



ARTIGO DE REVISÃO

Fibrose cística

Cystic fibrosis

Francisco J. C. Reis¹, Neiva Damaceno²

Resumo

Objetivo: Devido aos grandes avanços recentes no tratamento da fibrose cística e à necessidade de maior conhecimento da doença pelos pediatras, os autores se propõem a fazer uma revisão extensa sobre o assunto.

Material e Métodos: Foram selecionados os trabalhos científicos mais relevantes na literatura médica internacional em relação ao tema, no sentido de se obterem informações completas e atualizadas sobre o mesmo.

Resultados: Foi elaborada uma revisão extensa sobre fibrose cística abordando os seguintes tópicos: introdução, marcos históricos, genética, fisiopatogenia, microbiologia das infecções pulmonares, manifestações clínicas, critérios clínicos e laboratoriais do diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74 (Supl.1): S76-S94: fibrose cística, mucoviscidose, diagnóstico, tratamento, prognóstico, fatores de risco.

Abstract

Objective: Due to the great advances recently achieved in the treatment of Cystic Fibrosis as well as to the fact that pediatricians need to have a better understanding of this disease, the authors propose an extensive review of the subject.

Methods: We selected the most outstanding publications on Cystic Fibrosis in the international literature of the recent years, with the purpose of being up-to-date and at the same time offering a practical synthesis for the readers.

Results: We elaborated an extensive review about Cystic Fibrosis covering the following topics: historical remarks, genetics, physiopathogenesis, microbiology of pulmonary infections, clinical manifestations, clinical and laboratorial criteria for diagnosis, differential diagnosis, treatment and prognosis.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74 (Supl.1): S76-S94: cystic fibrosis, mucoviscidosis, diagnosis, treatment, prognosis, risk factors.

Introdução

Fibrose cística (FC) é doença autossômica recessiva letal, a mais comum afeta populações caucasóides, cuja incidência varia de um para cada 2000 ou 3000 nascimentos em vários países: um indivíduo em cada 25 nestas populações é portador assintomático do gene. É menos freqüente em negros, um para 17.000, e rara em asiáticos, um para 90.000, na população americana^{1,2}.

Seu diagnóstico é sugerido pelas características clínicas de doença pulmonar obstrutiva crônica, colonização

pulmonar persistente (particularmente com cepas mucóides de *Pseudomonas*), íleo meconial, insuficiência pancreática com prejuízo do desenvolvimento ou história familiar da doença. Na presença dessas, o diagnóstico é confirmado por concentração de cloro no suor maior que 60 mEq/L ou pela mutação FC patológica nos cromossomos.

Marcos Históricos

Deve-se a Landsteiner a primeira descrição anátomo-patológica da FC em recém-nascido falecido no quinto dia de vida por Íleo Meconial, feita em 1905³.

Em 1936, Fanconi descreveu o caso de criança portadora de síndrome celíaca com alterações pancreáticas que, em sua opinião, diferia da doença celíaca clássica, pois apresentava sintomas pulmonares e intestinais, em cuja necrópsia, encontraram-se bronquiectasias e fibrose cística do pâncreas⁴.

1. Professor Adjunto de Pediatria/Pneumologia Pediátrica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Coordenador do Centro de Referência para o Diagnóstico e Tratamento de Fibrose Cística do Hospital das Clínicas da UFMG.

2. Professora Assistente do Depto. de Pediatria/Pneumologia Infantil da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Coord. da Equipe Multidisciplinar do Centro de Tratamento de Fibrose Cística do Depto. de Pediatria da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Dois anos depois, Andersen escreveu uma publicação magistral, sistematizando o assunto cuja leitura é, ainda hoje, indispensável a todos que estudam FC.

Fez considerações sobre o caráter familiar e a patogenia da afecção, ressaltou a necessidade de diferenciar a fibrose do pâncreas da síndrome celíaca, formulou hipótese da etiologia da doença e propôs normatização do seu tratamento, tornando-a entidade clínica conhecida nos países de língua inglesa⁵.

Em 1944, Farber formulou a hipótese de que o muco espesso resultava de estímulo excessivo parassimpático e que a secreção anômala assim produzida era responsável pelas lesões pulmonares e pancreáticas, designando o termo “mucoviscidose”⁶.

