



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

***Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista****Controversies in cystic fibrosis – from pediatrician to specialist***Jose Dirceu Ribeiro<sup>1</sup>, Maria Ângela G. de O. Ribeiro<sup>2</sup>, Antonio Fernando Ribeiro<sup>3</sup>****Resumo**

**Objetivo:** nos últimos 70 anos, a fibrose cística emergiu da obscuridade para o reconhecimento como a mais importante doença hereditária, potencialmente letal, incidente na raça branca. Embora seja uma doença genética, na qual o defeito básico acomete células de vários órgãos, nem todos os indivíduos expressam respostas clínicas na mesma intensidade. Várias manifestações clínicas, principalmente pulmonares e digestivas, podem ocorrer durante a vida dos pacientes fibrocísticos. O objetivo deste artigo é propiciar ao pediatra geral uma visão atualizada dos principais assuntos referentes à fibrose cística.

**Fontes dos dados:** revisão sistemática e atualizada em fonte de dados oficial (Medline).

**Síntese dos dados:** foram revisados 79 artigos sobre fibrose cística, de periódicos internacionais, colocando, de modo atual e crítico, os principais eventos relacionados com a incidência, a fisiopatogenia, as manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento da fibrose cística.

**Conclusões:** apesar de não existir cura para essa doença, muitos conhecimentos novos sobre a etiologia e a fisiopatologia, adquiridos nas duas últimas décadas, propiciaram uma nova abordagem para o tratamento da fibrose cística. A compreensão dos mecanismos básicos da doença pulmonar, bem como das manifestações digestivas na fibrose cística, decorrente dos conhecimentos de pesquisas recentes, tem sido a chave para o aumento da sobrevida e a melhora da qualidade de vida dos pacientes.

*J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.2):S171-S186: fibrose cística, doenças pulmonares, criança.*

**Introdução**

Nos últimos 70 anos, a fibrose cística (FC) emergiu da obscuridade para o reconhecimento como a mais importante doença hereditária, potencialmente letal, incidente na

**Abstract**

**Objective:** cystic fibrosis has become, in the last 70 years, the most important potentially fatal inherited disease that affects white individuals around the world. Although it is considered a genetic disorder, which strikes cells of different organs, not all patients present similar clinical response. Many clinical manifestations, mainly pulmonary and gastrointestinal, may develop in cystic fibrosis patients. The aim of this article is to offer pediatricians an updated review of the controversies and recent advances in the treatment of cystic fibrosis.

**Sources:** systematic review in the Medline database.

**Summary of the findings:** seventy-nine articles about cystic fibrosis published in international journals were reviewed. This article presents an updated and critical review of the main events related to the incidence, pathophysiology, diagnosis and treatment of cystic fibrosis.

**Conclusions:** even though no treatment is available for this disease, new findings about its etiology and pathophysiology have been discovered in the last two decades, improving treatment and survival of cystic fibrosis patients.

*J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.2): S171-S186: cystic fibrosis, respiratory tract diseases, child.*

raça branca. Nos últimos 15 anos, estudos com biologia molecular em genética, transporte iônico e imunologia, culminaram com a identificação, clonagem e sequenciamento do gene da FC, favorecendo o conhecimento dos mecanismos bioquímicos responsáveis pela fisiopatogenia da doença, abrindo novos horizontes para o aconselhamento genético e o tratamento de suas complicações<sup>1</sup>.

Quando os primeiros fibrocísticos foram reconhecidos, a quase totalidade falecia ainda no primeiro ano de vida.

---

1. Professor Assistente Doutor, Departamento de Pediatria da FCM/Unicamp, Setor de Pneumologia-Imunologia e Alergia.

2. Fisioterapeuta, Mestre em Farmacologia, Departamento de Pediatria da FCM/Unicamp.

3. Professor Assistente Doutor, Departamento de Pediatria da FCM/Unicamp, Setor de Gastroenterologia.

Atualmente, com o diagnóstico precoce, o manejo multiprofissional em centros especializados e o acesso à terapêutica adequada, cerca da metade dos pacientes sobrevive à terceira década de vida. Nos últimos 30 anos, nenhuma outra doença mobilizou os familiares de forma tão organizada, a ponto de constituírem associações de pais na Europa, nas Américas e inclusive no Brasil, desempenhando um importante papel na evolução da FC<sup>2</sup>.

Os principais momentos históricos da FC podem ser vistos na Tabela 1.

Neste artigo, procuramos mostrar ao pediatra geral a importância das características clínicas mais importantes para o diagnóstico precoce, aspectos terapêuticos, diagnósticos diferenciais e questões ainda controversas na condução dos pacientes fibrocísticos.

### Incidência

A incidência da FC é variável de acordo com as etnias, variando de 1/2.000 a 1/5.000 caucasianos nascidos vivos na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá, 1/15.000 negros americanos, e 1/40.000 na Finlândia<sup>4-8</sup>. No Brasil, a incidência estimada para a região sul é mais próxima da população caucasiana centro-européia, enquanto que, para outras regiões, diminui para cerca de 1/10.000 nascidos vivos<sup>9</sup>.

### Genética

A FC é uma doença hereditária autossômica recessiva. Quando cada um dos pais tem um gene para a FC, em cada gestação, o risco de nascer um filho com e sem a doença é de 25% e 75%, respectivamente. A probabilidade de nascer um filho saudável, mas com um gene para FC, é de 50%. O pediatra deve ter em mente esses dados para orientar futuras gestações das mães dos pacientes.

O gene da FC localiza-se no braço longo do cromossomo 7, no locus q31, é formado por 250 quilobases de DNA, com 27 exons, e tem a propriedade de codificar um RNAm de 6,5 quilobases, que transcreve uma proteína transmembrana, reguladora de transporte iônico, composta por 1.480 aminoácidos, conhecida como CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Também chamada de canal de cloro, é sintetizada no núcleo, sofre maturação em organelas citoplasmáticas (fosforização e glicosilação), localizando-se na membrana apical das células. A CFTR é essencial para o transporte de íons através da membrana celular, estando envolvida na regulação do fluxo de Cl, Na e água. Algumas centenas de mutações foram descritas no gene da FC, porém a mais frequente delas ocorre por uma deleção de três pares de bases, acarretando a perda de um aminoácido (fenilalanina) na posição 508 ( $\Delta F508$ ) da proteína CFTR, o que impede seu funcionamento adequado. Aproximadamente 70% dos cromossomos de FC, no norte da Europa, têm a mutação  $\Delta F508$ , cuja incidência diminui

**Tabela 1** - Momentos históricos da fibrose cística

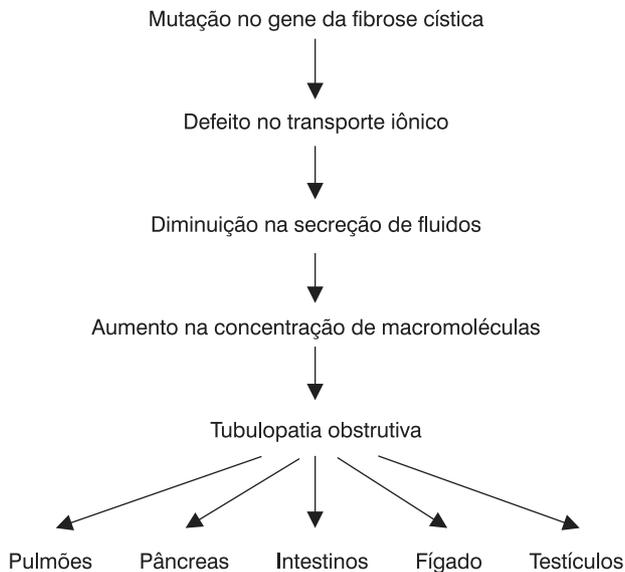
<b>Séc. XVIII e XIX</b>	Folclore europeu: crianças com suor salgado morriam precocemente
<b>1905</b>	Landsteiner descreveu o fleo meconial relacionando-o com insuficiência pancreática exócrina
<b>1935</b>	Fanconi descreveu pacientes com características clínicas de doença celíaca, porém com insuficiência pancreática exócrina "associada" e doença pulmonar
<b>1938</b>	Dorothy Andersen descreveu as características clínicas, anatomopatológicas e epidemiológicas da FC
<b>1950</b>	Farber criou o termo <i>mucoviscidose</i>
<b>1953</b>	Di Sant' Agnese e colaboradores realizam a primeira observação da secreção aumentada de eletrólitos no suor
<b>1955</b>	Foi criada, nos EUA, a <i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
<b>1958</b>	Padronização do teste do suor por Gibson & Cooke, padrão áureo para o diagnóstico da FC até hoje Publicado o escore clínico de Shwachman, que ainda hoje é muito utilizado
<b>1964</b>	Foi fundada a <i>International Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis) Association</i> ICF(M)A, instituição que, desde então, vem desempenhando papel importante na promoção de eventos, evolução e divulgação dos conhecimentos sobre a FC, ajuda para criação de novas associações, fomento para pesquisa e formação de profissionais especializados
<b>1968</b>	Shwachman e Holsclaw descreveram a obstrução do deferente e tubos seminíferos, justificando a infertilidade presente na maioria dos homens fibrocísticos
<b>1979</b>	Crossley demonstrou o aumento, no sangue, da tripsina imunorreativa (TIR)
<b>1983</b>	Paul Quinton e sua equipe começaram a desvendar o defeito básico da secreção do íon cloro
<b>1985</b>	Grupos de pesquisadores, entre os quais Lap-Chee Tsui, John Riordan e Collins localizam o gene da FC, o qual foi clonado e seqüenciado pelos mesmos pesquisadores em 1989
<b>1990-2000</b>	Buscas para diagnóstico precoce e tratamento agressivo, com objetivo de promover uma boa qualidade de vida e evitar danos irreversíveis <sup>1,3</sup>

para o centro e sul da Europa. No Brasil, Martins e col. encontraram 33% em São Paulo, e Raskin e col. encontraram 49% no Rio Grande do Sul, 27% em Santa Catarina e 52% em São Paulo<sup>10-14</sup>.

