

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

ROBERTA DE CÁSSIA NUNES CRUZ MELOTTI

**PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DOS PACIENTES COM
FIBROSE CÍSTICA NO ESPÍRITO SANTO:
A DOSAGEM DO CLORETO CORRELACIONOU INVERSAMENTE AO
VALOR DA ELASTASE PANCREÁTICA FECAL**

**Vitória
2018**

ROBERTA DE CÁSSIA NUNES CRUZ MELOTTI

**CLÍNICO E LABORATORIAL DOS PACIENTES COM PERFIL
FIBROSE CÍSTICA NO ESPÍRITO SANTO:
A DOSAGEM DO CLORETO CORRELACIONOU-SE INVERSAMENTE
COM O VALOR DA ELASTASE PANCREÁTICA FECAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina na área de concentração de Doenças Respiratórias Crônicas não transmissíveis.

Orientação: Prof.^a Dr.^a Maria da Penha Zago Gomes.

Vitória
2018

Melotti, Roberta de Cássia Nunes Cruz.

M528p

Perfil clínico e laboratorial dos pacientes com Fibrose Cística no Espírito Santo: a dosagem do cloreto correlacionou inversamente ao valor da elastase pancreática fecal / Roberta de Cássia Nunes Cruz Melotti. 2018. 109f.

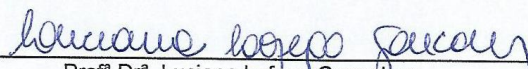
Orientadora: Maria da Penha Zago Gomes.

Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências de Saúde.

1. Fibrose Cística. 2. Insuficiência Pancreática Exócrina. 3. Cloro. I. Gomes, Maria da Penha Zago. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

"Perfil clínico e laboratorial dos pacientes com Fibrose Cística no Espírito Santo: a dosagem do cloreto correlacionou inversamente ao valor da elastase pancreática fecal", elaborada por Roberta de Cássia Nunes Cruz Melotti,
Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina.

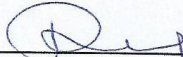
Aprovada por:



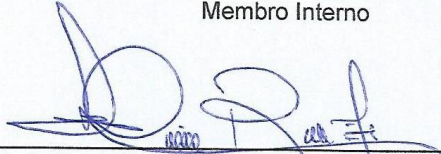
Profª Drª. Luciana Lofego Gonçalves
Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Membro Interno



Profª Drª Filomena Euridice Carvalho de Alencar
Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Membro Interno



Profª Drª Rita Elizabeth Checon de Freitas Silva
Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Membro Interno



Profº Drº José Dirceu Ribeiro
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Membro Externo

Vitória-ES, 23 de março de 2018.

Ao meu amado esposo Elias Melotti Junior, que sempre acreditou em mim, elevou minha autoestima e me apoiou tanto emocionalmente, cuidando dos nossos filhos, como financeiramente, permitindo que tivesse tempo disponível para estudar. Esse diploma é nosso. Você é o melhor marido do mundo!

“Tuas forças naturais, as que estão dentro de ti serão as que vão curar tuas doenças”.

Hipócrates de Cós

AGRADECIMENTOS

A Deus por não me deixar desistir frente às dificuldades, mantendo minha saúde física e emocional para vencer os obstáculos e concretizar mais uma etapa da minha vida acadêmica.

Aos meus filhos Davi Cruz Melotti e Lucas Cruz Melotti pela compreensão e apoio, brincando quietinhos ou deixando mamãe descansar. Vocês são a minha alegria de viver!

Aos meus pais, Roberto Cruz e Rita de Cassia Nunes Freitas, aos meus irmãos, Vitor Nunes Cruz e Valério Rodrigues Nunes Cruz, minhas cunhadas, Pollyanna Vasconcellos Cruz e Paula de Paula da Silva Silveira, aos meus sobrinhos, Marianna Vasconcellos Cruz e Heitor Vasconcellos Cruz e ao meu primo Alan Freitas Salles por sempre estar ao meu lado e por me ajudarem efetivamente na produção, impressão e entrega dessa dissertação.

À querida professora Maria da Penha Zago Gomes, melhor orientadora não poderia ter, paciente, bondosa e amável. Foi durante todo o tempo, meu porto seguro, trazendo sempre a confiança e o conforto que precisei.

À professora e amiga Filomena Euridice Carvalho de Alencar, a chave que Deus colocou em minha vida, que abriu as portas do mestrado para mim. Serei eternamente grata a você, doce “Filó”.

Aos professores doutores da minha banca pela generosidade de estarem presentes na defesa dessa dissertação, contribuindo de maneira preciosa com a melhoria do meu trabalho.

À minha amiga Síbia Soraya Marcondes por ser minha companheira de estudos e sempre se disponibilizar para me ajudar no que fosse preciso.

Ao gerente do ambulatório do HINSG, Flávio Bicudo Nunes, por todo apoio e viabilização do tempo, para que eu pudesse assistir às aulas, estudar e me preparar para esse momento.

À equipe das amigas da fibrose cística em especial Fernanda Barbosa dos Santos Malini, Fernanda Mayrink Gonçalves Liberato, Luana da Silva Baptista Arpini e Ana Paula Ton Grobério pelas substituições no atendimento, valiosas orientações acadêmicas e motivação.

Aos queridos pacientes e familiares do ambulatório, que disponibilizaram seus dados de prontuário para o estudo.

Às amigas Daniele Menezes Torres e Elizabeth Passos Simões da Silva, que contribuíram com os dados dos pacientes do Hospital Dório Silva.

À grande família Baby Center pelas trocas de plantão e substituições em especial Eledir Andriollo, Bianca Giovanna Bruno, Sheila Pedrini, Lenna Izoton e Carla Andreia Zamprogno.

RESUMO

A Fibrose Cística é uma doença genética autossômica recessiva que leva a alterações da síntese ou função da proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aumentando a viscosidade das secreções, levando à perda progressiva da função pulmonar, pancreática e de outros órgãos que expressam a proteína CFTR. O objetivo desse trabalho é avaliar o perfil clínico e laboratorial de 125 pacientes pediátricos e adultos, com fibrose cística, atendidos no Estado Espírito Santo, Brasil, por meio de um estudo epidemiológico, observacional, descritivo, transversal e retrospectivo. Foram analisados os dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais com pacientes, sendo 87 crianças e 38 adultos com idade variando de dois a 80 anos e mediana de 14 anos, sendo 56% do sexo masculino e foram diagnosticados desde o primeiro mês de vida até 73 anos de idade, todos atendidos no Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória e no Hospital Dório Silva, no Espírito Santo entre 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2015. Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS para *Windows* versão 23.0, usando o nível de significância $p < 0,05$ e intervalo de confiança de 95%. A dosagem média do cloreto no suor foi de 95,58 mEq/L e a elastase fecal média foi de 201,9 mg/g de fezes, sendo que no grupo pediátrico a média foi de 167 mEq/L. A desnutrição foi observada em 33 pacientes e sintomas respiratórias em 80,8%. *Staphylococcus aureus* que foi registrado mais na faixa etária pediátrica e *Pseudomonas aeruginosa* em adultos. Alfadornase foi prescrita em 84,8%, e enzimas em 68% dos pacientes. A dosagem do cloreto no suor mostrou uma relação inversamente proporcional com os valores laboratoriais da elastase fecal ($p < 0,001$) e diretamente proporcional à idade do diagnóstico menor que dois anos ($p < 0,001$) e com a variável radiológica do escore de Shwachman Kulczycki e não apresentou significância com mutações do gene CFTR delta F508 ($p = 0,585$). A elastase fecal, também, apresentou significância estatística com a idade de diagnóstico menor de dois anos ($p < 0,001$). Utilizando-se o ponto de corte do cloreto no suor em 90 mEq/L e se obteve uma área sob a curva ROC de 0,748 ($p < 0,001$) e uma sensibilidade de 67,3% e especificidade de 38,6%. Percebeu-se que altas dosagens de cloreto no suor podem indicar maior risco de insuficiência pancreática em pacientes com fibrose cística, devendo o profissional de saúde pesquisar precocemente comprometimento do pâncreas, possibilitando reposição das enzimas pancreáticas, podendo melhorar a qualidade de vida e evitar complicações da Fibrose Cística. Mais trabalhos são necessários para confirmar a correlação entre a dosagem do cloreto no suor e a elastase fecal.

Palavras-chaves: Fibrose Cística. Insuficiência Pancreática Exócrina. Cloro. Regulador de Condutância Transmembrana em Fibrose Cística.

ABSTRACT

The Cystic Fibrosis is an autosomal recessive genetic disorder and leads to alterations in the synthesis or function of the protein CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), resulting in the increased viscosity of secretions and therefore a progressive loss of pulmonary function, pancreatic function and other organs in which the expression of CFTR protein is involved. This objective: to evaluate the profile of 125 patients diagnosed with Cystic Fibrosis, children and adults treated in Espírito Santo State, Brazil. This Methods is Epidemiological study, observational, descriptive, transversal and reproductive. Patients had been treated at two hospitals (Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória and Hospital Dório Silva) in Espírito Santo State between 1 January 2015 until 31 December 2015. Sociodemographics, clinical and laboratory data have been analysed. The analysis involved 87 children and 38 adults with their ages ranging from 2 to 80 years old and the median age of 14 years, 56% were male and the diagnosis of Cystic Fibrosis ranged from first month of life until 73 years old. SPSS for Windows, version 23.0, was used as a statistical analysis tool, significance level has been set to $p < 0.05$ and confidence interval of 95%. The average dosage of chloride in sweat was 95,58 mEq/L and the average fecal elastase was 201.9 mg/g of faeces, with the paediatric group average being 167mEq/L. The Malnutrition was observed in 33 patients and respiratory symptoms was present in 80.8%. *Staphylococcus aureus* was mainly found in the pediatric age group and *Pseudomonas aeruginosa* in adults. Alfadornase was prescribed to 84.8% of the patients while enzymes were prescribed to 68% of the patients. Chloride dosage present in sweat has shown an inversely proportional relationship with the laboratory values of fecal elastase ($p < 0.001$) and directly proportional with the diagnosis age of two years or younger ($p < 0.001$) and the radiological variable of the Shwachman Kulczycki score. However, it has not shown significance in relation to the mutations of the gene CFTR Delta-F508 ($p = 0.585$). The fecal elastase has also presented statistical significance in relation to the diagnosis age of 2 years or older ($p < 0.001$). Using 90 mgEq/L as the threshold point for the chloride, the obtained area under the ROC curve was 0.748 ($p < 0.001$), sensibility 67,3% and specificity 38.6%. The high dosage of chloride in the sweat can be an indicative of higher risk of pancreatic insufficiency and should be investigated early by the health professional, enabling replacement of specific enzymes, can improve the quality of life and avoid complications of Cystic Fibrosis. Further research is required to confirm this correlation between the dosage of chloride in the sweat and fecal elastase.

Keywords: Cystic Fibrosis, Exocrine pancreatic insufficiency, Chloride, Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator.

LISTA DE SIGLAS

ABC – Transportadores Cassete de Ligação ATP
ABCVD – Ausência Bilateral Congênita dos Vasos Deferentes
ABPA – Aspergilose Broncopulmonar Alérgica
AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AMPc – Monofosfato Cíclico de Adenosina
ATP – Trifosfato de Adenosina
BA – Bahia
BCG – *Bacillus Calmette Guérin*
CM - Centímetros
CFF – *Cystic Fibrosis Foundation*
CFTR – *Cystic Fibroses Transmembrane Conductance Regulator*
CLSI – *Clinical and Laboratory Standards Institute*
CO₂ – Gás Carbônico
DIOS – Síndrome da Obstrução Intestinal Distal
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
DPN – Diferença de Potencial Nasal
ENaC – Canal de Sódio
EUA – Estados Unidos da América
FC – Fibrose Cística
GBEFC – Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística
GGT – Gamaglutamiltransferase
HDS – Hospital Dório Silva
HINSG – Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC – Índice de Massa Corporal
IP – Insuficiência Pancreática
IRA – Insuficiência Respiratória Aguda
IRT – Tripsinogênio Imunorreativo
Kb – Kilobase
KDa – Kilodalton
MAC – Complexo de *Mycobacterium avium*

MCI – Medida da Corrente Intestinal
MS – Ministério da Saúde
NBD1 – NBD2 – Domínio de Ligação de Nucleotídeos
OMS – Organização Mundial de Saúde
PA – *Pseudomonas aeruginosa*
PaO₂ – Pressão Parcial de Oxigênio
PEG – Polietilenoglicol
PKA – Proteína Quinase A
R – Domínio Regulatório
REBRAFC – Registro Brasileiro de Fibrose Cística
RNAm – Ácido Ribonucleico Mensageiro
SARO – *Staphylococcus aureus* resistente à Oxacilina
SASO – *Staphylococcus aureus* sensível à Oxacilina
SpO₂ – Saturação Arterial de Oxigênio
SUS – Sistema Único de Saúde
TGO – Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP - Transaminase Glutâmico-Pirúvica
TMD1 - TMD2 – Domínios Transmembrana da Proteína CFTR
VEF1 – Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VNI – Ventilação Pulmonar não Invasiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação do processo de tradução e transcrição da proteína CFTR.....	24
Figura 2. Ilustração das classes de mutações no gene CFTR.....	27
Figura 3. Representação esquemática da proteína CFTR.....	28
Figura 4. Modelo de ativação do canal CFTR.....	29
Figura 5 Ilustração referente à patogenia da glândula sudorípara na fibrose cística.....	30
...	
Figura 6. Fisiopatogenia da doença pulmonar na fibrose cística.....	31
Figura 7. Fisiopatogenia da doença pancreática na fibrose cística.....	31
Figura 8. Patogênese da disfunção hepatobiliar na fibrose cística CFTR: Regulador da condutância transmembrana na fibrose cística.....	32
Figura 9. Ilustração referente à função residual da CFTR. Cf: fibrose cística; ABCVD: ausência bilateral congênita dos vasos deferentes; ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica.....	33
Figura 10. Relação entre função proteína CFTR, fenótipo e genótipo em pacientes com fibrose cística.....	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios para o diagnóstico da fibrose cística.....	36
Quadro 2. Causas de resultados do teste do suor falso positivo e falso negativo.....	41
Quadro 3. Idade aproximada do surgimento das manifestações clínicas da fibrose cística.....	43
Quadro 4. Sinais e sintomas sugestivos da fibrose cística.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes diagnosticados como fibrose cística que foram atendidos no ano de 2015 em ambulatórios especializados do hospital pediátrico (HINSG) e de hospital de adulto (HDS) no estado do Espírito Santo.....	77
Tabela 2. Dados clínicos e laboratoriais de 123 pacientes diagnosticados como Fibrose Cística que foram atendidos no ano de 2015 em ambulatórios especializados do hospital pediátrico (HINSG) e de hospital de adulto (HDS) no Estado do Espírito Santo. A variável do cloreto não estava disponível em dois casos.....	78
Tabela 3. Pontuação da gravidade clínica em 86 pacientes pediátricos de fibrose cística no Estado do Espírito Santo, que foram atendidos no ano de 2015, em ambulatórios especializados do hospital pediátrico (HINSG) através da realização do escore de Shwachman Kulczycki.....	81
Tabela 4. Percentual de pacientes em uso de alguns tratamentos prescritos no ambulatório de fibrose cística no Estado do Espírito Santo, que foram atendidos no ano de 2015, nos centros de referência especializados do hospital pediátrico (HINSG) e de hospital de adulto (HDS).....	82
Tabela 5. Pontuação de Shwachman Kulczyck e associação com as variáveis do cloreto no suor, elastase fecal e idade que foi realizado o diagnóstico de fibrose cística no Estado do Espírito Santo, que foram atendidos no ano de 2015, em ambulatórios especializados do hospital pediátrico (HINSG).....	85
Tabela 6 - Média da dosagem de cloreto no suor, elastase fecal e idade de diagnóstico nos pacientes com fibrose cística no Estado do Espírito Santo atendidos no ano de 2015.....	90
Tabela 7. Condições clínicas dos pacientes pediátricos com fibrose cística e contaminação por <i>pseudomonas aeruginosa</i> (pa), pelo escore de Shwachman Kulczycki, no estado do Espírito Santo atendidos no ano de 2015 (p<0,001)	91

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1. Avaliação do Índice de Massa Corpórea (IMC) de 76 pacientes diagnosticados como Fibrose Cística no Estado do Espírito Santo que foram atendidos no ano de 2015 em ambulatórios especializados do hospital pediátrico (HINSG) e de hospital de adulto (HDS)..... 80
- Gráfico 2. Avaliação da dosagem da elastase fecal com a idade de diagnóstico categorizada em até dois anos e acima de dois anos em pacientes com fibrose cística no estado do espírito santo atendidos no ano de 2015 ($p < 0,001$)..... 82
- Gráfico 3. Avaliação da dosagem do cloro com a idade de diagnóstico categorizada em até dois anos e acima de dois anos, em pacientes com fibrose cística no estado do Espírito Santo atendidos no ano de 2015 ($p < 0,001$)..... 84
- Gráfico 4. Correlação linear entre a dosagem da elastase fecal com o valor absoluto de cloreto no suor em 99 pacientes com fibrose cística no estado do Espírito Santo, atendidos no ano de 2015 ($p < 0,001$; $r^2 = 0,10$)..... 86
- Gráfico 5. Média do valor absoluto do cloreto no suor comparada com a dosagem da elastase fecal categorizada em baixa, limítrofe e alta em 99 pacientes com fibrose cística no estado do espírito santo, atendidos no ano de 2015 ($\eta^2 p = 0,045$)..... 87
- Gráfico 6. Avaliação da dosagem de elastase fecal com o cloreto no suor categorizado em abaixo ou acima da média nos pacientes com fibrose cística no estado do espírito santo atendidos no ano de 2015 (Teste ANOVA com $p < 0,001$)..... 88
- Gráfico 7. Curva ROC com dosagem de elastase fecal com o cloreto no suor categorizado em abaixo de 90 mEq/L e igual ou maior que 90 mEq/L nos pacientes com Fibrose Cística no Estado do Espírito Santo atendidos no ano de 2015 ($p < 0,001$). (Área sob a curva 0,748; erro padrão: 0,49, $p < 0,001$, sensibilidade: 67,3% e especificidade: 38,6%)..... 89
- ..

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
2 EPIDEMIOLOGIA	21
3 HISTÓRICO	23
4 GENÉTICA E FISIOPATOGENIA	24
4.1 O GENE CFTR.....	24
4.2 A PROTEÍNA CFTR.....	27
5 DIAGNÓSTICO	35
5.1 TRIAGEM NEONATAL.....	37
5.2 TESTE DO SUOR.....	39
5.3 TESTE DA CONDUTIVIDADE.....	41
5.4 PAINEL DE MUTAÇÕES.....	42
5.5 DIFERENÇA DE POTENCIAL NASAL (DPN) OU MEDIÇÃO DA CORENTE INTESTINAL (MCI).....	43
5.6 SINAIS E SINTOMAS NA FIBROSE CÍSTICA.....	43
5.6.1 Sintomas Gastrointestinais	44
5.6.2 Sintomas Respiratórios	46
5.6.3 Infertilidade	48
5.6.4 Outros sintomas	49
6 COMPLICAÇÕES DA FIBROSE CÍSTICA	50
6.1 COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS.....	50
6.1.1 Pancreatite aguda e crônica	50
6.1.2 Constipação e síndrome da obstrução intestinal distal (DIOS)	50
6.1.3 Hipovitaminose A, D, E, K	52
6.1.4 Doença do Refluxo Gastroesofágico	52
6.1.5 Dismotilidade intestinal e supercrescimento bacteriano	53
6.1.6 Prolapso retal	53
6.2 COMPLICAÇÕES ENDÓCRINAS.....	54
6.2.1 Diabetes relacionada à FC	54
6.2.2 Doença óssea relacionada a FC	54
6.3 APLICAÇÕES DA DOENÇA HEPÁTICA.....	55
6.4 CÂNCERES DE TRATO GASTROINTESTINAL.....	56

6.5 COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS.....	56
6.5.1 Pneumotórax.....	57
6.5.2 Hemoptise	57
6.5.3 Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA).....	58
6.5.4 Falência respiratória	59
7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	60
8 MONITORIZAÇÃO DA FIBROSE CÍSTICA.....	61
9 TRATAMENTO	62
9.1 TERAPIA GASTROINTESTINAL	62
9.1.1 Reposição das Enzimas Pancreáticas.....	62
9.1.2 Reposição de Vitaminas Lipossolúveis e Micronutrientes.....	63
9.1.3 Dieta Hiperproteica e Hipercalórica	64
9.2 TERAPIA PULMONAR.....	64
9.2.1 Fisioterapia Respiratória.....	64
9.2.2 Alfadornase.....	65
9.2.3 Salina hipertônica.....	65
9.2.4 Azitromicina	65
9.2.5 Antibioticoterapia	66
9.2.5.1 <i>Erradicação de bactérias isoladas em culturas de secreções de vias aéreas.....</i>	67
9.2.5.2 <i>Tratamento das exacerbações.....</i>	68
9.2.5.3. <i>Terapia de manutenção: uso crônico de antibiótico inalatório.....</i>	68
9.2.5.4. <i>Oxigenioterapia.....</i>	68
9.2.5.5. <i>Ventilação Pulmonar não Invasiva (VNI)</i>	68
9.2.5.6. <i>Transplante pulmonar.....</i>	69
9.3 NOVAS TERAPIAS	68
9.3.1 Terapia com pequenas moléculas	69
9.3.2 Ativação de canais não-CFTR: a abordagem de derivação	70
9.3.3 Terapia gênica: vetores e células tronco	70
10. OBJETIVOS	71
10.1 OBJETIVO GERAL.....	71
10.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	71
11 CASUÍSTICA E MÉTODOS	72
12. RESULTADOS.....	76

13. DISCUSSÃO	92
14. CONCLUSÃO	100
REFERÊNCIAS.....	102
ANEXO A. ESCORE DE SHWACHMAN KULCZYCKI	112
ANEXO B. CARTA DE APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP).111	
ANEXO C. HOSPITAL INFANTIL NOSSA SENHORA DA GLÓRIA ESTADO DO ESPÍRITO SANTO.....	113

1 INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC), também referida como mucoviscidose, é uma doença genética, autossômica, recessiva, provocada por mutações do gene “*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*” (CFTR) responsável pela codificação de uma proteína reguladora da condutância transmembrana de cloro, também, conhecida como proteína CFTR, presente na membrana apical das células secretoras das vias aéreas, do pâncreas, do intestino e de outros órgãos^{1, 2}.

As alterações na síntese ou função da proteína CFTR são responsáveis pelo aumento da viscosidade das secreções mucosas, com posterior obstrução e fibrose gradativa dos órgãos que expressam a proteína, levando à perda progressiva da função pulmonar, disfunção pancreática e infertilidade masculina (azoospermia obstrutiva) e pelo aumento dos eletrólitos no suor³.

2 EPIDEMIOLOGIA

A FC ocorre em todos os grupos étnicos e raciais, com variadas frequências. As frequências relatadas nos Estados Unidos da América (EUA) foram relatadas de um em cada 9.200 hispânicos americanos, de um em cada 10.900 nativos americanos, um em cada 15.000 afro-americanos, um em cada 31.000 asiáticos americanos. A maior incidência é registrada na União Europeia: um em cada 2.000 caucasianos³, sendo incomum na África, Ásia e Japão, onde estudo mostrou a frequência de um em cada 350.000 japoneses⁴. No Brasil existe grande miscigenação, sendo que a predominância da cor varia em cada região brasileira, dependendo da descendência da população. Na Região Sul do Brasil a FC predomina na cor branca, já no Estado da Bahia a maior frequência é nos indivíduos da cor negra⁵.

No Brasil, mais de 3.500 casos diagnosticados foram registrados no último relatório anual do Registro Brasileiro de fibrose cística (2014), sendo 3,4% deles registrados nos dois Centros de Referência do Estado do Espírito Santo, o Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (HINSG), que atende população pediátrica, e o Hospital Dório Silva (HDS), que atende população adulta⁶. Estima-se que a incidência de FC no país seja de um caso em cada 7.576 nascidos vivos, com diferenças regionais, sendo incidência mais elevada na região Sul do Brasil⁷.

Apesar da FC, ainda, não ter cura, com o passar dos anos e os avanços terapêuticos, a expectativa de vida vem aumentando progressivamente, com sobrevida média de alguns meses de vida nos anos de 1950, para sobrevida estimada em mais de 40 anos, atualmente, em alguns países⁸.

A esperança de vida para pacientes com FC projetada pela *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) aumentou de 31 anos para 37 anos na última década. Um estudo britânico estimou que uma criança nascida com FC, atualmente, viverá até 50 anos de idade ou mais⁴. No entanto, em regiões da Europa com sistemas de saúde com baixo investimento financeiro, a expectativa média de vida, ainda, é de duas décadas, devido à falta de acesso ao tratamento⁸.

No Brasil, como o volume dos dados é bem menor e o tempo de seguimento total ainda relativamente curto, a estimativa de sobrevida até então não pode ser feita com precisão. Observando os dados obtidos na análise do Registro Brasileiro de fibrose cística (REBRAFC) de 2014, verificou-se que a sobrevida mediana variou entre 41,7 e 54,9 anos, com limite inferior em 37,7 anos⁶.

3 HISTÓRICO

A FC foi identificada pela primeira vez, como uma doença distinta nos anos 30⁹. Na Europa as crianças eram estereotipadas como amaldiçoadas se apresentassem gosto de sal no suor. Nessa época dizia-se: “[...] amaldiçoada a criança que quando beijada na testa tivesse o gosto de sal, pois estaria enfeitiçada e morreria cedo”¹⁰.

Em 1938, nos Estados Unidos, a patologista Dorothy Andersen realizou a primeira descrição clara de FC por meio do seu artigo “Fibrose Cística do Pâncreas e sua relação com Doença Celíaca”, onde a pesquisadora definia essa doença como uma desordem diferente da Doença Celíaca, pois conseguiu mostrar que a fibrose cística do pâncreas se associava a síndrome de má absorção e a alterações pancreáticas. Em 1943 o médico Farber, identificou que o sistema dos ductos dos órgãos afetados na FC era obstruído por secreções viscosas, assim ela foi denominada de mucoviscidose¹¹.

Em 1953, Di Sant’Agnese documentou o excesso de sódio e cloro no suor, o que contribuiu para o desenvolvimento do teste do suor por Gibson e Cooke no ano de 1959, no qual se emprega o estímulo cutâneo na face palmar do antebraço utilizando a iontoforese com pilocarpina. Esse, ainda, é o exame padrão-ouro para diagnóstico de FC em todo o mundo¹².

