



## Fatores de risco da hepatopatia da fibrose cística

### *Risk factors for cystic fibrosis related liver disease*

Eleonora D. T. Fagundes<sup>1</sup>, Mariza L. V. Roquete<sup>2</sup>, Francisco J. Penna<sup>3</sup>,  
Francisco J. C. Reis<sup>4</sup>, Eugênio M. A. Goulart<sup>5</sup>, Cristiano G. Duque<sup>6</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Identificar os fatores de risco associados à hepatopatia da fibrose cística.

**Métodos:** Dos 106 pacientes acompanhados regularmente no ano de 1999, 10 preencheram os critérios clínicos, bioquímicos e/ou ultrasonográficos para hepatopatia (9,4%). Foram obtidos dos pacientes, no protocolo do serviço à admissão, fatores relacionados aos dados demográficos, genótipo, idade e manifestações ao diagnóstico da fibrose cística, estado nutricional e dados laboratoriais. As variáveis associadas à hepatopatia foram inicialmente identificadas pelo método de Kaplan-Meier. Os fatores significativos na análise univariada foram incluídos na análise multivariada, utilizando o modelo de regressão de Cox.

**Resultados:** Os fatores associados à hepatopatia na análise univariada foram: sexo masculino, idade ao diagnóstico da fibrose cística, insuficiência pancreática, escore z de peso à admissão, escore de Shwachman e bioquímica à admissão. Após o ajustamento pelo modelo de Cox, duas variáveis demonstraram estar independentemente associadas ao desenvolvimento de hepatopatia: escore de Shwachman ( $p = 0,0057$ ) e idade ao diagnóstico da fibrose cística ( $p = 0,014$ ).

**Conclusões:** O risco de hepatopatia é maior entre os pacientes que apresentam diagnóstico mais precoce e entre aqueles com pior estado clínico avaliado pelo escore de Shwachman, evidenciando que a hepatopatia parece fazer parte de uma forma mais grave da doença. Esses pacientes merecem mais atenção quanto ao *screening* para hepatopatia e instituição mais precoce do ácido ursodesoxicólico na ocorrência de alterações.

*J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(6):478-84: Fibrose cística, hepatopatia, análise multivariada.

#### Abstract

**Objective:** To identify the risk factors for cystic fibrosis related liver disease.

**Methods:** Ten patients out of a total of 106 patients regularly followed-up during 1999 met the clinical, biochemical and/or ultrasound criteria for liver disease (9.4%). Using information from the admissions records at the service, we collected data on demography, genotype, age and manifestations at diagnosis of cystic fibrosis, nutritional status and laboratory findings. Variables associated with liver disease were initially identified by the Kaplan-Meier method. Those factors that were significant in the univariate analysis were included in the multivariate analysis by means of a Cox regression model.

**Results:** Under univariate analysis the following factors were associated with liver disease: male sex, age at diagnosis of cystic fibrosis, pancreatic insufficiency, z score for weight at admission, Shwachman score and biochemistry at admission. After adjustment by Cox model, two variables were independently associated with liver disease: Shwachman score ( $p = 0.0057$ ) and age at diagnosis of cystic fibrosis ( $p = 0.014$ ).

**Conclusions:** The risk of developing liver disease is higher among patients diagnosed at an early age and those with worse clinical status as assessed by the Shwachman score, indicating that liver involvement might be part of a more severe form of the condition. These patients merit greater attention in terms of screening for liver disease and should be given treatment with ursodeoxycholic acid earlier in the event of abnormal findings.

*J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(6):478-84: Cystic fibrosis, liver disease, multivariate analysis.

1. Mestre. Pediatra, especialista em Gastroenterologia Pediátrica, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.
2. Mestre. Professora assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.
3. Professor titular, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.
4. Professor assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.
5. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.
6. Médico, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Artigo submetido em 17.01.05, aceito em 15.06.05.

**Como citar este artigo:** Fagundes ED, Roquete ML, Penna FJ, Reis FJ, Goulart EM, Duque CG. Fatores de risco da hepatopatia da fibrose cística. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:478-84.

#### Introdução

A fibrose cística (FC) é a causa mais freqüente de doença pulmonar crônica progressiva e insuficiência pancreática na infância. Com a melhora progressiva na sobrevivência dos pacientes, houve aumento da prevalência da doença hepática entre os fibrocísticos.