### Fisiopatogenia

A presença de dois alelos com mutações no gene da FC provoca ausência de atividade, ou funcionamento parcial da CFTR, causando redução na excreção do cloro e aumento da eletronegatividade intracelular, resultando em maior fluxo de Na para preservar o equilíbrio eletroquímico e, secundariamente, de água para a célula por ação osmótica.

Ocorre então, desidratação das secreções mucosas e aumento da viscosidade, favorecendo a obstrução dos ductos, que se acompanha de reação inflamatória e posterior processo de fibrose<sup>15</sup> (Figura 1).



**Figura 1** - Fisiopatogenia da fibrose cística

### Manifestações clínicas

O defeito básico acomete células de vários órgãos, e nem todos os indivíduos expressam respostas clínicas semelhantes. As manifestações clínicas podem ser muito variáveis e ocorrer precocemente, ou na vida adulta. O acometimento do trato respiratório associa-se com a maior morbidade e é causa de morte em mais de 90% dos pacientes.

### Manifestações respiratórias

O acometimento do aparelho respiratório é progressivo e de intensidade variável. O curso clínico é determinado por muco viscoso e *clearance* mucociliar diminuído, predispondo à sinusite, bronquite, pneumonia, bronquiectasia, fibrose e falência respiratória.

Os pulmões são praticamente normais intra-útero e nos primeiros meses de vida, exceto por pequenas dilatações e hipertrofia das glândulas submucosas da traquéia. As alterações se iniciam nas pequenas vias aéreas<sup>16</sup>.

A colonização bacteriana secundária à retenção de secreção favorece metaplasia do epitélio brônquico, impaction mucóide periférica e desorganização da estrutura ciliar. Formam-se rolhas mucopurulentas nos brônquios e bronquíolos, com infiltração linfocitária aguda e crônica<sup>17</sup>. O envolvimento parenquimatoso é menos freqüente, mas podem ocorrer pneumonias de repetição, principalmente em pacientes mais jovens<sup>18</sup>. Com a evolução, formam-se bronquiectasias, geralmente após o segundo ano de vida, preferencialmente nos lobos superiores, decorrentes da incapacidade do paciente esterilizar o trato respiratório e suprimir o processo inflamatório endobrônquico<sup>19</sup>. As bronquiectasias favorecem colapsos das vias aéreas, aprisionamento de ar e áreas focais de pneumonia hemorrágica. A hipóxia leva a alterações da vasculatura pulmonar, dilatação das artérias brônquicas e neoformação vascular próximo às áreas de bronquiectasias<sup>20</sup>. Estas predisõem à ocorrência de *shunt* pulmonar, e a ruptura desses vasos pode levar à hemorragia pulmonar.

A manifestação respiratória mais comum é a tosse crônica persistente, que pode ocorrer desde as primeiras semanas de vida, perturbando o sono e a alimentação do lactente. Muitas crianças apresentam-se com história de bronquiolite de repetição, síndrome do lactente chiador, infecções recorrentes do trato respiratório ou pneumonias recidivantes. Com a evolução da doença, ocorre uma diminuição da tolerância ao exercício. Alguns pacientes são oligossintomáticos por vários anos, o que não impede a progressão silenciosa para bronquiectasias.

A doença pulmonar evolui em praticamente 100% dos fibrocísticos para *cor pulmonale*. Nas fases avançadas, os pacientes têm tórax enfisematoso, broncorréia purulenta, principalmente matinal, freqüência respiratória aumentada, dificuldade expiratória, cianose periungueal e baquetamento digital acentuado. Nessa fase, queixam-se de falta de ar durante exercícios e fisioterapia, e, posteriormente, em repouso.

As complicações incluem hemoptises recorrentes, impactiones mucóides brônquicas, atelectasias, empiema, enfisema progressivo, pneumotórax, fibrose pulmonar, osteopatia hipertrófica e *cor pulmonale*.

As vias aéreas superiores são comprometidas na totalidade dos pacientes, na forma de pansinusite crônica, com reagudizações, otite média crônica ou recorrente, anosmia, defeitos de audição e rouquidão transitória. A polipose nasal recidivante ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes e pode ser a primeira manifestação da doença.

### Mecanismos e marcadores da inflamação na FC

A doença pulmonar na FC caracteriza-se pela colonização e infecção respiratória por bactérias que levam a dano tissular irreversível. Os microrganismos, na maioria das vezes, aparecem nas vias aéreas na seguinte ordem: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. aeruginosa* mucóide, *Pseudomonas cepa-*

*cea* e *Burkholderia cepacia*. Geralmente, o *S. aureus* e o *H. influenzae* são encontrados precocemente, mesmo antes do aparecimento de sintomas. A colonização por pseudomonas é muito difícil de ser erradicada, mesmo com o uso de antibióticos. Os fibrocísticos não apresentam defeitos imunes, nem infecções de repetição em outros órgãos, que não as do trato respiratório. Embora se conheça a alteração genética básica da FC, ainda não se sabe a real razão da doença das vias aéreas.

As duas hipóteses para a doença pulmonar na FC baseiam-se na falta ou defeito da CFTR, que causaria desidratação do muco e diminuição da atividade mucociliar, favorecendo a infecção. Contra essa teoria, existe o fato observado na discinesia ciliar, que apresenta alteração mucociliar muito mais grave que a FC, mas a infecção por *P. aeruginosa* é muito menos freqüente e só ocorre tardiamente. A segunda hipótese sugere que a falta ou defeito da CFTR resulta em elevada concentração de sais nas vias aéreas, inibindo a ação de defensinas (incluindo peptídeos antibacterianos e as defensinas humanas beta 1 e 2), que destroem as pseudomonas. Esse é o mecanismo justificado para não se usar, por longos períodos, soluções hipertônicas pela via inalatória na FC<sup>21</sup>.

Estudos *in vitro* mostram que as *pseudomonas* aderem com mais intensidade e facilidade nas células do epitélio das vias aéreas de pacientes com FC que nas células de indivíduos saudáveis.

Na última década, a utilização do lavado bronco-alveolar (LBA) tem permitido o entendimento do processo inflamatório e infeccioso nos fibrocísticos.

Substâncias quimioatraentes oriundas do hospedeiro (IL8) e de bactérias (produtos bacterianos solúveis) provocam migração intensa de neutrófilos aos pulmões. A presença de neutrófilos em número elevado causa liberação de elastase e grande quantidade de DNA no muco, bem como o aparecimento de substâncias pró-inflamatórias, IL1, IL6, IL8, fator de necrose tumoral, que têm sido identificadas no escarro dos fibrocísticos.

A Tabela 2 mostra os dados comparativos de LBA em indivíduos saudáveis e fibrocísticos com e sem infecção. Pode-se notar a grande diferença entre os achados nos 4 grupos estudados e evidenciar a inflamação neutrofílica acentuada nos fibrocísticos. As implicações clínicas da Tabela 2 resultam em tratamento com antibióticos, cada vez mais precoce, em alguns centros de atendimento a fibrocísticos.

A Tabela 3 mostra um resumo dos principais eventos que ocorrem nos pulmões decorrentes da FC.

### Manifestações digestivas

As manifestações digestivas são, na sua maioria, secundárias à insuficiência pancreática (IP). A obstrução dos canalículos pancreáticos por tampões mucosos impede a liberação das enzimas para o duodeno, determinando má digestão e má absorção de gorduras, proteínas e hidratos de carbono. Causa também diarreia crônica, com fezes volumosas, gordurosas, pálidas, de odor característico e, finalmente, desnutrição calórica protéica, acentuada por outros fatores inerentes à FC<sup>23</sup>.

A IP está presente em cerca de 75% dos fibrocísticos ao nascimento, em 80-85% até o final do primeiro ano, e em 90% na idade adulta. Os pacientes que não desenvolvem IP têm melhor prognóstico, pois conseguem manter um melhor estado nutricional<sup>24</sup>.

A primeira manifestação da IP na FC é o íleo meconial (obstrução do íleo terminal por um mecônio espesso), que aparece em 15-20% dos pacientes. Porém, a maioria dos diagnósticos de íleo meconial (90%) é relativa à FC. Portanto, deve-se ressaltar a importância de tratar todo paciente com íleo meconial como FC até prova em contrário. Outra manifestação que pode ocorrer ainda no período neonatal, em cerca de 5% dos FC, é edema hipoproteïnêmico secundário à IP.