Durante o verão intenso de Nova York, em 1951, Di Sant’Agnese et al. observaram, com perspicácia, que um número significativo de pacientes com FC foram internados com prostração térmica, atribuindo tal fato à perda excessiva de sal no suor. Essa observação tornou-se marco no desenvolvimento do teste diagnóstico e orientou o estudo das células secretórias e glândulas exócrinas⁷.

Di Sant’Agnese também estimulou a padronização do teste com coleta do suor estimulado pela iontoforese com pilocarpina, que é, ainda hoje, o padrão ouro no diagnóstico, padronizado por Gibson e Cooke, em 1958⁸.

Merecem, ainda, referência os trabalhos de Schwachman et al. de 1956, sobre testes de função pancreática, uso de antibióticos e flora bacteriana⁹.

Shwachman & Kulczycki, em 1958, elaboraram um sistema de avaliação da gravidade da doença¹⁰.

No Brasil, a primeira publicação sobre FC foi de autoria de Gesteira, que, em 1949, revisou os conhecimentos sobre a doença e seus métodos diagnósticos. Ressaltou sua existência em nosso meio e chamou atenção para a ausência de publicações até aquela data¹¹.

Nas décadas seguintes, foram extensas as publicações sobre o tema na literatura, porém, só nos anos 80 novos conhecimentos trouxeram contribuição para a compreensão da FC.

Em 1981, Knowles et al. documentaram que indivíduos FC, durante estresse, apresentavam absorção excessiva de sódio do lúmen aéreo para as células epiteliais e vasos sanguíneos adjacentes, acarretando, assim, níveis de água precariamente reduzidos nos pulmões. Os íons cloro, nos pacientes FC, não são capazes de atravessar tais células e carrear água para a normalização da composição do muco brônquico. A diferença do potencial elétrico através do epitélio respiratório FC é muito aumentada (50 mV), quando comparada com epitélio respiratório normal (20 mV), sendo atribuída ao aumento da taxa de absorção do íon sódio do lúmen aéreo¹².

Em 1982 e 1983, Quinton et al. descobriram o defeito do íon cloro nas células epiteliais dos ductos das glândulas sudoríparas dos pacientes. Os trabalhos sugeriram que a

permeabilidade excessivamente baixa do íon cloro na FC, nos ductos sudoríparas, causava, nestes, baixa reabsorção do cloreto de sódio, produzindo, portanto, suor hipertônico. Quinton acreditou que um defeito generalizado na permeabilidade do íon cloro estava intimamente associado ao defeito fundamental da doença, desencadeando os problemas característicos do pâncreas, intestino e pulmões^{13,14}.

Em 1985, o gene da FC foi, finalmente, localizado, no cromossomo 7. Em três artigos publicados na “Science”, em 1989, cientistas de Toronto e Michigan descreveram isolamento, seqüência e mutação mais comuns no “locus” FC¹⁵⁻¹⁷.

Tais relatos representaram o ápice de vários anos do trabalho de muitos pesquisadores, em todo o mundo, e iniciaram nova era de esforço multidisciplinar, visando ao tratamento ideal dessa doença limitadora da vida.

Genética

O gene foi localizado através de extensa análise genética de famílias FC de muitos países, através de estudos de ligação, que são variações na seqüência do DNA e que podem ser usadas para distinguir uma cópia de DNA de outra.

Com o gene delimitado por dois marcadores, Lap-Chee Tsui e Francis Collins et al., em 1989, utilizando técnicas de clonagem posicional e salto cromossômico, isolaram e mapearam o gene FC no braço longo do cromossomo 7q 21-31¹⁸.

O gene FC é grande, com cerca de 250 Kb de DNA genômico, 27 exons representando cerca de 5% do DNA genômico; codifica um RNAm transcrito de 6,5 Kb. Esse RNAm é transcrito em uma proteína de 1480 aminoácidos denominada CFTR (*Regulator Transmembrane Conductance Cystic Fibrosis*)¹⁹.

A expressão do gene FC (CFTR) é restrita a células epiteliais do trato respiratório, em que se transcreve em concentrações relativamente baixas. Os mais altos níveis de RNA são encontrados no pâncreas, nas glândulas salivares, nas glândulas sudoríparas, no intestino e no trato reprodutor²⁰.