A doença hepática, considerada uma complicação importante da FC, pode limitar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes afetados<sup>1</sup>. As complicações da doença hepática, em geral, contribuem para o aumento da morbidade dos pacientes, embora a principal causa de morte continue sendo a insuficiência respiratória. Com o surgimento de drogas, como o ácido ursodesoxicólico (UDCA),

que parece retardar a evolução da doença hepática, tornou-se relevante a necessidade de melhor conhecimento da doença, visando ao diagnóstico precoce e à melhora do prognóstico desses pacientes<sup>2,3</sup>.

Uma vez que todos os fibrocísticos têm CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*) alterada na sua árvore biliar, é intrigante que a doença hepática não ocorra em todos os pacientes<sup>4</sup>.

A relação do genótipo e do fenótipo da CFTR com a insuficiência pancreática já está bem estabelecida. No entanto, ainda não se demonstrou nenhuma mutação do gene que seja específica para a doença hepática<sup>5,6</sup>. Há indícios de que outros fatores genéticos e ambientais possam influenciar a gravidade da doença de pacientes com o mesmo genótipo da FC, como sexo, cor, história de íleo meconial, estado nutricional, quadro pulmonar e pancreático<sup>7,8</sup>. O espectro da doença é provavelmente o resultado de diferenças na contribuição de diversos fatores, da gravidade relativa de cada um deles, da época de exposição e do impacto de outros fatores ainda desconhecidos<sup>4</sup>.

O objetivo deste trabalho é determinar os possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento da hepatopatia associada à FC.

## Materiais e métodos

O trabalho consiste em um estudo longitudinal, empregando o protocolo existente no ambulatório de fibrose cística do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Os 106 pacientes com diagnóstico confirmado de FC, através de dosagem de cloro no suor igual ou maior a 60 mEq/l, em pelo menos duas ocasiões diferentes, até dezembro de 1998, foram incluídos no estudo. A frequência das consultas no serviço varia de, no mínimo, quatro por ano até consultas mensais, no caso de pacientes com quadros clínicos mais graves. A média de acompanhamento foi de 5,9±3,8 anos, com mediana de 5,4 anos.

As características clínicas desses pacientes podem ser vistas na Tabela 1.

**Tabela 1** - Características clínicas e demográficas dos pacientes acompanhados no ambulatório de fibrose cística do Hospital das Clínicas da UFMG

Número de casos	106
Idade (anos)	Média 10,2±6,3 Mediana de 9,6 (variando de 7 meses a 24 anos)
Sexo	
Masculino/feminino n (%)	54/52 (51/49)
Cor	
brancos/não-brancos n (%)	48/58 (45/55)
Insuficiência pancreática n (%)	65 (61,3)
Íleo meconial n (%)	14 (13,2)
Peso escore z < -2*	17%
Estatutura escore z < -2*	20%
Escore de Shwachman	
Média/mediana	83±3/86
< 70%	20%

\* Na primeira consulta, para os pacientes menores de 18 anos.

O diagnóstico de hepatopatia associada à FC foi definido através de critérios clínicos, bioquímicos e/ou ultra-sonográficos. O exame clínico foi considerado alterado quando detectada a presença de baço palpável e/ou hepatomegalia, definida como a presença de fígado palpável a mais de 2,5 cm da reborda costal direita, de consistência firme. A bioquímica alterada foi definida pelo aumento persistente e significativo, de pelo menos 1,5 vezes o limite superior do intervalo de referência, de pelo menos duas das enzimas (AST – aspartato aminotransferase, ALT – alanina aminotransferase, FA – fosfatase alcalina, GGT – gama-glutamyl-transpeptidase), por um período superior a 6 meses. Anormalidades ultra-sonográficas foram definidas pela presença de tamanho anormal do fígado, alteração de parênquima e borda hepática, presença de esplenomegalia e sinais de hipertensão porta (5). Nos pacientes com alterações clínicas, laboratoriais e/ou ultra-sonográficas sugestivas de acometimento hepático, outras causas de hepatopatia foram excluídas, como a doença de Wilson, as hepatites B e C, a deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina e a hepatite auto-imune.