**Tabela 2** - Número total de células, porcentagem de polimorfonucleares (PMN), número total de polimorfonucleares e nível médio de IL8 em lavado bronco-alveolar de indivíduos saudáveis e fibrocísticos, com e sem infecção pulmonar, segundo dados de Mulhebach MS et al., 1999<sup>22</sup>

	Saudáveis não infectados N = 23	Saudáveis infectados N = 27	Fibrocísticos não infectados N = 23	Fibrocísticos infectados N = 28
<b>Células/ml</b>	263 ± 53	842 ± 210	893 ± 94	4.619 ± 792
<b>% PMN</b>	12 ± 3	34 ± 6	38 ± 6	72 ± 4
<b>Total de PMN</b>	50 ± 32	427 ± 16	388 ± 76	3.457 ± 598
<b>IL8 pg/ml</b>	471 ± 107	2.114 ± 421	2.786 ± 513	19.290 ± 4.234

**Tabela 3** - Como acontece a doença pulmonar na fibrose cística?

---

Mutação genética
Defeito na proteína CFTR
Transporte anormal de água e eletrólitos
Produção de secreção de muco espesso e viscoso
Colonização e infecção crônicas das vias aéreas
Acúmulo de DNA derivado de neutrófilos e de secreções ricas em elastase
Obstrução das vias aéreas e mais infecção
Doença pulmonar obstrutiva crônica progressiva

---

Outras manifestações digestivas, hepatobiliares e gerais que ocorrem na FC podem ser vistas na Tabela 4.

#### **Manifestações hepatobiliares**

O acometimento hepatobiliar é reconhecido desde a primeira descrição da FC, e está presente em mais de 50% das necropsias. Em estudos prospectivos, 25% dos pacientes apresentam alterações laboratoriais, cerca de 5% são sintomáticos, e 2% morrem por doença hepatobiliar. A secreção anormal de íons pelo epitélio das vias biliares leva a aumento da viscosidade, com diminuição do fluxo biliar, predispondo à obstrução biliar e à reação inflamatória, culminando com fibrose biliar<sup>25,26</sup>.

#### **Manifestações nutricionais/ metabólicas**

As manifestações nutricionais e metabólicas frequentes estão representadas na Tabela 4.

Outras manifestações incluem atraso puberal, azoospermia, baqueteamento digital, hérnia inguinal, osteopatia hipertrófica, suor salgado e vasculite, que são conseqüências do defeito básico, secundárias a sua evolução ou às complicações da doença e, até mesmo, do tratamento.

**Tabela 4** - Diagnóstico diferencial de fibrose cística

---

<b>Pulmonares</b>	Asma, síndrome do lactente chiador, DPOC, AIDS, tuberculose, pneumopatias crônicas de etiologia não definida, pneumonias recidivantes, bronquite crônica não atópica, bronquiectasia, atelectasia, bronquiolite obliterante
<b>Digestivas</b>	Síndromes de má absorção, prolápsio retal, íleo meconial, edema, icterícia prolongada no período neonatal, doença do refluxo gastroesofágico
<b>Nutricionais</b>	Baixo ganho pondero-estatural, desnutrição, baixa estatura
<b>Outros</b>	Infertilidade

---

#### **Diagnóstico da FC**

Nos países desenvolvidos, a maioria dos pacientes tem diagnóstico firmado antes dos dois anos de idade. No Brasil, 40 a 50% dos casos são diagnosticados após três anos de idade. É responsabilidade do pediatra geral estar alerta para as manifestações clínicas da FC, para melhor orientar os exames diagnósticos.

Por ordem de especificidade, o diagnóstico de FC deveria ser realizado: (1) pelo achado de duas mutações no gene FC, ou (2) por dois testes do suor alterados, ou (3) pela presença de pelo menos uma das seguintes manifestações clínicas epidemiológicas:

- doença pulmonar obstrutiva / supurativa ou sinusal crônica;
- insuficiência pancreática exócrina crônica;
- história familiar de FC;
- para o diagnóstico de FC, ainda podemos contar com a triagem neonatal pelo método da tripsina imunorreativa (TIR), que está sendo implantado em nosso meio, ou da medida da diferença de potencial na mucosa nasal, método pouco difundido na rotina diagnóstica.

Muitos sinais e sintomas que aparecem na FC são encontrados em doenças de elevada incidência em nosso meio (doenças respiratórias, diarreias e desnutrição), devendo o pediatra estar atento para possibilidade da FC<sup>27-29</sup>.

#### **Teste do suor**

Padrão áureo para o diagnóstico da FC, com elevada sensibilidade e especificidade (>95%), baixo custo e não invasivo. Atualmente, o único procedimento aceitável é o da dosagem quantitativa de cloretos no suor, obtidos pelo método da iontoforese por pilocarpina, padronizado por Gibson & Cooke<sup>30</sup>. A quantidade de suor deve ter no mínimo 100mg.

A estimulação térmica, coleta de suor sem estimulação, e métodos de condutividade ou de osmolaridade não devem ser usados para diagnóstico, por apresentarem resultados falso-positivos e negativos<sup>31</sup>. Por outro lado, em algumas cidades brasileiras, alguns laboratórios realizam o teste do suor pelo sistema *macroduct*, que pode ser uma alternativa para o exame clássico<sup>32</sup>.

O resultado é positivo quando a concentração de cloro é maior que 60 mEq/l. Os níveis considerados normais vão até 45mEq/l; adolescentes e adultos jovens podem ter valores mais elevados, e, desta forma, resultados entre 45 e 60 mEq/l são considerados duvidosos, devendo ser repetidos. Pela gravidade da doença e pelo prognóstico reservado da mesma, o diagnóstico de FC somente poderá ser confirmado com dois testes positivos, realizados em momentos diferentes. Não existe correlação entre a concentração de íons no suor e a gravidade da doença.

Em fibrocísticos, tanto o cloro como o sódio estão elevados, a diferença entre eles não deve ultrapassar 20 mEq/l, e a relação cloro/sódio deve ser sempre maior que

um. Uma concentração de cloro maior que 160 mEq/l é fisiologicamente impossível e sugere erro na coleta, ou na dosagem.

O teste do suor pode ser falso-positivo em raras situações, como na insuficiência adrenal não tratada, displasia ectodérmica, hipoparatiroidismo, hipotireoidismo, diabetes insípido nefrogênico, deficiência de glicose 6-fosfatase, síndrome nefrótica, doença de Von Gierke, fucosidose, colestatose familiar, pseudo-hipoaldosteronismo, mucopolissacaridose, pan-hipopituitarismo.

Falso-negativos são encontrados nos lactentes com hipoproteinemia e edema.

É importante frisar que o teste de suor normal não exclui o diagnóstico de formas atípicas de FC. Atualmente, os casos duvidosos podem ser confirmados através do estudo genético, ou da medição da diferença de potenciais do epitélio nasal.

### *Análise das mutações*

A identificação de duas mutações conhecidas confirma o diagnóstico de FC, sendo decisivo naquele paciente que apresenta quadro clínico compatível e teste do suor não conclusivo.

A análise das mutações é de alto custo, e, no Brasil, são poucos os centros capacitados em realizá-la.

O *screening* das 25 mutações mais freqüentes detecta 80 a 85% dos alelos de pacientes com FC<sup>33</sup>. Dessa forma, a confirmação do diagnóstico pelo teste genético é extremamente específica, porém não muito sensível.

Um consenso realizado pela *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) definiu as mutações mais freqüentes na população americana<sup>27</sup>, enquanto Raskin e col. definiram as mais freqüentes na população brasileira.

### *Insuficiência pancreática (IP)*

A confirmação da IP pode sugerir FC, uma vez que grande parte dos fibrocísticos tem IP, sendo importante quantificar a sua intensidade, para melhor adequarmos a terapia de reposição enzimática. Existem vários métodos descritos para avaliar a função exócrina do pâncreas, conforme relatado a seguir<sup>34</sup>.

*Teste da secretina pancreosimina*: teste padrão áureo para quantificar a função pancreática exócrina. Consiste na determinação de pH e das concentrações de bicarbonato e enzimas pancreáticas no suco duodenal, colhido por tubagem duodenal, após estimulação com secretina. Tem as inconveniências de ser invasivo e de alto custo.

*Dosagem da gordura fecal*: descrito em 1949, por Van de Kamer, ainda é usado para avaliar má digestão e má absorção de gorduras. Consiste na coleta das fezes de 72 horas e determinação da gordura fecal extraída com éter de petróleo. Apesar da praticidade e do baixo custo, tem a

inconveniência da coleta de todas as fezes durante 72 horas (difícil no lactente).

*Coefficiente de absorção de gordura*: método que avalia a relação entre uma quantidade de gordura ingerida (5g/kg/dia) e a quantidade de gordura excretada. Tem o inconveniente da coleta durante 72 horas.

*Esteatócrito*: método descrito por Phuapradit e col., em 1981, modificado por Tran e col., consiste na diluição de uma pequena amostra de fezes, centrifugação e quantificação da coluna de gordura. A inconveniência é sua variabilidade, que pode ser contornada com a média de algumas medidas. Tem-se as vantagens do baixo custo, pequena amostra de fezes e praticidade.