Em 1983, Quinton revelou a impermeabilidade do epitélio dos pacientes com FC aos cloretos e concluiu que algum canal transportador desse íon deveria não estar funcionando ou funcionava mal⁹. Na mesma época, outros cientistas tentavam descobrir o possível gene responsável pela FC. Os esforços culminaram com a identificação do gene e do seu produto, a proteína CFTR. Essa descoberta, além de permitir o conhecimento mais profundo da FC foi à base para o desenvolvimento das novas terapias, enfocando a cura da mesma e não apenas o controle dos sintomas¹².

4 GENÉTICA E FISIOPATOGENIA

4.1 O GENE CFTR

O gene implicado na gênese da FC se encontra no braço longo do cromossomo 7 (*locus* 7q31) e foi identificado por técnicas de clonagem posicional em 1989, sendo denominado *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR). Esse gene CFTR abrange aproximadamente 190 kilobase (kb) de ácido desoxirribonucleico (DNA) e está dividido em 27 éxons. É transcrito por um ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de 6,5 kb, cuja tradução dá origem a uma proteína composta por 1.480 aminoácidos, com peso molecular de 168 kilodalton (kDa) que recebeu o mesmo nome do gene que a processa, CFTR. Essa proteína é membro da superfamília dos transportadores, ativados por trifosfato de adenosina (ATP) ou família de transportadores ABC (*ATP binding cassette*) e corresponde a um canal de cloro ativado pelo Monofosfato Cíclico de Adenosina (AMPC) encontrado em células epiteliais^{13,14,15}. Esse processo está demonstrado na Figura 1.

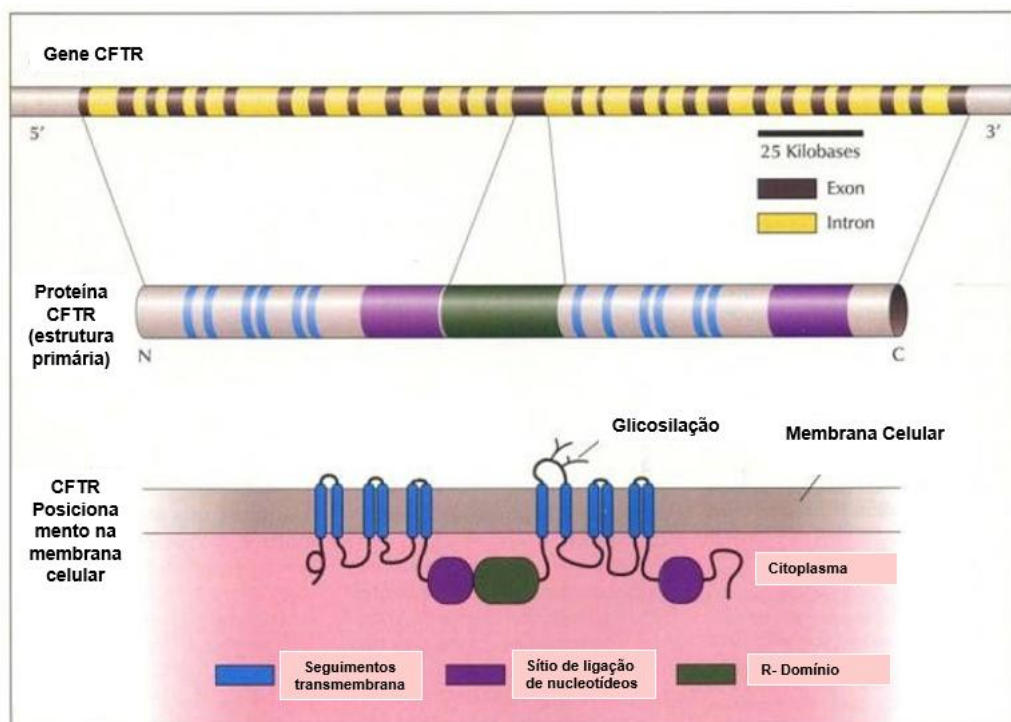


Figura 1. Representação do processo de tradução e transcrição da proteína CFTR
 Fonte: Adaptado de Tsui e Durie, 1997¹⁶

Defeitos no gene CFTR acarretam ausência da proteína CFTR ou a um funcionamento errado da mesma. Esse defeito resulta em condutância anormal do cloreto na membrana apical da célula epitelial das vias aéreas, do pâncreas, do intestino e dos outros órgãos.

Já foram identificadas aproximadamente dois mil de mutações no gene para FC. A maioria delas desenvolve fenótipos com perda da função da proteína CFTR, por prejudicarem a tradução, o processamento e ou a passagem dos íons cloreto por meio do canal²⁰. Um exemplo é a mutação deltaF508, que está presente em aproximadamente 66% dos alelos que ocorre devido um erro no dobramento (“*folding*”), ou seja, na configuração espacial da CFTR, o que prejudica sua estabilização no retículo endoplasmático rugoso e na membrana plasmática².

A frequência e a distribuição das mutações no gene CFTR variam de acordo com a origem étnica dos pacientes. A população brasileira é bastante heterogênea com uma alta taxa de miscigenação. Uma das consequências desse fato é a grande heterogeneidade alélica do gene CFTR, sendo que a frequência das mutações é variável de estado para estado. A mutação deltaF508 apresenta nos estados do Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, São Paulo e Minas Gerais frequências entre 45,5 e 50%, e no Rio de Janeiro e Pará frequências de 28,4 e 22,7%, respectivamente²¹.

Em relação às alterações genéticas descritas, 39,6% consistem da troca (*missense*); 15,6% deslocamento (*frameshift*); 11,4% dobram (*splicing*); 8,3% interrupção da codificação (*nonsense*); 2% deleção ou inserção. Das mutações, 15% provavelmente não são patogênicas²⁰.

As mutações ou variantes do gene CFTR podem ser distribuídas em sete classes, de acordo com seus efeitos sobre a função da proteína. Essa abordagem é útil, pois se relaciona com os processos moleculares e celulares na tradução dos genes e processamento das proteínas e tem alguns correlatos clínicos úteis²⁰.

As mutações são separadas em classes. As mutações das Classes I, II, III e VII estão associadas à ausência de função residual da proteína CFTR e os pacientes

com essas mutações têm um fenótipo grave, enquanto que os indivíduos com mutações Classe IV, V, VI têm alguma função residual da proteína CFTR com doença pulmonar leve e suficiência pancreática. A seguir são relacionadas às classes das mutações do gene CFTR²⁰.

Classe I: inclui, principalmente, mutações *nonsense* (interrupção prematura dos códons) impedindo a transcrição da proteína devido à degradação do RNAm.

Classe II: inclui a mutação deltaF508 e impede o tráfico da proteína por meio do retículo endoplasmático, devido a uma alteração na conformação da proteína. Essa retenção é seguida de degradação prematura da proteína CFTR. Assim ocorre uma redução grave da quantidade de proteína CFTR na membrana celular.

Classe III: mutações que impedem a abertura do canal iônico da proteína CFTR.

Classe IV: mutações que causam diminuição da condutância do cloreto e do bicarbonato pelo canal iônico.

Classe V: mutações que levam a uma redução do número de proteínas CFTR normais na membrana, geralmente, por um “dobramento” alternado, gerando proteínas normais e anormais em proporções variadas para cada organela e indivíduo.

Classe VI: composta de mutações que desestabilizam a proteína CFTR na membrana celular, por aumento na endocitose ou por diminuição na reutilização da proteína após sua alocação na membrana.

Classe VII: as mutações da classe são as chamadas mutações não recuperáveis. Não há tradução do DNA por falta do RNAm. Essas mutações não podem ser resgatadas farmacologicamente, porém, terapias que atuam independentemente da classe de mutação serão utilizadas nesse caso.

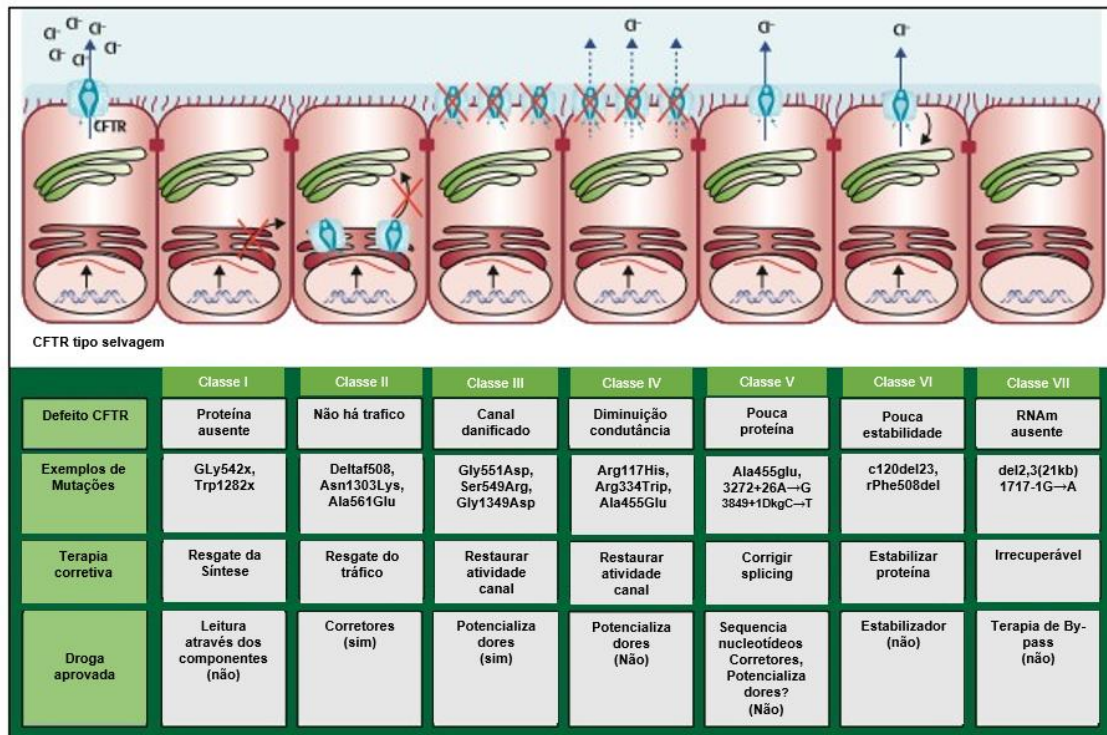


FIGURA 2. Ilustração das classes de mutações no gene CFTR
 Fonte: Adaptado de Boeck e Amaral, 2016²⁰.

4.2 A PROTEÍNA CFTR

A proteína CFTR é uma glicoproteína pertencente à superfamília de transportadores ABC, que ocupa toda espessura da membrana apical das células exócrinas do organismo. É constituída por 1.480 aminoácidos que são dispostos em metades homólogas. Cada metade possui seis seguimentos transmembrana hidrofóbicos, constituindo dois domínios (TMD1- TMD2), que formam um poro na membrana, que é um canal de cloro. Esses domínios são ligados por um domínio regulatório citoplasmático (R) que contém múltiplos sítios-alvo para fosforilação por proteinaquinases.

A proteína CFTR, também, apresenta dois domínios de ligação a nucleotídeos chamados (NBD1 - NBD2) que se ligam ao ATP, sendo que suas caudas amino e carboxi-terminal são orientadas para o citoplasma atuando como mediadores da interação entre a proteína CFTR e uma ampla variedade de proteínas ligantes¹³.

O movimento dos íons cloro pelo canal iônico formado pela proteína CFTR ocorre pela fosforilação do domínio regulatório R, por meio de uma proteínaquinase A (PKA) dependente de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), que modula a atividade da proteína CFTR.

Essa fosforilação pode ter um efeito inibitório ou estimulatório e por meio da interação e hidrólise de ATP em sítios NBD, assim ocorre à alteração na conformação da proteína CFTR, permitindo a abertura ou fechamento do canal. A fosforilação do NBD1, após a fosforilação parcial do R domínio, leva à abertura do canal e a fosforilação completa do R domínio leva a fosforilação do NBD2, causando o fechamento do canal^{13,22}.

Além de funcionar como um canal de cloro, a proteína CFTR, também, atua como um regulador de condutância de outros íons, como por exemplo, do sódio, por meio da interação com o canal de sódio (ENaC), do potássio, por meio do canal de potássio e participa de processos como a regulação da secreção de bicarbonato e outros²³.

A Figura 3 esquematiza o funcionamento da proteína CFTR, enquanto a Figura 4 mostra sumariamente a ativação da proteína CFTR, com abertura e fechamento do canal iônico.

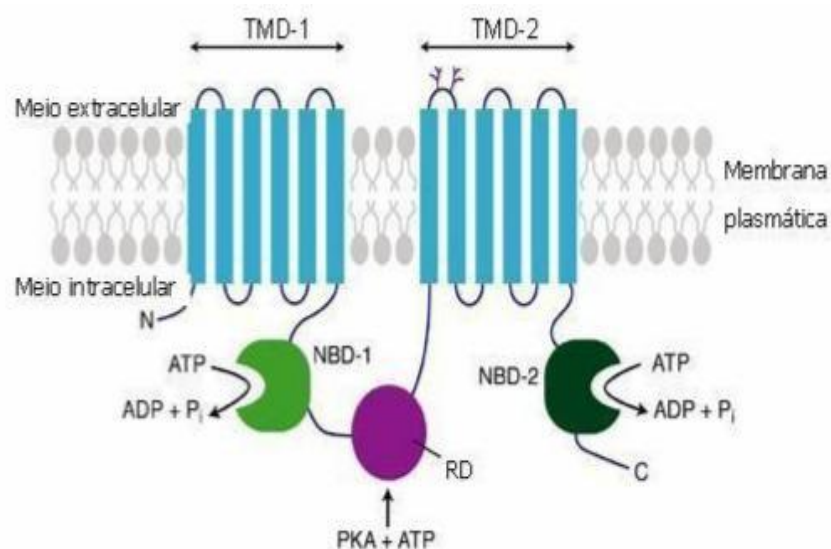


FIGURA 3. Representação esquemática da proteína CFTR
Fonte: Adaptado de Faria, 2015²⁴

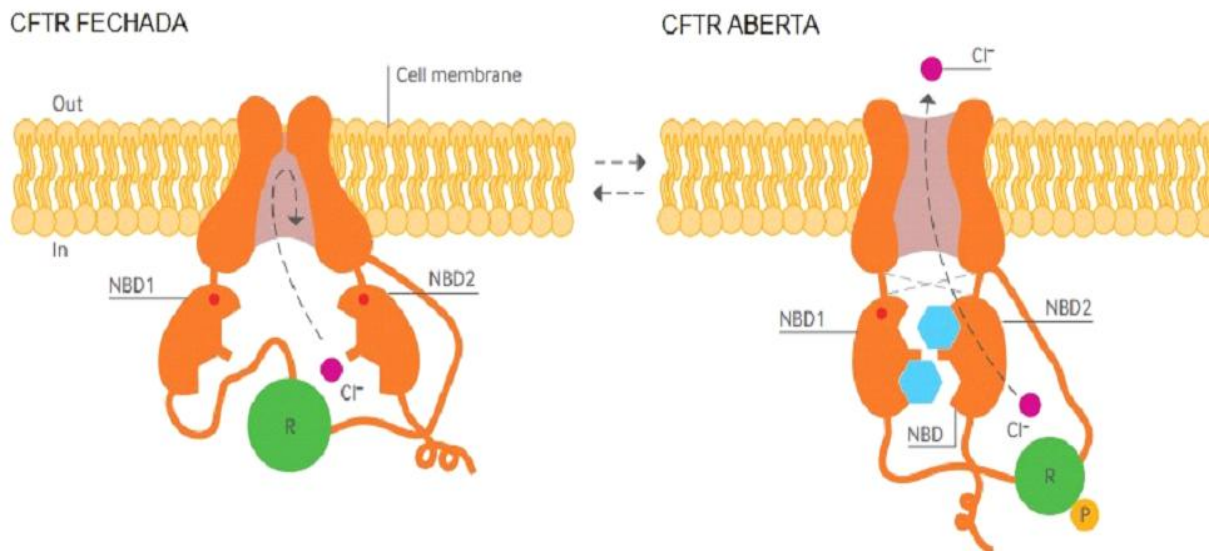


FIGURA 4. Modelo de ativação do canal CFTR
 Fonte: Adaptado de Quon e Rowe, 2016²²

As mutações no gene CFTR levam a fenótipos variados devido à perda da função da proteína CFTR, por prejudicarem a tradução, o processamento e ou a passagem dos íons cloreto pelo canal. A falta de cloreto e bicarbonato nas secreções leva a um excesso da absorção de sódio pela falta de regulação do canal EnaC, também, realizado pelo gene CFTR, que diminuiria essa absorção do sódio, levando consequentemente a uma diminuição da concentração de água nas secreções e aumentando a pressão oncótica do muco²⁰.

Apesar de nas glândulas sudoríparas não ocorrer obstrução dos ductos há alteração na homeostase do cloreto. A secreção produzida pela glândula sudorípara vai sendo modificada à medida que percorre o trajeto do ducto.

Em condições normais o sódio e o cloreto são reabsorvidos no lumem ductal por meio dos canais de sódio e da CFTR, porém em pacientes com FC a disfunção da CFTR restringe a absorção do cloreto limitando a quantidade de sódio recuperada, dessa forma o suor emergido na superfície da pele terá altas concentrações de sal, 2-3 vezes mais, como mostra a Figura 5.

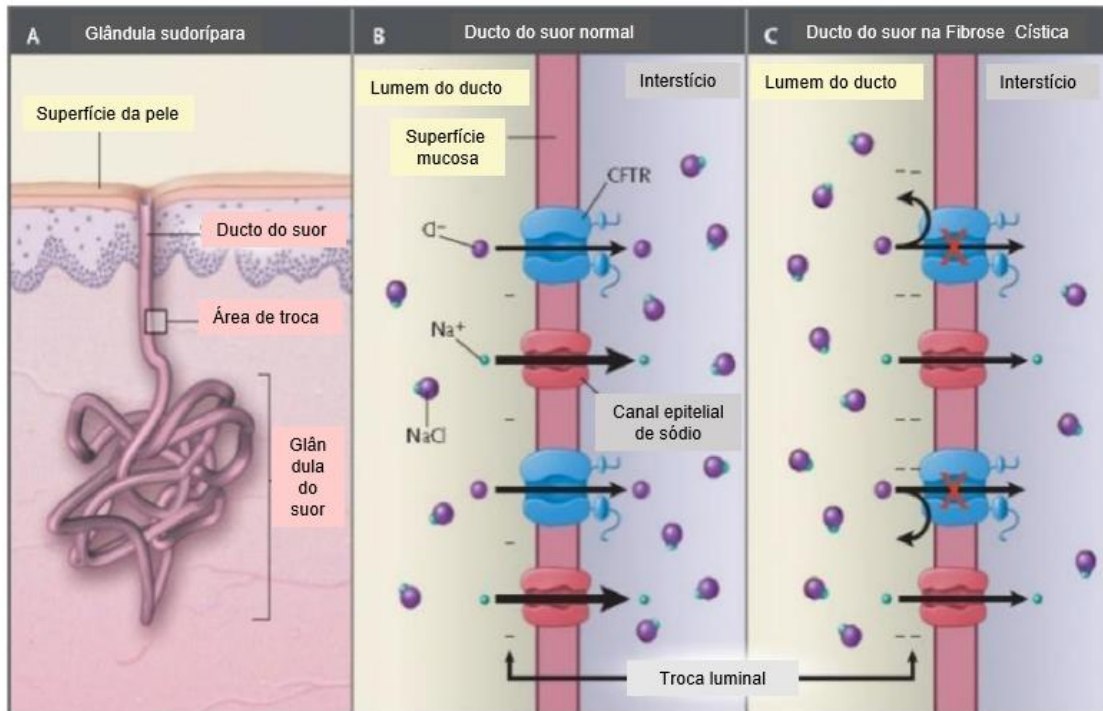


FIGURA 5. Patogenia da glândula sudorípara na fibrose cística
 Fonte: Adaptado de Rowe, Miller e Sorscher, 2005²⁵

A doença das vias aéreas domina o fenótipo clínico, principalmente, devido à produção de muco muito espesso e comprometimento da depuração mucociliar. Essas alterações levam ao acúmulo das secreções nas vias aéreas, com inflamação e predomínio dos neutrófilos, restos celulares e das partículas que deveriam ser depuradas facilitando a aderência das bactérias causadoras das infecções de repetição.

Entre as bactérias que pertencem a esse grupo restrito dos agentes patogênicos, a *Pseudomonas aeruginosa* (PA) é causa de infecção frequente e considerada “marca registrada” da FC. Aos 18 anos pacientes com FC apresentam PA como principal patógeno das vias aéreas. O *Staphylococcus aureus* e o *Haemophilus influenzae* são agentes patogênicos encontrados dos pacientes mais jovens com FC²⁶.

Na FC, também, ocorre destruição estrutural das vias aéreas, principalmente pela ação da elastase neutrofílica, levando as sequelas como bronquiectasias²⁷. A Figura 6 representa a patogênese da apresentação clínica da FC nas vias aéreas.

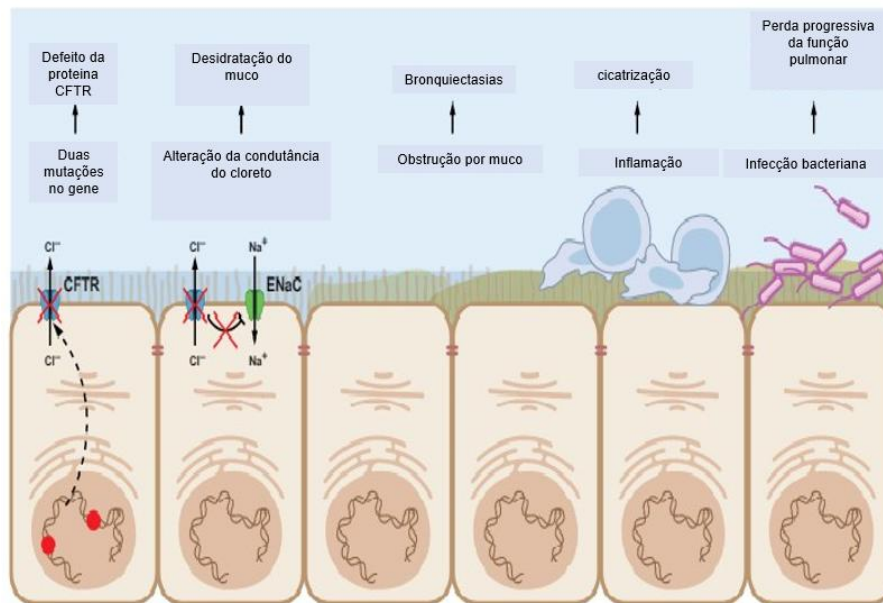


FIGURA 6. Fisiopatogenia da doença pulmonar na fibrose cística
Fonte: Adaptado de Amaral 2015²⁶

A diminuição ou perda da função da proteína CFTR nos ductos das células epiteliais pancreáticas resulta em menor teor da água das secreções pancreáticas e diminuição do pH. O aumento da viscosidade do conteúdo luminal e a presença das enzimas pancreáticas causam obstrução e destruição progressiva dos ácinos, inflamação, formação de cistos e fibrose do tecido pancreático²⁸. A Figura 7 representa a patogênese da doença pancreática na FC.

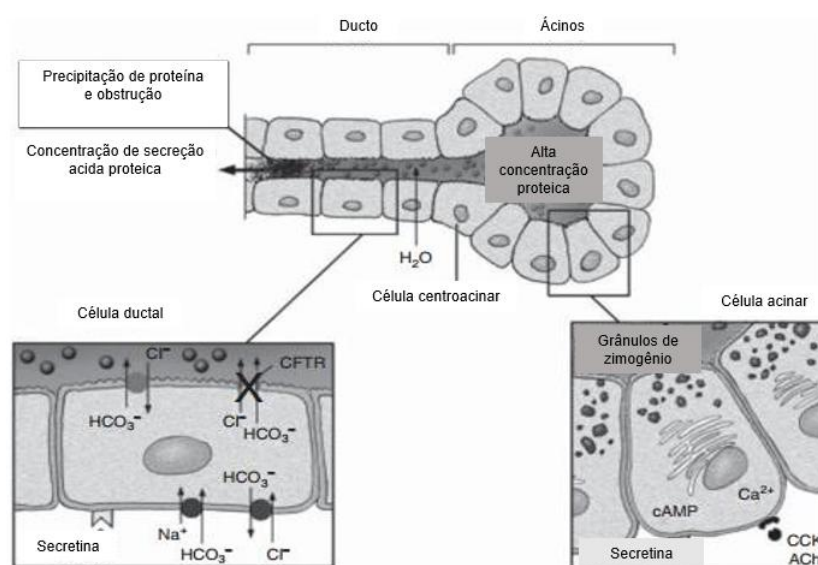


FIGURA 7. Fisiopatogenia da doença pancreática na fibrose cística
Fonte: Adaptado de Wilschanski e Novak, 2013²⁹

A proteína CFTR, que também é expressa em células epiteliais do ducto biliar, regula o fluxo biliar independente do ácido biliar. A bile espessa pode causar doença hepática obstrutiva, progredindo para a cirrose biliar e a hipertensão portal²⁸.

O processo inflamatório, também, ocorre em outros órgãos, como no intestino, causando dismotilidade e obstrução intestinal e nos órgãos reprodutores podendo levar a infertilidade masculina devido à atresia ou ausência dos ductos deferentes³¹.

A Figura 8 demonstra a patogênese da disfunção hepatobiliar. A Figura 9 a apresentação clínica de acordo com a função residual da proteína CFTR.

