journal of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases**. v. 7, n. 3, set. 2003.
140. PRIESNITZ, C. et al. Reference Values for the 6-min Walk Test in Healthy Children Aged 6-12 Years. **Pediatric Pulmonology**. v. 44, p. 1174-1179, 2009.
141. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA. Disponível em: <<http://www.abep.org/novo/Default.aspx>> Acesso em: 20 maio 2010.
142. HOPKINS, Will G. **A new view of statistics** 2002. disponível em: <<http://www.sportsci.org/resource/stats/effectmag.html>>. Acesso em: 15 nov. 2011.
143. ABARNO, C. P. et al. Caracterização das crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos em um centro de referência no sul do Brasil, **Rev HCPA**, v. 31, n. 2, 2011.
144. DE MONESTROL, I. et al. Age at diagnosis and disease progression of cystic fibrosis in an area without newborn screening. **Paediatr Perinat Epidemiol**. v. 25, n. 3, p. 298-305, 2011.
145. ELIZUR, A. et al. Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lung infections in patients with cystic fibrosis. **Chest**, v. 131, n. 6, p. 1718-1725, 2007.
146. ALVAREZ, A. E. et al. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 5, p. 371-379, 2004.
147. LI, Z. et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. **JAMA**, v. 293, p. 581-588, 2005.

148. SPEERT, D. P. *et al.* Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis in British Columbia, Canada. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 7, p. 988-993, 2002.
149. STAPLETON, D. *et al.* Height and weight fail to detect early signs of malnutrition in children with cystic fibrosis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**, v. 33, n. 3, p. 319-25, 2001.
150. PENCHARZ, P. B.; DURIE, P. R. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. **Clin Nutr.**, v. 19, n. 6, p. 387-394, 2000.
151. GEORGE, P. M. *et al.* Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. **BMJ**, n. 342, fev. 2011.
152. KONSTAN, M. W. *et al.* Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV₁ decline in cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**, v. 46, n. 6, p. 545-553, 2011.
153. MÁIZ, C. L. *et al.* Tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions in patients with cystic fibrosis. **Med Clin (Barc)**, v. 138, n. 2, p. 57-59, fev. 2012.
154. ROSENFELD, M. *et al.* Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: short-term tolerability, adherence, and safety. **Pediatr Pulmonol**, v. 46, n. 7, p. 666-671, 2011.
155. DELLON, E. P. *et al.* Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonol**, v. 43, n. 11, p. 1100-1106, 2008.
156. LAUBE, B. L. *et al.* Acute inhalation of hypertonic saline does not improve mucociliary clearance in all children with cystic fibrosis. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 11 n. 45, 2011.
157. PRASAD, S. A. *et al.* Finding consensus on the physiotherapy management of asymptomatic infants with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**. v. 43, n. 3, p. 236-244, mar. 2008.
158. STOLLAR, F. *et al.* Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. **Clinics**, v. 66, n. 6, p. 979-983, 2011.

159. STOLLAR, F. *et al.* Six minute walk test Z score: correlations with cystic fibrosis severity markers. **J Cyst Fibros**, dez. 2011.
160. ROGERS, D.; PRASAD, S. A.; DOULL, I. Exercise testing in children with cystic fibrosis. **J R Soc Med.**, v. 96, supl 43, p. S23–S29, 2003.
161. ZIEGLER, B. *et al.* Capacidade Submáxima de exercício em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. **J Bras Pneumol**, São Paulo, v. 33, n. 3, maio/jun. 2007.
162. SANDERS, D. B. *et al.* Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV₁ decline in both adults and children with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**, v. 46, n. 4, p. 393-400, 2011.
163. STEPHENSON, A. *et al.* Socioeconomic status and risk of hospitalization among individuals with cystic fibrosis in Ontario, Canada. **Pediatr Pulmonol**, v. 46, n. 4, p. 376-384, 2011.

ANEXO 1 - FICHA DE COLETA FIBROSE CÍSTICA N° _____

IDADE: _____ IDADE DO DIAG: _____ IDADE INIC. SINT: _____

TEMP. SEM DIAG.: _____ TEMPO NO CENTRO: _____ SEXO: _____

COR: _____ CONSANG.: _____ IRMAOS FC: _____ N.IRMAO FC: _____

N.FAMILIARES FC: _____ N. EXACERB: _____ N. INTER ANO: _____

N. INTER VIDA: _____ IDADE PAI: _____ IDADE MAE: _____

MUTAÇÕES: _____ IRT1: _____ IRT2: _____

COMP. PULMO. COMP. DIGEST ILEO MEC DIAB.