Como possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento da hepatopatia na FC, foram pesquisadas as seguintes variáveis: sexo, cor, triagem para as mutações genéticas mais frequentes ( $\Delta$ F508, G542X, G551D, R553X e N1303K), história de íleo meconial, idade ao diagnóstico de FC, nível de cloreto no suor, estado nutricional (peso de nascimento, escore z de peso e estatura à admissão no serviço, baseado nas curvas do *National Center for Health Statistics* – NCHS), teor de gordura fecal, insuficiência pancreática, escore de Shwachman e exames bioquímicos à admissão no serviço. O escore de Shwachman-Kulczycki foi idealizado como um auxiliar na determinação da gravidade da doença e da resposta do paciente à terapêutica. O escore é obtido através da avaliação de quatro categorias: 1) atividade geral; 2) achados ao exame físico; 3) achados ao exame radiológico do tórax e 4) estado nutricional. A cada categoria é dada pontuação máxima de 25, perfazendo um total de 100 pontos. O estado do paciente é considerado: excelente, quando seu escore está acima de 85 pontos; bom, entre 71 e 85; médio, entre 56 e 70; moderado, entre 41 e 55; grave, quando igual ou menor a 40 pontos<sup>9</sup>.

Inicialmente, foi realizada a análise univariada, utilizando-se o estimador do produto-limite de Kaplan-Meier para a função de sobrevivência<sup>10</sup>. O programa KMSURV<sup>11</sup> foi empregado para realizar os cálculos das curvas de sobrevivência relativas a cada variável preditiva (modelo univariado). A diferença entre os grupos com e sem hepatopatia foi avaliada pelo teste de *log rank*. A variável resposta estudada foi a ocorrência de hepatopatia. A data de nascimento foi considerada a tempo 0. A variável tempo até a ocorrência dos primeiros sinais de hepatopatia foi definida como contínua, e o tempo foi considerado em anos. Todas as variáveis contínuas foram categorizadas para a realização da análise univariada, através de pontos de corte tradicionalmente utilizados na prática clínica (peso de nascimento de 2.500 g, escore z para peso e estatura de -2, teor de gordura fecal de 3 g/24h). Para variáveis como idade ao diagnóstico da FC, nível de cloreto no suor e escore de Shwachman, que não apresentam um ponto de corte clá-

sico, este foi definido com base no valor que obtivesse a maior estatística no teste de *log rank*, ou seja, que melhor diferencia os pacientes com e sem hepatopatia.

Na análise multivariada, o modelo de regressão de Cox<sup>12</sup> foi empregado para identificar as variáveis que estavam independentemente associadas ao evento adverso e estimar as razões de risco da ocorrência de hepatopatia. As variáveis que apresentaram  $p < 0,25$  na análise univariada foram inseridas na análise multivariada. Após a obtenção das variáveis preditivas do modelo final, foi ainda testada a ocorrência de interação. Nenhuma das variáveis incluídas na análise multivariada violou o pressuposto da proporcionalidade de Cox.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica da UFMG. Foi obtido dos pais, responsáveis e/ou do próprio paciente o consentimento para participação no estudo.

## Resultados

Entre os 106 pacientes estudados, 10 fibrocísticos (9,4%) apresentavam alterações clínicas, bioquímicas e/ou ultra-sonográficas compatíveis com hepatopatia associada à FC, cujas características clínicas podem ser vistas na Tabela 2.

**Tabela 2** - Características dos pacientes com hepatopatia associada à FC

Número de hepatopatas (%)	10 (9,4)
Idade (anos)	7,7±6,4/mediana 5,7
Sexo masculino/feminino	9/1
Cor brancos/não-brancos	6/4
Íleo meconial	0
Colestase neonatal	1
Insuficiência pancreática	9
Peso escore $z < -2^*$	4
Estatuta escore $z < -2^*$	3
Escore de Shwachman $< 70$	3
Alterações ultra-sonográficas	10

\* Na primeira consulta.

## Análise univariada

Na Tabela 3, pode-se observar os resultados da análise univariada com as probabilidades de sobrevida livre de hepatopatia das diversas variáveis pesquisadas e seus respectivos valores de significância.

A probabilidade de sobrevida livre de hepatopatia para os pacientes com idade ao diagnóstico menor ou igual a 9 meses (Figura 1) foi de 76% ±12, em contraste com aqueles com diagnóstico acima dessa idade, para os quais a probabilidade estimada foi de 90% ±4 ( $p = 0,021$ ).

O escore de Shwachman abaixo de 70 foi um fator preditivo de hepatopatia na análise univariada (Figura 2). A

probabilidade de sobrevida livre de hepatopatia para os pacientes com escore menor ou igual a 70 foi de 55% ±14 e, para os pacientes com escore maior que 70, foi de 96% ±3 ( $p = 0,0008$ ).