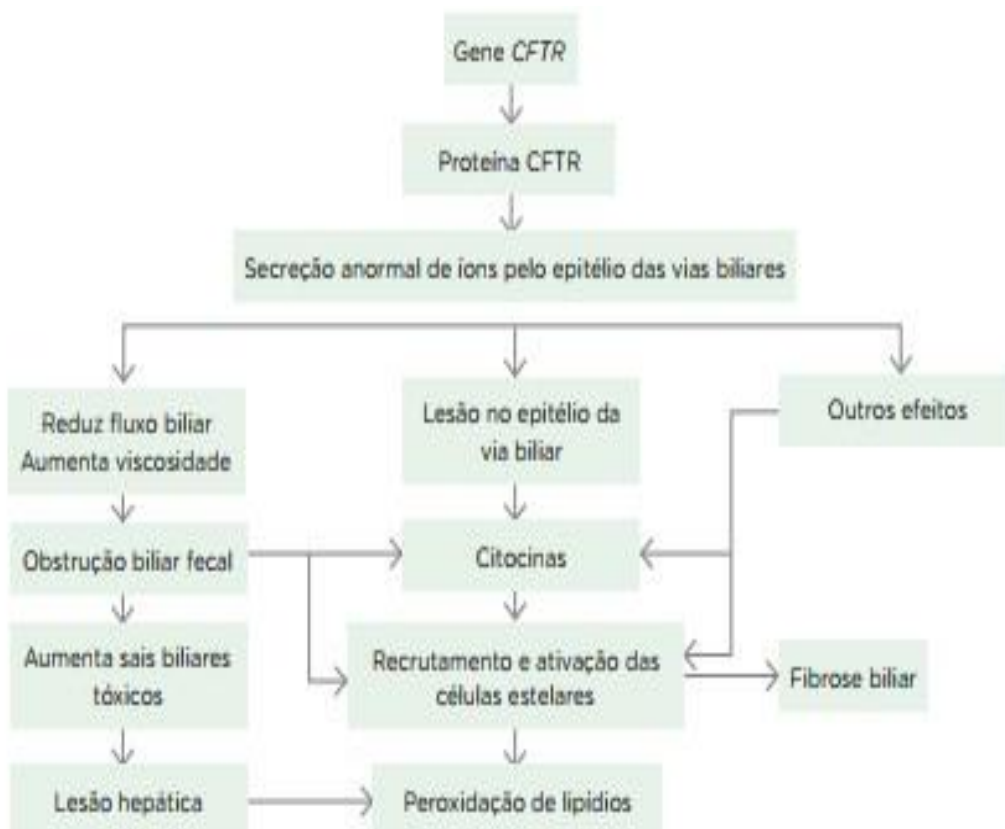


Figura 8. Patogênese da disfunção hepatobiliar na fibrose cística
CFTR: Regulador da condutância transmembrana na fibrose cística
Fonte: Ribeiro, 2017³⁰



Figura 9. Ilustração referente à função residual da CFTR.
 Cf: fibrose cística; ABCVD: ausência bilateral congênita dos vasos deferentes;
 ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica
 Fonte: Adaptado de Davis, 2006³²

A correlação entre o grau de comprometimento da proteína CFTR e as manifestações clínicas variam entre os diferentes componentes clínicos, sendo mais diretamente relacionada ao estado da função pancreática exócrina e menos associada às manifestações pulmonares. De modo geral, as mutações de Classe I a III causam doença mais grave que as de Classe IV, V, VI e VII, porém a combinação das mutações traz implicações clínicas variáveis³³.

Embora se tente estabelecer uma correlação linear entre as mutações no gene CFTR e o fenótipo apresentado, a determinação da influência de um único gene é dificultada pela existência das centenas de outras mutações e pela influência dos fatores genéticos e ambientais na expressão da doença.

Até entre indivíduos que possuem um mesmo genótipo, como irmãos dos mesmos pais há considerável heterogeneidade na evolução da doença, principalmente, com relação ao quadro pulmonar. A Figura 10 mostra a relação entre a função da proteína CFTR, fenótipo e genótipo nos pacientes com FC³⁴.

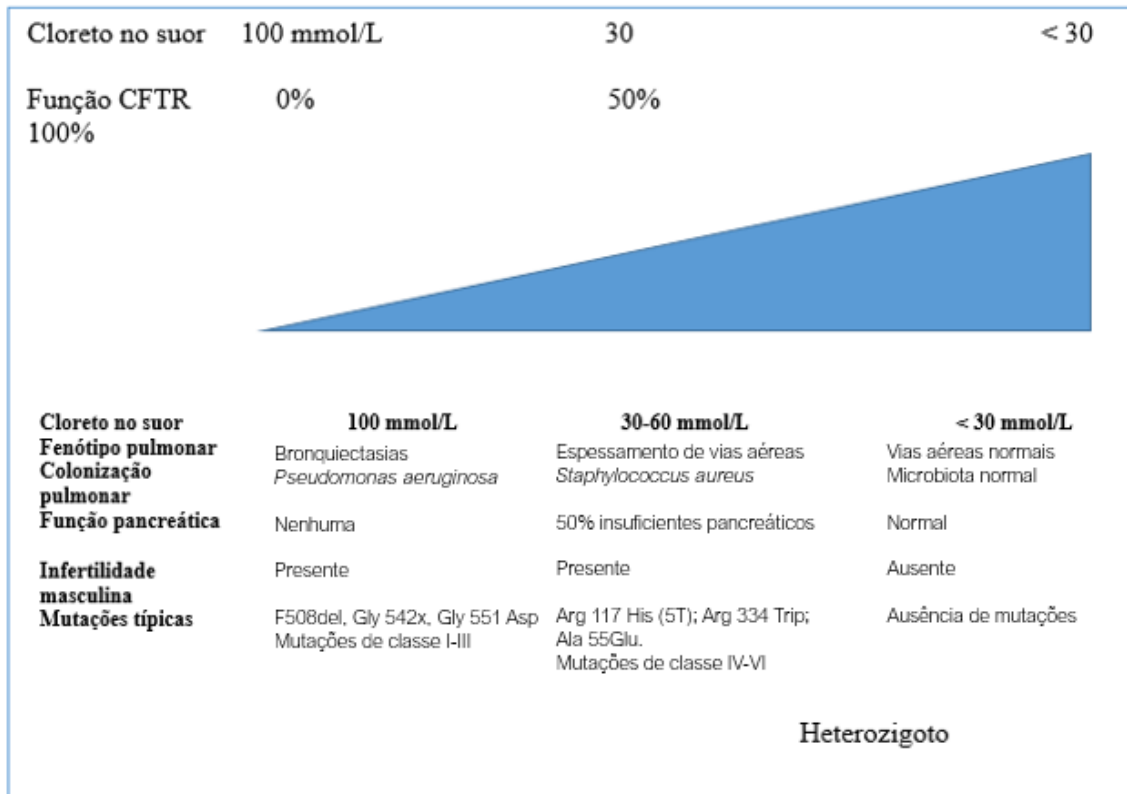


FIGURA 10. Relação entre função da proteína CFTR, fenótipo e genótipo em pacientes com fibrose cística

Fonte: Adaptado de Elborn 2016⁸

5 DIAGNÓSTICO

Anteriormente, pensava-se que a FC era uma doença multissistêmica, que se manifestava ao nascimento, com obstrução intestinal, ou na infância, com insuficiência de crescimento e sintomas sino-pulmonares recorrentes³⁵.

Reconhece-se, agora, que há um amplo espectro das condições associadas a mutações no gene CFTR, alterando a apresentação clínica e a evolução da doença. A diversidade da apresentação clínica, também, inclui crianças mais velhas e em adultos que apresentam manifestações em um ou vários órgãos, como doenças sinoplulmonares, pancreatite ou azoospermia obstrutiva.

Desse modo, em muitos indivíduos o diagnóstico pode ser difícil de ser confirmado ou de ser excluído, pois, apesar da aparente "simplicidade" de ser uma doença monogênica, ela apresenta muitos desafios diagnósticos, como por exemplo, o fato de existir muitas mutações gênicas, que muitas vezes não são identificadas em painéis com investigação das variantes mais comuns.

Além disso, os genótipos frequentemente não estão diretamente relacionados aos fenótipos, pois são altamente influenciados por fatores ambientais, como fumaça do tabaco e poluição externa e ao microbioma bacteriano do pulmão, podendo levar a uma perda rápida da função pulmonar mesmo em pacientes com mutações das classes consideradas de menor gravidade.

Outro aspecto que pode dificultar a confirmação diagnóstica é que vários genes modificadores da doença foram identificados e a forma como esses genes influenciam a doença, ainda, não foi totalmente esclarecida²⁶.

O consenso norte-americano recomenda que a terminologia diagnóstica fique limitada a "FC", "desordem relacionada com CFTR" ou "FC improvável", deixando de ser usual os termos FC clássica, FC não clássica ou FC atípica³⁵.

O diagnóstico da FC, ainda, é clínico. Para a confirmação do diagnóstico frente a pacientes com sinais e sintomas sugestivos de F, recomenda-se a dosagem do cloreto no suor e/ ou genotipagem do gene CFTR.

Na genotipagem inicial utiliza-se um painel limitado das mutações que refletem à distribuição e frequência da população local, reservando-se genotipagem extensiva, sequenciamento do gene, e o estudo da função da proteína CFTR demonstrando o transporte iônico no epitélio nasal ou ausência do canal de cloro no epitélio intestinal para casos com incerteza diagnóstica³⁵.

No Quadro 1 estão especificados os critérios diagnósticos da FC. O diagnóstico é confirmado quando se observa um dos critérios da coluna A, associado a um dos critérios da coluna B³⁶.

Coluna A	Coluna B
Características fenotípicas (1 ou mais): <ul style="list-style-type: none"> . Doença sinusal e/ou pulmonar crônica . Alterações gastrointestinais ou nutricionais . Síndrome da perda de sal . Anormalidades urogenitais resultando em azoospermia obstrutiva <p style="text-align: right;">OU</p>	Cloro no suor > 60 mEq/L em 2 dosagens <p style="text-align: center;">OU</p>
Histórico de irmão com FC <p style="text-align: right;">OU</p>	Identificação de 2 mutações do gene CFTR <p style="text-align: center;">OU</p>
Teste de triagem neonatal positivo	Demonstração de alteração do transporte iônico no epitélio nasal <p style="text-align: center;">OU</p> Ausência do canal de cloro em epitélio intestinal

QUADRO 1. Critérios para o diagnóstico de fibrose cística
 Fonte: Adaptado de Rosenstein e Cutting, 1998³⁶

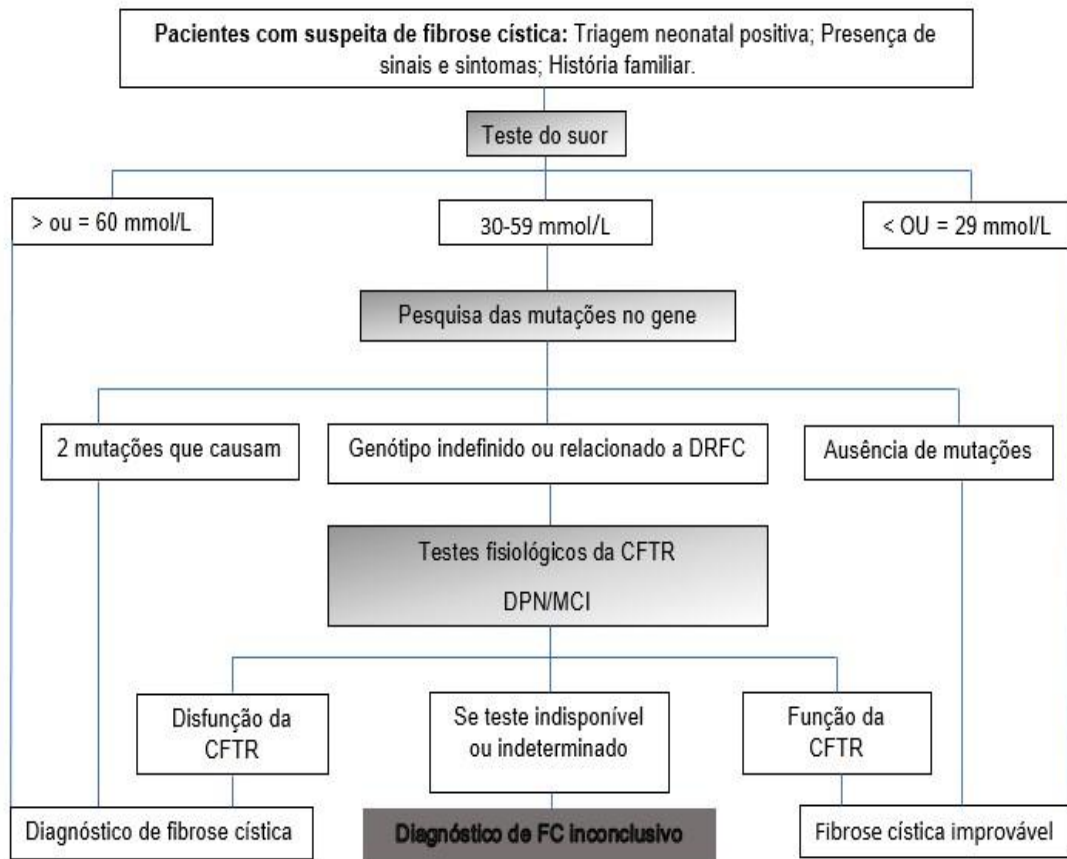


Figura 11. Algoritmo do diagnóstico da fibrose cística DRFC (doença relacionada ao CFTR); CFTR (proteína transmembrana condutora da FC); DPN (diferença de potencial nasal); MCI (medida do potencial da CFTR intestinal)

Fonte: Adaptado Farrel e outros, 2017³⁸

5.1 TRIAGEM NEONATAL

Em 1997 a Organização Mundial de Saúde (OMS) fez várias recomendações para programar ações de melhoria da assistência nos serviços de atendimento aos pacientes de FC dos países em desenvolvimento entre eles garantir o programa de triagem neonatal para determinar a incidência da FC e identificar os recém-nascidos afetados³⁷.

Conhecida como teste do pezinho, a investigação da FC só foi contemplada em muitos países, inclusive nos países desenvolvidos, em 2010. Por isso, muitas pessoas nascidas antes dessa data, não realizaram essa investigação. Hoje, o diagnóstico de FC é realizado, principalmente, por meio da triagem neonatal como,

por exemplo, os Estados Unidos onde pelo menos 64% dos novos casos de FC ocorrem por meio dessa propedêutica³⁸. Ela pode ser justificada com base nos benefícios da intervenção precoce, principalmente, em relação à melhora do quadro nutricional.

Também há evidência de que crianças selecionadas por meio da triagem neonatal têm menos complicações pulmonares havendo assim uma potencial vantagem no aumento da sobrevivência. Além disso, resultados dos estudos mostraram que o custo do atendimento dos pacientes diagnosticados com FC por meio da triagem neonatal foi substancialmente menor quando comparados com os dos pacientes diagnosticados por meio dos sinais e sintomas sugestivos da doença³⁹.

De acordo com informações do portal do Ministério da Saúde (MS), desde 1992, o teste do pezinho se tornou obrigatório em todo o território nacional e incluía a avaliação para Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito. Em 2001, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal ampliando pelo SUS o diagnóstico precoce para FC, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias, que foi à chamada Fase 3 do teste do pezinho.

Em 2016 mais de 2,3 milhões de recém-nascidos fizeram o teste do pezinho em todo o País. Os testes gratuitos, disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), cobrem 76,91% dos nascidos vivos no Brasil⁴⁰. No Espírito Santo a Fase 3 da triagem neonatal, que engloba a investigação de FC, começou em 2009⁴¹.

A triagem neonatal para FC consiste na dosagem do Tripsinogênio imunorreativo (IRT) no sangue dos recém-nascidos. O tripsinogênio circulante está elevado no recém-nato com FC, independentemente do grau de envolvimento exócrino pancreático, o que faz com que a medição do IRT seja o pilar da triagem neonatal. Concentrações muito altas da IRT sugerem comprometimento pancreático, mas, não especificamente por FC. Devido esse fato, recém-nascidos que apresentem IRT aumentado devem repetir a dosagem em uma a três semanas ou realizar análise das mutações no gene CRTF²⁸.

Também existe a possibilidade do falso negativo inclusive em bebês com clínica contundente, como por exemplo, a presença do íleo meconial. Dessa forma, bebês com íleo meconial, que apresentarem triagem neonatal negativa devem ser encaminhados para um serviço de referência e receber investigações adicionais. Uma triagem negativa torna o diagnóstico de FC pouco provável, porém, se a criança apresentar sinais ou sintomas sugestivos de FC deve-se ampliar a propedêutica antes de afastar o diagnóstico⁴².

5.2 TESTE DO SUOR

O teste do suor apesar de não ser o único método de confirmação do diagnóstico, apresenta 96,5% de sensibilidade e 99% de especificidade, sendo o método de primeira escolha para confirmação do diagnóstico de FC⁴². Recomenda-se que seja realizado de acordo com as normas processuais contidas no protocolo do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) de 2009, que padroniza a realização das três etapas do teste^{38,43}.

- Estimulação da sudorese pela iontoforese com pilocarpina: Por meio do método de Gibson e Cooke ou do sistema Macroduct (Wescor).
- Coleta do suor: Realizada em gaze ou papel-filtro ou diretamente para o dispositivo de colheita Wescor, bilateralmente e de preferência nos braços ou pernas. A quantidade mínima coletada deve ser 75g ou 15µL após 30 minutos da estimulação. Para aumentar a chance de coleta adequada da quantidade de suor em recém-nascidos prematuros, o teste do suor deve ser realizado naqueles com peso mínimo de dois quilos e idade gestacional corrigida maior que 36 semanas. Para recém-nascidos de termo realizá-lo após o 10º dia vida, idealmente após o período neonatal.
- Análise quantitativa da concentração de cloro e sódio: Por meio da titulação pelo método de Schalles e Schalles (colorimetria) ou da mensuração por meio do cloridrômetro, que é um titulador colorimétrico do cloreto (coulometria). A análise da

amostra deve ser realizada poucas horas após a coleta e se resultado positivo (>59 mmol/L) e deve-se idealmente repetir o exame no mesmo dia.

Interpretação do resultado de acordo com o recomendado no consenso internacional de FC de 2017⁷:

- Teste normal ($\leq 29\text{mEq/L}$).
- Teste duvidoso (30 -59mEq/L).
- Teste anormal ($\geq 60\text{mEq/L}$).

A concentração do cloreto no suor superior a 160 mmol/L é fisiologicamente impossível, sugerindo erros técnicos como a evaporação e a contaminação que tendem a produzir valores falsos positivos⁴⁴.

No Brasil, como descreveu o estudo de Servidone e outros, em São Paulo no ano de 2017, a realização do teste do suor não adotou os procedimentos recomendados pelas diretrizes internacionalmente aceitas. Esse estudo mostrou que as principais inadequações incluíram: a produção insuficiente de suor, a falta de equipamentos de estimulação ou de equipamentos de química clínica, a ausência de protocolos escritos e o uso de equipamentos de medição não certificados e obsoletos⁴⁵.

Aproximadamente 90% dos pacientes com FC apresentam a concentração de cloro no suor acima de 59 mmol/L. Pacientes que não apresentam manifestações clínicas usuais da doença, geralmente, apresentam resultado do teste do suor com valor normal ou intermediário⁴⁶.

Assim, adolescentes ou adultos jovens que apresentarem bronquiectasias e infecções por patógenos típicos de FC como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, micobactérias não tuberculosas e *Aspergillus* ou outros sintomas sugestivos de FC e valores médios de cloreto no suor (30-59 mmol/L) terão necessidade de provas adicionais da função CFTR, por meio da avaliação da função da proteína CFTR em biópsias retais ou diferença de potencial nasal, a fim de fornecer evidências do suporte para o diagnóstico²⁶. O Quadro 2 enumera algumas das causas dos resultados de testes do suor falsos positivos e falsos negativos.

FALSOS - POSITIVOS
Dermatite atópica (eczema)
Desnutrição
Hiperplasia congênita da adrenal
Síndrome de Mauriac
Fucosidose
Displasia ectodérmica
Síndrome de Klinefelter
Diabetes insipidus
Insuficiência adrenal
Hipotireoidismo
Disfunção autonômica
Síndrome de Munchausen
FALSOS – NEGATIVOS
Anasarca
Desnutrição
Edema periférico
Coleta de quantidade de suor inadequada
Hipoproteinemia
Desidratação
Mutações no gene CFTR que preservam a função das glândulas sudoríparas: eg, 3849+10kbCT e Arg117His-7T

Quadro 2. Causas de resultados do teste do suor falso positivos e falso negativo
Fonte: Adaptado de O'Sullivan e Freedman, 2009⁴.

5.3 TESTE DA CONDUTIVIDADE

O teste da condutividade do suor é um teste qualitativo que mensura a capacidade do suor de conduzir corrente elétrica utilizando um microamperímetro; os eletrólitos dominantes no suor são cloro e sódio. Esse método transforma a corrente medida em equivalentes de cloreto de sódio e dessa forma o valor de concentração derivado é mais alto do que o valor obtido por análise química direta dos íons do cloreto e sódio, já que outros eletrólitos do suor, como lactato e bicarbonato foram incluídos. Portanto, os valores de referência desse exame são diferentes dos níveis de cloro

no suor (menor que 60 mmol/L são normais entre 60-80 mmol/L são limítrofes e maior que 80 mmol/L são positivos).

Alguns estudos já foram realizados demonstrando que há uma correlação e concordância (especialmente para os valores mais baixos) entre os valores do teste da condutividade e do teste do suor, mesmo assim, a Fundação de FC norte-americana, ainda, o considera como um teste de triagem e recomenda que pacientes com a condutividade igual ou acima de 50 mmol/L realizem o teste do suor⁴⁷.

5.4 PAINEL DAS MUTAÇÕES

A mutação p. Phe508del, tradicionalmente conhecida como deltaF508, é a mais frequente entre os pacientes com FC, estando presente em aproximadamente 66% dos alelos em estatística mundial. A maioria das mutações restantes no gene CFTR é rara com apenas quatro (p. Gly542X, p. Gly551Asp, p. Asn1303Lys e p. Trp1282X) apresentando frequências acima de 1%²¹.

A frequência e a distribuição das mutações no gene CFTR variam de acordo com a origem étnica dos pacientes com FC. Por exemplo, a frequência da mutação deltaF508 varia de 24,5% na Turquia a 90% na Dinamarca. Além disso, algumas mutações são específicas ou apresentam frequências elevadas em determinados grupos étnicos, como a mutação p.Trp1282X em judeus Ashkenazi e a c.2988G>A (também conhecida como 3120+1G>A) em africanos⁴⁸.

Em geral os testes genéticos no Brasil são baseados no conjunto das mutações mais frequentes em populações europeias, o que diminui a especificidade e torna essa propedêutica complexa e muito dispendiosa⁴⁹. Vários métodos são disponibilizados para investigação das mutações, sendo que, a análise das 40 mutações mais frequentes no DNA da população investigada estabelece 90% dos diagnósticos. O sequenciamento genético pode detectar mais mutações, porém ele não identifica polimorfismos e mutações, ainda, não catalogadas⁴.

5.5 DIFERENÇA DE POTENCIAL NASAL (DPN) OU MEDIÇÃO DA CORENTE INTESTINAL (MCI)

Pacientes de FC com fenótipo menos grave, geralmente, apresentam dosagem de cloro no suor com valores intermediários necessitando confirmação do diagnóstico por meio da análise das mutações CFTR e/ou análise *in vivo* da função da CFTR pela DPN ou *in vitro* por meio da MCI⁵⁰. Se a genética e DPN ou MCI forem normais o diagnóstico de FC é improvável e deve-se ampliar a investigação genética e monitorar o aparecimento dos sintomas sugestivos do FC⁵⁰.

5.6 SINAIS E SINTOMAS NA FIBROSE CÍSTICA

A gravidade da FC, principalmente a degradação pulmonar, depende dos fatores ambientais, socioeconômicos e genéticos⁵⁰. O Quadro 3 mostra o aparecimento dos sintomas mais comuns em cada faixa etária e o Quadro 4 mostra os sinais e sintomas mais prevalentes na fibrose cística.

Sinopulmonar		
Infecção	Aspergilose broncopulmonar alérgica Sinusite Polipose	Aspergilose broncopulmonar alérgica Hemoptise e pneumotórax Insuficiência respiratória Sinusite e polipose
Gastrointestinal		
Íleo meconial Prolapso intestinal Insuficiência pancreática	Síndrome da obstrução intestinal distal Esteatose hepática/ fibrose biliar Prolapso retal	Síndrome da obstrução intestinal distal Adenocarcinoma do trato digestivo
		
Renal, endócrino e outros		
Desidratação Alcalose metabólica	Cálculo renal Alcalose metabólica	Puberdade tardia, osteoporose, diabetes Cálculo renal e insuficiência renal Atresia dos vasos deferente Osteoartropatia hipertrófica Alcalose metabólica

Quadro 3. Idade aproximada do surgimento das manifestações clínicas da fibrose cística
Fonte: Adaptado de O'Sullivan e Freedman. 2009⁴

Sinais e Sintomas Sugestivos	Sinais e Sintomas Sugestivos e Pouco Específicos
Gastrointestinais	Gastrointestinais
Íleo meconial Insuficiência pancreática exócrina em crianças	Dificuldade de crescimento pondero estatural Hipoproteinemia Deficiência de vitaminas lipossolúveis Síndrome da Obstrução Intestinal Distal (DIOS) Cirrose biliar Prolapso retal Hipertensão portal Colelitíase em crianças sem doença hemolítica Colangite esclerosante primária Insuficiência pancreática exócrina em adultos Pancreatite recorrente
Sinopulmonares	Sinopulmonares
Infecções respiratórias por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> cepa mucóide Bronquiectasias em lobos superiores bilateralmente Infecções respiratórias por <i>Burkholderia cepacia</i> Pólipo nasal em crianças	Infecções respiratórias por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Achromobacter xiloxidans</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> e <i>Haemophilus influenzae</i> Evidência radiológica de bronquiectasias, atelectasias, hiperinsuflação ou infiltrados persistente na radiografia do tórax. Hemoptise associada a doença pulmonar difusa, quando excluído tuberculose e vasculites. Tosse crônica e/ou produtiva Aspergilose broncopulmonar alérgica Pólipo nasal em adultos Evidência radiológica de pansinusite crônica
Outros	
Alcalose hipoclorêmica na ausência de vômitos Ausência Congênita Bilateral dos Vasos Deferentes	Baqueteamento digital Osteopenia ou osteoporose antes de 40 anos de idade Diabetes atípica

Quadro 4. Sinais e sintomas sugestivos da fibrose cística
Fonte: Adaptado de Boeck e outros, 2006⁵⁰

5.6.1 Sintomas Gastrointestinais

A secreção de bicarbonato, mediada pela proteína CFTR, é essencial para diminuir a acidez gástrica e permitir a hidratação do muco intestinal. Com a alteração na função da proteína CFTR a fisiologia normal não ocorre, levando com frequência a quadros da obstrução intestinal²⁸.

O íleo meconial afeta aproximadamente 20% dos neonatos com FC e é mais frequentemente associado a mutações graves. Além disso, sua ocorrência também se dá por ação dos genes modificadores da doença²⁸.

A insuficiência pancreática (IP) exócrina está presente ao nascimento ou aparecerá até o primeiro ano de vida em 80-90% dos indivíduos com FC. A perda da função pancreática é progressiva e clinicamente se apresenta como fezes gordurosas, flatulência, distensão abdominal, deficiência de vitaminas lipossolúveis, baixo ganho de peso e desnutrição²⁸.

Quase todos os pacientes portadores das mutações de classe I, II ou III apresentam IP, estando associada a um fenótipo de FC de maior gravidade. Praticamente 100% dos doentes com FC que são homozigotos para a mutação deltaF508 apresentam IP⁵⁴. Tanto o quadro clínico de IP, quanto à alteração pancreática nos exames das imagens e somente diagnosticam IP avançada⁵⁵. Aproximadamente 10% dos pacientes com FC permanecem com suficiência pancreática. Esses pacientes, geralmente, apresentam doença pulmonar leve e são eutróficos e muitas vezes são diagnosticados com FC na adolescência ou na vida adulta⁵⁴.