Uma deleção de três pares de bases, adenosina-timina-timina (ATT) foi identificada no gene CFTR, exon 10, o que resulta na perda de um único aminoácido, fenilalanina na posição 508 da proteína. Essa mutação é denominada $\Delta F508$; “D” significa supressão e “F”, abreviação do aminoácido fenilalanina.

A mutação $\Delta F508$ estava presente em cerca de 70% dos cromossomos FC, mas nunca nos normais; estes últimos definidos como cromossomos não FC em pais saudáveis de crianças FC²¹.

Há grande variação na freqüência relativa da mutação $\Delta F508$ entre regiões geográficas. No norte da Europa e América do Norte, atinge 70 a 90%, mas é muito menos freqüente na população mediterrânea, em que menos que 50% dos cromossomos FC têm essa mutação²².

A frequência da mutação DF508 foi estudada em 190 pacientes FC caucásicos, de cinco diferentes estados do sul e do sudeste brasileiro, encontrando-se presentes em 47% dos alelos examinados (49, 27, 44, 52, e 53%) em pacientes do RS, SC, PR, SP e MG, respectivamente²³.

A CFTR contém duas regiões transmembrana e duas regiões de nucleotídeos (NBFs), propondo-se que os dois grupos que se fundem com a membrana sejam repetidos, hidrofóbicos e uma região hidrofílica que mostrou sequência similar de nucleotídeos (NBFs) às proteínas de transporte ligadas às membranas. Os (NBFs) possuem sítios que ligam e clivam ATP, o que promove energia para o transporte.

O resíduo de fenilalanina deletado na mutação mais comum (DF508) fica no primeiro NBF, o qual mostra significativa homologia com outros nucleotídeos ligados à proteína.

Os dois grupos simétricos da proteína na membrana estão separados por uma região citoplasmática denominada de reguladora ou R. Essa região contém nove das dez sequências conhecidas para fosforilação pela proteínaquinase A (PKA) e sete dos sítios de ligação para a proteínaquinase C (PKC).

Estudos recentes indicam que a CFTR é um canal de cloro. As regiões transmembrana hidrofóbicas formam um poro condutor de cloro e mutações de um aminoácido, nessa região, alteram a seletividade do íon cloro. A fosforilação da região R parece regular esse canal²⁴.

Outras mutações, centenas delas, têm sido relatadas na literatura e pelo Consórcio de Análise Genética da FC.

Um modelo corrente da função da proteína CFTR nas várias mutações foi proposto recentemente por Welsh e Smith.

As mutações FC foram classificadas em quatro classes: I) as que causam síntese protéica defeituosa por alterarem o processamento do RNA; II) as no defeito de processamento ou trânsito intracelular da proteína (exem-

plo DF508); III) as que acarretam CFTR com defeito na regulação dependente da fosforilação e ou ATP, mas que podem transitar para a membrana apical; IV) as que apresentam defeito na condução do cloro apesar da localização normal da CFTR.

Microbiologia da infecção pulmonar

Embora a predisposição dos pacientes com FC para colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) seja conhecida há muitos anos, não há explicação satisfatória para tal fenômeno.

PA tem sido, nas duas últimas décadas, o patógeno mais importante do trato respiratório FC, com taxas de colonização que variam de 50 a 70%, em diferentes centros de tratamento.

Embora pacientes possam ser colonizados por PA já nos primeiros anos de vida, a bactéria não é comumente isolada, do trato respiratório, até a infância tardia e adolescência, seguindo colonização por *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*. O papel dessas bactérias na patogenia da doença pulmonar permanece controverso, já que a PA quando coloniza pacientes FC é, raramente, erradicada.

Staphylococcus aureus é a bactéria mais frequentemente isolada em lactentes FC; *Haemophilus influenzae* e PA são mais frequentes depois dos dois anos de vida²⁵.

Esses achados são consistentes com dados de Toronto, nos quais 12% das crianças FC foram colonizadas antes de um ano de vida e 44% estavam colonizadas aos sete anos, mas diferem significativamente dos referidos na Dinamarca, onde menos que 10% estavam colonizadas, aos cinco anos, e 50%, aos 10 anos²⁶.