*Microscopia*: a coloração de uma amostra diluída de fezes com solução de Sudan é um método qualitativo de baixa sensibilidade e especificidade.

### *Detecção de enzimas nas fezes*

*Quimiotripsina*: a atividade, nas fezes, desta enzima pode ser medida na prática; porém, a sensibilidade do método é de 64% e especificidade de 89%, e não pode ser usado nas crianças em terapia de reposição enzimática.

*Elastase*: a determinação da elastase fecal, com Kit Elisa, usa 2 anticorpos monoclonais contra epítomos específicos da elastase pancreática humana, tem uma correlação significativa com a elastase duodenal e concentrações de amilase, tripsina e bicarbonato. É método sensível (96%) e específico (100%), não sofrendo influência da terapia de reposição enzimática. Tem como desvantagem o alto custo.

*Lípase imunorreativa*: método de determinação imunológica da concentração de lipase, em amostra de 3-5g de fezes diluídas em NaCl 0,9%. Tem sensibilidade de 87% e especificidade de 97% para detectar IP, e não é afetado pela terapia de reposição enzimática.

*Nitrogênio fecal*: existe boa correlação entre a excreção de gordura fecal e a dosagem de nitrogênio fecal na insuficiência pancreática.

### *Detecção de enzimas no sangue*

*Proteína associada à pancreatite (PAP)*: é uma proteína sintetizada após dano pancreático. Pode estar presente no sangue dos fibrocísticos logo ao nascimento. É um método útil quando combinado com outros testes.

*Triglicérides*: a dosagem de triglicérides, antes e 2 horas após uma refeição rica em gorduras, é um indicador da função pancreática, embora seja influenciado por numerosos fatores.

*Tripsina imunorreativa (TIR)*: o aumento do tripsinogênio no sangue foi observado pela primeira vez por Crossley<sup>35</sup> e confirmado por outros autores<sup>36,38</sup>. Admite-se que o aumento da tripsina seja secundário ao refluxo de secre-

ção pancreática, provocado pela obstrução dos dutos pancreáticos. O teste pode ser realizado com amostra de sangue recolhido sobre papel de filtro, como na coleta para fenilcetonúria e hipotireoidismo. A dosagem de TIR é um indicador indireto da doença, pois avalia apenas a integridade da função pancreática. As proporções de falso-positivos e falso-negativos são relativamente elevadas.

Existem poucos trabalhos randomizados controlados, na literatura, que asseguram a efetividade e eficácia da triagem neonatal na FC<sup>37</sup>. Apesar das controvérsias, este teste está sendo implantado no Brasil como parte do “*teste do pezinho ampliado*”. Portanto, o pediatra geral deverá interpretá-lo corretamente. Quando o teste for positivo (valores acima do padrão adotado, 70 ou 140 ng/ml), deverá ser repetido num intervalo de 15-30 dias, e caso persista positivo, o paciente deverá ser submetido ao teste do suor, para confirmar o diagnóstico de FC. O teste com a TIR negativo não exclui FC com suficiência pancreática.

### **Diagnóstico pré-natal**

O diagnóstico pré-natal tem sido realizado em núcleos familiares de FC. Para a realização do diagnóstico molecular, é essencial conhecer as mutações dos pais. Um segundo passo é obter células nucleadas fetais, colhidas na 10ª semana de gestação, por biópsia de vilosidades coriônicas, ou na 17ª semana, pela aminocentese. A análise do DNA por PCR permite identificar se o feto tem ou não FC.

Infelizmente, muitas vezes as mutações dos pais não são conhecidas. Nesses casos, utiliza-se a análise indireta, através de polimorfismo intragênico. Para essa análise, é necessário que o casal já tenha um filho fibrocístico, e que tenhamos encontrado polimorfismos que sejam informativos. Para uma maior exatidão do diagnóstico pré-natal, o aconselhável é a utilização dos dois métodos.

Com o avanço das técnicas de reprodução *in vitro*, tem sido possível a realização do diagnóstico pré-implantação. Por meio de micromanipulação, um blastômero de cada embrião é separado e analisado por meio da PCR em célula única. Com isso, é possível escolher os embriões que serão implantados. Essa técnica permite a casais que já tenham filho fibrocístico programar uma gestação sem o risco para FC. As questões éticas, culturais, emocionais e econômicas destes procedimentos exigem a atuação de equipe multiprofissional<sup>39</sup>.

### **Triagem neonatal**

O nascimento é um momento impar para fazer o diagnóstico de doenças crônicas. A identificação precoce de pacientes assintomáticos oferece a possibilidade de tratamento preventivo e aconselhamento genético. O estudo genético, apesar da especificidade 100%, tem sensibilidade dependente do número e frequência das mutações no gene da FC, na população estudada, além do elevado custo. Os testes bioquímicos e imunoquímicos, já utilizados para

triagem neonatal, apesar de menor custo, apresentam sensibilidade e especificidade relativamente baixas.

Os programas experimentais, com triagem neonatal, realizados com milhões de crianças na Europa, não trouxeram conclusões objetivas.

A realização da triagem neonatal na população em geral é controversa, envolve complexas questões sociais, culturais, política de saúde, éticas e emocionais. Muitos especialistas não consideram justificável a triagem populacional, enquanto não restam dúvidas quanto à importância da triagem em familiares com história de FC, que é apropriada e deve ser estimulada<sup>40</sup>.

### **Diagnóstico diferencial**

Várias manifestações clínicas e doenças devem ser lembradas no diagnóstico diferencial de FC (Tabela 5).

Se levarmos em conta a grande sensibilidade e especificidade do teste do suor, a facilidade técnica de realização, o baixo custo e seu caráter não invasivo, este teste deveria ser realizado sempre que houvesse qualquer possibilidade diagnóstica.

**Tabela 5** - Manifestações digestivas da fibrose cística e suas complicações

<b>Manifestações digestivas da FC</b>	<b>Complicações</b>
Insuficiência pancreática	Diabetes
Pancreatite	Dor abdominal
Refluxo gastroesofágico	Desnutrição
Diarréia crônica	Anemia
Esteatorréia	Hipovitaminose
Ascite	Hipoproteinemia
Fibrose	Depleção salina
Cirrose	Alcalose metabólica
Colecistite	Edema
Colelitíase	Efeito de massa no quadrante inferior direito
Colestase	Constipação
	Prolapso retal
	Íleo meconial
	Equivalente meconial

### **Tratamento**

Apesar dos avanços no conhecimento da doença, ainda não existe tratamento específico para a FC. Devido ao seu caráter multissistêmico e crônico, o tratamento deve ser realizado em centros de referência, com equipe multidisciplinar. Pacientes com boa adesão ao tratamento apresentam uma sobrevida média, que vem aumentando ano a ano, passando de 2 anos, em 1950, para 30-40 anos atualmente.

Deve-se estabelecer um programa de tratamento vigoroso e contínuo, visando à profilaxia das infecções e das complicações. Deve ser iniciado o mais precocemente possível e ser individualizado, levando-se em conta a gravidade e os órgãos acometidos. O tratamento precoce retarda a progressão das lesões pulmonares, melhora o prognóstico e aumenta a sobrevida<sup>27</sup> (Tabela 6).

**Tabela 6** - Objetivos gerais do tratamento da fibrose cística

---

Educação continuada do paciente e dos familiares em relação à doença
Profilaxia das infecções com um programa vacinal completo
Deteção precoce e controle da infecção pulmonar
Fisioterapia respiratória e melhora da obstrução brônquica
Correção da insuficiência pancreática
Apoio nutricional, com orientações em relação à dieta e suplementação de vitaminas
Monitoramento da progressão da doença
Monitoramento de complicações
Aconselhamento genético familiar
Apoio psicológico para o paciente e familiares
Acesso irrestrito às medicações
Informação para os pacientes e familiares sobre os avanços nos conhecimentos sobre a FC, mantendo uma atitude otimista em relação à doença

---

No tratamento da FC, um ou mais dentre 11 grupos de medicamentos e procedimentos podem ser necessários e estão listados na Tabela 7.

### Antibióticos

Como o trato respiratório em pacientes com FC é, desde o início, frequentemente colonizado por *S. aureus*, o uso de antibióticos para erradicar essa bactéria tem sido motivo de debates, embora uma meta-análise recente<sup>41</sup> tenha concluído que a terapia antiestafilocócica traz muitos benefícios aos pacientes fibrocísticos.

**Tabela 7** - Medicamentos e procedimentos necessários no tratamento da fibrose cística

---

1. Antibioticoterapia
2. Antiinflamatórios
3. Broncodilatadores
4. Mucolíticos
5. Fisioterapia respiratória
6. Oxigenoterapia
7. Transplante de pulmão
8. Reposição de enzimas digestivas
9. Suporte nutricional
10. Suporte psicológico e social
11. Terapia gênica

---

A pseudomona tem sido encontrada em mais de 80% dos adolescentes com FC, e sua presença, nas vias aéreas, foi elegantemente definida por um consenso europeu que pode ser visto na Tabela 8<sup>42</sup>.