É fundamental identificar a insuficiência pancreática exócrina o mais cedo possível no curso da doença, pois se não for tratada resulta em grande declínio da saúde, devido a comprometimento nutricional, atraso do crescimento, alteração óssea, deficiência de vitaminas e dismotilidade do intestino⁵⁴.

A IP foi previamente diagnosticada pela coleta quantitativa de 72 horas de gordura fecal usando um ponto de corte de 7g/dl. Atualmente, o diagnóstico é tipicamente feito por medição da elastase fecal, que é uma protease digestiva humana específica sintetizada nas células acinares do pâncreas e secretada no duodeno por meio do ducto pancreático. Durante o trânsito intestinal, essa protease se liga aos sais biliares e não é degradada no intestino.

A análise é realizada por meio do método ELISA em uma pequena amostra das fezes. O valor normal desse exame é de 300 mg/g, mas um ponto de corte em inferior a 100 mg/g apresenta sensibilidade e especificidade próxima de 100% para diagnóstico da insuficiência pancreática⁵⁶. Os níveis normais da elastase fecal são esperados a partir do terceiro dia de vida em crianças nascidas a termo e a partir das duas semanas de vida, naqueles que nasceram com menos de 28 semanas de gestação⁵⁷.

São inúmeras as vantagens da dosagem da elastase fecal. É estável em uma grande variação do pH e temperatura; a amostra de fezes coletada pode ser armazenada por uma semana em ar ambiente e por um mês em temperatura de 4 a 22°C; o transporte não requer preparação especial e, além disso, o anticorpo

monoclonal contra a elastase humana não reage com as enzimas suínas, assim o paciente pode realizar o exame mesmo em uso da enzima pancreática sintética⁵⁶.

É imperioso é que crianças com FC sem diagnóstico da IP tenham a função pancreática avaliada por meio da dosagem da elastase fecal do modo rotineiro pelo menos uma vez por ano⁵⁶.

Outros testes incluem⁵⁴:

- Medida de tripsinogênio sérico: resultados com valores menores do que 20 ng/ml indicam IP.
- Tratamento empírico com reposição enzimática: considera-se como resposta positiva a melhora dos sinais e sintomas correspondentes a IP.

Além dos sintomas acima, pacientes de FC podem apresentar alterações das vias hepatobiliares, que provocam colestase neonatal, cirrose biliar, hipertensão portal, colelitíase, colangite esclerosante e microvesícula. E em crianças mais velhas a constipação intestinal pode levar a semioclusão ou oclusão total do intestino, condição chamada síndrome da obstrução intestinal distal²⁸.

5.6.2. Sintomas Respiratórios

A doença pulmonar é um dos problemas clínicos mais desafiadores nos pacientes com FC e é responsável por mais de 90% dos óbitos. Consiste em uma exagerada resposta inflamatória que causa obstrução da via aérea e infecções recorrentes. Ocorre piora da infecção e obstrução das vias aéreas, denominadas exacerbações pulmonares, que podem ser intermitentes ou agudas⁵⁸.

A exacerbação pulmonar caracteriza-se por piora do padrão da tosse e mudança de volume ou aspecto do escarro, geralmente acompanhada por uma queda de 10% ou mais do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)³¹. Essas alterações pulmonares iniciam-se nas pequenas vias aéreas, progredindo para as vias maiores,

com presença das rolhas mucopurulentas, infiltrado inflamatório, hipertrofia das glândulas submucosas e metaplasia epitelial. O quadro respiratório tendo a tosse produtiva como sintoma mais proeminente, progride para bronquiectasias e insuficiência respiratória³¹.

Os microrganismos tipicamente envolvidos nos processos infecciosos das vias aéreas são *Staphylococcus aureus* ou *Haemophilus influenzae*, ainda, na fase a lactente e, em curto prazo, a *Pseudomonas aeruginosa* começa a predominar nas secreções das vias aéreas dessas crianças. Cerca de 90% das crianças até três anos de vida já apresentam infecção por esse patógeno⁵⁹.

À medida que a doença evolui, a tendência é a colonização crônica das vias aéreas por um ou mais microrganismos e, principalmente, por *Pseudomonas aeruginosa*, fato que impacta substancialmente à qualidade de vida e a sobrevida desses indivíduos⁵⁷.

A colonização das vias aéreas pela *Pseudomonas aeruginosa* na FC deve-se principalmente:⁴

- A presença de hipóxia, que aumenta a permeabilidade vascular e conseqüentemente o influxo das células inflamatórias para a luz dos brônquios, contribuindo para uma maior viscosidade do muco.
- A ligação da bactéria ao epitélio brônquico e inativação dos mecanismos imunológicos que fariam a degradação bacteriana.
- A formação do biofilme, caracterizando a presença da cepa mucoide, que apresenta vários mecanismos de resistência antimicrobiana, impedindo assim, a eliminação dessa cepa do muco da via aérea.

Outros microrganismos podem colonizar e provocar infecção e/ou colonização crônica das vias aéreas nos pacientes com FC, como por exemplo, o complexo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (SARO) e micobactérias atípicas⁶⁰.

O complexo de *B. cepacia* compreende 11 espécies, sendo que as espécies mais prevalentes nos pacientes com FC compreendem a *B. cenocepacia* (genomovar III), *B. multivorans* (genomovarII) e *B. vietnamiensis* (genomovar V) com frequências de 50%, 35% e 5%, respectivamente.

A identificação das espécies do complexo *B. cepacia* pode ser difícil, pois são facilmente confundidos com outros Gram-negativos não fermentadores, bactérias como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pandoraea* e *Ralstonia*.

Em alguns estudos, cerca de 10% dos escarros dos pacientes identificados, inicialmente, com presença de *B. cepacia* foram de fato equivocados⁶⁰. Infecções por *Burkholderia cepacia* podem levar a um rápido declínio da função pulmonar, com aumento da mortalidade nesses doentes. Raramente ocorre infecção invasiva, levando a sepse, conhecida por “síndrome cepacia”. Aproximadamente 15 a 20% dos pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina evoluem com perda rápida da função pulmonar⁴.

As bactérias não são os únicos agentes microbiológicos que pioram a doença pulmonar dos pacientes com FC. As infecções virais podem desencadear exacerbações pulmonares e os pacientes com FC são mais propensos a infecções fúngicas, particularmente, a *Aspergillus fumigatus* e *Scedosporium apiospermium*²⁸. Aproximadamente um a 15% dos pacientes apresentam reações alérgicas à *Aspergillus* (ABPA)²⁸.

As vias aéreas superiores são quase invariavelmente afetadas na FC. Os pacientes apresentam rinosinusite crônica, pólipos nasais recidivantes e mucocele²⁸.

5.6.3 Infertilidade

A ausência bilateral congênita dos vasos deferentes (ABCVD) é detectada em até 90% dos homens e é encontrada como característica clínica isolada em distúrbios relacionados ao CFTR²⁸.

Ao contrário dos homens, as mulheres com FC são férteis, mas a gravidez deve ser cuidadosamente planejada e com aconselhamento genético. Os riscos da gravidez para a mulher com FC devem ser discutidos avaliando o potencial da função pulmonar durante a gestação, pois mulheres com VEF1 menor que 50% do previsto apresentam alto risco de perda permanente da função pulmonar. É importante adaptar a terapia da paciente para evitar medicações que possam ser prejudiciais ao desenvolvimento fetal³¹.

5.6.4 Outros sintomas

Outras apresentações clínicas menos comuns incluem⁶¹:

1. Síndrome da depleção do sal, que resulta em hiponatremia, hipocalemia e alcalose metabólica hipoclorêmica;
2. Icterícia neonatal prolongada resultante da estase biliar intra-hepática ou obstrução do ducto biliar extra-hepático;
3. Edema, hipoproteinemia e acrodermatite enteropática resultante da má absorção;
4. Doença hemorrágica do recém-nascido, secundária à deficiência de vitamina K.

6 COMPLICAÇÕES DA FIBROSE CÍSTICA

6.1 COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS

A perda da função CFTR provoca alteração do fluido gastrointestinal e a deficiência na secreção do bicarbonato resulta em acidez pós-prandial prolongada no intestino delgado proximal, que contribui para o acúmulo do muco no intestino e resulta em várias complicações que essa doença promove⁶².

6.1.1 Pancreatite aguda e crônica

Até 20% dos pacientes suficientes pancreáticos desenvolverá pancreatite aguda. É importante perceber que apenas pacientes com tecido pancreático preservado podem desenvolver pancreatite aguda²⁹. Acredita-se que mutações no gene CFTR podem contribuir para o desenvolvimento da pancreatite, pois mesmo nos pacientes com FC que se apresentam com tecido pancreático preservado, o fluxo do bicarbonato pelos ductos pancreáticos está reduzido e isso pode ser um fator de risco para o desenvolvimento dessa complicação. Estudo dos pacientes com pancreatite crônica alcoólica agudizada revelou diminuição significativa na expressão e localização da proteína CFT, sugerindo que a disfunção da proteína CFTR pode estar relacionada à pancreatite crônica alcoólica⁵⁴.

6.1.2 Constipação e síndrome da obstrução intestinal distal (DIOS)

A complicação aguda mais grave do intestino na FC é obstrução do íleo terminal ou intestino grosso proximal, que pode resultar em ruptura e sepse⁶².

A constipação intestinal na FC resulta, principalmente, da desidratação do fluido presente no lúmen intestinal. Sua prevalência é de 26% a 46% dos pacientes com FC. O diagnóstico é baseado em sintomas como dor abdominal ou mudança da frequência ou consistência das fezes, além do alívio dos sintomas por uso de um laxante osmótico como polietilenoglicol (PEG)⁶².

A DIOS ocorre mais frequentemente em adultos com FC e a incidência em crianças é estimada em 6,2 por 1.000 pacientes por ano e geralmente afeta pacientes com insuficiência pancreática. Manifesta-se pela presença do material impactado, principalmente, no ceco e menos frequentemente no íleo terminal, levando geralmente a uma obstrução parcial, com dor em quadrante inferior direito e massa palpável na fossa ilíaca direita.

Um importante diagnóstico diferencial é a constipação intestinal, comum no paciente de FC⁵⁴. Até 50% dos pacientes que desenvolvem DIOS tiveram íleo meconial, por isso essa entidade é frequentemente referida como "equivalente de íleo meconial"⁶³. Outros fatores de risco para DIOS são dismotilidade intestinal, desidratação, história pregressa de DIOS e diminuição da absorção das gorduras da dieta⁵⁴.

O tratamento da descompensação aguda, sem obstrução total pode ser feito com reidratação oral combinada com um laxativo osmótico contendo PEG. A outra opção é aplicação do enema contendo um soluto osmótico não absorvível, como gastrografina oral⁵⁷.

Em vigência da obstrução completa com vômitos biliosos ou quando a terapia clínica falhou, o paciente deve ser hospitalizado, instalada hidratação venosa e aspiração nasogástrica. Usa-se a gastrografina na forma de enema, que por ser radiopaco é um recurso propedêutico e também terapêutico⁵⁷.

O procedimento adotado é a lavagem retrógrada com pressão hidrostática sob a visão direta até o íleo terminal. O paciente deve ser mantido bem hidratado, pois essas soluções são hiperosmolares. Em caso de complicações com as medidas acima, encaminhar ao cirurgião imediatamente. Em menos de 5% casos, a intervenção cirúrgica é necessária⁵⁴.

A prevenção da recorrência do DIOS consiste em maximizar a dosagem das enzimas pancreáticas, aumentar a ingestão dos líquidos e usar laxante de rotina para evitar a constipação⁶³.

O principal diagnóstico diferencial do DIOS é a constipação. A constipação crônica em FC é caracterizada por sintomas recorrentes de dor abdominal e pela ausência da dilatação do intestino delgado na imagem radiológica. Além disso, as imagens mostram fezes no cólon de modo difuso em vez do focal na região ileocecal. O manejo da constipação é baseado na ingestão regular das soluções osmóticas laxantes⁵⁴.

6.1.3 Hipovitaminose A, D, E, K

A falta da digestão das gorduras por *déficit* da lipase promove dificuldade da absorção dos lipídios prejudicando a absorção das oligoelementos lipossolúveis. A baixa absorção das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K levam às dermatites, anemia, neuropatia, cegueira noturna, osteoporose e doença hemorrágica⁴.

6.1.4 Doença do Refluxo Gastroesofágico

A Doença do Refluxo Gastroesofágico é uma complicação frequente em pacientes com FC, com uma prevalência dos 30% a 85%. Pode afetar crianças e adultos. O mecanismo proposto é aumento do gradiente da pressão gastroesofágico devido aumento na pressão negativa intratorácica. Além de ser induzido por doença respiratória existem fatores adicionais envolvidos como, tosse frequente, falta de depuração esofágica do conteúdo gástrico e dismotilidade gástrica.

O refluxo por sua vez, afeta negativamente a função do aparelho respiratório. O conteúdo gástrico e duodenal frequentemente atinge o esôfago proximal, resultando em eventos de aspiração pulmonar, os quais provocam inflamação das vias aéreas superiores. O refluxo ácido e aspiração gástrica associada podem afetar negativamente a função respiratória após o transplante de pulmão, levando a rejeição crônica⁵⁴.

Pacientes com FC devem ser investigados para Doença do Refluxo Gastroesofágico e aqueles com declínio na função pulmonar, sem causa determinada, podem ser

submetidos empiricamente a um tratamento da supressão do ácido. A fundoplicatura como tratamento cirúrgico da Doença do Refluxo Gastresofágico tem apresentado resultados controversos. É um procedimento proposto nos pacientes com indicação de transplante pulmonar, como uma forma de evitar a rejeição crônica pós-tratamento⁵⁴.

6.1.5 Dismotilidade intestinal e supercrescimento bacteriano

Pacientes com FC podem ter um tempo de trânsito lento por meio do intestino delgado e apresentar predisposição ao supercrescimento bacteriano nessa região. Com a alteração do microbioma ocorre à diminuição da disponibilidade dos nutrientes e inativação dos sais biliares, reduzindo a eficácia da emulsificação das gorduras durante o processo da digestão e absorção dos alimentos⁶².

O diagnóstico do supercrescimento bacteriano pode ser feito por meio do teste da expiração de hidrogênio ou da realização do tratamento empírico⁶³. Antes do início do tratamento se faz necessário excluir insuficiência pancreática não controlada e diarreia por *Clostridium difficile*. Futuras opções do tratamento podem incluir regimes probióticos, que ainda necessitam de ensaios que mostrem as evidências significativas⁵⁴.

6.1.6 Prolapso retal

O prolapso retal está relacionado ao aumento da pressão intra-abdominal provocado por tosse e do esforço evacuatório intenso devido à constipação e, normalmente, ocorre entre o 1º e o 2º anos de vida, com prevalência dos 20% nos pacientes com FC. Todas as crianças com prolapso retal devem ser avaliadas para FC⁶³.

6.2 COMPLICAÇÕES ENDÓCRINAS

6.2.1 Diabetes relacionada à FC

A diabetes relacionada à FC é a complicação endócrina mais comum da FC e ocorre devido à fibrose progressiva do pâncreas que destrói gradualmente as ilhotas de Langerhans. Apresenta peculiaridades distintas que o torna diferente da diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2. É originário da secreção reduzida da insulina, mas também se deve parcialmente à resistência à insulina, particularmente durante exacerbações pulmonares agudas²⁸.

A prevalência começa a aumentar após a idade de 10 anos e atinge 40-50% em pacientes mais velhos e está associado ao agravamento da doença respiratória. O bom controle da hiperglicemia reduz o número das exacerbações respiratórias. A diabetes relacionada à FC está associada ao aumento da mortalidade²⁸.

Recomenda-se a realização de testes da tolerância à glicose a partir dos 10 anos de idade. O tratamento recomendado é o uso da insulina. Muitos pacientes com perfil da glicemia normal ou limítrofe desenvolvem diabetes após transplante pulmonar²⁸.

6.2.2 Doença óssea relacionada à FC

A prevalência da doença óssea relacionada à FC vem aumentando em paralelo com o aumento progressivo da sobrevivência. A prevalência é relatada entre 10 e 15% dos pacientes, aumentando para 50% dos indivíduos em estágios tardios da doença. A doença óssea relacionada à FC caracteriza-se por baixa densidade mineral óssea, observada no exame de densitometria óssea, acarretando risco de osteopenia, osteoporose e fraturas vertebrais.

O risco está relacionado à desnutrição, ao baixo índice da massa corporal (IMC), à gravidade da doença pulmonar e a uma variedade dos outros fatores, como a falta de mobilidade, redução da absorção de vitamina D, baixos níveis de vitamina K, uso

de esteroides e o aumento do “*turnover*” ósseo. A proteína CFTR é expressa em células ósseas e tem um papel direto no metabolismo ósseo²⁸.

6.3 APLICAÇÕES DA DOENÇA HEPÁTICA

A doença hepática relacionada à FC ocorre em 5% a 15% dos pacientes e, geralmente, na primeira década da vida. Raramente inicia-se em pacientes com mais de 18 anos de idade, mesmo em pacientes sem doença hepática clínica há perda fecal de ácidos biliares, o que pode levar a má absorção da gordura e das vitaminas⁶².

Os pacientes de FC podem apresentar doença hepática obstrutiva, progredindo para a cirrose biliar e a hipertensão porta. Aproximadamente 5 a 10% de todos os pacientes com FC desenvolverão cirrose durante a primeira década de vida. A maioria desenvolverá sinais de hipertensão portal na segunda década, principalmente, com hemorragia digestiva alta por varizes esofagianas. A cirrose hepática é a segunda mais importante causa de morte em pacientes com FC, depois da doença pulmonar²⁸.

O diagnóstico da doença hepática associada à FC é estabelecido se, pelo menos, dois dos critérios abaixo estiverem presentes⁶⁴:

- Hepatomegalia: mais de dois cm abaixo do rebordo costal direito e confirmada por ultrassonografia abdominal ou outro exame de imagem.
- Esplenomegalia: confirmada por ultrassonografia abdominal ou outro exame de imagem.
- Anormalidades da função hepática: aumento da transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e dos níveis de gamaglutamiltransferase (GGT) acima do limite normal superior, em pelo menos três medidas consecutivas em um ano e após exclusão das outras causas de doença hepática.

- Evidências ultrassonográficas do envolvimento hepático (ecogenicidade aumentada e/ou heterogênea, margens irregulares, nodularidade) ou hipertensão portal (esplenomegalia, espessamento do omento menor, anastomose esplenorrenal espontânea, grandes vasos colaterais e ascite) ou anormalidades biliares (dilatação do ducto biliar).

6.4 CÂNCERES DE TRATO GASTROINTESTINAL

A doença FC foi associada a alto risco de desenvolvimento de tumores. Um estudo prospectivo (seguimento por mais de 20 anos) realizado por Maisonneuve e outros em 2013 observou que dos 40.000 pacientes acompanhados, 31 casos apresentaram diagnóstico de câncer do intestino tanto no *cólon* quanto no intestino delgado, com uma frequência maior do que a relatada na população geral⁶⁵.

O aumento das taxas de câncer, também, foi demonstrado no trato biliar, no esôfago e no estômago. No estudo de Billings e outros de 2014, o rastreamento colonoscópico dos pacientes com FC (média de idade de 47 anos) demonstrou alta incidência (49%) de pólipos adenomatosos e que está evidência justifica triagem do pólipo adenomatoso na população adulta de FC⁶⁶.

Observou-se que o aumento da frequência das neoplasias não foi associado à idade, mas foi maior em homens e em pacientes com mutações associadas à insuficiência pancreática, assim como nos pacientes transplantados e naqueles que fazem uso crônico de imunossupressores²⁸.

6.5 COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS

O diagnóstico precoce das complicações respiratórias na FC, o tratamento das exacerbações das pneumopatias e o tratamento crônico da supressão das bactérias com antibióticos inalatórios trouxe importante melhora da qualidade de vida dos pacientes. Mesmo com todos os cuidados ocorre alteração progressiva da estrutura

das vias aéreas, com formação de bronquiectasias e piora gradual da obstrução das vias aéreas, que pode culminar com a falência respiratória. Podem ocorrer complicações agudas como pneumotórax, hemoptise, aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) e insuficiência respiratória⁵⁸.

6.5.1 Pneumotórax

A incidência do pneumotórax em pacientes com FC aumenta com a idade, sendo mais frequente na vida adulta, por ano. Aproximadamente 3,4% dos pacientes com FC apresentam pneumotórax espontâneo em algum momento da vida e 72% dos casos ocorrem em maiores de 18 anos. A incidência anual seria de 1:167 pacientes císticos, por ano. O principal fator de risco da pneumotórax é a obstrução grave das vias aéreas, e 75% dos caso, ocorrem em pacientes com VEF1 menor que 40% em relação ao valor predito. Segue outros fatores de risco relacionados à pneumotórax⁵⁸:

- Infecção por *Pseudomonas aeruginosa*
- Infecção por *Burkholderia cepacia*
- Infecção por *Aspergillus*
- VEF1 menor do que 30% do predito
- Tabagismo
- Aspergilose broncopulmonar alérgica
- Hemoptise maciça
- Uso de alfadornase
- Inalação de tobramicina

6.5.2 Hemoptise

Outra complicação frequente é a presença de hemoptise. A inflamação crônica nas vias aéreas estimula a hipertrofia das artérias brônquicas e a angiogênese, que predispõem a ruptura dos vasos sanguíneos. A incidência média de hemoptise maciça é de um para cada 115 pacientes com FC por ano e aproximadamente 4,1%

de todos os pacientes com FC sofrerão esta complicação em algum momento da vida. Hemoptise maciça ocorre mais comumente em pacientes adultos e com doença mais avançada. A mortalidade atribuível à hemoptise maior foi estimada em 5,8 -16,1% dos casos e nesses pacientes o transplante pulmonar em estágio mais precoce deve ser avaliado⁵⁸.

6.5.3 Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA)

Trata-se das manifestações clínicas da hipersensibilidade aos esporos do fungo *Aspergillus fumigatus* que se depositam nas vias aéreas inferiores é uma causa potencial de dano pulmonar em FC e a prevalência varia de 0,6 a 11%.⁵⁷

O tratamento depende do rastreo e da suspeita clínica. Deve-se suspeitar da ABPA quando correr piora dos sintomas respiratórios, como tosse, sibilância e aperto no peito, principalmente, que não respondem a antibióticos e medicações inalatórias; febre e mal-estar e secreção espessa de coloração preta ou amarronzada. O rastreo deve ser realizado e preencher os seguintes critérios⁵⁷:

Crítérios maiores:

- Tomografia de tórax com infiltrados pulmonares >51cm de diâmetro e atelectasia segmentar.
- IgE sérica alta: >500 UI/ ml e, especialmente, aumento abrupto de quatro vezes o valor normal de IgE.
- IgE específico *Aspergillus* (RAST) aumentado. Pode aumentar 10 a 100 vezes na ABPA.
- IgG positiva para *Aspergillus*.
- Eosinofilia >500/mm³.
- Teste cutâneo (Prick teste) positivo para o antígeno do *Aspergillus*.
- Bronquiectasias central.
- Broncoconstricção reversível.

Critérios menores:

- Cultura de *Aspergillus fumigatus* do escarro (positiva somente em 30% dos casos).
- Escarro de coloração acastanhada ou preta.
- Reação tardia ao teste cutâneo positivo.

Pode haver casos atípicos com presença de apenas alguns dos critérios acima e a decisão do tratamento deve ser definida de maneira individualizada. Para o tratamento do primeiro episódio utiliza-se prednisolona em conjunto com um agente antifúngico oral. Pulsoterapia com metilprednisolona pode ser uma opção nos casos de baixa aderência ao tratamento oral, na dose de 10mg/kg uma vez ao dia por três dias uma vez por mês⁵⁷.

6.5.4 Falência respiratória

Os pacientes podem desenvolver hipercapnia com hipertensão pulmonar e, nesse momento, tornam-se candidatos para transplante pulmonar. A insuficiência respiratória é multifatorial como obstrução das vias respiratórias, aumento do espaço morto, infiltração das células inflamatórias e exsudação do fluido para o espaço aéreo. Além disso, pacientes com doença grave das vias aéreas são frequentemente desnutridos e apresentam fraqueza da musculatura acessória da respiração⁵⁸.

A intubação orotraqueal e a ventilação pulmonar mecânica são desencorajadas em pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRA) e doença pulmonar avançada, porque, geralmente, têm resultados negativos. Alguns pacientes com doença grave e que realizarão transplante pulmonar em curto prazo de tempo podem permanecer na ventilação invasiva enquanto aguardam o procedimento. Naqueles pacientes com doença pulmonar leve a intubação no caso de IRA pode ser encorajada, pois apresenta melhores resultados⁵⁸.

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve ser realizado, principalmente, com as seguintes pneumopatias crônicas:⁶:

- Discinesia ciliar primária
- Bronquiectasias de outra etiologia
- Bronquiolite obliterante
- Imunodeficiências
- Asma
- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Além das pneumopatias crônicas atentar para os seguintes diagnósticos diferenciais⁶⁷:

- Tuberculose: devido às dificuldades em se fazer o diagnóstico etiológico da tuberculose na infância, pela dificuldade de isolar o agente etiológico (bacilo de *Koch*) porque os achados clínicos/radiológicos da tuberculose se confundirem com os da FC. Em ambas pode haver perda de peso, emagrecimento, febrícula, tosse crônica, bronquiectasias e hemoptise.
- Os dados epidemiológicos são, portanto, muito importantes na sua diferenciação. O teste tuberculínico pode estar elevado pela vacinação prévia com BCG. Além disso, as duas doenças podem coexistir com grande frequência.
- AIDS: ocorrem infecções respiratórias de repetição causadas por agentes oportunistas tais como *Pneumocystis jiroveci*, Complexo de *Mycobacterium avium* (MAC), tuberculose e outras, além de uma grande incidência de diarreia crônica.

8 MONITORIZAÇÃO DA FIBROSE CÍSTICA

A avaliação clínica dos pacientes com FC deve ser realizada rotineiramente em intervalos que variam de 15 dias a três meses⁵⁷.

O principal objetivo da monitorização é fazer os tratamentos preventivos, diminuindo substancialmente a evolução da doença e evitando ou postergando as complicações, principalmente, as complicações pulmonares, já que as mesmas é que são responsáveis por grande morbidade e, principalmente, pela mortalidade no paciente com FC⁵⁷.

Cada avaliação deve ser realizada por equipe interdisciplinar composta de médico pneumologista pediátrico ou pneumologista, médico gastroenterologista pediátrico ou gastroenterologista, fisioterapeuta, nutricionista, enfermeiro, psicólogo, assistente social e farmacêutico. Deve ser realizada a prescrição terapêutica mais adequada para cada indivíduo, orientações de higiene pessoal e ambiental, manuseio e conservação dos equipamentos e medicamentos. Também é importante estimular a adesão ao tratamento preventivo. Em cada visita devem ser avaliados o crescimento, a ingestão calórica e a dose das enzimas pancreáticas utilizada. Na criança até um ano de idade mede-se o perímetro cefálico⁵⁷.