A tipagem dessas cepas indica que a mesma cepa PA persiste em um paciente, mas difere entre eles. Tal fato sugere que, apesar da eventual alteração fenotípica em um dado paciente, a cepa PA inicial persiste, na maioria deles²⁵.

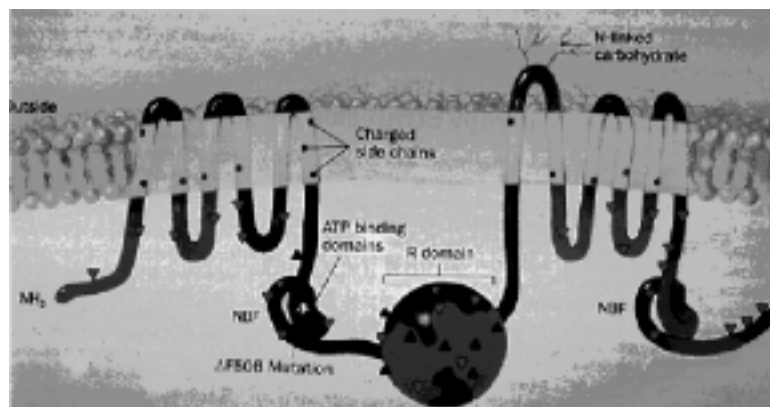


Figura 1 - Estrutura da proteína CFTR

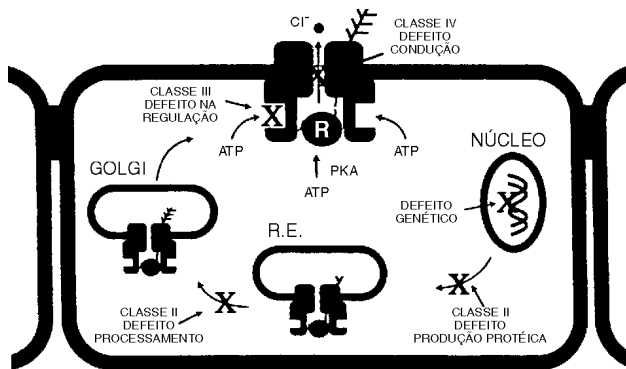


Figura 2 - Representação esquemática das anormalidades no processamento da CFTR

A causa da presença precoce e persistente do *Staphylococcus aureus* (SA) é desconhecida, mas sabe-se que é freqüentemente encontrado, em culturas de orofaringe de crianças saudáveis, especialmente, após doença viral aguda e terapia antibiótica.

Em crianças FC, SA contribui, possivelmente, para endobronquite precoce, predispondo à colonização subsequente por PA. A relação entre SA e PA não é conhecida completamente, mas sabe-se que infecção prévia por SA pode contribuir para inflamação das vias aéreas, produção alterada de muco ou dano epitelial, facilitando, assim, a ligação ou aderência da PA.

SA pode lesar a via aérea por liberar toxinas extracelulares ou estimular a resposta inflamatória. PA não adere ao epitélio respiratório normal na ausência de lesão, malnutrição, infecção prévia, coinfeção viral ou de outras bactérias.

A incidência de PA aumenta, com a idade, e 70 a 90% dos pacientes, serão, eventualmente, infectados. O curso da infecção crônica por PA varia muito em cada paciente. Alguns toleram o patógeno por 15 a 20 anos com pequeno declínio da função pulmonar, já, em outros, a função piora rapidamente. Não se conhece completamente o motivo pelo qual esse fenômeno acontece^{27,28}.

As cepas de PA dos pacientes FC são incomuns em alguns aspectos; uma grande proporção delas é mucóide, isto é, produz um exopolissacáride mucóide (EPM), que é derivado do ácido poliurônico, isolado por Linker e Jones, em 1966²⁹.

A PA tem, também, freqüentemente um lipopolissacáride rugoso (LPS), sendo, geralmente, cepas de muito baixa toxigenicidade, o que, talvez, explique porque atingem uma densidade tão alta no interior da árvore traqueobrônquica FC, sem invadir ou causar toxemia no paciente infectado³⁰.

As cepas mucóides predominam em pacientes FC, em contraste às isoladas em pacientes com outras doenças. Nestes estão, na maioria, associadas com infecções crônicas.