Os outros fatores associados à hepatopatia na análise univariada foram: sexo masculino, insuficiência pancreática, escore  $z$  de peso menor que -2 e a bioquímica à admissão (AST, ALT, GGT e FA).

## Análise multivariada

As variáveis que apresentaram  $p < 0,25$  na análise univariada foram inseridas na análise multivariada. As variáveis da bioquímica à admissão (AST, ALT, GGT e FA) não foram incluídas no modelo devido ao grande número de perdas (em média 40%), de forma que os dados disponíveis podem não ser representativos da coorte como um todo.

Foi realizado um primeiro modelo, no qual as variáveis foram incluídas na forma dicotômica. Após ajustamento, somente a variável escore de Shwachman permaneceu significativa como preditor de hepatopatia. O risco relativo de desenvolver hepatopatia entre os pacientes com escore de Shwachman menor ou igual a 70 à admissão foi de 7,5 vezes em relação aos pacientes com escore maior que 70, independentemente de outras variáveis ( $p = 0,0046$ ; IC = 1,86-29,92).

Um segundo modelo foi realizado com as variáveis na forma contínua (Tabela 4). Duas variáveis demonstraram estar independentemente associadas ao desenvolvimento de hepatopatia, após teste de interação: escore de Shwachman ( $p = 0,0057$ ) e idade ao diagnóstico da FC ( $p = 0,014$ ). Tendo coeficiente negativo, essas variáveis se correlacionam de forma inversamente proporcional ao risco de hepatopatia. Nesse contexto, o risco de hepatopatia aumenta quanto mais precoce e pior for o estado clínico ao diagnóstico, avaliado pelo escore de Shwachman.

## Discussão

Qualquer pesquisa clínica ou epidemiológica está sujeita a vícios em diversas etapas, desde a coleta até a análise final dos dados. Nos estudos sobre a hepatopatia na FC, o principal vício talvez seja o de aferição, uma vez que não há marcadores sensíveis do envolvimento hepático nem uniformização dos critérios diagnósticos. Neste estudo, foram adotados critérios clínicos, bioquímicos e ultra-sonográficos na definição da hepatopatia. Wilschanski *et al.*<sup>7</sup> não incluíram hepatomegalia nos critérios diagnósticos devido à possibilidade do viés do observador. No entanto, a incorporação de parâmetros clínicos no seguimento dos pacientes deve ser valorizada. Neste estudo, os pacientes foram acompanhados por um único pesquisador por um período de 2 anos. Apesar de suas limitações, esses critérios permanecem, ainda, como padrão-ouro no diagnóstico da hepatopatia associada à FC<sup>4,13-17</sup>. A histopatologia também não foi incorporada, em função da possibilidade de erro de amostragem devido ao caráter focal das lesões, não sendo justificável submeter pacientes assintomáticos aos riscos inerentes à biópsia hepática<sup>13,18</sup>.

**Tabela 3** - Análise pelo método de Kaplan-Meier dos fatores de risco da hepatopatia da fibrose cística

Variável	Probabilidade de sobrevivência livre de hepatopatia	p
Sexo	Masculino 79% ±7 Feminino 95% ±5	0,013
Cor	Branco 81% ±8 Não-brancos 91% ±5	0,23
Mutação	Pelo menos um alelo ΔF508 73% ±14 Outras 88% ±7	0,27
Íleo meconial	Sim 100% Não 86% ±4	0,59
Idade ao diagnóstico	≤ 9 meses 76% ±12 > 9 meses 90% ±4	0,021
Cloreto no suor	> 100 mEq/l 80% ±7 ≤ 100 mEq/l 95% ±3	0,12
Peso de nascimento*	< 2.500 g 83% ±15 ≥ 2.500 g 85% ±5	0,77
Peso à admissão* (escore z)	≤ -2 72% ±12 > -2 92% ±4	0,07
	≤ -1,88 <sup>†</sup> 74% ±10 > -1,88 <sup>†</sup> 93% ±4	0,0426
Estatura à admissão* (escore z)	≤ -2 81% ±8 > -2 89% ±5	0,32
Teor de gordura fecal*	> 3 g/24h 81% ±9 ≤ 3 g/24h 86% ±6	0,99
Insuficiência pancreática	Sim 76% ±3 Não 97% ±3	0,018
Escore clínico de Shwachman	≤ 70 55% ±14 > 70 96% ±3	0,0008
Bioquímica à admissão <sup>‡</sup>		
AST	Alterada 51% ±17 Normal 93% ±4	0,0094
ALT	Alterada 44% ±18 Normal 92% ±4	0,0024
Fosfatase alcalina	Alterada 37% ±19 Normal 91% ±5	0,0108
GGT	Alterada 56% ±25 Normal 97% ±3	0,01743

AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase; GGT = gama-glutamiltanspeptidase.