O médico assistente deve realizar uma vez por ano, para todos os pacientes menores de 18 anos, a pontuação de Shwachman Kulczycki. Essa pontuação é dividida em quatro categorias: atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos. Cada categoria recebe pontuações discriminadas (25, 20, 15, 10 e 5 pontos), a soma dos pontos de cada categoria gera um valor que traduz a evolução clínica desse paciente: Excelente (86-100); bom (71-85); médio (56-70); ruim (41-55); e grave (menor ou igual a 40)⁶⁸.

Os pacientes com FC devem realizar exames complementares pelo menos uma vez por ano, para identificar as complicações da doença e iniciar intervenção necessária o mais precocemente possível⁵⁷.

9 TRATAMENTO

Apesar da FC, ainda, não ter cura, as inovações do tratamento têm proporcionado uma melhora da expectativa e da qualidade de vida dos pacientes com FC⁷.

O atendimento deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar em centros de referência e os principais objetivos são: a otimização da função pulmonar, com prevenção da progressão da doença e outras complicações respiratórias associadas e a recuperação e manutenção de um bom estado nutricional, atingindo um crescimento e um ganho de peso apropriado para a idade. Esse tratamento é por toda a vida e geralmente começa no momento do diagnóstico⁶¹.

9.1 TERAPIA GASTROINTESTINAL

9.1.1 Reposição das Enzimas Pancreáticas

A doença pancreática se desenvolve na vida intrauterina e evidencia-se na primeira infância pela insuficiência pancreática. No entanto, alguns casos são diagnosticados mais tarde e até mesmo na idade adulta⁶⁹.

O quadro clínico de má absorção por IP pode ser clinicamente identificado apenas quando a capacidade de secreção das enzimas pelo pâncreas for menor que 2% do total, porém o paciente antes da esteatorreia já apresenta desnutrição, com distensão abdominal, perda de peso e deficiência na absorção das vitaminas e dos outros micronutrientes.

A detecção precoce da IP pode prevenir a má absorção e desnutrição associada a complicações por meio da introdução oportuna da terapia de reposição enzimática pancreática⁷⁰. Com a introdução da terapia de reposição enzimática houve uma mudança importante no prognóstico dos pacientes com FC, que antes faleciam por desnutrição nos primeiros meses de vida. Estima-se que 80 a 90% dos indivíduos com FC necessitam receber essa terapêutica⁶⁹. Os objetivos do tratamento são

aliviar os sintomas, melhorar a digestão e promover um crescimento adequado e desenvolvimento⁵⁴.

9.1.2 Reposição de Vitaminas Lipossolúveis e Micronutrientes

Na FC ocorre, principalmente, perda de cloreto de sódio e zinco e dessa forma há necessidade de repor esses micronutrientes diariamente. Para todas as crianças nascidas a termo com FC a recomendação é administrar 1/8 colher de chá de sal de mesa diariamente, com um aumento para 1/4 colher de chá aos seis meses de idade. Em bebês prematuros ou lactentes que não estão com bom crescimento pondero estatural, a reposição do sal pode ser aumentada até 04 mEq/kg/dia de cloreto de sódio e nos pacientes mais velhos recomenda-se acrescentar sal sobre o alimento já preparado⁶⁹.

O valor do sódio na urina menor do que 20 mmol/L indica deficiência de sódio corporal e requer correção para que ocorra um aumento do peso. Recém-nascidos até três meses de idade tendem a apresentar baixas quantidades de sódio urinário, devido à imaturidade do sistema tubular renal. Nesse caso o sódio deve ser reajustado, independentemente das dosagens laboratoriais⁵⁷.

O zinco pode ser repostado por meio das multivitaminas específicas para indivíduos com FC. Bebês em aleitamento materno que não recebem uma fonte dietética de zinco (carne) e que aos seis meses de idade não estão crescendo adequadamente ou pacientes que demonstram declínio inexplicável no crescimento ou hiporexia e, ainda, aqueles com diarreia prolongada e deficiência do retinol refratária à suplementação do retinol devem receber 1 mg/kg de zinco (máximo de 25 mg) durante seis meses consecutivos⁶⁹.

Indivíduos com FC e IP têm risco de desenvolver hipovitaminose A, D, E e K mesmo em uso adequado das enzimas pancreáticas, portanto devem receber suplementação diária específica de vitaminas lipossolúveis no momento do diagnóstico e ter seus níveis séricos avaliados rotineiramente^{69, 71, 72}.

9.1.3 Dieta Hiperproteica e Hipercalórica

A necessidade energética dos pacientes com FC varia de 110% a 200% em relação a dos indivíduos sem FC. A amamentação deve ser incentivada e após iniciada a alimentação complementar deve-se administrar dieta rica em calorias, composta por uma ingestão com alto teor de gordura (35% a 40% das necessidades energéticas diárias). Muitas vezes é necessário o uso de suplementos com alto teor calórico e alto teor de gordura, como óleos, manteiga, queijo, nozes ou suplementos industrializados a fim de atender a alta demanda energética.

9.2 TERAPIA PULMONAR

A doença pulmonar começa no início da vida. Em aproximadamente em um terço dos pacientes se evidenciam bronquiectasias por meio da tomografia computadorizada de tórax nos primeiros meses de vida⁸.

As principais estratégias do tratamento da doença pulmonar consistem no controle da infecção crônica das vias aéreas, particularmente, das bactérias como *Pseudomonas aeruginosa*, na realização da fisioterapia respiratória e no uso dos mucolíticos para a limpeza das vias aéreas e no uso de anti-inflamatórios para equilibrar os agentes pró e antiinflamatórios⁶¹.

9.2.1 Fisioterapia respiratória

Essa terapia serve para remover as secreções das vias aéreas e diminuir a frequência de infecção por meio da remoção das bactérias e outros agentes irritantes e assim melhorar a troca dos gases, reduzindo a resistência das vias aéreas, o aprisionamento aéreo e a ação proteolítica no parênquima pulmonar⁶¹.

9.2.2 Alfadornase

Trata-se de uma enzima sintética que cliva o DNA derivado de neutrófilos no escarro para reduzir sua viscosidade, ajudando a remoção da secreção brônquica. Estudos demonstram 5 a 8% de melhora geral no VEF1 com o uso regular dessa medicação. Existem evidências do benefício profilático do seu uso em crianças de seis a 10 anos com VEF1 pouco alterado, mostrando uma redução na taxa de exacerbação e uma parada na deterioração da função pulmonar⁵⁷.

9.2.3 Salina hipertônica

A solução salina hipertônica é cloreto de sódio em uma solução de concentração maior do que a solução salina normal. É utilizada na forma de nebulização para fluidificar o muco das vias aéreas por meio da sua ação osmótica, em associação com alfadornase no caso das exacerbações ou nos pacientes que apresentam muito acúmulo de secreção⁵⁷.

9.2.4 Azitromicina

Pode funcionar como anti-inflamatório pulmonar quando utilizada em longo prazo, embora o mecanismo de ação, ainda, seja desconhecido. Estudos mostraram que houve uma melhora no VEF1 de 5% e redução no uso de antibióticos orais. O início da ação é lento, pelo menos dois meses após a introdução e faz-se um teste terapêutico por seis meses. Não havendo melhora após esse período, o tratamento deve ser interrompido⁵⁷.

9.2.5 Antibioticoterapia

9.2.5.1 Erradicação de bactérias isoladas em culturas de secreções de vias aéreas.

O primeiro isolamento de qualquer bactéria comum é sempre tratado e pode-se tratar um segundo e terceiro isolamento de bactérias como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Para os microrganismos mais resistentes só se institui um novo tratamento se o paciente apresentar sintomas sugestivos de exacerbação pulmonar⁵⁷.

Nove espécies do complexo *Burkholderia cepacia* já foram cultivadas no escarro dos pacientes com FC. A prevalência dessa linhagem de bactérias em FC nos EUA é de 3%, porém, têm alta transmissibilidade e morbidade e os pacientes colonizados devem ser segregados⁷³.

Stenotrophomonas maltophilia muitas vezes não é patogênico, no entanto, pode estar associado à piora dos sintomas respiratórios e alterações na função pulmonar⁵⁷.

No que tange sobre o *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (SARO), assim como com ocorre com as bactérias do complexo *Burkholderia cepacia*, os pacientes colonizados por esse microrganismo requerem segregação rigorosa. A erradicação deve ser realizada com dois antimicrobianos, por via oral, por um mês⁵⁷. As medidas de descolonização de pele e mucosas devem ser associadas ao tratamento oral⁷⁴. Micobactérias atípicas (não tuberculosas) podem, também, infectar pacientes com FC⁵⁷.

9.2.5.2 Tratamento das exacerbações

A exacerbação pulmonar pode trazer graves consequências e cerca de 30% dos casos nunca recuperam o valor de VEF1 inicial. Exacerbações de repetição estão associadas ao declínio acelerado da função pulmonar e maior probabilidade de progressão para transplante pulmonar ou morte⁵⁷.

Os antibióticos para espécies que colonizam as vias aéreas devem ser prescritos, inicialmente, por via oral deixando a opção endovenosa, para os casos de falha terapêutica. Se a colonização das vias aéreas do paciente é desconhecida deve-se iniciar o tratamento cobrindo PA e *Staphylococcus aureus* até que se obtenha o resultado do antibiograma da cultura de escarro⁵⁷.

9.2.5.3. Terapia de manutenção: uso crônico de antibiótico inalatório

A terapia antibiótica inalada de longo prazo deve ser iniciada quando houver falha na terapia da erradicação das bactérias. Recomenda-se o uso de antibióticos em meses alternados para pacientes com infecção ou colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*. Atualmente, há poucas evidências para manter uma terapia de manutenção para infecção e/ou colonização por bactérias diferentes de PA⁷⁴.

9.2.5.4. Oxigenioterapia

Em estágios avançados da doença pulmonar na FC ocorrem hipoxemia e hipercapnia alveolar crônica difusa, que leva a uma vasoconstrição alveolar compensatória, gerando hipertensão pulmonar e sobrecarga do ventrículo direito, resultando em falência cardíaca ou cor pulmonale. A principal indicação de oxigenioterapia domiciliar consiste em prevenir cor pulmonale. Outros efeitos benéficos dessa terapêutica são: a melhoria da função cognitiva, da eficiência do sono, o aumento da tolerância ao exercício, à diminuição do número de hospitalizações, a melhoria na qualidade de vida e o aumento na sobrevivência⁷⁵.

Todas as crianças com FC admitidas em exacerbação respiratória devem receber oxigênio suplementar caso apresentem um VEF1 menor que 50% ou saturação arterial de oxigênio (SpO₂) em repouso menor que 90%⁵⁷.

Indicações de oxigenioterapia domiciliar de longo prazo em pacientes com FC⁷⁵:

- Em lactentes e pré-escolares: quando SpO₂ for menor que 93%.

- Em pacientes mais velhos: quando a pressão parcial de oxigênio (PaO₂) menor ou igual 55 mmHg ou SpO₂ menor ou igual a 88% e quando PaO₂ entre 56-59 mmHg ou SpO₂ igual a 89% na presença de sinais sugestivos de cor pulmonale ou da insuficiência cardíaca congestiva ou policitemia (hematócrito maior que 56%).

9.2.5.5. *Ventilação Pulmonar não Invasiva (VNI)*

O uso noturno ou diurno VNI é útil naqueles pacientes com a doença muito avançada, especialmente, aqueles com retenção de gás carbônico (CO₂) e para os pacientes que requerem uma "ponte para transplante". A VNI melhora a depuração das vias aéreas, reduz o trabalho respiratório, pode estabilizar a função pulmonar e melhora a capacidade do exercício. Ocasionalmente, a VNI noturna pode ser usada durante uma exacerbação, para melhorar a limpeza das vias aéreas⁵⁷.

9.2.5.6. *Transplante pulmonar*

O transplante pulmonar já está bem estabelecido como uma terapia para tratar várias doenças pulmonares crônicas que levam a insuficiência respiratória⁷⁶. A infecção e inflamação crônica das vias aéreas na FC provocam extensas bronquiectasias, que resultam em falência respiratória e o transplante de pulmão pode ser indicado. Nos países em desenvolvimento, muitos pacientes morrem enquanto aguardam a disponibilidade de um órgão e nos países de primeiro mundo, a taxa de sucesso de transplante de pulmão é de 60-70%⁸.

9.3 NOVAS TERAPIAS

O desenvolvimento recente de drogas que corrigem o defeito básico da função CFTR melhorou substancialmente a perspectiva do tratamento da doença. A prevenção da doença pulmonar com essas terapias pode ser observada, principalmente, naqueles que iniciam o tratamento logo após o diagnóstico por

triagem neonatal. Essa terapêutica é conhecida como terapia modificadora de doença⁸.

Duas abordagens são utilizadas. A primeira terapia é o uso de pequenas moléculas para modular a proteína CFTR e restaurar o transporte funcional dos íons. A segunda é o uso da terapia molecular ou genética para corrigir a mutação, em nível de RNA ou DNA, e assim promover a produção de uma proteína CFTR normal⁸.

9.3.1 Terapia com pequenas moléculas

Várias moléculas foram desenvolvidas ou estão em desenvolvimento. Entre elas citamos o Ivacaftor, que corrige o transporte de cloreto mediado pela CFTR e pode ser usado para a maioria das mutações de classe III e em alguns pacientes com mutações da classe IV, que corresponde a cerca de 5% dos pacientes com FC.

Outra molécula é Lumacaftor que trouxe benefício para pacientes com o genótipo delta F508 em homozigose aproximadamente 40 a 45% de todos os pacientes com FC. Os benefícios em longo prazo da terapia com pequenas moléculas estão se tornando evidentes, com menos infecções com *Pseudomonas*, redução na taxa de declínio da função pulmonar, melhora da tolerância à glicose, aumento do peso e melhora do crescimento nas crianças²⁰.

Resultados dos ensaios da fase 3 em pacientes homozigotos para delta F508 mostraram que a terapia combinada de Lumacaftor (um corretor que em parte resgata a proteína CFTR) e Ivacaftor (que potencializa função de canal) levou a uma melhora na função pulmonar de 2,6 a 4% e a uma redução de 30 a 40% nas exacerbações pulmonares²⁰.

O medicamento Ataluren, também, está sendo utilizado. Um defeito na sequência do DNA promove a parada prematura da tradução da proteína CFTR. A inserção desse medicamento no códon de parada permite a normalização desse processo e síntese completa da proteína. Essa droga mostrou alguma correção da função da proteína CFTR e uma melhoria no VEF1⁸.

9.3.2 Ativação de canais não-CFTR: a abordagem de derivação

Para os pacientes com as chamadas mutações não resgatáveis (Classe VII), a abordagem mais direta é atingir canais alternativos dos íons não CFTR, assim a homeostase iônica do epitélio é restaurada e o desequilíbrio de fluido e de pH são corrigidos. A grande vantagem dessa abordagem terapêutica é que será adequada para todos os pacientes com FC, independentemente das suas mutações.

Essa abordagem pode ser conseguida normalizando a hiperabsorção de sódio que ocorre nos epitélios dos pacientes com FC, por meio do canal ENaC direta ou indiretamente, ou por meio da ativação dos canais cloreto alternativos (cloreto-cálcio). A estimulação dos canais de potássio basolaterais, também, poderia aumentar a secreção do cloreto e, portanto, favorecer a secreção mediada por CFTR em pacientes com função CFTR residual²⁰.

9.3.3 Terapia gênica: vetores e células tronco

Ainda em caráter experimental está em estudo o uso de vetores (plasmídeos) que consigam carrear RNA ou do DNA com informações corretas para a transcrição do gene CFTR ou tradução da proteína CFTR, até as células epiteliais das vias aéreas. E por meio do uso das células tronco espera-se conseguir a regeneração das células do epitélio respiratório²⁰.

Tendo em vista que o GBEFC tem divulgado relatórios anuais com os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes brasileiros de FC, que acompanham nos Centros de Referência de todo o país, mas que até o momento não há publicações sobre o perfil dos pacientes do Estado do Espírito Santo. Espera-se contribuir para que todos os profissionais de saúde envolvidos nos cuidados dos pacientes de FC nesse Estado possam utilizar as informações aqui apresentadas para conhecer melhor as características fenotípicas dos pacientes capixabas, contribuindo para identificar falhas e proporcionar melhora na assistência e aprimorando no tratamento desse grupo dos pacientes.

10. OBJETIVOS

10.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil dos pacientes de FC atendidos em centro de referência para pacientes pediátricos e adultos do Estado do Espírito Santo, Brasil, nos aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais.

10.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Avaliar os dados sócios demográficos dos pacientes com FC no Estado do Espírito Santo.
- 2) Avaliar os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com FC no Estado do Espírito Santo.
- 3) Avaliar as mutações do gene CFTR nos pacientes com FC no Estado do Espírito Santo.
- 4) Avaliar as medicações mais prescritas para os pacientes com FC no Estado do Espírito Santo.
- 5) Analisar a função pancreática por meio da dosagem da elastase fecal e correlacionar com dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com FC no Estado do Espírito Santo.
- 6) Avaliar os sinais, sintomas e complicações pulmonares dos pacientes com FC no Estado do Espírito Santo.
- 7) Avaliar o escore de Shwachman Kulczycki com os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com FC no Estado do Espírito Santo.
- 8) Analisar e comparar os níveis de cloreto no suor com os da elastase fecal dos pacientes com FC no Estado do Espírito Santo.

11 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Realizou-se de um estudo epidemiológico observacional, analítico e transversal. A amostra foi constituída por dados secundários de atendimentos realizados nos ambulatórios de FC dos pacientes de zero a 18 anos de idade em um hospital pediátrico (Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória - HINSG) e de maiores de 18 anos em hospital de adulto (Hospital Dório Silva - HDS) localizados, respectivamente, em Vitória e Serra ambos no Espírito Santo (ES), Brasil, no período de 12 meses, compreendido entre 1º de janeiro a 31 de dezembro do ano de 2015.

Para a coleta de dados acessou-se o endereço eletrônico *registro.gbefc.org.br*. Esse sitio eletrônico é um banco de dados clínicos, laboratoriais e radiológicos dos pacientes de FC do Brasil, que é alimentado pelos médicos assistentes, responsáveis pelos Centros de Referência em FC.

O acesso foi liberado mediante a inclusão do *login* e da senha do usuário e a seguir foi realizado acesso à aba dos registros e seguimentos. Em seguida, foram exportados os dados para tabelas em *Excel* individualizando os casos com os dados dos pacientes do Centro de Referência correspondente aquele usuário.

Foram exportadas as tabelas do HINSG e do HDS no dia 12 de abril de 2017 e acrescentado a elas os seguintes dados: dosagem de elastase fecal e sintomatologia atual. Esses dados foram compilados para cálculo das frequências, bem como para gerar novas tabelas e gráficos.

As seguintes variáveis foram utilizadas na análise: dados sociodemográficos (número de casos registrados de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2015, idade atual em meses, idade categorizada com lactentes até dois anos de idade e acima de dois anos, idade em meses no diagnóstico, sexo (feminino, masculino), cor da pele de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística- IBGE (branco, preto ou pardo) e percebido pelo avaliador, procedência (local de residência) e dados clínicos e laboratoriais (valor do cloreto absoluto e categorizado), identificação das mutações, dosagem do IRT, presença de sinais e sintomas típicos da doença ao

diagnóstico (íleo meconial cirúrgico, desnutrição, esteatorreia, distúrbios metabólicos, sintomas respiratórios persistentes), história familiar de FC, presença de complicações da doença (doença sinusal crônica, hiperresponsividade de vias aéreas ou asma e comprometimento hepático), óbitos, uso de medicamentos (ácido ursodesoxicólico, alfadornase, suplementos nutricionais e enzimas pancreáticas), colonização das vias aéreas por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, e tratamento da erradicação de *Pseudomonas aeruginosa*.

A antropometria seguiu os critérios do Ministério da Saúde (Brasil, 2011)⁷⁸. Os escores Z foram obtidos nos índices estatura/idade (E/I) e índice da massa corporal/idade (IMC/I) para os indivíduos menores de 19 anos por meio dos programas WHO Anthro⁷⁹, para crianças com menos de cinco anos e WHO Anthro PLUS⁸⁰ para indivíduos de cinco há 19 anos. Para adultos, o índice de massa corporal foi calculado a partir da relação entre o peso corporal (quilogramas) e a estatura (em metros) ao quadrado (Kg/m²)⁸¹.

O estado nutricional foi definido de acordo com os índices antropométricos estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁸² e a classificação, seguiu o recomendado por Turck, 2016⁸³.

O escore de Shwachman Kulczycki (ANEXO A) foi calculado para pacientes do centro de tratamento pediátrico, durante a revisão anual de cada paciente pelos dois médicos pneumologistas pediátricos que os acompanham no ambulatório de FC⁶⁸.

Quando foram identificados três ou mais isolamentos de uma mesma bactéria dentro de um período de um ano, o paciente foi classificado como colonizado crônico por aquela bactéria, com exceção da colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, na qual se caracteriza colonização crônica, quando mais da metade do número de culturas são positivas para essa bactéria no período de um ano⁵⁷.

Nos dados laboratoriais foram avaliadas as duas dosagens de cloreto, porém foi utilizada a primeira dosagem para serem realizadas as análises estatísticas. A dosagem do cloreto foi realizada por meio do teste de iontoforese pela pilocarpina quantitativo, também conhecido como teste de Gibson e Cooke³⁶.

A avaliação da elastase fecal foi realizada pelo método de ELISA, imunoenensaio enzimático, que separa três valores de elastase fecal em menor que 200 mg/g de fezes (elastase fecal baixa), 200-299 mg/g de fezes (elastase fecal limítrofe) e maior que 300 mg/g de fezes (elastase fecal normal). Para realizar algumas análises estatísticas agrupou-se a elastase fecal baixa e limítrofe em uma categoria considerada elastase alterada, permanecendo a elastase normal com esse nome⁵⁶.

A pesquisa das mutações do gene CFTR foi realizada ou repetida no ano de 2017, somente para 46 pacientes, por meio da captura de exons com Nextera Rapid Capture Mendelics Custom Panel V2, seguida por sequenciamento de nova geração com Illumina HiSeq. Para o alinhamento e identificação das variantes foram utilizados protocolos de bioinformática, tendo como referência a versão GRCh37 do genoma humano.

A história familiar de FC foi considerada positiva quando havia encontro de, pelo menos, um familiar até o terceiro grau com diagnóstico anterior ou posterior ao caso índice.

A busca dos artigos foi realizada nas bases eletrônicas *Cochrane Library*, *Oxford Journals*, *Pubmed*, *Science Direct*, *Research Gate*, *Elsevier*, *NCBI*, por meio dos descritores selecionados, com artigos de pesquisa publicados na língua inglesa e portuguesa. A seleção dos artigos realizou-se por conveniência, dentre os artigos que versavam sobre os temas a serem discutidos.

Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes atendidos nos dois ambulatórios de FC das duas instituições no ano de 2015, cujo diagnóstico de FC foi realizado por duas dosagens de cloreto no suor maior ou igual a 60 mEq/L e/ou por meio da detecção das mutações no gene CFTR.

Crêterios de Exclusão

Indivíduos que apresentaram dados de prontuário físico e eletrônico incompletos.

Análise estatística

A codifica o das variáveis e a análise estatística foram conduzidas com *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 23.0. O nível de significância adotado para todas as análises foi de 5% ($\alpha=0,05$).

As variáveis sociodemográficos, laboratoriais, clínicas e das muta oes genéticas, quando nominais, foram apresentados suas frequência e porcentagem, as variáveis contínuas simétricas como média, desvio padrão (DP) e intervalo de confiança (IC); e as variáveis contínuas assimétricas como mediana e distância interquartil ca. A simetria das variáveis foi analisada com o teste de *KolmogorovSmirnov*; os dados foram considerados assimétricos quando o $p < 0,05$.

A compara o entre as variáveis nominais foi realizada com o teste de qui quadrado, entre as variáveis contínuas simétricas ANOVA de uma via e as variáveis contínuas assimétricas pelo teste não paramétrico de *Kruskal-Wallis*. Para análise de sensibilidade e especificidade da variável contínuas com variável categórica foi utilizada a Curva Roc (*Receiver operating characteristic*).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de  tica em Pesquisa do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória em junho/2012 e, posteriormente, foi esclarecido com detalhes aos pacientes, pais ou responsáveis que, após concordarem, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, autorizando a participa o do paciente no estudo, garantido o anonimato e a confidencialidade das informaçoes obtidas junto à base de dados pertencente ao site do registro do Grupo de Estudos Brasileiro em fibrose cística.

12. RESULTADOS

Durante o ano de 2015 foram registrados no ambulatório de FC do Espírito Santo 125 pacientes, com idade variando de dois a 80 anos de idade, sendo 87 pacientes até 19 anos de idade. A média de idade em 2015 foi de 18,52 anos com mediana de 14 anos e desvio padrão (DP) $\pm 16,8$ anos. Sendo que 70 pacientes (56%) eram do sexo masculino e 55 (44%) do sexo feminino.

Do total dos 42 pacientes (33,6%) eram da região metropolitana da Grande Vitória, o restante se distribuía nas demais microrregiões do estado do Espírito Santo ou em outros estados brasileiros. Quanto à avaliação da cor da pele, 65 (52%) pacientes eram brancos, 43 (34,4%) indivíduos eram pardos e apenas 17 (13,6%) eram negros. As variáveis demográficas estão demonstradas na Tabela 1.

A idade do diagnóstico (em meses) variou de um mês de vida até 877 meses que corresponde a 73 anos de idade, com média de 123,9 meses e mediana de 36 meses e DP $\pm 197,3$.

Entre os pacientes pesquisados, 104 receberam o diagnóstico de FC na infância ou adolescência e em apenas em 21 casos o diagnóstico foi realizado na idade adulta. Os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes diagnosticados com FC estão sumarizados na Tabela 2.

Apenas dois pacientes não tinham dosagem do cloreto no suor, pois o diagnóstico foi feito diretamente por meio da identificação das mutações nos dos alelos do gene CFTR. Foram analisados 123 casos, cujo primeiro resultado do cloreto foi o valor considerado para análise, apresentando uma média de 95,58 mEq/L (DP de $\pm 29,63$ mEq/L).