Uma vez estabelecida nas vias aéreas, a infecção por pseudomonas não pode ser erradicada pelo uso de antibióticos, que apenas reduzem o número de colônias dessas bactérias. Os antibióticos na FC podem ser administrados pela via oral, intravenosa ou inalatória. Seu uso é direcionado sob a forma de demanda, profilaxia ou de manutenção. Baseia-se nas definições de colonização e infecção (Tabela 8), ou quando existirem exacerbações das manifestações pulmonares (Tabela 9).

**Tabela 8** - Colonização e infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* nos pulmões dos pacientes com fibrose cística, segundo Doring e col.

---

<b>Colonização pulmonar aguda</b>	Presença de <i>P. aeruginosa</i> na árvore brônquica, sem evidências direta (inflamação, febre, etc.) ou indireta (resposta de anticorpos específicos) de infecção e dano tissular
<b>Colonização pulmonar crônica</b>	Presença de <i>P. aeruginosa</i> na árvore brônquica por pelo menos 6 meses, baseado em pelo menos 3 culturas positivas, com pelo menos 1 mês de diferença entre elas, <b>sem</b> sinais diretos (inflamação, febre, etc) e indiretos (resposta de anticorpos específicos) de infecção e dano tissular
<b>Infecção pulmonar aguda</b>	Presença de <i>P. aeruginosa</i> na árvore brônquica, com sinais diretos (inflamação, febre) e indiretos (resposta de anticorpos específicos) de infecção e dano tissular A infecção crônica também pode ser diagnosticada com base na resposta positiva de anticorpos nos últimos 2 exames para pacientes que não expectoram e que apresentam culturas negativas
<b>Infecção pulmonar crônica</b>	Presença de <i>P. aeruginosa</i> na árvore brônquica por pelo menos 6 meses, identificada em pelo menos 3 culturas positivas, com pelo menos 1 mês de diferença entre elas, com sinais diretos (inflamação, febre) e indiretos (resposta de anticorpos específicos) de infecção e dano tissular A infecção crônica também pode ser diagnosticada com base na resposta positiva de anticorpos nos últimos 2 exames para pacientes que não expectoram e que apresentam culturas negativas

---

*Antibioticoterapia de demanda:* uso de antibiótico somente quando houver sinais de exacerbações agudas da doença pulmonar.

*Antibioticoterapia profilática:* uso de antibióticos antes que *P. aeruginosa* seja detectada, para prevenir colonização e infecção.

**Antibioticoterapia de manutenção:** uso de antibióticos por tempo prolongado, contínuo ou intermitente, mesmo se os sintomas forem discretos, e mesmo se os sinais de exacerbação pulmonar aguda estiverem ausentes<sup>42</sup> (Tabela 9).

**Tabela 9** - Os 10 sinais e sintomas da exacerbação pulmonar na fibrose cística

Aumento da tosse
Aumento da produção de escarro
Febre
Anorexia e perda de peso
Absenteísmo na escola ou trabalho
Diminuição da tolerância aos exercícios
Diminuição na SaO <sub>2</sub>
Novos achados à ausculta pulmonar
Novos achados ao raio X de tórax
Redução de mais de 10% no VEF <sub>1</sub>

A utilização oral de quinolonas e inalatória de aminoglicosídeos tem sido ampla. Os principais antibióticos utilizados na FC podem ser vistos na Tabela 10.

Nos pacientes com infecção crônica por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, o nosso serviço tem seguido a orientação de realizar desinfecção dos pacientes com a internação programada,<sup>43</sup> durante 15 dias, a cada 4 ou 6 meses, utilizando 3 drogas por via intravenosa, amicacina e ceftazidime, nas dosagens da Tabela 10, e oxacilina (200 mg/kg/, 4x/dia). Em contrapartida, um trabalho da *British Thoracic Society* não mostrou benefícios, em longo prazo, quando foram comparados os usos de antibioticoterapia para os pacientes com internação programada com aqueles com internações quando sintomáticos<sup>44</sup>.

Apesar dessa controvérsia, na maioria dos centros que tratam FC, é consenso que os pacientes que apresentam colonização ou infecção crônica por *pseudomonas* e deteriorização da função pulmonar devem ser internados, para antibioticoterapia intravenosa.

Para a *P. aeruginosa* e o *S. aureus* resistentes, temos utilizado o imipenem e a vancomicina, respectivamente.

A administração de antibióticos inalatórios tem sido muito utilizada contra *pseudomonas* e, atualmente, dois estudos<sup>45,46</sup> evidenciaram que a utilização de antibióticos inalatórios melhora a função pulmonar e sobrevida dos pacientes com FC.

Uma opção de tratamento é a utilização de ciprofloxacina, por via oral, juntamente com tobramicina inalatória TOBI<sup>®</sup>, em ciclos de 28 dias sim, 28 dias não. Quando os

**Tabela 10** - Doses recomendadas para antibióticos no manejo da infecção pulmonar por *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística<sup>40</sup>

Antibiótico	Via de administração	Dose em mg/kg/dia	Número de doses por dia	Dose máxima/dia (em gramas)
Amicacina	i.v. e inalatória	30	2	-
Aztreonam	i.v.	150	4	8
Aztreonam	i.v.	100	contínuo	8
Cefepime	i.v.	100-150	2-3	6
Ceftazidime	i.v.	100-250	3-4	12
Ceftazidime	i.v.	100-150	contínuo	12
Ciprofloxacina	oral	30	2-3	1,5-2,25
Colimicina	inalatória	80-160	1-2	0,320
Sulfometate	i.v.	160	3	0,48
Imipenem/Cilastim	i.v.	50-100	3-4	4
Meropenem	i.v.	60-120	3	6
Meropenem	i.v.	60	contínuo	3
Netilmicina	i.v.	10	2	-
Ticarcilina	i.v.	500-750	4	30
Tobramicina	i.v.	10	2	-
Tobramicina TOBI	Inalatória	150-300	1-2	0,6

pacientes apresentarem função pulmonar estável e sem sinais e sintomas de exacerbações pulmonares, esses medicamentos são suspensos.

“A pior coisa que pode acontecer com um médico que trabalha num centro de FC é se confrontar com a notícia do microbiologista identificando *Burkholderia cepacia* pela primeira vez no escarro de um paciente FC”<sup>47</sup>, evidenciando que a presença dessa bactéria está, na maioria das vezes, relacionada à rápida deterioração da função pulmonar e à gravidade da doença. Existe alguma evidência de que a combinação de tobramicina inalatória e amiloride, ambos por via inalatória, podem ter ação sinérgica contra 50% das *Burkholderias cepacia*<sup>48</sup>.

Outros patógenos respiratórios, considerados como emergentes, têm merecido uma preocupação cada vez maior dentro do tratamento de nossos pacientes fibrocísticos. Nos últimos anos, têm sido descritas a colonização e a infecção pulmonar pelos seguintes agentes: *Stenotrophomonas maltophilia* (*Xanthomonas maltophilia*), *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus fumigatus* e micobactérias não tuberculosas<sup>49</sup>.

### **Prevenção da infecção cruzada**

Existe muita preocupação nos centros de FC sobre a possibilidade da transmissão pessoa-pessoa, de microrganismos, como a *P. aeruginosa* mucosa, *B cepacia* e a *S. maltophilia*.

Enquanto não existe um consenso sobre o assunto, é aconselhável que as sessões de fisioterapia e de treinamento físico sejam realizadas em salas separadas. No hospital, pacientes com FC não devem dividir o mesmo quarto, o mesmo nebulizador e os mesmos utensílios de mesa. Em contrapartida, não é correto proibir o contato social fora do hospital.

### **Antiinflamatórios**

#### *Corticoesteróides orais (CEO) e inalatórios (CEI)*

O uso dos CEOs foi incentivado para tentar modular o processo inflamatório, mas os numerosos efeitos colaterais não têm estimulado o seu uso rotineiro.

Numa revisão recente, da Cochrane Database Syst Rev<sup>50</sup>, os autores encontraram 266 trabalhos sobre o uso de CEI inalatórios na FC, mas apenas 9 puderam ser incluídos em meta-análise, pois os outros eram muito heterogêneos quanto aos critérios de inclusão, à idade dos pacientes, à gravidade do comprometimento pulmonar, ao diagnóstico de asma associado e à presença de colonização ou infecção por pseudomonas. Os autores concluíram que os dados obtidos com essa revisão são insuficientes para afirmar sobre a utilidade dos CEIs no tratamento da FC.

Apesar da controvérsia, temos procurado identificar, sistematicamente, a presença de atopia associada à FC, e

temos indicado CEI nas situações de FC com asma associada e na/ou com sibilância recorrente.

#### *Drogas antiinflamatórias não esteróides de uso oral (AINEO)*

Apesar de existirem evidências que sugerem que o uso de AINEO possa prevenir a deteriorização da função pulmonar em fibrocísticos, uma meta-análise concluiu que o uso rotineiro de AINEO em FC não deve ser recomendado<sup>50</sup>.

Por outro lado, ainda não se tem resposta sobre o fato de que antiinflamatórios utilizados no período pré-sintomático previnam o dano tissular pulmonar em pacientes FC.