SUOR: 1. Na _____ Cl _____ p _____ 2. Na _____ Cl _____ p _____

Peso A: _____ perc.: _____ Est. A: _____ perc.: _____

Peso D: _____ perc.: _____ Est. D: _____ perc.: _____

BAC 2010: _____

1ª SA: _____ 1ª PSA: _____ 1ª BC: _____

SCHWACHMAN: _____ TC`6: _____ perc.: _____

ESPIRO: _____

CVF: _____ perc.: _____ CVF: _____ perc.: _____

VEF₁: _____ perc.: _____ VEF₁: _____ perc.: _____

VEF₁/CVF: _____ VEF₁/CVF: _____

FEF₂₅₋₇₅: _____ perc.: _____ FEF₂₅₋₇₅: _____ perc.: _____

ENZIMAS: ate 5.000 5.000-10.000 maior 10.000

DA: BD: ANT.INAL: SH: FISIO: _____

SOCIO-ECON.: _____

ENZIMAS: MAE PAI CRIANÇA

FISIOS: MAE PAI CRIANÇA

CONSULTAS: MAE PAI CRIANÇA

ANEXO 2 - Escore de Gravidade de Schwachman-Kulczyki

Pontuação	Atividade Geral	Achados Radiológicos
25	Atividade normal plena; joga bola; vai a escola regularmente	campos pulmonares limpos
20	falta resistência e cansa ao final do dia; boa frequência escolar	mínimas marcas de acentuação broncovascular; enfisema primário
15	descansa voluntariamente durante o dia; cansa facilmente após exercício; frequência escolar satisfatória	enfisema leve; sinais de atelectasias; marcas de aumento broncovascular
10	professor particular; repousa muito; dispnéia após caminhada curta;	enfisema moderado; áreas de atelectasias difusas com áreas de infecção sobrepostas; bronquiectasias mínimas
05	ortopnéia; confinado a cama ou cadeira	extensivas alterações com fenômeno pulmonar obstrutivo e infecção; atelectasias lobares e bronquiectasias
Pontuação	Nutrição	Exame Físico
25	mantém peso e altura próximo do percentil 25; bom tônus e massamuscular; fezes bem formadas- quase normais	normal: s/ tosse; FC e FR normais; pulmões limpos; boa postura
20	peso e altura aproximadamente no percentil de 15 a 20; fezes levemente anormais; tônus e massa muscular satisfatórios	Tosse rara ou "pigarro"; FC e FR normais no repouso; mínimo enfisema; pulmões limpos; s/ baqueteamento
15	peso e altura acima do percentil 3; fezes usualmente anormais, volumosas e pobremente formadas; tônus pobre e massa muscular reduzida; pouca distensão abdominal (se tiver)	tosse ocasional (ao levantar pela manhã); FR levemente elevada; enfisema suave; MV rude; roncocalizados raramente; baqueteamento precoce
10	peso e altura abaixo do percentil 3; fezes pouco formadas, volumosas, ofensivamente gordurosas; músculo fraco e massa reduzida; distensão abdominal suave/moderada	tosse freqüente, usualmente produtiva; retração torácica; enfisema moderado; deformidade torácica; roncocal usualmente presentes; baqueteamento 2/3
05	marcada má-nutrição; protuberância abdominal abundante; fezes freqüentes, volumosas, mau cheiro e gordurosas; prolapso retal freqüente	Tosse grave paroxística, taquipnéia e taquicardia; alteração pulmonar extensa; sinais de falência cardíaca direita; 3/4 baqueteamento
Classificação		Pontos
grave		< 40
moderado		55 - 41
leve		70 - 56
bom		85 - 71
excelente		100 - 86
(Quadros elaborados a partir do artigo original de Schwachman, 1958)		

ANEXO 3 - Critério de Classificação Econômica Brasil

Paciente N^o: _____

Posse de itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Nomenclatura Antiga	Nomenclatura Atual	
Analfabeto/ Primário incompleto	Analfabeto/ Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série 1º. Grau	0
Primário completo/ Ginásial incompleto	Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º. Grau	1
Ginásial completo/ Colegial incompleto	Fundamental completo/ 1º. Grau completo	2
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio completo/ 2º. Grau completo	4
Superior completo	Superior completo	8

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

ANEXO 4 – Termo de Confidencialidade dos Dados**Termo de Compromisso de Confidencialidade**

O pesquisador responsável e os co-investigadores do projeto “Comparação entre o Perfil dos Pacientes com Fibrose Cística atendidos em dois hospitais de Porto Alegre” se comprometem a preservar a privacidade dos sujeitos da pesquisa, cujos dados serão coletados em prontuários do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre e Hospital São Lucas. Concordam, igualmente, que essas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. Comprometem-se, ainda, a fazer divulgação dessas informações coletadas somente para fins científico-acadêmicos, preservando o anonimato dos pacientes.

Porto Alegre, 2011.

Nome do Pesquisador Responsável

Assinatura

GILBERTO BUENO FISCHER

Nome dos Co-investigadores

LAÍS CRISTINA RIZZO

MARCIO DONADIO

PAULO MARÓSTICA