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes diagnosticados como fibrose cística que foram atendidos no ano de 2015 em ambulatórios especializados do Hospital pediátrico (HINSG) e do hospital de adulto (HDS) no estado do Espírito Santo

	HINSG	HDS	Total	P
N	87	38	125	
(%)	(69,6)	(30,4)	(100)	
Idade (anos)				
Média	9,74	38,6	18,52	Não se aplica
Mediana	8,00	33,5	14	
Desvio Padrão	± 5,2	± 17,0	± 16,8	
Mínima e Máxima	2 e 19	20 e 80	2 e 80	
Idade categorizada: n (%)				Não se aplica
0 -13 anos (criança)	60 (69%)	-	60 (48,0%)	
14-19 anos (adolescente)	27 (31%)	-	27 (21,6%)	
20-59 anos (adulto)	-	32 (25,6%)	32 (25,6%)	
60 anos ou mais (idoso)	-	06 (4,8%)	06 (4,8%)	
Sexo: n (%)				
Masculino	50 (57,5%)	20 (52,6%)	70 (56%)	0,379
Feminino	37 (42,5%)	18 (47,4%)	55 (44%)	
Raça/cor: n (%)				
Branco	51 (58,6%)	14 (36,8%)	65 (52,0%)	<0,001 [#]
Preto	17 (19,5%)	0 (0%)	17 (13,6%)	
Pardo	19 (21,8%)	24 (63,2%)	43 (34,4%)	
Idade diagnóstico (meses)				
Média	31	336	123,9	Não se aplica
Mediana	05	300	36	
Desvio Padrão	±43,2	±243,6	±197,3	
Mínima e Máxima	1 e 156	3 e 876	1 e 876	
Idade diagnóstico categorizada				
0 -13 anos (criança)	87 (100%)	11 (18,4%)	98 (78,4%)	
14-19 anos (adolescente)	0	06 (15,8%)	06 (4,8%)	Não se aplica
20-59 anos (adulto)	-	18 (47,4%)	18(14,4%)	
60 anos ou mais (idoso)	-	03 (7,9%)	03 (2,4%)	
Município residência: n (%)				
Região metropolitana	42 (48,3%)	1 (2,6%)	43 (34,4%)	<0,001 [#]
Outros	45 (51,7%)	37 (97,4%)	82 (65,6%)	

HINSG: Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória; HDS: Hospital Dório Silva
[#]com significância estatística. P: teste qui quadrado

Fonte: a autora

Tabela 2. Dados clínicos e laboratoriais de 123 pacientes diagnosticados como Fibrose Cística que foram atendidos no ano de 2015 em ambulatórios especializados do hospital pediátrico (HINSG) e de hospital de adulto (HDS) no Estado do Espírito Santo. A variável cloreto não estava disponível em dois casos.

	HINSG	HDS	Total	p
N (%)	87 (69,6)	38 (30,4)	125 (100)	
Cloreto (Média) (mEq/L)	98,01	89,92	95,58	0,166
Cloreto categorizado				
≤ 29	0/86	1/37	1 (0,8%)	0,289
30-59	6/86	3/37	9 (7,3%)	
≥ 60	80/86	33/37	113 (91,9%)	
Elastase fecal (Média)	167,0	308,0	201,9	<0,001[#]
Elastase categorizada				
Menor 199	47 (54,0%)	7 (18,4%)	54 (43,9%)	0,001[#]
200 a 299	12 (13,8%)	5 (13,9%)	17 (13,8%)	
300 ou mais	28 (32,2%)	24 (66,7%)	52 (42,3%)	
Íleo meconial	2 (1,6%)	0	2 (1,6%)	0,483
Desnutrição	31 (25,2%)	2 (1,6%)	33 (26,8%)	<0,001[#]
Distúrbio metabólico	6 (4,8%)	0	6 (4,8%)	0,108
Sintomas respiratórios	69 (56%)	32 (26,1%)	101 (82,1%)	0,354
História familiar de FC	12 (9,7%)	09 (7,3%)	21 (17%)	0,136
Doença sinusal	8 (6,5%)	0	8 (6,5%)	0,050[#]
Hepatopatia	23 (18,7%)	5 (3,7%)	28 (22,4%)	0,072
Osteopenia	2 (1,4%)	14 (11,4%)	16 (12,8%)	<0,001[#]
Diabetes	0	5 (4%)	5 (4%)	0,002[#]
Asma	17 (13,8%)	25 (20,3%)	42 (34,1%)	<0,001[#]
SASO	46 (37,4%)	10 (8,1%)	56 (45,5%)	0,004[#]
PA Não Mucoide	19 (15,4%)	13 (10,6%)	32 (26%)	0,116
PA Mucoide	5 (4,1%)	9 (7,3%)	14 (11,4%)	0,004[#]
Óbito	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,6%)	0,517

SASO: *Staphylococcus aureus* sensível a oxacilina; PA: *Pseudomonas aeruginosa*

HINSG: Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória; HDS: Hospital Dório Silva;

[#] com significância estatística; P: Teste Qui quadrado ou T Students.

O diagnóstico foi suspeitado por meio da triagem neonatal em 29 casos (23,2%) e, no momento do diagnóstico, a presença de íleo meconial foi constatada em apenas 2 casos (1,6%) e história de distúrbio metabólico grave em apenas 5 casos (5,4%). As mutações no gene CFTR foram registradas em apenas 46 pacientes (42 no hospital pediátrico e quatro no hospital adulto).

Destes, 38 casos (82,6%) tinham a mutação deltaF508, sendo que 8 destes pacientes tinham outra mutação associada. As mutações observadas, além da deltaF508, foram: p. Gly542X, p. Ser549Arg, p. Val1153Glu, p. Ile506del, p. Ala561Glu, p. Arg1066Cys, p. Arg1162x, p. Arg334Trp, p. Asn1303Lys, p. Asn287LysfsX19, p. Gly85Glu, p. Leu953PhefsX11, p. Lys684AsnfsX38, p. Ser1297PhefsX5, deleção do éxon 2, deleção dos éxons 2 e 3, deleção do éxon15 e intrônica 1pb do éxon.

Quanto à sintomatologia atual, 30 pacientes (24%) apresentavam desnutrição e 21 pacientes (16,8%) estavam em risco nutricional, 28 pacientes (22,4%) foram constatadas complicações hepáticas e 16 (12,8%) dos indivíduos foram diagnosticados com osteopenia.

A sintomatologia respiratória apresentou frequência de 80.8% (101 pacientes) e a de pólipos nasais foram 6,4% (oito pacientes). Dois pacientes (1,6%) morreram em 2015 durante o acompanhamento, um paciente em hospital pediátrico e um paciente no acompanhamento em hospital de adulto. O Gráfico 1 mostra a avaliação do IMC em 76 pacientes que tinham seus dados registrados.

O escore de Shwachman Kulczycki, que é aplicado somente para crianças, foi realizado em 86 pacientes. Segundo o escore de Shwachman Kulczycki, nenhuma criança teve a pontuação grave e somente 04 tiveram pontuação moderada. 46,5% e 32,5% dos pacientes apresentaram pontuação classificada como boa e excelente para a doença, respectivamente. Três pacientes menores de 10 anos (14,3%) apresentaram classificação excelente (100 pontos). Não houve diferença significativa entre as faixas etárias. A Tabela 3 mostra a pontuação de Shwachman Kulczycki nos 86 pacientes.

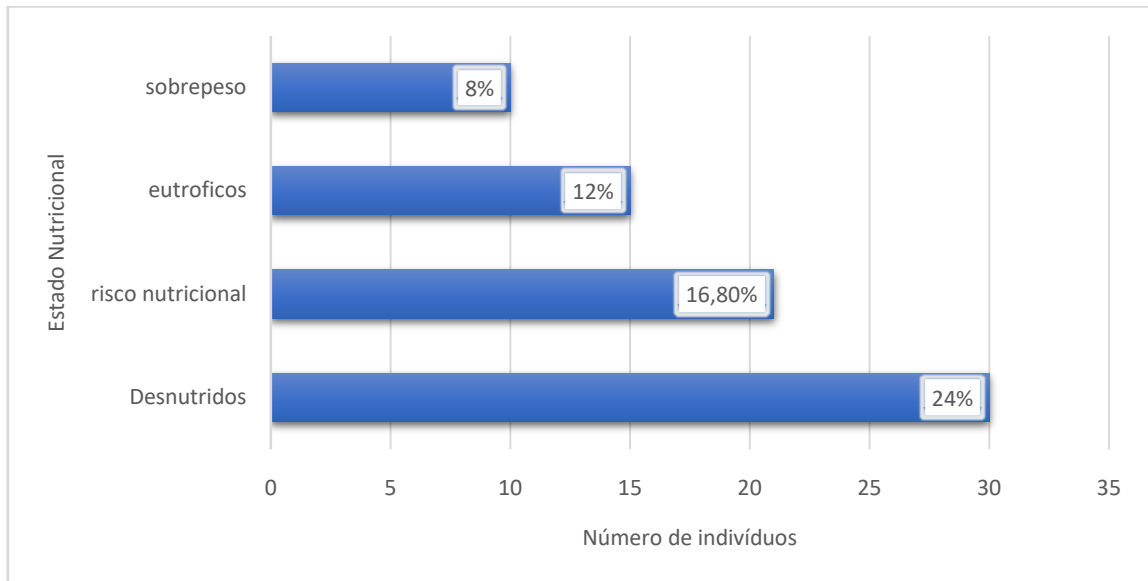


Gráfico 1. Avaliação do Índice de Massa Corpórea (IMC) de 76 pacientes diagnosticados como Fibrose Cística no Estado do Espírito Santo que foram atendidos no ano de 2015 em ambulatórios especializados do hospital pediátrico (HINSG) e de hospital de adulto (HDS)

Tabela 3. Pontuação da gravidade clínica em 86 pacientes pediátricos de fibrose cística no estado do Espírito Santo atendidos no ano de 2015 em ambulatórios especializados do hospital pediátrico (HINSG) por meio da realização do escore de Shwachman Kulczycki

Pontuação	5	10	15	20	25	Total	P
	Grav e	Moderado	Médio	Bom	Excelente		
Atividade geral							
Até 1 ano	1	-	0	6	41	48	0,594
1-6 anos	0	-	1	1	22	24	
7-13 anos	0	-	0	2	75	14	
Exame Físico							
Até 1 ano	-	1	3	20	24	48	0,112
1-6 anos	-	1	6	6	11	24	
7-13 anos	-	0	4	5	5	14	
Nutrição							
Até 1 ano	-	2	11	4	31	48	0,837
1-6 anos	-	3	3	2	16	24	
7-13 anos	-	2	0	2	10	14	
Raios-X							
Até 1 ano	-	22	14	9	3	48	0,625
1-6 anos	-	14	3	6	0	23	
7-13 anos		8	2	3	1	14	
Pontuação	0 – 40	41-55	56-70	71-85	86-100		
Total							
		2	9	20	17		
Até 1 ano	0	1	3	14	6	48	0,913
1-6 anos	0	1	2	6	5	24	
7-13 anos	0					14	
Total de pessoas	0	4	14	40	28	86	

P: Teste Qui quadrado ou T Students

Em relação ao tratamento instituído para os pacientes de FC, a alfadornase estava prescrita para 106 pacientes (85,6%). Enquanto que as enzimas pancreáticas foram prescritas para 68% dos indivíduos correspondendo a 85 pacientes. Os suplementos nutricionais estavam prescritos, nesse ano, para 87 pacientes (70%), sendo que dois

pacientes do centro pediátrico recebiam suplementação por meio da dieta enteral noturna intermitente por sonda de gastrostomia.

O ácido ursodesoxicólico foi utilizado por 38 pacientes (30,4%). Apenas 19 (15,4%) foram submetidos ao tratamento de descolonização com antibioticoterapia venosa e/ou inalatória para PA nesse ano, e 17 (13,6%) faziam uso contínuo de azitromicina.

Tabela 4. Percentual de pacientes em uso de alguns tratamentos prescritos no ambulatório de fibrose cística no estado do espírito santo, que foram atendidos no ano de 2015 nos centros de referência especializados do hospital pediátrico (HINSG) e de hospital de adulto (HDS)

Medicações	HINSG N (%)	HDS N (%)	Total N (%)
Alfadornase	73 (83,9%)	33 (86,8%)	106 (84,8%)
Azitromicina	9 (10,3%)	8 (21,0%)	17 (13,6%)
Enzimas pancreáticas	63 (72,4%)	22 (57,8%)	85 (68%)
Suplementos nutricionais	60 (68,9%)	27 (71,0%)	87 (69,5%)
Ácido ursodesoxicólico	27 (31,0%)	11 (28,9%)	38 (30,4%)
Antibioticoterapia/ Erradicação <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (17,2%)	4 (10,5%)	19 (15,2%)

A dosagem de elastase fecal foi realizada em 101 pacientes (77 crianças e 24 adultos) e o resultado variou de dosagem indetectável até 741 mg/g de fezes, com a média de 201,97 mg/g de fezes e mediana de 180 mg/g de fezes, porém com um DP muito grande $\pm 179,51$ mg/g de fezes.

Ao avaliar a associação entre o valor da elastase fecal com a idade do diagnóstico observou-se que a média da elastase fecal foi menor em pacientes de FC com diagnóstico antes dos dois anos de idade (média 133,4 $\mu\text{g/g} \pm 139,6$) quando comparados com aqueles pacientes cujo diagnóstico foi realizado depois de dois anos de idade (média 266,5 $\mu\text{g/g} \pm 189,9$). A mediana da elastase fecal em menores de dois anos foi de 180,5 (percentil 25 =50,0 e percentil 75= 348,25), enquanto nos pacientes que fizeram diagnóstico com mais de dois anos a mediana foi 251,5 (percentil 25= 66,75 e percentil 75= 434,0). O teste de ANOVA mostrou $p < 0,001$. O Gráfico 2 ilustra o resultado encontrado.

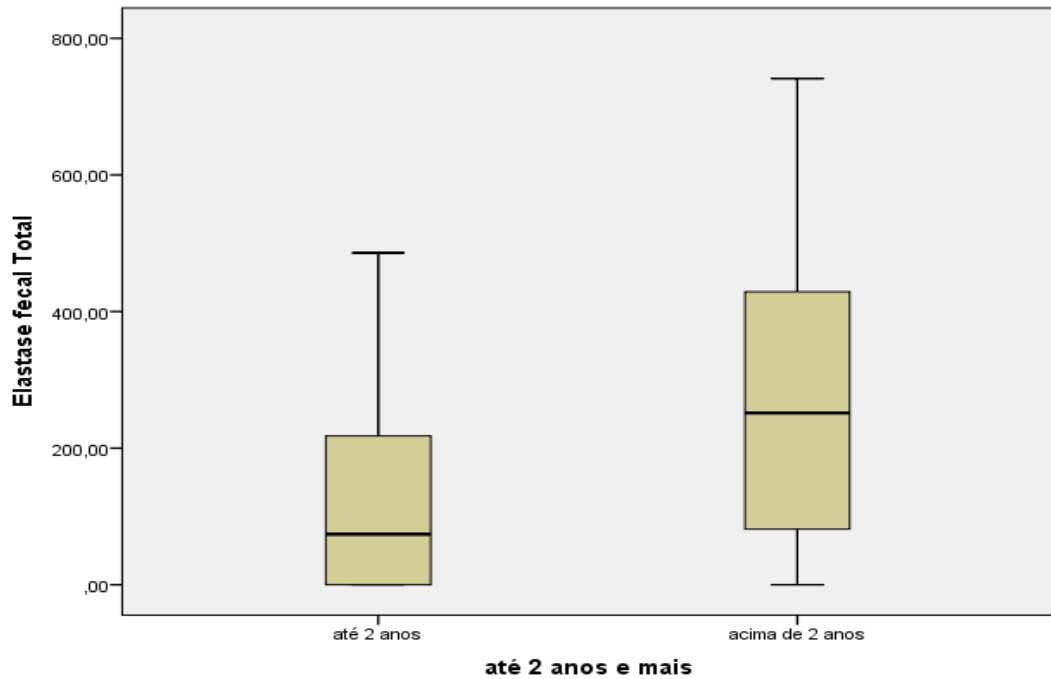


Gráfico 2. Avaliação da dosagem da elastase fecal com a idade de diagnóstico categorizada em até dois anos e acima de dois anos em pacientes com Fibrose Cística no Estado do Espírito Santo atendidos no ano de 2015 ($p < 0,001$).

Comparando os lactentes e os indivíduos maiores de dois anos com os valores absolutos do cloreto no teste do suor, verificou-se significância estatística pelo teste de ANOVA ($p < 0,001$) sendo os valores de cloreto mais elevados nos pacientes que tiveram diagnóstico na fase de lactente (mediana 107,0; percentil 25 = 90,0 e percentil 75=118,0) do que nos indivíduos com diagnóstico acima de dois anos de idade (mediana 83,0; percentil 25= 65,1 e percentil 75= 83). O Gráfico 3 apresenta os resultados encontrados.

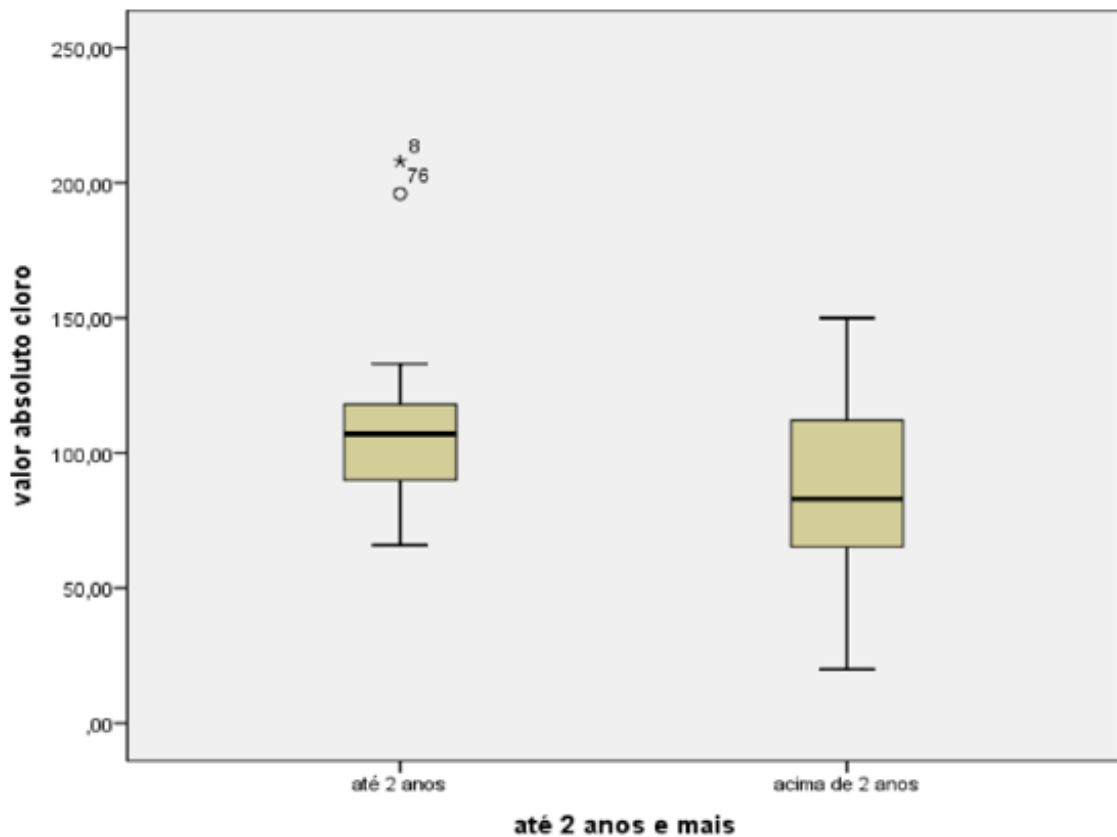


Gráfico 3. Avaliação da dosagem do cloro com a idade de diagnóstico categorizada em até dois anos e acima de dois anos, em pacientes com fibrose cística no estado do Espírito Santo atendidos no ano de 2015 ($p < 0,001$)

Ao avaliar o grau de comprometimento da saúde em geral nas crianças pelo escore de Shwachman Kulczycki, separando os casos em que o resultado da pontuação foi excelente dos outros casos e comparando-o ao valor absoluto do cloreto no suor, utilizando o teste de ANOVA, observou-se que houve significância estatística ($p=0,014$) e comparando a mesma categorização do escore de Shwachman Kulczycki com a idade do diagnóstico, também, se observou significância estatística ($p=0,004$), apesar disso não houve diferença quando se avaliou o escore de Shwachman Kulczycki, com a mesma categorização, com a dosagem da elastase fecal ($p=0,740$). Esses dados podem ser observados na Tabela 5.

Tabela 5. Pontuação de Shwachman Kulczyck e associação com as variáveis do cloreto no suor, elastase fecal e idade que foi realizado o diagnóstico de fibrose cística no estado do espírito santo que foram atendidos no ano de 2015 em ambulatórios especializados do hospital pediátrico (HINSG)

Pontuação Shwachman-Kulczyck	Bom, Médio, Moderado e Grave		p
	Excelente		
Cloreto (mEq/L)			
Média	83,54	99,13	0,014
Desvio padrão	±30,4	±28,5	
Elastase fecal (mg/g)			
Média	213,96	200,2	0,740
Desvio padrão	±153,14	±188,6	
Idade diagnóstico (meses)			
Média	123,9	31,21	0,004
Desvio padrão	±197,3	±150,7	

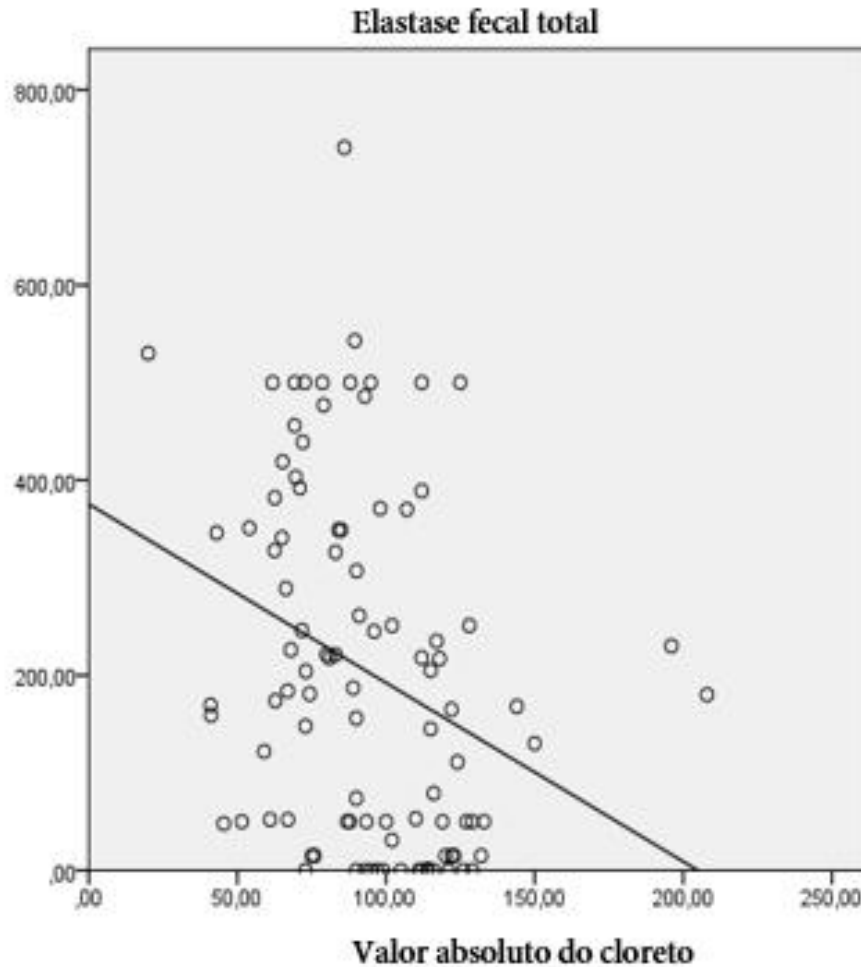


Gráfico 4. Correlação linear entre a dosagem da elastase fecal com o valor absoluto de cloreto no suor em 99 pacientes com fibrose cística no estado do Espírito Santo, atendidos no ano de 2015 ($p < 0,001$; $r^2 = 0,10$).

Em 99 casos de FC foi possível avaliar a associação do valor absoluto do cloreto com a dosagem de elastase fecal, sendo que se observou uma correlação inversa com significância com ($p < 0,01$, ANOVA de duas vias), indicando que quanto maior o valor absoluto do cloreto no suor, menor o valor absoluto da elastase fecal, conforme demonstrado no Gráfico 4.

Estes dados, também, foram testados procurando avaliar o ponto de corte da elastase fecal, agrupando os valores em abaixo de 200 mg/g de fezes (considerado pela literatura como alterada), de 200 até 299 mg/g de fezes (considerada limítrofe) e 300 mg/g de fezes ou mais (considerada normal). Os resultados estão demonstrados no Gráfico 5 ($p = 0,045$).

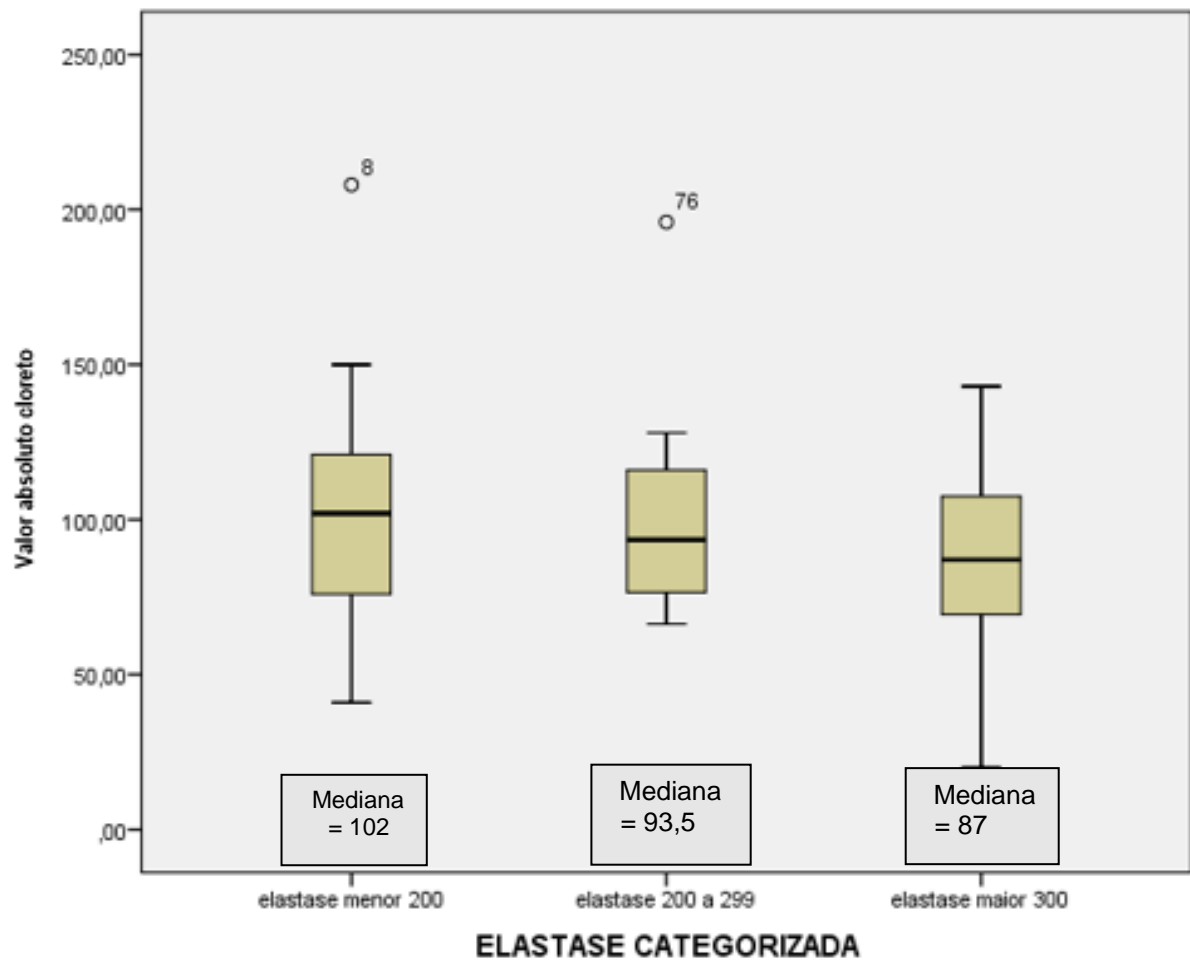


Gráfico 5. Média do valor absoluto de cloreto no suor comparada com a dosagem da elastase fecal categorizada em baixa, limítrofe e alta em 99 pacientes com fibrose cística no estado do espírito santo, atendidos no ano de 2015 ($\eta^2 p=0,045$)

Ainda, para ser avaliada associação entre a dosagem de cloreto no suor quando realizado o diagnóstico de FC e o valor da elastase fecal optou-se por categorizar a dosagem do cloreto, usando como ponto de corte a média das dosagens do grupo (média = 95,58 mEq/L). Ao realizar a avaliação estatística observou-se que a correlação se mantinha com valor de $p < 0,001$, como demonstrado no Gráfico 6.