Outras substâncias com propriedades antiinflamatórias, que estão sendo testadas na FC, incluem pentoxifilina, tiloxapol, gelsolin, surfactante, amiloride e solução salina hipertônica em concentrações variadas. Nenhuma dessas substâncias ainda deve ser usada de rotina no tratamento das manifestações pulmonares na FC.

#### *Macrolídeos utilizados com antiinflamatórios*

Os antibióticos macrolídeos possuem atividade antiinflamatória e são bem tolerados, quando administrados por via oral. Reduzem o recrutamento de eosinófilos e neutrófilos aos pulmões, causam supressão do TNF-alfa, redução dos níveis da IL8 no lavado bronco-alveolar (BAL), e aumentam a apoptose de neutrófilos, reduzindo o número dessas células no BAL. Também inibem a aderência e a formação de biofilme das pseudomonas, reduzem a viscosidade do escarro, e algumas evidências têm sugerido que esse grupo de medicamentos pode fazer *up regulation* do canal de cloro.

Essas propriedades antiinflamatórias estimularam o uso na panbronquiolite difusa (PBD), que é uma doença semelhante à FC. Alguns autores têm encontrado mutações raras de FC nesses pacientes. A PBD acomete principalmente idosos e responde bem aos macrolídeos. Na FC, recentemente, alguns trabalhos prospectivos, randomizados, duplo cegos e controlados com placebo, mostram bons efeitos desse grupo de drogas<sup>51,52</sup>.

#### **Broncodilatadores**

Os broncodilatadores podem melhorar o *clearance* mucociliar e a resistência das vias aéreas. No momento atual, os broncodilatadores devem ser utilizados tendo-se em conta as mesmas indicações dos CEIs. Broncoconstrição paradoxal tem sido descrita, e, dessa forma, a espirometria deve ser utilizada de rotina, para checar se os resultados obtidos com o broncodilatador são eficazes ou não. Com ou sem o uso de medicamentos, a relação custo/benefício da espirometria é muito favorável, e ela deve ser indicada rotineiramente, após o sexto ano de vida<sup>53</sup>.

**Mucolíticos**

*Desoxirribonuclease humana recombinante – Dornase alfa (rh-DNAse)*

É uma proteína glicosilada recombinante humana, de desoxirribonuclease que, embora os benefícios do seu uso em longo prazo permaneçam controversos, ensaios clínicos randomizados e controlados têm mostrado melhora da função pulmonar e redução nas exacerbações pulmonares na dose de 2,5mg 1 vez/dia<sup>52</sup>. Apesar desses estudos, a resposta ao uso da rh-DNAse tem sido muito diversa entre fibrocísticos, com boa resposta em alguns, ausência de resposta em outros, e, ainda, aqueles que apresentam efeitos colaterais que justificam a sua suspensão<sup>55-57</sup>. A dornase alfa deve ser armazenada entre 2-8 graus, uma ampola tem 2.500 unidades, equivalentes a 2,5mg. Nós temos indicado a rh-DNAse nas situações de fibrocísticos maiores de 5 anos, com obstrução fixa das vias aéreas, comprovada por espirometria e com produção crônica de escarro.

*Salina hipertônica*

O uso de salina hipertônica em curto prazo tem-se mostrado eficaz na melhora da função pulmonar de fibrocísticos<sup>58</sup>.

O uso prolongado pode reduzir a eficácia das defensas do fluido das vias aéreas e propiciar o crescimento de colônias de pseudomonas. Esse assunto merece mais estudos<sup>59</sup>. No uso em curto prazo, na comparação entre salina hipertônica e rh-DNAse, as duas substâncias têm-se mostrado equivalentes na melhora da obstrução brônquica e sinergismo, quando utilizadas conjuntamente<sup>60</sup>.

Apesar desses estudos, uma revisão sistematizada e recente mostrou que, no momento atual, não existem evidências suficientes que suportem o uso rotineiro e em longo prazo da salina hipertônica na FC<sup>61</sup>.

*Outros mucolíticos:* manitol, sob a forma de pó seco, tem mostrado melhorar o clearance mucociliar na asma, nas bronquiectasias e na FC, mas ainda não está disponível para uso clínico<sup>62</sup>.

**Fisioterapia**

Van Der Schans e cols.<sup>63</sup> realizaram uma revisão extensa, que contém quase todos os trabalhos sobre técnicas fisioterápicas em pacientes com fibrose cística, publicados em literatura internacional, indexada de 1974 até 2000. Infelizmente, a conclusão desses autores é que não existe nenhum estudo randomizado controlado ou cruzado elegível para uma meta-análise, e eles concluem que “apesar da literatura sugerir que as técnicas de fisioterapia possam ser benéficas em auxiliar a depuração mucociliar, ainda não existem evidências científicas que suportem a hipótese de que essas técnicas, com o propósito de aumentar o clearance das secreções respiratórias, tenham algum benefício em pacientes fibrocísticos.” Apesar desses achados, as técnicas fisioterápicas devem ser utilizadas e devemos estimular a realização de trabalhos, bem conduzidos, para tentar demonstrar a eficácia e eficiência das técnicas de fisioterapia sobre a drenagem de secreções pulmonares.

Temos sugerido o roteiro fisioterapêutico para as crianças e os adolescentes com FC, verificado na Tabela 11.

**Tabela 11 - Técnicas de fisioterapia aplicadas em diferentes idades na fibrose cística**

Idade	AFE	Tapotagem	DP dec. elevado	TEF	FLUTTER	CAR	DA
Lactentes	++++	+++	++++	-	-	-	-
>2 – 7 anos (pré-escolares)	++++	+++	++++	++++	++++	-	-
> 7 anos (escolares e adolescentes)	++++	+++	++++	++++	++++	++++	++++

AFE: Aceleração de fluxo expiratório  
TEF: Técnica de expiração forçada  
DA: Drenagem autogênica  
+++ Indicação freqüente  
- Sem indicação

DP dec: Drenagem postural decúbito elevado  
CAR: Ciclo ativo da respiração  
++++ Indicação precisa (sempre)  
++ Indicação ocasional

O sucesso e a adesão do paciente à fisioterapia depende da capacidade do fisioterapeuta de ajustar as técnicas à necessidade dos pacientes. Tem-se que ter em conta as condições clínicas, o crescimento e desenvolvimento, bem como as condições sociais da criança e do adolescente. Não se deve eleger uma técnica fisioterapêutica como sendo a melhor de todas, pois o sucesso do tratamento está na associação de técnicas e na monitorização freqüente da terapia.

**Uso de oxigênio:** sempre que existirem alterações respiratórias hipoxêmicas, caracterizadas pelos valores indicados na Tabela 12, deve-se indicar oxigenoterapia na FC.

**Tabela 12** - Indicações de oxigenoterapia na fibrose cística<sup>27</sup>

<b>Durante o dia:</b>	respiração em ar ambiente: PaO <sub>2</sub> < 55 mmHg ou PaO <sub>2</sub> < 59 mmHg mais um dos seguintes: – edema – hematócrito > 55 – onda p no ECG
<b>Durante a noite:</b>	SaO <sub>2</sub> < 90% mais 10% do tempo de sono
<b>Durante exercícios:</b>	SaO <sub>2</sub> < 88%

### Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico pode incluir a necessidade de lobectomias seletivas, retirada de bolhas, correção de pneumotórax e transplante pulmonar. Esses procedimentos devem ser realizados de acordo com a necessidade de cada paciente, tendo em vista a relação risco-benefício para preservar a qualidade de vida.

### Transplante pulmonar

O transplante pulmonar é a última opção terapêutica para os pacientes fibrocísticos. O principal obstáculo ao transplante pulmonar é a disponibilidade de órgãos doados e equipes especializadas. Resultados de um estudo longitudinal da função pulmonar e estado nutricional em 673 pacientes sugere que pacientes com FC, e que apresentam VEF<sub>1</sub> >30% do predito, têm uma probabilidade maior que 50% de morte em 2 anos<sup>64</sup>. Em um estudo recente, a sobrevida de pacientes transplantados foi de 85% no primeiro ano, e de 67% no segundo ano<sup>65</sup>.

### Tratamentos em pesquisa e ainda não rotineiros em fibrose cística

#### Imunoterapia passiva

Imunoterapia passiva com gamaglobulina G hiperimune, que promove opsonização contra antígenos de superfí-

cie da *P. aeruginosa*, pode auxiliar a fagocitose e reduzir a densidade de bactérias nas vias aéreas. Outro benefício seria a neutralização de exoprodutos das pseudomonas, a neutralização e a diminuição da deposição de complexos imunes, que resultam em dano tissular. Existem apenas dois estudos que relatam poucos efeitos colaterais, mas também poucos benefícios<sup>66</sup>.