\* Foram testados outros pontos de corte, os quais também não foram significativos.

<sup>†</sup> Correspondente ao percentil 3.

<sup>‡</sup> Dados não disponíveis em todos os pacientes.

Independente do critério diagnóstico utilizado, o seguimento longitudinal é importante para a definição dos casos de hepatopatia, que não devem ser rotulados como tal em uma única avaliação, em razão do caráter intermitente tanto da bioquímica quanto das alterações ultrasonográficas e do exame físico<sup>13,15,16</sup>. Neste estudo, os pacientes foram acompanhados prospectivamente. Apresentaram flutuações dos exames bioquímicos e alterações discretas no exame físico, sem, no entanto, deixar de preencher os critérios diagnósticos para hepatopatia associada à FC.

Além da limitação do viés de aferição, os estudos sobre os fatores de risco para o desenvolvimento da hepatopatia

da FC não têm empregado técnicas, no planejamento ou na fase de análise, para controlar os possíveis fatores de confusão<sup>5,7,19</sup>. Com esse objetivo, foi empregada, neste estudo, a técnica de ajustamento multivariável.

A doença hepática, além de contribuir para aumento da morbidade, tem um impacto desfavorável no prognóstico da FC<sup>20</sup>. Alguns estudos têm mostrado que o uso precoce do UDCA pode retardar a evolução da hepatopatia<sup>2,3,21,22</sup>. Daí a necessidade do conhecimento sobre o curso clínico da hepatopatia e seus fatores de risco. Neste estudo, as variáveis idade ao diagnóstico de FC e escore de Shwachman foram preditivas para o desenvolvimento de hepatopatia.

**Tabela 4** - Análise multivariada para o risco de hepatopatia: variáveis contínuas

Variável	p	Coefficiente	RR	IC 95%
Shwachman	0,0057	-0,055	0,947	(0,91-0,98)
Idade ao diagnóstico	0,0140	-0,021	0,979	(0,96-0,99)

RR = risco relativo, IC = intervalo de confiança.

Diversos sistemas de escore clínico para pacientes com FC foram desenvolvidos nos últimos anos. Contudo, é utilizado com maior frequência o escore introduzido por Shwachman & Kulczycki<sup>9</sup>. Esse sistema tem demonstrado ser de fácil execução e pode ser aplicado a pacientes de todas as idades, sendo considerado um bom índice de prognóstico<sup>23,24</sup>. No entanto, sua utilização como fator preditivo para hepatopatia ainda não havia sido descrita.

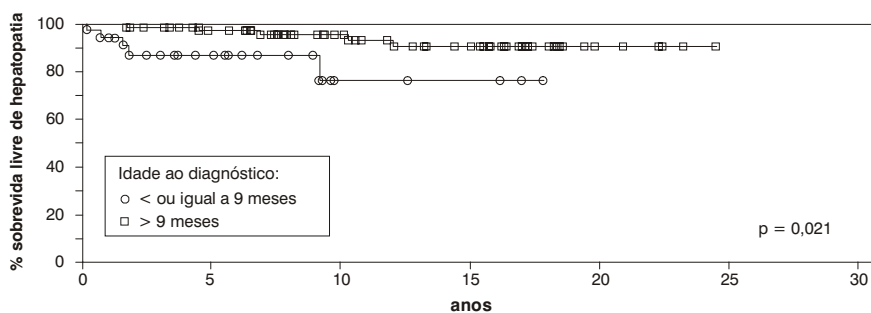
Na análise multivariada, quando incluída na forma dicotômica, o risco relativo de desenvolver hepatopatia entre os pacientes com escore de Shwachman menor ou igual a 70 à admissão foi de 7,5 vezes em relação aos pacientes com escore maior que 70, independentemente de outras variáveis. Esse escore avalia, essencialmente, o quadro pulmonar e nutricional dos pacientes. A associação de hepatopatia e mutações consideradas graves foi descrita<sup>7</sup>, sugerindo

que a doença hepática faz parte de um fenótipo mais grave da doença. Sendo assim, é de se esperar que os pacientes que apresentem escore mais baixo à admissão, conseqüente à manifestação mais grave da doença, tenham maior probabilidade de desenvolver hepatopatia.