Por outro lado, cepas não mucóides, freqüentemente, são encontradas no início da colonização em pacientes FC ou quando ela é, ainda, intermitente. Ao tornar-se crônica, as cepas mucóides as substituem, o que está de acordo com investigações "in vitro", as quais demonstraram que cepas não mucóides aderem, em maior número, às células epiteliais bucais do que as mucóides. Estas últimas estão associadas, entretanto, com resposta pronunciada de anticorpos, diferentemente do que se dá com as não mucóides³¹.

Os altos níveis de anticorpos, vistos em pacientes FC colonizados com PA mucóide não estão associados à eliminação da bactéria, indicando que o anticorpo para o antígeno mucóide, assim como anticorpos para muitos outros antígenos PA, não ajuda os pacientes FC a eliminarem a bactéria do trato respiratório³².

Pouco se sabe sobre a questão central na FC, isto é, se o defeito no gene CFTR leva à maior predisposição para colonização por PA.

Recentemente, Zar et al. estudaram a aderência da PA ao epitélio nasal de pacientes FC, heterozigóticos FC normais e indivíduos normais e concluíram que a bactéria liga-se, significativamente, mais aos epitélios FC homozigóticos DF508 que aos epitélios FC com outras mutações, portadores heterozigóticos e normais. Atribuíram essa maior aderência ao grande número de receptores asialilados que servem como receptores para o "pili" da PA na superfície dessas células³³.

Colonização crônica por PA indica prognóstico ruim. Os pacientes podem se infectar, cronicamente, em qualquer idade, porém, o pior prognóstico está associado à infecção precoce, antes da puberdade³¹.

Em alguns casos, têm sido detectadas infecções cruzadas, já, em outros, o início da PA crônica permanece obscuro.

A duração da infecção crônica por PA pode ser tão curta, quanto nove meses, e tão longa, por mais de 10 anos, com uma média de três a quatro anos antes da morte³¹.

Em outro estudo, 20% dos doentes, cuja cronificação da PA se estabeleceu, nos primeiros cinco anos de vida, viveram até 16 anos, já, naqueles, cuja cronificação não se deu até cinco anos, sua sobrevivência além dos 16 anos foi constatada em 95%.

Kerem et al., em 1990, relataram discreta deterioração na função pulmonar após colonização por PA e encontraram uma taxa similar de sobrevivência de 10 anos, independente da idade, na ocasião da colonização²⁷.

Hudson et al., em 1992, avaliaram os achados bacteriológicos precoces em crianças FC cujo diagnóstico foi feito antes de dois anos de vida e concluíram que culturas de orofaringe com PA precoce estavam associadas com significativo aumento da morbidade; e a sua associação com SA e PA, com significativo aumento na mortalidade, durante os primeiros 10 anos depois do diagnóstico³⁵.

É difícil avaliar a bacteriologia do trato respiratório em lactentes e crianças jovens incapazes de produzir escarro. Entretanto, culturas de orofaringe, freqüentemente, refletem a bacteriologia do trato respiratório inferior e culturas de escarro predizem acuradamente a bactéria nos pulmões³⁶.

Ramsey et al., em 1991, compararam amostras de secreção de orofaringe de pacientes não expectoradores e escarro nos expectoradores com as obtidas por aspirado brônquico e concluíram que culturas de orofaringe positivas para PA são fortemente sugestivas do patógeno nas vias aéreas inferiores FC³⁷.

O valor preditivo de culturas positivas em pacientes não expectoradores foi 83%, e o valor preditivo negativo foi mais baixo, 70%, isto é, culturas negativas não excluem a presença de tal patógeno em vias aéreas inferiores.

Outras espécies de *Pseudomonas*, particularmente *Burkholderia* (*B. cepacia*), têm aparecido como patógeno nas duas últimas décadas, cuja prevalência se alterou de 10% em 1971 para 18% em 1981. No mesmo período, a prevalência de PA permaneceu inalterada, 70 a 80%.

A infecção por *B. cepacia*, no "Hospital for Sick Children", do Canadá, foi associada à maior perda de função pulmonar quando comparada com PA, acarretando uma síndrome clínica caracterizada por febre alta, falência respiratória progressiva, leucocitose e velocidade de hemossedimentação elevada, descrita em oito pacientes, com taxa de mortalidade de 62%.