### Terapia de reposição enzimática

Com a obstrução dos ductos pancreáticos, há o impedimento da chegada das enzimas pancreáticas até o duodeno. Tão logo fique caracterizada a IP, deve-se iniciar uma terapia de reposição enzimática, evitando assim a instalação ou agravamento da desnutrição. A quantidade inicial de enzima pode ser calculada em unidades de lípase, por grama de gordura ingerida, por refeição, por dia (dose inicial de 500-1.000 U de lipase/g de gordura/refeição/dia). Este método é prático para lactentes no primeiro ano de vida. A quantidade inicial de enzima também pode ser calculada em unidades de lípase por quilo de peso, por refeição, por dia (dose inicial de 500-1.500U de lipase/kg/refeição/dia). O resultado da reposição enzimática deve ser controlado com a melhora clínica (ganho de peso, mudança no aspecto das fezes), ou com exames laboratoriais, para o ajuste individualizado da terapia de reposição enzimática. As preparações comerciais contendo enzimas pancreáticas evoluíram desde o uso de preparações de liberação rápida, sem proteção, até preparações de microesferas, com proteção ácido-resistentes e concentrações variadas de enzimas por cápsulas. Algumas das apresentações comercializadas no nosso meio estão listadas na Tabela 13.

Recomenda-se, para os pacientes obterem um melhor aproveitamento da terapia de reposição enzimática, o seguinte: (1) dar as refeições em “blocos”, a cada 3 ou 4 horas; (2) evitar “beliscar” alimentos; (3) dar enzimas em todas as refeições, imediatamente antes de iniciá-las; (4) ajustar a dose em função da quantidade e qualidade dos alimentos ingeridos; (5) observar mudança no padrão das evacuações; (6) observar ganho de peso.

**Tabela 13** - Terapia de reposição enzimática

Algumas preparações enzimáticas disponíveis para TRE			
	Lípase	Protease	Amilase
Cotazim	8.000	30.000	30.000
Creon	10.000	33.200	37.500
Creon	25.000	74.700	62.500
Pancrease	4.000	25.000	20.000
Pancrease MT10	10.000	30.000	30.000
Ultrase	4.500	25.000	20.000
Ultrase MT12	12.000	39.000	39.000

Concentrações enzimáticas em U.S.P. unidades por caps./tabl.

Alguns fatores contribuem para uma resposta inadequada à terapia de reposição enzimática, como medicamentos vencidos, armazenamento inadequado, não uso de enzimas nos lanches, pH intestinal baixo e doenças intestinais concomitantes.

Para uma terapia de reposição enzimática evoluir bem, precisa ser periodicamente reavaliada<sup>67-69</sup>.

### ***Suporte nutricional***

A importância da nutrição no bem-estar e na sobrevida dos fibrocísticos está bem estabelecida, assim como a associação entre a desnutrição e deterioração da função pulmonar. Existem múltiplos fatores inter-relacionados que afetam a nutrição, tais como: genético, insuficiência pancreática, ressecção intestinal, perda de sais e ácidos biliares, refluxo gastroesofágico, inflamação e infecções, diabetes e condições emocionais. É importante monitorizar a nutrição de todos os pacientes, em cada visita clínica, e promover intervenção nutricional adequada. Os pacientes devem ser vistos em seguimento de rotina, a cada 3 a 4 meses.

A meta da intervenção nutricional é antecipar e tratar os déficits nutricionais e as complicações. O manejo nutricional do fibrocístico requer um trabalho colaborativo de equipe e pais para:

- fazer um recordatório alimentar no mínimo anual (mais freqüente na condição de perda de peso ou ganho inadequado);
- fazer uma terapia dietética individualizada, de acordo com a idade, estado clínico do paciente e outros fatores;
- integrar o manejo nutricional com outros aspectos do cuidado geral do paciente;
- dar informações ao paciente sobre suas necessidades nutricionais;
- dar assessoria econômica para eventual suporte nutricional.

A avaliação nutricional deve constar das medidas antropométricas (peso, altura, perímetro cefálico, pregas cutâneas e circunferência do braço), testes de laboratório, exame físico e avaliação da consistência das fezes, sinais e sintomas abdominais associados e terapia de reposição enzimática.

A intervenção nutricional deve iniciar-se no momento do diagnóstico e inclui a educação nutricional, a orientação dietética, a suplementação de vitaminas e terapia de reposição enzimática.

Orientar o paciente sobre o fato de que, para o fibrocístico, o alimento é tão importante quanto um remédio.

A orientação deve ser continuada, porque os ajustes na terapia enzimática são freqüentes, em razão das alterações da dieta, dos requerimentos nutricionais com o crescimento e idade, ou com o aparecimento de complicações, como diabetes.

Os pacientes devem ser encorajados a uma dieta normal, com ênfase na ingestão de gorduras. Também é importante a suplementação de sais, principalmente no verão, e das vitaminas A, D, E e K em apresentação hidrossolúvel. Se os problemas nutricionais se tornam mais graves (exacerbações infecciosas, períodos de crescimento rápido), os cuidados deveriam ser tomados na seguinte ordem: aumentar a oferta de calorias na dieta, suplementação oral, suplementação enteral, gastrostomia e nutrição parenteral<sup>27,70</sup>.

Segundo a CFF, “não há razão para aceitar a desnutrição e o atraso no crescimento em qualquer FC. A meta de cada centro deve ser propiciar uma nutrição e crescimento adequados para todos os pacientes”.

### ***Enfoque psicológico e social***

Pesquisas sobre aspectos psicossociais têm mostrado que os fibrocísticos e seus familiares, quando bem orientados, conseguem lidar de forma satisfatória com a FC. Entretanto, podem desenvolver mecanismos psicopatológicos de comportamento, como dependência, depressão, isolamento social, rejeição e não adesão ao tratamento. A atuação da equipe profissional, com atitudes positivas, ajuda no autocontrole e visão otimista em relação à doença<sup>71</sup>.

### ***Terapia gênica***

Consiste no conjunto de métodos e técnicas com objetivo de modificar a informação genética anômala. O método da transferência de DNA normal para o interior de células FC já foi testado com duas técnicas, uma utilizando vetores virais (adenovírus), outra utilizando partículas inertes de gordura (lipossomos). A correção foi transitória, e ocorreram efeitos indesejáveis. Apesar dos resultados iniciais não terem sido os desejados, a terapia gênica para a FC e outras doenças hereditárias ainda é uma grande esperança<sup>72</sup>.

### **Fibrose cística em países em desenvolvimento**

Uma reunião de peritos da Organização Mundial de Saúde e da *Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis) Association ICF(M)A* identificou os problemas mais comuns da FC em países em desenvolvimento, que são: subdiagnóstico da FC, expectativa de vida reduzida em comparação com os países desenvolvidos, pouca disponibilidade de drogas necessárias e falta de centros multidisciplinares e centros de pesquisa básica em FC<sup>73,74</sup>.

### **Prognóstico**

O prognóstico da FC relaciona-se com a herança genética, presença de IP, sexo, idade de início e a gravidade das manifestações clínicas respiratórias. A presença da mutação  $\Delta F508$ , na forma homozigótica, relaciona-se com IP,

doença pulmonar mais grave e colonização precoce com *Pseudomonas aeruginosa*<sup>75</sup>.

Um fator que tem contribuído para um melhor prognóstico é o atendimento dos pacientes em centros especializados<sup>76</sup>.

Com um conhecimento maior sobre a doença e o avanço nos recursos terapêuticos, o prognóstico tem melhorado de forma continuada, apesar de 15 a 20% dos pacientes fibrocísticos falecerem antes dos 10 anos, nos Estados Unidos e no Canadá<sup>77</sup>.

Na década de 80, havia uma grande diferença entre a sobrevida média de FC nos Estados Unidos e no Canadá, que era de 27 e 30 anos, respectivamente, e a sobrevida média na América Latina, de 6 anos<sup>78</sup>. Em Minas Gerais, no início da década de 90, a sobrevida média dos fibrocísticos, segundo Camargo e cols., era de 12,6 anos, sugerindo que temos que melhorar as condições diagnósticas e terapêuticas em nosso meio<sup>79</sup>.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem à equipe de atendimento multiprofissional aos pacientes com FC, do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