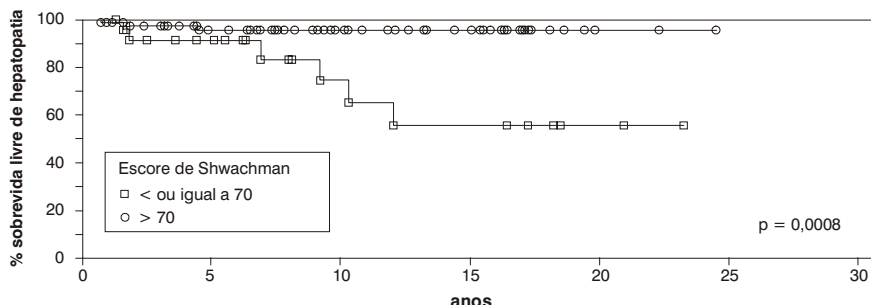
Vários estudos têm tentado correlacionar a idade ao diagnóstico da FC com o prognóstico. Os pacientes com diagnóstico tardio têm melhor prognóstico do que aqueles identificados precocemente<sup>25-27</sup>. Por outro lado, o diagnóstico precoce, implicado em pior prognóstico, é determinado por vários fatores, entre os quais, a gravidade dos sintomas. Assim, é possível admitir que a idade ao diagnóstico não leva à maior gravidade, mas as formas mais graves é que se expressam mais precocemente e estão associadas à menor sobrevida<sup>24</sup>.

Neste estudo, essa variável permaneceu significativa quando incluída na forma contínua ( $p = 0,014$ ), de forma que, quanto menor a idade ao diagnóstico, maior o risco de hepatopatia. Uma vez que o diagnóstico precoce está intimamente relacionado às formas mais graves da FC, é possível que a hepatopatia faça parte de um quadro de pior prognóstico da doença, conforme verificaram Williams *et al.*<sup>20</sup>.

Alguns fatores habitualmente considerados associados à doença hepática, tais como sexo, insuficiência pancreática e íleo meconial, não foram, após a análise multivariada, estatisticamente significativos neste estudo.



**Figura 1** - Curva de sobrevivência livre de hepatopatia estratificada pela idade ao diagnóstico: ponto de corte em 9 meses



**Figura 2** - Curva de sobrevivência livre de hepatopatia estratificada pelo escore clínico de Shwachman: ponto de corte em 70 pontos

Existem diferenças entre os diversos relatos na literatura quanto ao risco de hepatopatia relacionado ao sexo masculino. Na casuística de Scott-Jupp *et al.*<sup>19</sup> e de Colombo *et al.*<sup>1</sup>, foi encontrado risco de hepatopatia maior nos pacientes do sexo masculino, o que não se repetiu nas séries de Lindblad *et al.*<sup>3</sup>, Ling *et al.*<sup>15</sup> e Wilschanski *et al.*<sup>7</sup>. No entanto, não foi realizado ajustamento multivariável nesses estudos.

Neste trabalho, o sexo masculino apresentou risco maior de hepatopatia do que o sexo feminino na análise univariada. No entanto, no modelo multivariado final, essa variável perdeu sua significância na presença de outros fatores. Assim, é provável que outras características dos pacientes do sexo masculino, como idade ao diagnóstico da FC e as condições clínicas avaliadas pelo escore de Shwachman, tenham maior influência no desenvolvimento da hepatopatia do que o próprio sexo. Desse modo, pode ser percebida a complexidade dos diversos fatores no desenvolvimento da hepatopatia na FC.

A importância do estado nutricional na sobrevida a longo prazo dos pacientes com FC é bem documentada<sup>24,28</sup>. No entanto, diversos estudos não têm mostrado diferença no estado nutricional entre hepatopatas e não-hepatopatas<sup>7,15</sup>.

Neste estudo, os indicadores nutricionais, peso de nascimento e estatura à admissão não foram estatisticamente significativos como fatores de predição de hepatopatia na análise univariada. Apenas o escore z de peso à admissão, dicotomizado no ponto de corte -1,88, foi significativo na análise univariada. No entanto, na análise multivariada, essa variável não permaneceu estatisticamente significativa, uma vez que o escore de Shwachman também avalia o estado nutricional. Assim, quando duas variáveis estão fortemente associadas, ou seja, contribuindo com as mesmas informações, uma ou ambas podem perder a significância no modelo em estudo<sup>29</sup>.