Três modelos clínicos distintos foram observados em pacientes FC infectados por *B. cepacia*: (I) portadores assintomáticos exclusivos da bactéria ou em associação com PA; (II) deterioração progressiva em meses, com febre recorrente, perda de peso e repetidas admissões hospitalares; e (III) deterioração rápida, comumente fatal, em pacientes moderadamente afetados.

Há temor na comunidade FC, pois essa bactéria é particularmente contagiosa e virulenta.

Evidências epidemiológicas indicam que o contato social é importante na disseminação de cepas epidêmicas, dentro e entre clínicas, não apenas confinada à infecção hospitalar. *B. cepacia*, também, é, raramente, erradicada do trato respiratório FC, mesmo com terapia antimicrobiana aparentemente apropriada. A bactéria é resistente a muitos antibióticos.

Em certos centros, doentes infectados com *B. cepacia* têm apresentado pneumonia necrotizante grave, caracterizada por deterioração fulminante da função pulmonar; em outros, a infecção por *B. cepacia* não tem diferido daquelas, vistas com cepas PA multirresistentes³⁸.

Fisiopatogenia

A doença pulmonar FC é caracterizada por acúmulo de secreção espessa e purulenta, infecções respiratórias recorrentes, perda progressiva da função pulmonar e clearance mucociliar diminuído.

As mutações no gene FC resultam na ausência ou disfunção da proteína CFTR, que funciona como um canal de cloro nas membranas apicais das células epiteliais.

Em condições normais, a CFTR parece regular também a atividade de outros canais iônicos, incluindo a via do sódio.

Embora presente nas membranas apicais das células epiteliais, a maior concentração da CFTR é encontrada nos túbulos serosos das glândulas submucosas.

A CFTR exerce ainda funções sobre o muco, grânulos secretórios e organelas intracelulares.

É provável que a alteração na composição eletrolítica do fluido periciliar tenha papel fundamental na fisiopatogenia da doença.

Uma das teorias amplamente divulgada até recentemente é que a secreção de cloro reduzida da célula para o fluido periciliar e que a absorção do sódio aumentada, o dobro ou triplo do normal, acarretam desidratação do muco, diminuindo o clearance e alterando seu conteúdo iônico.

Dilatação dos túbulos e ductos glandulares e obstrução por rolhas de muco já são vistos no recém-nascido.

Algumas pesquisas atuais têm sugerido que a composição do fluido periciliar, diferente da hipótese anterior, apresenta altas concentrações de eletrólitos, tendo sido demonstrado que com a diluição in vitro desse fluido ocorre lise da *Pseudomonas*³⁹.

Outra pesquisa sugeriu que a CFTR pode contribuir para um mecanismo de defesa que é importante para o clearance da bactéria dos pulmões. As células que expressam CFTR mutante não conseguem englobar PA, processo que pode ser mecanismo importante na defesa do hospedeiro⁴⁰.

Indivíduos com FC sofrem infecções repetidas por bactérias, inicialmente *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* e, posteriormente, *Pseudomonas aeruginosa* e, em alguns casos, por *Burkholderia cepacia* e outras espécies de pseudomonas⁴¹.

O organismo responde à infecção crônica aumentando a produção de imunoglobulina G específica que entretanto não elimina a bactéria, combina-se com antígeno bacteriano formando imunocomplexo que promove reação inflamatória contínua.

A liberação de citocinas e mediadores inflamatórios causam influxo maciço de neutrófilos polimorfonucleares para o local da inflamação que não são efetivos na fagocitose e liberam proteases e radicais de oxigênio.

A elastase neutrofílica, uma das proteases mais nocivas, é capaz de destruir todas as macromoléculas que compõem a matriz de tecido conjuntivo pulmonar e as células epiteliais, interfere com as defesas do hospedeiro, reduzindo a freqüência de batimentos ciliares, alterando a secreção de proteínas do muco, clivando imunoglobulinas e complemento, acarretando fagocitose inefetiva⁴².

A carga de elastase neutrofílica supera os inibidores como a1 antitripsina.

Com a morte dos leucócitos, ocorre liberação de grande quantidade de DNA e filamentos de actina, o que piora a viscoelasticidade e adesividade do muco.

Infecções crônicas e progressivas levam à bronquiectasias, podendo haver ulcerações, abscessos e destruição do parênquima.