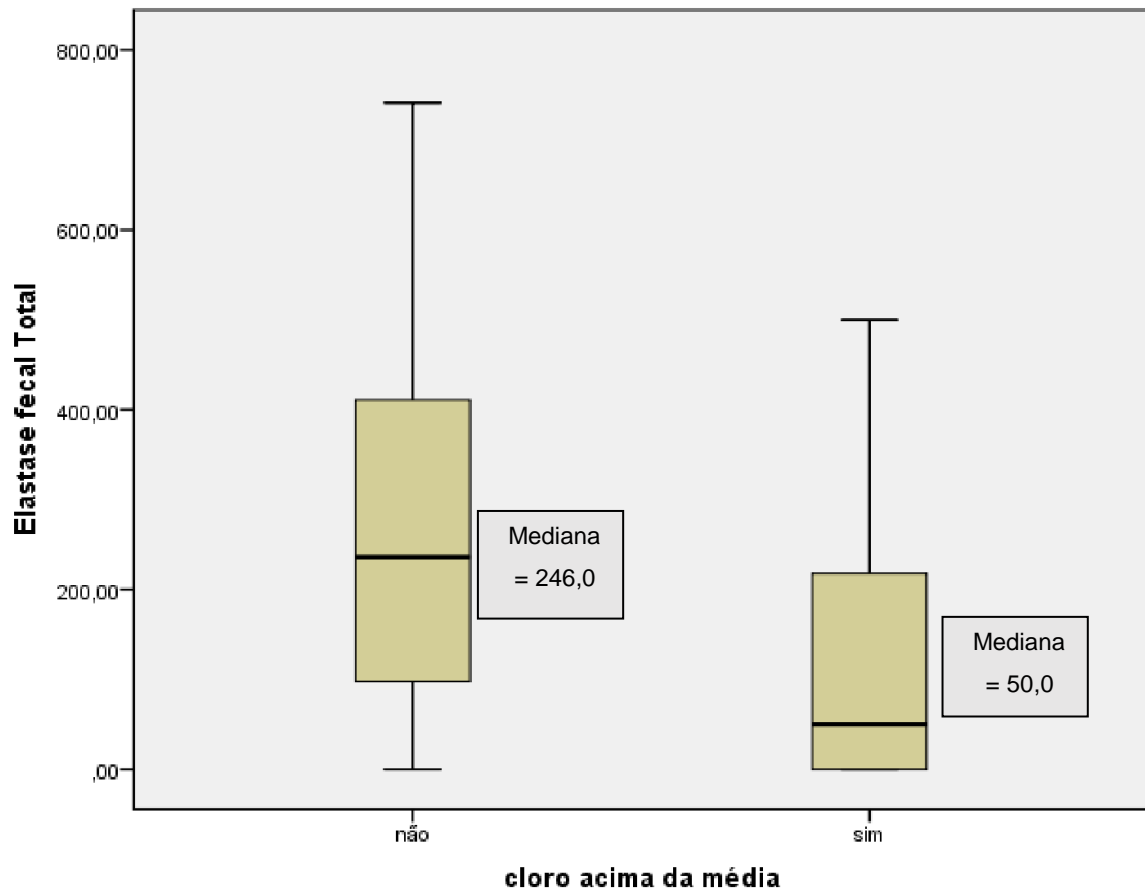


Gráfico 6. Avaliação da dosagem de elastase fecal com o cloreto no suor categorizado em abaixo ou acima da média nos pacientes com fibrose cística no estado do espírito santo atendidos no ano de 2015 (Teste ANOVA com $p < 0,001$)

Para avaliar a sensibilidade e especificidade do cloreto no suor em prever insuficiência pancreática exócrina em FC foi realizada curva ROC com vários pontos de cortes do cloreto, observando que no ponto de corte acima da média encontrada nesse trabalho (95,58 mEq/L) obteve-se área sob a curva de 0,734, erro padrão = 0,50 com $p < 0,001$. Com ponto de corte de cloreto acima de 100 mEq/L, área sob a curva de 0,723, erro padrão = 0,51 com $p < 0,001$. Com ponto de corte do cloreto acima de 80 mEq/L, área sob a curva de 0,694, erro padrão = 0,54 com $p < 0,002$.

Ao realizar os testes com corte do cloreto acima de 90 mEq/L encontrou-se o menor valor com o melhor resultado estatístico, ou seja, encontrou-se o melhor ponto de corte de cloreto no suor, que se relacionou com maior risco de ter insuficiência pancreática. A Curva ROC com ponto de corte para o cloreto de 90 mEq/L e elastase fecal total está demonstrada no Gráfico 7.

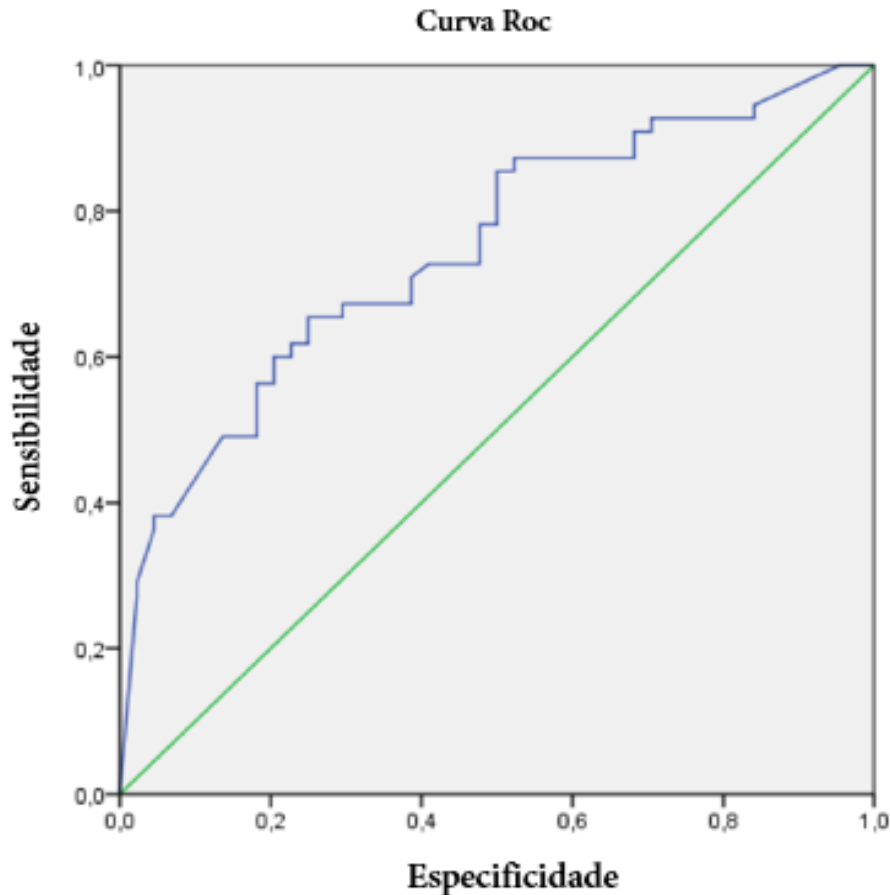


Gráfico 7. Curva ROC com dosagem de elastase fecal com o cloreto no suor categorizado em abaixo de 90 mEq/L e igual ou maior que 90 mEq/L nos pacientes com Fibrose Cística no Estado do Espírito Santo atendidos no ano de 2015 ($p < 0,001$). (Área sob a curva 0,748; erro padrão: 0,49, $p < 0,001$, sensibilidade: 67,3% e especificidade: 38,6%)

Também a primeira dosagem de cloreto no suor foi avaliada em associação com complicações pulmonares. Ao avaliar a associação das alterações na radiografia do tórax pelo escore de Shwachman Kulczycki observou-se uma associação entre maior dosagem de cloro e pior desempenho na pontuação radiológica ($p=0,022$).

Para avaliar a importância das mutações procurou-se separar os pacientes que tinham mutação do deltaF508 de outras mutações e foi avaliada a média de cloreto no suor, dosagem de elastase fecal e idade do diagnóstico. O resultado está demonstrado na Tabela 6. Observa-se que houve menor valor na elastase fecal nesses pacientes, porém sem significância estatística, podendo corresponder ao pequeno número de casos em cada variável.

Tabela 6 Média da dosagem de cloreto no suor, elastase fecal e idade de diagnóstico nos pacientes com fibrose cística no estado do Espírito Santo atendidos no ano de 2015

	Delta F508	Outras Mutações	Total	P
N (%)	36	6	42	
Cloreto (mEq/L)	104,33	98,71	103,31	0,585
Elastase fecal (mg/g fezes)	135,4	270,60	155,21	0,070
Idade do diagnóstico (meses)	25,4	80,37	35,00	0,111

No diagnóstico da colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) mucoide e não mucoide, não houve diferença entre os pacientes com dosagem de cloreto no suor alta ou baixa $p=0,146$ e $p= 0,422$, respectivamente.

A colonização por PA mucoide foi identificada somente em 14 pacientes que estavam em atendimento no ano de 2015, cinco do hospital pediátrico e nove do hospital de adulto. E 32 pacientes apresentaram colonização por PA não mucoide, sendo que 19 eram atendidos no HINSG. A Tabela 7 mostra as condições clínicas evidenciadas por meio do escore Shwachman Kulczycki e a colonização por PA em crianças e adolescentes.

Quanto à presença de bactérias na cultura de secreções das vias aéreas, o SASO foi diagnosticado em 56 pacientes (44,8%) e apenas sete casos (5,6%) apresentavam SARO. A PA não mucoide foi isolada na cultura de secreção das vias aéreas de 32 pacientes (25,6%) e a PA mucoide em 14 pacientes (11,2%).

Tabela 7. Condições clínicas dos pacientes pediátricos com fibrose cística e contaminação por *pseudomonas aeruginosa* (pa), pelo escore de Shwachman Kulczycki, no estado do Espírito Santo atendidos no ano de 2015 ($p < 0,001$)

Escore de Shwachman Kulczycki	PA MUCOIDE	PA NÃO MUCOIDE
Excelente (86-100)	0	3
Bom (71-85)	3	10
Médio (56-70)	0	4
Moderado (41-55)	2	2
Total	5	19

Observou-se que nos pacientes com FC colonizados por SASO a pontuação total do escore Shwachman Kulczycki não mostrou diferença entre os pacientes colonizados e não colonizados por SASO ($p = 0,708$). Também não houve diferença de IMC entre os pacientes colonizados e não colonizados por SASO ($p = 0,688$). O Gráfico 8 mostra a avaliação da pontuação de nutrição no escore de Shwachman Kulczycki entre os pacientes com FC colonizados por SASO e os pacientes não colonizados.

Dos 52 pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus* apenas seis apresentavam colonização por SARO.

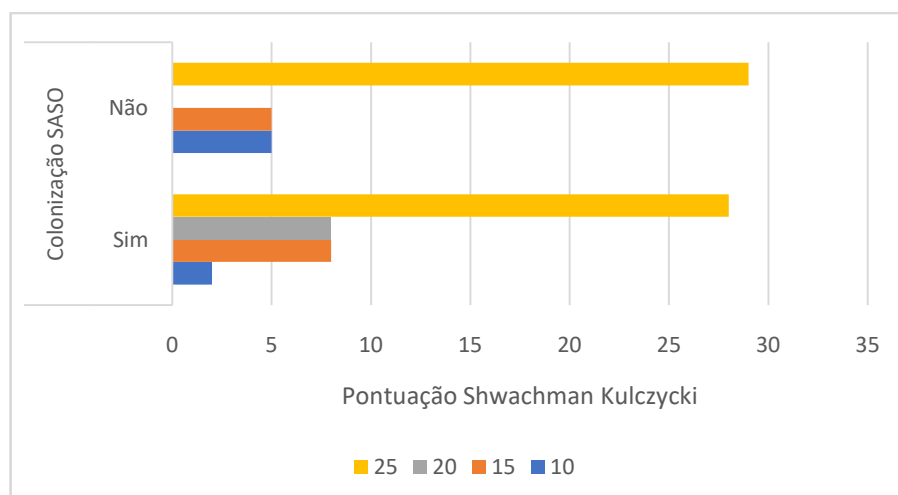


Gráfico 8. Avaliação da pontuação de nutrição no escore de Shwachman Kulczycki nos pacientes com Fibrose Cística colonizados ou não por *Staphylococcus aureus* sensível a oxacilina (SASO) no estado do Espírito Santo, atendidos no ano de 2015 ($p = 0,960$).

13. DISCUSSÃO

O dado mais significativo do nosso estudo foi observação na relação inversa entre os valores totais de cloreto no suor dos pacientes com FC e os valores de elastase fecal com significância estatística, ou seja, observou-se que o nível de cloreto elevado, principalmente acima de 90 mEq/L poderia indicar maior risco de IP, de modo que em 74% dos resultados do exame de elastase fecal teríamos valores compatíveis com diagnóstico de IP, com sensibilidade de 67,3% e especificidade de 38,6%.

Esse fato poderia indicar que os pacientes com cloreto elevado no exame do suor, um teste relativamente simples realizado para confirmação do diagnóstico de FC na triagem neonatal e na investigação dos pacientes sintomático teriam maior risco de insuficiência pancreática mais grave.

Como a elastase fecal somente se altera quando a insuficiência pancreática atinge cerca de 90% de destruição do pâncreas⁷⁰ faz-se necessários novos trabalhos para comprovar esse achado, o que permitiria avaliar a reposição das enzimas pancreáticas precocemente, evitando dessa forma a desnutrição, melhorando a qualidade de vida dos pacientes com FC.

A diminuição do cloreto e bicarbonato nas secreções do pâncreas que ocorre por perda de função da CFTR leva a um excesso da absorção de sódio por falta de “*down regulation*”, que a CFTR promove no canal ENaC. Conseqüentemente diminui a concentração da água, aumentando a pressão oncótica da secreção pancreática e reduzindo o pH do *lúmen* nos ductos pancreáticos²⁰, que causa obstrução e destruição progressiva dos ácinos, inflamação, formação dos cistos e fibrose do tecido pancreático culminando com a falência funcional do órgão²⁸.

Estudos mostram evidências da correlação positiva entre o grau de comprometimento da CFTR e o estado funcional do pâncreas.^{32,35,56} Essa correlação é, principalmente, observada na presença das mutações cuja proteína CFTR não tem função residual e que, também, provocam maiores concentrações de cloreto no suor^{35,38}. As mutações de Classe I a III e VII causam doença mais grave que as de

Classe IV, V, VI, apesar da combinação das mutações trazerem implicações clínicas variáveis.³³

Corkey e outros em um trabalho publicado em 1983, Eur J Respir Dis mostraram que pacientes cujos sinais da IP eram observados ao nascimento, apresentavam níveis de cloreto no suor muito mais elevados do que aqueles que apresentavam suficiência pancreática⁸⁴.

Wilschanski e outros em Toronto no Canadá (1995) mostraram que os pacientes com mutações de Classe IV apresentavam suficiência pancreática e valor do cloreto no suor muito menor que aqueles que apresentaram mutações das Classes I e II⁸⁵. Durno, em Ontario, também no Canadá (2002) novamente evidenciou que pacientes com suficiência pancreática possuem níveis de cloreto no suor bem menores que pacientes com insuficiência pancreática⁸⁶.

Ooi e outros em seus estudos encontraram pacientes com FC e suficiência pancreática diagnosticada, principalmente, na adolescência e na idade adulta e manifestações da doença mais sutis, além disso, menores concentrações de cloreto de suor do que pacientes que apresentam insuficiência pancreática³⁵.

No presente estudo, apenas 46 pacientes tiveram identificação de mutações por meio do sequenciamento do gene CFTR e 82,6% apresentavam a mutação deltaF508 em homozigose ou heterozigose. A dosagem da elastase fecal foi encontrada abaixo de 200 mg/g de fezes (valor considerado alterado⁷⁰) em 54 indivíduos (43,9%) indicando quadro de insuficiência pancreática e na maioria das vezes o diagnóstico de FC tinha sido realizado precocemente nesses indivíduos, além disso, no momento do diagnóstico 76 (60,8%) pacientes apresentavam esteatorreia, sinalizando a condição da insuficiência pancreática da população com FC no Espírito Santo.

Uma provável explicação para esse fato é que o diagnóstico poderia ter sido estabelecido por meio da clínica muito contundente para FC ou pela dosagem de IRT alterada e que esses pacientes teriam mutações com atividade de proteína CFTR muito baixa ou ausente.^{8,25,34}.

Todavia, nossos dados foram insuficientes para avaliar essa hipótese. Em relação às complicações inerentes à FC no diagnóstico, apenas duas crianças apresentaram íleo meconial e seis distúrbios metabólicos ao nascimento.

Em nosso estudo, o diagnóstico de FC por meio da triagem neonatal foi realizado em 29 casos (23,2%), dado muito abaixo do valor encontrado no registro dos pacientes de FC dos Estados Unidos em 2013, que foi de 62%³⁹. O diagnóstico precoce oferece a oportunidade de melhorar em longo prazo os resultados, por meio de um monitoramento e intervenções apropriadas, antes que ocorram graves complicações nutricionais ou pulmonares da doença.

Os estudos apontam que os pacientes da triagem apresentam menor grau de desnutrição e complicações pulmonares e têm prevenido o desenvolvimento da deficiência precoce da vitamina E, fundamental para o desenvolvimento da função cognitiva³⁹. Até o momento, apesar do tratamento intenso, metade dos pacientes morre em uma idade inferior a 35 anos. Assim, quanto mais precoce o início das terapias direcionadas para a prevenção de complicações da doença, antes mesmo que os sintomas apareçam, melhor será o desfecho do paciente⁹⁴.

Em relação à idade do diagnóstico, os dados internacionais e nacionais indicam mediana de idade de diagnóstico respectivamente quatro meses e 1,19 anos⁹². Os dados do presente estudo encontraram a mediana de três anos. A discrepância desses dados em parte pode ser explicada pelo fato da triagem neonatal somente ter sido implantada no Estado de Espírito Santo no ano de 2009, tempo relativamente pequeno para mudança da estatística e ao fato de que, ainda, se observa uma grande heterogeneidade no acesso aos métodos diagnósticos e terapêuticos para FC entre as diferentes regiões brasileiras⁷.

Dados internacionais de 2015⁵⁷ evidenciam que a maioria dos indivíduos, independentemente da idade, era eutróficos salientando que indivíduos com mutações do fenótipo mais grave da doença (classes I, III e III) apresentaram valores de Z escore, abaixo da meta ideal em todas as faixas etárias.

O trabalho de Panagopoulou e outros na Grécia (2014) mostraram que somente 22,1% dos indivíduos apresentavam desnutrição⁸⁷ e Sands e outros, na Itália (2015) demonstraram 33% da amostra do estudo com estado nutricional ruim.⁸⁸

Dados do REBRAFC de 2014 evidenciaram um grande número dos pacientes com FC com situação nutricional inadequada (IMC abaixo do percentil 50 ou IMC menor que 22 ou 23 de acordo com a idade) e que a desnutrição aumenta com avanço da idade⁶. Também no Brasil o trabalho de Simon no Rio Grande do Sul (2016) mostrou que o estado nutricional de 43,4% dos pacientes não era aceitável (risco nutricional e desnutrição).⁸⁹

Em nosso estudo 40,8% dos pacientes (27 crianças/adolescentes e 22 adultos) estavam em risco nutricional ou desnutridos semelhante aos trabalhos brasileiros e diferentes dos trabalhos europeus.

Faz-se necessária uma reflexão sobre quais intervenções nutricionais são adequadas para mudar esse cenário, pois se sabe que o manejo nutricional é fator importante para diminuir a morbidade do paciente com FC. Como não se encontrou significância entre estado nutricional e valor da elastase fecal pode-se perguntar se as alterações nutricionais poderiam anteceder à apresentação clínica da insuficiência pancreática (esteatorreia e alteração laboratorial)⁹⁰.

Sabe-se que a desnutrição é resultado da discrepância entre às necessidades de energia, micronutrientes necessários e consumo de alimentos. Além disso, a má absorção que afeta mais de 85% dos pacientes com FC e outras condições como diabetes relacionada à FC têm contribuído para o declínio do estado nutricional e da função pulmonar⁹¹.

Conhecer o estado nutricional dos pacientes com FC, além do uso das enzimas pancreáticas é importante para que sejam realizadas as orientações dos hábitos e comportamentos como cuidados com a higiene pessoal, vacinação, medidas para diminuir o risco de transmissão cruzada das bactérias e aquisição dos germes por meio do ambiente, fisioterapia respiratória, atividade física regular e outros. Em nosso estudo houve necessidade de prescrição da suplementação nutricional em 87

pacientes (70%) dos casos, percentual acima do encontrado no registro internacional⁹² e que corrobora com o dado nacional⁶.

Está estabelecido que a doença pulmonar seja uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com FC, e que o estado nutricional dos pacientes com FC relaciona-se fortemente com a função pulmonar e com a expectativa de vida, sendo assim uma das formas de melhorar a função pulmonar e a sobrevida desses pacientes é melhorando o seu estado nutricional⁹³.

De acordo com o registro internacional de FC de 2015, o número de adultos com diagnóstico de FC cresce, anualmente, e o percentual de crianças vem se mantendo estável. No ano de 2015 os adultos constituíam 51,6% da população de FC cadastrada no registro internacional e esse número quase duplicou em comparação com os 29,2% registrados no ano de 1986⁹². O aumento do número de adultos com FC reflete melhoria do tratamento ao longo dos anos, como medidas para controle de infecções, intensificação das terapias nutricionais entre outros fatores⁶.

Os resultados do REBRAFC de 2014 mostraram que apenas 25% dos pacientes tinham 18 anos ou mais⁶. Em nosso estudo estavam em acompanhamento no ano de 2015, 125 pacientes com idade variando de dois a 80 anos, sendo que 87 pertenciam à faixa etária pediátrica com mediana de 14 anos de idade. Os dados brasileiros traduzem a realidade do diagnóstico tardio e da dificuldade de acesso ao tratamento para a maioria dos pacientes⁷.

O relatório do REBRAFC de Fibrose Cística de 2014⁶ mostrou uma frequência de 52,8% de homens e 47,2% de mulheres, valores parecidos aos divulgados por organizações internacionais⁹². No presente trabalho essa distribuição foi semelhante, com 56% dos pacientes de FC pertencendo ao gênero masculino⁹⁵.

Estudos na literatura mundial apontam maior frequência de FC em indivíduos da cor branca⁹⁶. No Brasil ocorre uma grande miscigenação, sendo muito difícil definir predominância de cor de pele relacionada à FC. Utilizou-se em nosso estudo a cor da pele percebida pelo profissional de saúde, conforme orientação do Grupo

Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (GBEFC) e observou-se que 52% dos indivíduos a cor da pele era branca, 13,6% negra e 34,4% parda.

Observando-se os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o Espírito Santo, em 2010 nota-se que os dados são semelhantes no presente estudo, pois 42,2% dos habitantes foram registrados como de cor de pele branca, 8,3% negra e 48,8% parda, indicando que aparentemente no Espírito Santo a FC não apresenta predomínio de cor de pele⁹⁷. O mesmo documento do IBGE mostra que há predomínio de negros no estado brasileiro da Bahia e o trabalho de Santana e colaboradores, em Salvador, Bahia (2003), apontou que o maior número de casos de FC ocorreu em indivíduos da cor negra (62%)⁹⁸.

A frequência dos casos de complicações hepáticas e osteopenia encontrados nesse estudo condizem com a literatura, pois se espera que as complicações apareçam na evolução da doença na fase de adolescência e no adulto.^{99,100,101}

Interessante foi o fato do escore de Shwachman Kulczycki que tem como principal objetivo avaliar o estado clínico do paciente, não ter evidenciado nenhum paciente grave nessa série de casos. Esse fato pode ter ocorrido porque a maioria dos pacientes com FC avaliados eram crianças e sabe-se que o estado de saúde se deteriora ao longo do tempo. Espera-se que, com o aumento no número de diagnóstico com a instituição sistemática da triagem neonatal, os casos de menor gravidade aumentem, favorecendo a instituição das terapias que melhorem o prognóstico dos pacientes com FC.

Os dados relativos à prevalência das bactérias que colonizam as vias aéreas desses pacientes evidenciaram que a frequência do SARO e da PA foi 5,6% e 11,2%, respectivamente. Houve predomínio do SASO em relação à PA e esse dado condiz com a literatura, pois se trata de uma população jovem e as evidências indicam que a prevalência da PA ocorre a partir da adolescência¹⁰².

A dosagem elevada de cloreto não influenciou na presença de colonização por PA, pois há evidências de que esse fato depende muito mais das medidas ambientais e do tratamento de limpeza dos brônquios por meio de fisioterapia respiratória e dos

exercícios, do que de fatores intrínsecos do paciente, como por exemplo, o potencial de gravidade atribuído às mutações que ele apresenta¹⁰³.