A doença hepatobiliar tem sido relatada com maior frequência em pacientes com insuficiência pancreática<sup>5,6,19</sup>. Na série de Wilschanski *et al.*<sup>7</sup>, o risco de hepatopatia entre os pacientes com insuficiência pancreática foi de 1,19 (IC 95% 1,04-3,14). Por outro lado, Ling *et al.*<sup>15</sup> não encontraram a mesma associação, o que pode ser explicado pela presença de outros fatores genéticos e ambientais modificando o efeito final.

Nesta casuística, a insuficiência pancreática foi um fator preditivo de hepatopatia na análise univariada. No entanto, como os pacientes com escore de Shwachman menor ou igual a 70, assim como aqueles diagnosticados antes dos 9 meses de vida, apresentavam insuficiência pancreática com maior frequência, na análise multivariada, esse fator perdeu sua significância.

Apesar dos avanços nos conhecimentos da genética na FC, ainda não é possível prever o espectro da doença pela análise do genótipo. A correlação entre genótipo e as manifestações clínicas, que não a insuficiência pancreática, é imprevisível. A maioria dos estudos não têm mostrado correlação de mutações específicas com o desenvolvimento da hepatopatia associada à FC<sup>3,5,7,15</sup>, embora sua associação com mutações consideradas mais graves tenha sido

observada. Sendo assim, outros genes ou fatores ambientais podem influenciar e predispor ao desenvolvimento da hepatopatia. Neste trabalho, a presença da mutação  $\Delta F508$  não constituiu um fator de predição de hepatopatia.

O íleo meconial tem sido associado a maior risco de hepatopatia<sup>3,5</sup>. No entanto, na maioria dos estudos, não houve análise multivariada com ajustamento de outros fatores prognósticos potenciais, como idade ao diagnóstico, insuficiência pancreática e estado nutricional. Neste estudo, a história de íleo meconial não foi preditiva de hepatopatia, corroborando dados de outros trabalhos<sup>7,15</sup>.

A *Cystic Fibrosis Foundation* dos EUA<sup>4</sup> preconiza a realização da bioquímica hepática (ALT, AST, FA e GGT) à admissão e, anualmente, no seguimento dos pacientes. Na avaliação longitudinal de Ling *et al.*<sup>15</sup>, as alterações clínicas e ultra-sonográficas foram precedidas pelas alterações bioquímicas em 74% dos casos, ou seja, a bioquímica foi um bom fator preditivo para o desenvolvimento de hepatopatia. Por outro lado, Lindblad *et al.*<sup>3</sup> não encontraram associação significativa entre os exames bioquímicos alterados ao diagnóstico e o desenvolvimento de hepatopatia, especialmente para os menores de 3 anos de idade. No entanto, exames bioquímicos repetidamente normais foram bons preditores negativos de hepatopatia avançada.

A análise dos fatores bioquímicos como indicadores prognósticos foi prejudicada neste estudo, dado o grande número de falhas na coleta de muitos desses exames. Isso deve-se, em parte, à sua não realização em todos os pacientes na fase inicial desse ambulatório, quando o rastreamento da hepatopatia não era rotina em todos os pacientes. Sendo assim, a análise dos fatores bioquímicos ficou comprometida, não podendo ser incluída no modelo preditivo final. Estudos prospectivos são necessários para avaliar sua importância na predição da hepatopatia da FC e estabelecer o significado das alterações bioquímicas intermitentes.

Em resumo, na análise multivariada, os seguintes fatores estiveram associados, independentemente, a maior risco de hepatopatia: escore de Shwachman e idade ao diagnóstico de FC. Esses fatores são comumente associados a pior prognóstico, evidenciando que a hepatopatia parece fazer parte de uma forma mais grave da doença. Dessa forma, os fibrocísticos com diagnóstico mais precoce e pior estado clínico, avaliado pelo escore de Shwachman, merecem mais atenção quanto ao *screening* para hepatopatia e instituição mais precoce do UDCA na ocorrência de alterações. O uso profilático, nessas situações, carece de mais estudos.