O diagnóstico de fibrose cística

O diagnóstico de fibrose cística (FC) deve ser feito o mais precocemente possível. Nos Estados Unidos, o diagnóstico de FC já consegue ser confirmado em 71% dos pacientes fibrocísticos ao completarem o primeiro ano de vida⁴³. No Brasil a média de idade ao se fazer o diagnóstico de FC foi de 4,5 anos em 1995⁴⁴.

É essencial que se confirme ou que se exclua o diagnóstico de FC o mais precocemente possível, mas, além disso, ele deve ser executado com elevado grau de precisão, para que se evite a realização desnecessária de outros testes e para se fornecer de imediato uma terapêutica apropriada. Logo após a confirmação do diagnóstico, deve-se avaliar o prognóstico, além de se poder fazer o aconselhamento genético e de assegurar ao paciente acesso a serviço médico especializado. Na maioria dos casos, o diagnóstico de FC é altamente sugerido pela presença de uma ou mais manifestações clínicas típicas da doença (Tabela 1) e, em seguida, confirmado pela demonstração de concentração elevada de cloro no suor. Quase todos os pacientes apresentam doença pulmonar crônica, e os adultos do sexo masculino, azoospermia obstrutiva. Aproximadamente 85% de todos os pacientes com FC têm insuficiência pancreática exócrina⁴⁵.

Manifestações clínicas típicas

A FC se manifesta de uma maneira muito variável. Pode se manifestar já no período neonatal, mas pode vir a se manifestar tardiamente na vida. Alguns pacientes ficam totalmente assintomáticos por vários anos de vida. As manifestações clínicas mais comuns da FC são tosse crônica, diarreia crônica e desnutrição; entretanto, ela pode se manifestar de várias outras maneiras, por ser uma doença que acomete vários sistemas ou órgãos. Na Tabela 1, estão relacionadas as manifestações clínicas mais frequentes à época do diagnóstico⁴⁶.

Essas manifestações clínicas podem ser classificadas de acordo com o aparelho ou órgãos acometidos:

Aparelho respiratório: o acometimento das vias respiratórias, que é progressivo e de intensidade variável, ocorre em mais de 95% dos pacientes, e a intensidade do acometimento pulmonar determina o prognóstico final. A doença pulmonar e a sinusal são crônicas, com períodos de reatizações ou exacerbações: *sinusites*, *bronquites*, *pneumonias* e *bronquiectasias*. A sintomatologia respiratória é

Tabela 1 - Manifestações clínicas mais frequentes nos pacientes com fibrose cística, à época do diagnóstico (n= 20.096)⁴⁶

Manifestações clínicas	Nº	%
Sintomas respiratórios agudos ou persistentes	10.141	50,5
Desnutrição/ Baixo crescimento físico	8.628	42,9
Esteatorréia/ Fezes anormais	7.024	35,0
Íleo meconial/ Obstrução intestinal	3.788	18,8
História familiar	3.368	16,8
Distúrbios eletrolíticos	1.094	5,4
Prolapso retal	677	3,4
Triagem neonatal	459	2,3
Pólipos nasais/ Sinusopatia	404	2,0
Genótipo	242	1,2
Doença hepatobiliar	175	0,9

geralmente constituída de *tosse crônica persistente*, excesso de produção de escarro mucoso, muito espesso e, muitas vezes, francamente purulento. Pelo processo obstrutivo que ocorre, podem ser percebidos sibilância (chi-eira) ou roncocal, que são sinais de obstrução brônquica, além de se observar o diâmetro antero posterior do tórax abaulado, principalmente em lactentes. O comprometimento pulmonar é o aspecto mais crítico da FC. A melhor maneira de se diagnosticar e controlar os problemas respiratórios é pela radiografia de tórax. Inicialmente, ela pode ser normal, mas muito precocemente, apresentará sinais de hiperinsuflação pulmonar, associados ou não a sinais de obstrução completa dos brônquios, como colapsos ou atelectasias. Abscessos, cistos e sinais de destruição do parênquima como bronquiectasia sacular ou cística ocorrem mais tardiamente. Podem ocorrer também pneumotórax espontâneo e fibrose pulmonar. Os lobos superiores e o médio são os mais frequentemente acometidos. A imagem cardíaca fica diminuída pela hiperinsuflação pulmonar, mas, nas fases finais, devido ao aparecimento do *cor pulmonale*, pode haver cardiomegalia e abaulamento do arco da pulmonar. A radiografia dos seios da face mostra alterações compatíveis com o diagnóstico de sinusite em mais de 90% dos pacientes. Menos de 10% dos pacientes com FC apresentam manifestação de polipose nasal e/ou sinusal, geralmente demonstráveis na tomografia computadorizada. Raramente apresentam hemoptise, geralmente em fases mais avançadas da doença.