#### Referências bibliográficas

- Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(2):194-222.
- Doull IJ. Recent advances in Cystic Fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;85(1):62-6.
- Super M. Milestones in Cystic Fibrosis. *Br Med Bull* 1992;48(4):713-37.
- Temkate LP. Cystic fibrosis in the Netherlands. *Int. J. Epidemiol* 1977;6:23-34.
- Brunechy, Z. The incidence and genetics of cystic fibrosis. *J Med Genet* 1972;9:33-37.
- Dodge JA, Morison S, Lewis PA. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968-1988: incidence, population and survival. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1993;7:157-66.
- Nevanlinna HR. The Finnish population structure, a genetic and genealogical study. *Hereditas* 1972;71:195-236.
- Nielsen EL. Cystic Fibrosis: incidence in Denmark. *Acta Paediatr Scand* 1972;61:377-9.
- Raskin S, Phillips JA 3rd, Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am J Med Gen* 1993;46:665-9.
- Tsui LC, Rommens J, Kerem B, Rozmahel R, Zielenski J, Kennedy D, et al. Molecular genetics of cystic fibrosis. *Adv Exp Med Biol* 1991;290:9-17.
- Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992;256:774-9.
- Santis G. Basic Molecular Genetics. In: Hodson M, Gueddes D. Cystic Fibrosis. London: Chapman & Hall Medical; 1995.p.15-39.
- Morral N, Bertranpetit J, Estivill X, Nunes V, Casals T, Giménez J, et al. The origin of the major cystic fibrosis mutation (DF508) in European populations. *Nat Genet* 1994;7:169-75.
- Martins CSB, Ribeiro AF, Costa, F.F. Frequency of the cystic fibrosis DF508 mutation in a population from São Paulo State, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1993;26:1037-40.
- Knowles MR, Stutts MJ, Yankaskas JR, Gatzky JT, Boucher RC Jr. Abnormal respiratory epithelial ion transport in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 1986;7:285-97.
- Esterley JR, Oppenheimer EH. Cystic fibrosis of the pancreas: structural changes in peripheral airways. *Thorax* 1968;23:270-5
- Oppenheimer ER, Esterly JR. Pathology of cystic fibrosis: review of the literature and comparison with 146 autopsied cases. *Perspect Pediatr Pathol* 1975;2:241-78.
- Bedrossian CW, Greenberg SD, Singer DB, Hansen JJ, Rosenberg HS. The lung in cystic fibrosis: a quantitative study including prevalence of pathological finding among different age groups. *Hum Pathol* 1976;7(2):195-204.
- Tomashefski JF Jr, Bruce M, Goldberg HI, Dearborn DG. Regional distribution of macroscopic lung disease in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133(4):535-40.
- Mack JF, Moss AJ, Harper WH. The bronchial arteries in cystic fibrosis. *Br J Radiol* 1965;38:422-9.
- Rose V. Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002;19(2) 333-40.
- Muhlebach MS, Stewart PW, Leigh MW, Noah TL. Quantification of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:186-91.
- Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. *Gastroenterology* 1981;81:1143-61.
- Evans AK, Fitzgerald DA, McKay KO. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001;18(5):784-9.
- Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 1994;124:393-9.
- Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Eng J Med* 1993;328:1828-35.
- Cystic Fibrosis Foundation. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis Committee 1997;1-54.
- Cystic Fibrosis Foundation. Consensus Conferences. The diagnosis of Cystic fibrosis: Consensus statement 1996;7(1).
- Storni V, Claustres M, Chinet T, Ravilly S. Diagnostic de la Mucoviscidose. *Arch Pédiat* 2001;8 Suppl 5:818-32.
- Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959;23:545-9.
- Denning CR, Huang NN, Cuasay LR, Shwachman H, Tocci P, Warwick WJ, et al. Cooperative study comparing three methods of performing sweat tests to diagnose cystic fibrosis. *Pediatrics* 1980;66:752-7.
- Mastella G, Di Cesare G, Borruso A, Menin L, Zanolla L. Reliability of sweat-testing by the Macroduct collection method combined with conductivity analysis in comparison with the classic Gibson and Cooke technique. *Acta Paediatr* 2000;89(8):933-7.
- Tsui LC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(3 Pt 2):47-53.
- Leus J, Van Bieruliet S, Robberecht E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in Cystic fibrosis: a review. *Eur J Pediatr* 2000;159:563-8.

35. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for Cystic Fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979;1(8114):472-4.
36. King DN, Heeley AF, Walsh MP, Kusenko JA. Sensitive trypsin assay for dried-blood specimens as a screening procedure for early detection of cystic fibrosis. *Lancet* 1979;2(8154):1217-9.
37. Merelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Newborn screening for cystic fibrosis *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001402.
38. Wilcken B, Brow ARD, Urwin R Brown DA. Cystic Fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay: results in 75.000 newborn infants. *J Pediatr* 1983;102:383-7.
39. Verlinsky Y, Kuliev A. Preimplantation genetic diagnosis. *Reprod Med Rev* 1999;7:1-14.
40. Massie RJ, Olsen M, Glazner J, Robertson CF, Francis I. Newborn screening for cystic fibrosis in Victoria: 10 years experience (1989-1998). *Med J Aust* 2000;172(12):584-7.
41. McCaffery K, Olver RE, Franklin M, Mukhopadhyay S. Systematic review of antistaphylococcal antibiotic therapy in cystic fibrosis. *Thorax* 1999;54:380-3.
42. Doring G, Conway SP, Heijennan HGM, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;16(4):749-67.
43. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Changing epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in Danish cystic fibrosis patients (1974-1995). *Pediatr Pulmonol* 1999;28:159-66.
44. Elborn JS, Prescott RJ, Stack BH, Goodchild MC, Bates J, Pantin C, et al. Elective *versus* symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. *Thorax* 2000;55:355-8.
45. Mukhopadhyay S, Singh M, Carter JI, Ogston S, Franklin M, Olver RE. Nebulized anti-pseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks. *Thorax* 1996;51:364-8.
46. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999;340:23-30.
47. Jones AM, Dodd ME, Webb AK. *Burkholderia cepacia*: current clinical issues, environmental controversies and ethical dilemmas. *Eur Respir J* 2001;17(2):295-301.
48. Cohn RC, Rudziensky L. Further observations on amiloride-tobramycin synergy in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1991; Suppl 6:279.
49. Bush A, Gedds D. Cystic fibrosis in adolescence. *European Respiratory Monograph* 2002;7(19):225-53.
50. Dezateux C, Crighton A. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001505.
51. Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Inhaled Corticosteroids for Cystic Fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD 001915.
52. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002;57(3):212-6
53. Jaffe A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Sate of the art. Pediatr Pulmonol* 2001;31:464-73.
54. Wall MA, LaGesse PC, Istvan JA. The worth of routine spirometry in a Cystic Fibrosis Clinic. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:231-7.
55. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:637-42.
56. Shah PI, Bush A, Canny GJ, Colin AA, Fuchs HJ, Geddes DM, et al. Recombinant human DNase 1 in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months of open label treatment. *Eur Respir J* 1995;8:954-58.
57. McCoy C, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12 week administration of dornasealfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Chest* 1996;110:889-95.
58. Eng PA, Morton J, Douglass JA, Riedler J, Wilson J, Robertson C. Short term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:77-83.
59. Borsje P, Jongste JC, Mouton JW, Tiddens HAWM. Aerosol therapy in cystic fibrosis: A survey of 54 CF centers. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:368-76.
60. King M, Dasgupta B, Tomkiewicz RP, Brown NE. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):173-7.
61. Wark PA, McDonald V. Nebulized hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001506.
62. Wills P, Greenstone M. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD002996.
63. Van Der Schans C; Prasad A, Main E. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001401.
64. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187-91.
65. Bridges ND, Mallory GB Jr, Huddleston CB, Canter CE, Sweet SC, Spray TL. Pediatric lung transplantation at St. Louis Children's Hospital, 1990-1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1027-35.
66. Moss RB. Passive immunotherapy for treatment of endobronchitis in Cystic Fibrosis. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993;20 Suppl 1:42-6.
67. Kraisinger M, Hochhaus G, Stecenko A, Bowser E, Hendeles L. Clinical pharmacology of pancreatic enzymes in patients with Cystic Fibrosis and in vitro performance of microencapsulated formulations. *J Clin Pharmacol* 1994;34:158-66.
68. Lebenthal E, David D K, Holclaw DJ. Enzyme therapy for pancreatic insufficiency. Present status and future needs. *Pancreas* 1994;9(1):1-12.
69. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Appendix IX, Vol VI, Section I March 1995.
70. Ransey BW, Farrell PM, Penchard P. Nutritional assessment and management in Cystic Fibrosis: a Consensus Conference Statement. *Chest* 1998;55:108-16.
71. Geiss SK, Hobbs SA, Hammers LY, Maercklein G et al. Psychosocial factors related to perceived compliance with cystic fibrosis treatment. *J Clin Psychol* 1992; 48:99-103
72. Alton EW, Guedds DM. Gene therapy for Cystic Fibrosis: A clinical prospective. *Gene Ther* 1995;2:88-95.
73. World Health Organization. Implementation of cystic fibrosis services in developing countries: memorandum from a joint WHO/ICF(M)A meeting. (World Health Organization/ International Cystic Fibrosis Association) *Bulletin of the World Health Organization*. 1997;75(1):1-10.
74. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am* 2000;84(3):597-607.
75. Collins CE, Macdonald-Wicks L, Rowe S, O'loughlin EV, Henry RL. Normal growth in cystic fibrosis associated with a specialized center. *Arch. Dis. Child* 1999;81(3):241-6.

76. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1996;143:1007-17.
77. Macri CN, de Gentile AS, Manterola A, Tomezzoli S, Reis FC, Largo Garcia I, et al. Epidemiology of Cystic Fibrosis in Latin America. Preliminary communication. *Pediatr Pulmonol* 1991;10:249-53.
78. Camargos PAM, Guimarães MDC, Reis FC. Prognostic aspects of Cystic Fibrosis in Brazil. *Ann Trop Pediatr* 2000;20(4):287-91.

Endereço para correspondência:

Dr. Jose Dirceu Ribeiro

Dep. Pediatria – Centro de Investigação em Pediatria - CIPED

Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp

Caixa Postal 6111 – CEP 13081-970 – Campinas, SP

Fone: (19) 3788.8959 – Fax: (19) 3289.8638

E-mail: [dirceu@head.fcm.unicamp.br](mailto:dirceu@head.fcm.unicamp.br)