Ainda, quanto à função pulmonar, a observação de que 85.6% dos pacientes faziam uso de alfadornase cujos critérios de introdução dessa medicação são presença de sintomas respiratórios persistentes, perda da função pulmonar e/ou presença de graves alterações tomográficas demonstrou indiretamente a gravidade do comprometimento respiratório.

A observação dos 42 pacientes asmáticos (33,2%) nessa população foi bem maior do que no estudo brasileiro⁶ e inferior ao internacional.¹⁰⁴ Esse fato necessita ser mais bem avaliado para entender se é uma apresentação fenotípica diferente ou se está ocorrendo algum viés de seleção ou erro diagnóstico.

Notou-se que ao relacionar a evolução das imagens radiológicas do escore de Shwachman Kulczycki com dosagens de cloreto mais elevadas houve associação entre pior resultado no item radiológico com nível mais alto de cloreto. Da mesma forma, essa evidência poderia contribuir para a decisão da introdução mais precoce de terapêuticas para clareamento do muco das vias aéreas nesses pacientes, já que hoje, por exemplo, a alfadornase só é indicada de acordo com o preenchimento de critérios clínicos⁵⁷.

Ao avaliarmos as medicações prescritas aos pacientes com FC no Estado do Espírito Santo observou-se que não há diferença das prescrições entre o grupo pediátrico e dos adultos, sendo que a alfadornase e as enzimas pancreáticas foram às medicações mais prescrita para os pacientes de fibrose cística, com uma frequência de 84,8% e 68%, respectivamente.

Durante o ano de 2015 ocorreram dois óbitos entre os pacientes de fibrose cística. Apesar de esse estudo ter utilizado dados secundários, da amostra da população ter sido heterogênea, dos dados nacionais disponíveis para comparação das incidências não serem do ano de 2015, espera-se que os resultados obtidos proporcionem melhorias na assistência e tratamento dos pacientes atendidos nos CRs do Espírito Santo.

Conhecer a apresentação clínica da doença FC nos pacientes do estado do Espírito Santo permitirá aos profissionais de saúde selecionar os exames mais adequados e realizar tratamentos direcionados para essa população, evitando ou postergando complicações e melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos mesmos.

14. CONCLUSÃO

No presente estudo, 125 pacientes estavam em acompanhamento no ano de 2015, com idade variando de dois a 80 anos, sendo que, 87 pertenciam à faixa etária pediátrica com mediana de 14 anos de idade. E 56% dos pacientes eram do gênero masculino e 42,2% foram registrados como brancos, 8,3% negros e 48,8% pardos.

Em relação às complicações inerentes à FC no diagnóstico, apenas duas crianças apresentaram íleo meconial e seis distúrbios metabólicos ao nascimento. O diagnóstico por meio da triagem neonatal foi observado somente em 23,2% dos casos. Desnutrição ou risco nutricional foi observado em 40,8% dos indivíduos, a maioria do serviço pediátrico e somente dois óbitos foram registrados.

Apenas 46 pacientes tiveram identificação das mutações por meio do sequenciamento do gene CFTR e 82,6% apresentavam a mutação deltaF508 em homozigose ou heterozigose.

As medicações alfadornase e as enzimas pancreáticas foram as mais prescritas para os pacientes de fibrose cística, com uma frequência de 84,8% e 68%, respectivamente, e a prescrição dos suplementos nutricionais era realizada para 70% dos indivíduos.

A dosagem da elastase fecal estava alterada (abaixo de 200 mcg/g de fezes) em 43,9% dos indivíduos indicando quadro de insuficiência pancreática. Não houve significância entre estado nutricional e valor da elastase fecal.

Sintomas respiratórios foram às queixas mais prevalentes em crianças e adultos. A frequência do SARO e da PA foi 5,6% e 11,2%, respectivamente e houve predomínio do SASO em relação à PA nessa população e 33,2% dos pacientes apresentaram diagnóstico de asma.

A avaliação das crianças e adolescentes pela pontuação de Shwachman Kulczycki mostrou que 79% do grupo pediátrico apresentava a classificação boa ou excelente. Quando se correlacionou as imagens radiológicas do escore de Shwachman

Kulczycki com dosagens do cloreto mais elevadas houve associação entre pior resultado no item radiológico com nível mais alto de cloreto.

Observou-se no momento do estudo que o nível de cloreto elevado, principalmente, acima de 90 mEq/L poderia indicar maior risco de IP, de modo que em 74% dos resultados do exame de elastase fecal teríamos valores compatíveis com diagnóstico de IP, com sensibilidade de 67,3% e especificidade de 38,6%.

Como a elastase fecal pancreática somente se altera quando a insuficiência pancreática atinge cerca de 90% de destruição do pâncreas⁷⁰ fazem-se necessários novos trabalhos para comprovar esse achado, o que permitiria avaliar a reposição das enzimas pancreáticas precocemente, evitando dessa forma a desnutrição, melhorando a qualidade de vida dos pacientes com FC.

REFERÊNCIAS

1. Gonska T, Ratjen F. Newborn screening for cystic fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2015;9 (5):619-631.
2. Rowe SM, Verkman AS. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiator. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Jul 1;3(7).
3. Moskowitz SM, Chmiel JF, Sternen DL, Cheng E, Gibson RL, Marshall SG, Cutting GR. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med*. 2008;10(12):851-868.
4. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2009;373:1891-904.
5. Faucz FR, Gimenez J, Ramos MD, Pereira-Ferrari L, Estivill X, Raskin S, Casals T, Culp L. Cystic fibrosis in a southern Brazilian population: characteristics of 90% of the alleles. *Clin Genet* 2007;72:218–223.
6. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). GBEFC; 2014 [acesso 2017 Set 20]. Disponível em: http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2016/11/Registro2014_v09.Pdf
7. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny EFA et al. Grupo de Trabalho das Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento de fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017;43(3):219-245.
8. Elborn JS. Cistic Fibrosis. *Lancet*. 2016 Nov 19; 388(10059): 2519-2531.
9. Dodge JA. A millennial view of cystic fibrosis. *Developmental period medicine*. 2015; 19(1): 9-13.
10. Welsh MJ, Smith AE. Cystic fibrosis. *Sci Am*. 1995 Dec; 273(6): 52-9
11. Quinton PM. Physiological Basis of Cystic Fibrosis: A Historical Perspective. *The American Physiological Society*. 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
12. Edelman A, Sallenave JM. Cystic fibrosis, a multi-systemic mucosal disease: 25 years after the discovery of CFTR. *The International Journal Biochem & Cell Biology*. 2014;52:2-4.
13. Zielenski J, Tsui LC. Cystic Fibrosis. Genotypic and phenotypic variations. *Annual Review Genetics*. 1995;29:777-807.
14. Drumm ML, Collins FS. Molecular Biology of Cystic Fibrosis. *Journal of molecular and Genetic Medicine*. 1993; 3:33.

15. Guggino WB, Banks-Shlegel SP. Macromolecular Interactions and Ion Transport in Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;170(7):815-20.
16. Tsui LC, Durie P. Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis. *Journal Hospital Practice*.1997;32(6):115-142.
17. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respiratory care*. 2009 May 54(5):595-605.
18. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with Cystic Fibroses: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2005;4:7-26.
19. Kunzelman K. Control of membrane transport by cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR). In: Kirk KL and Dawson DC (Ed). *The cystic fibrosis transmembrane regulator*. Plenum Publishers, 2003:55-93.
20. Boeck K, Amaral M D. Progress in therapies for cystic fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016 Aug 4(8):662-674.
21. Faucz FR, Souza DA, Olandoski M, Raskin S. CFTR allelic heterogeneity in Brazil: historical and geographical perspectives and implications for screening and counseling for cystic fibrosis in this country. *Jornal of Humann Genetics*. 2010;55:71-6.
22. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ* 2016 Mar 30:352.
23. Guggino WA, Stanton BA. New insights into cystic fibrosis: molecular swiyches that regulate CFTR. *Nature reviews*.2006;7:426-436.
24. Faria A. Padrões de herança nas populações humanas. 2015. [Internet] [acesso em 27 de set., 2017]. Disponível em: <http://slideplayer.com.br/slide/380634/>.
25. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Mechanisms of disease Cystic Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352:1992-2001.
26. Amaral MD. Novel personalized therapy for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. *Jornal International of Medicine*. 2015; 277:155-166.
27. Gifford AM, Chalmers JD. The role of neutrophils in cystic fibrosis. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(1):16-22.
28. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cellular and molecular Life Sciences*. 2017 Jan 74(1):129-140.
29. Wilschanski M, Novak I. *The Cystic Fibrosis of Exocrine Pancreas*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2013;3: a009746.

30. Ribeiro JD, Marson FAL, Neto N L, Ribeiro A F, Camargos P A M. Tratado de pediatria: Pneumologia. 4.ed. São Paulo: Manole LTDA, 2017; (2): 1745-54.
31. Bilton D. Cystic fibrosis. Systemic and parenchymal lungs diseases. *Medicine*. 2008 May 36(5):273-278.
32. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006 Mar 1; 173(5):475-82.
33. Rowe S M, Miller S, Sorscher EJ. Mechanisms of disease Cystic Fibrosis. *N Engl Journal of Medicine*. 2005;352:1992-2001.
34. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008 May 7(3):179-96.
35. Ooi CY, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Martin S, Gonska T, Dorfman R, Kortan P, Solomon M, Tullis E, Durie PR. Comparing the American and European diagnostic guidelines for cystic fibrosis: same disease, different language? *Thorax*. 2012 Jul 67(7): 618-24.
36. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnostics of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *Journal of Pediatrics*. 1998 Abr 132(4):589-95.
37. Alvarez EA, Antônio FR, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. clínica, genótipo e escore de Shwachman. *Jornal de Pediatria*. 2004;80:5.
38. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017 Feb 181S:S4-S15.
39. Rosenfeld M, Sontag MK, Ren CL. Cystic Fibrosis Diagnosis and Newborn Screening. *Pediatric Clinics of North America*. 2016 Aug 63(4):599-615.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Teste do Pezinho deve ser feito até o 5º dia de vida; Estado possui mais de 1,5 mil postos de coleta. 2017 [Internet]. [acesso 2017 Set 26]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/06/teste-do-pezinho-deveser-feito-ate-o-5-dia-de-vida-do-recem-nascido>.
41. Brasil. Ministério da Saúde. SESA é credenciada para pesquisar mais um diagnóstico pelo Teste do Pezinho. 2009. [Internet] [acesso 2017 Set 26]. Disponível em: <http://saude.es.gov.br/sesa-e-credenciada-para-pesquisar-mais-um-dia>.
42. Naehrig S, Chao C-M, Naehrlich L. Cystic Fibrosis diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114(33-34): 564-74.

43. Domingos MT, Magdalena NI, Cat MN, Watanabe AM, Rosário Filho NA. Sweat conductivity and coulometric quantitative test in neonatal cystic fibrosis screening. *Journal of Pediatr.*, 2015; 91:590-5.
44. Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clinical Biochemist Reviews.* 2005;26(4):35-153.
45. Servidoni MF, Gomez CCS, Marson FAL, Toro AADC, Ribeiro MAGO, Ribeiro JD et al. Teste do suor e fibrose cística: panorama da realização do teste em centros públicos e privados do estado de São Paulo. *J Bras Pneumol.* 2017;43(2):121128.
46. Boyle MP Nonclassic Cystic Fibrosis and CFTR – related diseases. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2003;9(6):498-503.
47. Mattar ACV, Leno C, Rodrigues JC, Adde FV. Sweat conductivity: An accurate diagnostic test for cystic fibrosis? *Journal Cystic Fibrosis.* 2014 Set 13:528-33.
48. Rowntree RK, Harris A. The Phenotypic Consequences of CFTR Mutations. *Ann Hum Genet.* 2003;67:471–85.
49. Cabello GMK. Avanços da genética na fibrose cística. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto.* 2011;10(4): 36-45.
50. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M, on behalf of the Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnosis algorithms. *Thorax.* 2006;6:627-635
51. Schüler D, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, Ballmann M, Dechaux M, Edelman A et al Basic protocol for transepithelial potential difference measurements. *Journal Cystic Fibrosis* 2004 Ago 3(Suppl 2):151-5.
52. Wilschanski M, Famini H, Strauss-Liviatan N, Rivlin J, Blau H, Bibi H et al. Nasal potential difference measurements in patients with atypical cystic fibrosis. *European Respiratory Journal.* 2001;17:1208-1215.
53. Hug MJ, Tummler B. Intestinal current measurements to diagnose cystic fibrosis. *J cystic fibrosis.* 2004;3:157-158
54. Assis DN, Freedman SD. Gastrointestinal Disorders in Cystic Fibrosis. *Clinics Chest Medicine.* 2016;37(1):109-118.
55. Sing VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic. Fibrosis *Journal of Cystic Fibrosis.* 2017;16(Supl.2):S70-S78.
56. Gonzales ACS, Vieira SMG, Maurer RL, Silva FAA, Silveira TR. Use of monoclonal faecal elastase concentration for pancreatic status assessment in cystic fibrosis patients. *Journal of Pediatrics.* 2011;87(2):157-162.

57. Royal Brompton Hospital. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 2017 [Internet]. 2017. [acesso 2017 dez.]. Disponível em: [http://www.aamr.org.ar/secciones/fibrosis_quistica/clinical_guidelines_royal_brompton . pdf.](http://www.aamr.org.ar/secciones/fibrosis_quistica/clinical_guidelines_royal_brompton.pdf)
58. Flume PA. Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis Respiratory Care; 2009 (54);5.
59. Cantin MA, Hartl D, Konsta WM, Chmiel J. Inflammation in CF Lung Disease: Pathogenesis and Therapy. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015 Jul 14(4):419-430.
60. Davies JC, Bilton D. Bugs, biofilms, and resistance in cystic fibrosis. *Respiartory Care*. 2009 May 54(5):628-40.
61. Paranjape SM, Mogayzel PJJ. Cystic fibrosis. *Pediatrics in Review*. 2014;35(5): 194-204.
62. Lisle RC, Borowitz D. The Cystic Fibrosis Intestine. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Set 1;3(9):009753.
63. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015 Jul 60(7):1903-13.
64. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011;10(Suppl 2): S29-S36.
65. Maisonneuve P, Marshall BC, Cmap EA et. Câncer Risk in cystic Fibrosis: A 20 years Nationwide stud form. the United State. *J Natal Câncer Inst*. 2013;105:122-129.
66. Billings JL, Dunitz JM, McAllister S, Herzog T, Bobr A, Khoruts A. Early colon screening of adult patients with cystic fibrosis reveals high incidence of adenomatous colon polyps. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2014 Out 48(9):e85-e88
67. Nick JA, Nichols DP et al. Diagnosis of Adult Patients with Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016; 37:47–57.
68. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*. 1958;96(1):6-15.
69. Schindler T, Michel S, Wilson A W N. Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the 21st Century Nutrition in Clinical Practice. 2015; 30(4):488-500.
70. Domínguez-Muñoz JE, D Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci*. 2017 Maio 62(5):1119-1130.

71. Lancellotti L, D'Orazio C, Mastella G, Mazzi G, Lippi U. Deficiency of vitamins E and A in cystic fibrosis is independent of pancreatic function and current enzyme and vitamin supplementation. *European Journal of Pediatrics*. 1996 Abr 155(4):281-285.
72. Hakim F, Kerem E, Rivlin J, Bentur L, Stankiewicz H, Bdolach-Abram T et al. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Pediatric Gastroenterology Nutrition*. 2007 Set 45(3):347-353.
73. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystics Fibrosis*. 2014 Maio 13(Supl1):S23-S42.
74. Doe SJ, McSorley A, Isalska B, Kearns AM, Bright-Thomas R, Brennan AL, Webb AK et al. Patient segregation and aggressive antibiotic eradication therapy can control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at large cystic fibrosis centres. *J Cyst Fibros*. 2010 (9): 104-109.
75. Adde FV, Alvarez AE, Barbisan BN, Guimarães BR. Recommendations for longterm home oxygen therapy in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; (89):6-17.
76. Camargo PC, Pato EZ, Campos SV, Afonso JE-Jr, Carraro RM, Costa AN et al. Pediatric lung transplantation: 10 years of experience. 2014;69(S1):51-54
77. Savant A P, McColley S A. Cystic fibrosis year in review 2016 *Pediatric Pulmonology*. 2017;9999:1-11.
78. BRASIL. Ministério da Saúde. Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: norma técnica do sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN. Série G. Estatística e Informação em Saúde) [internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. [acesso 2017 Dez 10]. Disponível em: http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/orientacoes_col_eta_analise_dados_antropometricos.
79. World Health Organization. WHO Anthro [programa de computador]. Version 3.0.1. Geneva: WHO; 2006
80. World Health Organization. Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Genova: [internet]. WHO; 2007 [acesso 2017 Dez 10] . Disponível em: http://www.who.int/growthref/tools/who_anthroplus_manual.pdf .
81. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000; 894: i-xii,1253.
82. World Health Organization [internet]. WHO child growth standards: methods and development: length/height- for age, weight- for age, weight- for length, weight- for height and body mass index- for age. Genova: WHO; 2006. Disponível em: http://www.who.int/childgrowth/publications/technical_report_pub/en/

83. Turck D, Brugger CP, Colombo C, Leclercq D, Morto A, Plancheava R, Robberecht et al. ESPENESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016 Jun 35(3):557-77
84. Corkey CW, Corey M, Gaskin K, Levison H. Prognostic value of sweat-chloride levels in cystic fibrosis: a negative report. *Eur J Respir Dis*. 1983 Ago 64(6):434-6.
85. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui L.-C., Corey M, Levison H, Durie PR. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *The Journal of Pediatrics*. 1995;127(5):705-710.
86. Durmo C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations *in* patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002;123:1857-64.
87. Panagopoulou P, Fotoulaki M, Nikolaou A. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients. *Pediatrics International*. 2014.(56):89.
88. Sands D, Mielus M, Umlawska W, Lipowicz A, Oralewska B, Walkowiak J. Evaluation of factors related to bone disease in Polish children and adolescents with cystic fibrosis. *Adv Med Sci*. 2015; 60(2):315-20.
89. Souza SSMI, Forte GC, Silva PJ, Fonseca A, Procianoy E, Drehmer M. Validation of a Nutrition Screening Tool for Pediatric Patients with Cystic Fibrosis. *J Acad Nutr Diet*. 2016;11(5): 813-8.
90. Michel SH, Maqbool A, Hanna MD, Mascarenhas M. Nutrition Management of Pediatric Patients Who Have Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin N Am* 56 (2009) 1123-1141.
91. Opipari-Arrigan L, Powers SW, Quittner AL, Stark LJ. Mealtime problems predict outcome in clinical trial to improve nutrition in children with CF. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:78-82.
92. 2015 Cystic Fibrosis Foundation Report. [internet]. Patient Registry-Annual-Data-Report.pdf [acesso 2017. Dez. 10]. Disponível em: <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-> .
93. Stark LJ, Opipari-Arrigan L, Quittner AL, Bean Jand, Powers SW. The effects of an intensive behavior and nutrition intervention compared to standard of care on weight outcome in CF. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:31-35.
94. Sarles J, Giorgi R, Berthézène P, Munck A, Cheillan D, Dagorn JC et al., Outcomes of Infants With Indeterminate Diagnosis Detected by Cystic Fibrosis Newborn Screening *J Cyst Fibros*. 2014 Jul 13(4):384-90.


95. Grasemann H, Ratjen F, Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013 Abr 1(2): 148-57.
- 97 Knowles MR, Drumm M. The Influence of Genetics on Cystic Fibrosis Phenotypes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a009548.
98. Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, Cheng E, Gibson RL, Marshall SG et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med*. 2008 Dec 10(12):851-68.
99. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico do IBGE 2010. [Internet]. 2010. [Acesso 2018 Jan 21]. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/93/cd_2010_caracteristicas_populacao_domicilios.pdf.
100. Santana MA, Matos E, do Socorro Fontoura M, Franco R, Barreto D, Lemos AC. Prevalence of pathogens in cystic fibrosis patients in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2003 Feb 7(1):69-72.
101. Ronan NJ, Elborn JS, Plant BJ. Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. *Presse Med*. 2017 Jun 46(6 Pt 2):e125-38.
102. Munck A, Languetin J, Debray D, Almira T, Ably M, Hue F. Management of pancreatic, gastrointestinal and liver complications in adult cystic fibrosis. *Rev Mal Respir*. 2015 Jun 32(6):566-85.
103. Velard F, Delion M, Le Henaff C, Guillaume C, Gangloff S, Jacquot J, Tabary O, Touqui L, Barthes F, Sermet-Gaudelus I. Cystic fibrosis and bone disease: defective osteoblast maturation with the F508del mutation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 15;189(6):746-8.
104. Schaffer K. Epidemiology of infection and current guidelines for infection prevention in cystic fibrosis patients, *Journal of Hospital Infection*. [acesso 2015 mes dia]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2015.02.005>.
105. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Dec 11(10):1640-50. Doi: 10.1513.
106. McCuaig S, Martin JG. How the airway smooth muscle in cystic fibrosis reacts in proinflammatory conditions: implications for airway hyper-responsiveness and asthma in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;(1):137-47.

ANEXO A ESCORE DE SHWACHMAN KULCZYCKI

Graduação	Pontos	Atividade geral	Exame físico	Nutrição	Achados radiológicos
Excelente (86-100)	25	Atividade íntegra. Brinca, joga bola. Vai à escola regularmente, etc.	Normal. Não tosse. FC e FR normais. Pulmões livres. Boa postura.	Mantém peso e altura acima do percentil 25. Fezes bem formadas. Boa musculatura e tônus.	Campos pulmonares limpos.
Bom (71-85)	20	Irritabilidade e cansaço no fim do dia. Boa frequência na escola.	FC e FR normais em repouso. Tosse rara. Pulmões livres. Pouco enfisema.	Peso e altura entre percentis 15-20. Fezes discretamente alteradas.	Pequena acentuação da trama vasobrônquica. Enfisema discreto.
Médio (56-70)	15	Necessita repousar durante o dia. Cansaço fácil após exercícios. Diminui a frequência à escola.	Tosse ocasional, às vezes de manhã. FR levemente aumentada. Médio enfisema. Discreto baqueteamento de dedos.	Peso e altura acima do 3º percentil. Fezes anormais, pouco formadas. Distensão abdominal. Hipotrofia muscular.	Enfisema de média intensidade. Aumento da trama vasobrônquica.
Moderado (41-55)	10	Dispneia após pequenas caminhadas. Repouso em grande parte.	Tosse frequente e produtiva, retração torácica. Enfisema moderado, pode ter deformidades do tórax. Baqueteamento 2 a 3+.	Peso e altura abaixo do 3º percentil. Fezes anormais. Volumosa redução da massa muscular.	Moderado enfisema. Áreas de atelectasia. Áreas de infecção discreta. Bronquiectasia.
Grave (≤40)	5 5	Ortopnéia. Confinado ao leito.	Tosse intensa. Períodos de taquipnéia e taquicardia e extensas alterações pulmonares. Pode mostrar sinais de falência cardíaca direita. Baqueteamento 3 a 4+.	Desnutrição intensa. Distensão abdominal. Prolapso retal.	Extensas alterações. Fenômenos obstrutivos. Infecção, atelectasia, bronquiectasia.

FC: frequência cardíaca; e FR: frequência respiratória.

ANEXO B - CARTA DE APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP)



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória

Vitória, 25 de Maio de 2012.

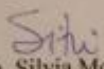
Da: Profa. Dra. Silvia Moreira Trugilho
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória

Para: Roberta de Cássia Nunes Cruz Melotti
Pesquisador(a) Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: **“Registro brasileiro de fibrose cística”**.

Senhor(a) pesquisador(a)

Informamos a Vossa Senhoria, que o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Nossa da Glória, após analisar o Projeto de Pesquisa, nº de **Registro no CEP-06/2012**, intitulado: **“Registro brasileiro de fibrose cística”**, cumprindo os procedimentos internos desta instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 08292 de 08.07.99, **APROVOU** o referido projeto em reunião ordinária realizada em 22 de maio de 2012.

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador **ELABORAR E APRESENTAR OS RELATÓRIOS PARCIAIS E FINAIS** de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX. 2, letra “c”.


Prof.ª Dra. Silvia Moreira Trugilho
Coordenadora do CEP-HINSG/SESA

**ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
HOSPITAL INFANTIL NOSSA SENHORA DA GLÓRIA
ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:.....
 DOC DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOC DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC)”**.

2. PESQUISADOR: **ROBERTA DE CÁSSIA NUNES CRUZ MELOTTI**
 CARGO/FUNÇÃO: **MÉDICO ASSISTENTE DO PROGRAMA ESTADUAL DE FC INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 7071**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
 SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
 RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: **indefinida**

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA:

A fibrose cística é uma doença complexa pouco conhecida em nosso País. Para que os avanços no tratamento desta doença no País continuem, é muito importante o conhecimento da situação da saúde e do tratamento dos pacientes acompanhados nos diversos Centros Brasileiros. Estamos iniciando um novo Registro Brasileiro de Fibrose Cística, e para tanto gostaríamos de sua permissão para incluir seus dados (ou os dados de seu filho/a) neste registro.

É possível que este registro venha a contribuir para um registro global sobre a doença, o que poderia ajudar no tratamento dos pacientes de outros países também. O Registro Brasileiro de Fibrose Cística é de responsabilidade do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC), que é uma associação civil, de direito privado e sem fins lucrativos, constituído por médicos especialistas em FIBROSE CÍSTICA de Centros de referência no diagnóstico e tratamento de vários Estados do Brasil.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

Sua concordância por escrito é necessária para a inclusão de seus dados médicos neste registro, que garante a total confidencialidade dos dados incluídos, ou seja, nenhuma informação que possa identificá-lo direta ou indiretamente ficará disponível para pessoas estranhas ao Comitê de Registro do GBEFC. A sua participação é totalmente voluntária e sua permissão pode ser retirada a qualquer momento, o que resultará na eliminação de seus dados da base de informações.

Os dados incluídos neste Registro poderão ser utilizados também se houver mudança de Centro de tratamento (com a permissão do paciente/responsável), e também poderão ser obtidos por você (ou responsáveis), caso haja interesse. O fornecimento destes dados, entretanto, só poderá ser feito por solicitação formal ao Comitê de Registro, para garantir a segurança dos dados e dos pacientes. No caso de menores de idade, um novo consentimento deverá ser obtido diretamente com o paciente quando este completar 18 anos de idade.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O médico responsável por esta pesquisa é ROBERTA DE CÁSSIA NUNES CRUZ MELOTTI - MÉDICA ASSISTENTE DO AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA DO HOSPITAL INFANTIL NOSSA SENHORA DA GLÓRIA, QUE PODE SER LOCALIZADA PELO TELEFONE 33157242.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC)".

Eu discuti com o Dr. Luiz Vicente Ribeiro F. da Silva Filho sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

ROBERTA DE CÁSSIA N. C. MELOTTI

Data / /

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual:

Assinatura da testemunha