## Referências

1. Colombo C, Battezzati PM, Strazzabosco M, Podda M. Liver and biliary problems in cystic fibrosis. *Semin Liver Dis.* 1998;18: 227-35.
2. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis related liver disease: a systematic review. *J R Soc Med.* 1997;90:6-12.

3. Lindblad A, Glaumann H, Stradvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology*. 1998;27:166-74.
4. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28 Suppl:S1-13.
5. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, Seia M, Genoni S, Giunta A, Sereni LP. Analysis of risk for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1994;124:393-9.
6. Duthie A, Doherty DG, Williams C, Scott-Jupp R, Warner JO, Tanner MS, et al. Genotype analysis for  $\Delta F508$ , G551D and R553X mutations in children and young adults with cystic fibrosis with or without liver disease. *Hepatology*. 1992;15:660-4.
7. Wilschanski M, Rivlin J, Cohen S, Augarten A, Blau H, Aviram M, et al. Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. *Pediatrics*. 1999;103:52-7.
8. Feranchak AP, Sokol RJ. Cholangiocyte biology and cystic fibrosis liver disease. *Semin Liver Dis*. 2001;21:471-88.
9. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1958;96:6-15.
10. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass*. 1958;53:457-81.
11. Campos-Filho N, Franco EL. Microcomputer-assisted univariate survival data analysis using Kaplan-Meier life table estimators. *Com Meth Prog Biomed*. 1988;27:223-8.
12. Cox DR. Regression models and life-table. *J Royal Stat Soc Br*. 1972;34:187-220.
13. Fagundes ED, Roquete ML, Penna FJ, Reis FJ, Duque CG. Triagem diagnóstica da hepatopatia da fibrose cística. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:389-96.
14. Tanner MS, Taylor CJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1995;72:281-4.
15. Ling SC, Wilkinson AS, Hollman AS, McColl J, Evans TJ, Paton JY. The evolution of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1999;81:129-32.
16. Williams SM, Goodman R, Thomson A, McHugh K, Lindsell DR. Ultrasound evaluation of liver disease in Cystic Fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. *Clin Radiol*. 2002;57:365-70.
17. Fagundes ED, Silva RA, Roquete ML, Penna FJ, Reis FJ, Goulart EM, et al. Validação do escore ultra-sonográfico de Williams para diagnóstico da hepatopatia da fibrose cística. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:380-6.
18. Feigelson J, Anagnostopoulos C, Poquet M, Pecau Y, Munck A, Navarro J. Liver cirrhosis in cystic fibrosis- therapeutic implications and long term follow up. *Arch Dis Child*. 1993;68:653-7.
19. Scott-Jupp R, Lama M, Tanner MS. Prevalence of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1991;66:698-701.
20. Williams SG, Hayler KM, Hodson ME, Westaby D. Prognosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;327:1244-5.
21. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. *Hepatology*. 1996;23:1484-90.
22. van de Meerberg PC, Houwen RH, Sinaasappel M, Heijerman HG, Bijleveld CH, Vanberge-Henegouwen GP. Low dose versus high dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis related cholestatic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:369-73.
23. Huang NN, Schidlow DV, Szatrowski TH, Palmer J, Laraya-Cuasay LR, Yeung W, et al. Clinical features, survival rate, and prognostic factors in young adults with cystic fibrosis. *Am J Med*. 1987;82:871-9.
24. Oliveira MC, Reis FJ, Oliveira EA, Colosimo EA, Monteiro AP, Penna FJ. Prognostic factors in cystic fibrosis in a single center in Brazil: a survival analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:3-10.
25. Wesley A, Dawson K, Hewitt C, Kerr A. Clinical features of individuals with cystic fibrosis in New Zealand. *NZ Med J*. 1993;106:28-30.
26. Gan KH, Geus WP, Bakker W, Lamers CB, Heijerman HG. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. *Thorax*. 1995;50:1301-4.
27. Gan KH, Veeze HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Scheffer H, van der Hout A, et al. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *N Engl J Med*. 1995;333:95-9.
28. Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol*. 1997;145:794-803.
29. Christensen E. Multivariate survival analysis using Cox's regression model. *Hepatology*. 1987;7:1346-58.

## Correspondência:

Eleonora Druve T. Fagundes  
 Rua Tenente Anastácio de Moura, 740/801, Santa Efigênia  
 CEP 30240-390 – Belo Horizonte, MG  
 Tel.: (31) 3287.5176  
 E-mail: eleonoradruve@uol.com.br