Aparelho digestivo: são várias as manifestações relacionadas ao aparelho digestivo. A mais importante e frequente é a insuficiência exócrina do pâncreas. Caracteriza-se por *diarreia crônica*, com evacuações de fezes volumosas, amarelo palha, brilhantes, gordurosas e fétidas. Geralmente são mais de cinco dejeções ao dia. Podem ser percebidos restos alimentares não digeridos nas fezes. A desnutrição se instala rapidamente pela perda de calorías e de proteínas através da má digestão alimentar, além do aumento das necessidades calóricas devido às infecções respiratórias de repetição, com grande aumento do esforço

respiratório. O abdômen é globoso e flácido à palpação. Há hipotrofia muscular generalizada. No recém nascido pode ocorrer *íleo meconial* (ver abaixo). Outra manifestação precoce no lactente, é o *prolapso retal*. Ocorre em 20 a 25% dos casos, estando relacionado com diarreia crônica, desnutrição e tosse intensa. Em 8 a 10% dos pacientes com FC pode ocorrer uma manifestação muito grave que é a *forma edematosa (hipoproteinêmica)*. Geralmente ocorre em lactentes, muitas vezes famintos, mas que, pelo fato de apresentarem diarreia crônica, recebem o diagnóstico inicial de alergia ao leite de vaca e, por isso, há introdução de leite de soja na dieta. Isso é suficiente para desencadear uma *desnutrição aguda*, geralmente acompanhada de anemia intensa.

Outros aparelhos: independentemente de apresentarem hipoxemia, quase todos os pacientes com FC apresentam *dedos hipocráticos (em baqueta de tambor)*. Menos freqüentemente ocorre uma osteo artropatia hipertrófica, provavelmente relacionada com fenômenos imunológicos crônicos no nível de grandes articulações. A *esterilidade* é outra manifestação marcante nos fibrocísticos: atinge mais de 95% dos homens e pelo menos 60% das mulheres.

As manifestações clínicas podem também ser analisadas de acordo com a *idade de apresentação inicial*:

Íleo meconial: o íleo meconial é a apresentação mais precoce da FC. O recém nascido apresenta dificuldade de eliminação do mecônio, com sinais de obstrução intestinal, abdômen distendido e vômitos biliares ou fecalóides. Quinze a vinte por cento dos pacientes com FC apresentam íleo meconial. Entretanto, nem todos os pacientes (somente 15 a 20%) com íleo meconial são fibrocísticos. O diagnóstico pode ser feito ainda dentro do útero por meio de ultra-sonografia, que também já pode definir as complicações mais comuns do íleo que são vôlvo, atresia jejunal ou ileal ou perfuração intestinal com peritonite meconial. O diagnóstico é feito pela radiografia simples de abdômen que mostra distensão abdominal acentuada, sem níveis hidroaéreos e aparência mosqueada, devida à mistura de ar e mecônio desidratado. A confirmação de FC é feita pelo teste de suor, desde que se consiga uma quantidade adequada de suor (> de 100 mg) para a dosagem do cloro, que é difícil de se obter nesta faixa etária.

Icterícia neonatal prolongada: a colestase neonatal é uma forma mais rara de manifestação da FC, mas, em todo recém-nascido com icterícia colestática – obstrutiva – prolongada, deve ser considerada a possibilidade de FC, devendo-se afastar inicialmente a possibilidade de atresia das vias biliares.

Tosse e/ou sibilância: tosse persistente ou sibilância que se manifestam já no primeiro mês de vida devem levantar a suspeita de FC, embora se deva considerar as hipóteses de displasia broncopulmonar, bronquiolite viral aguda ou mesmo asma brônquica. Lactente chiador crônico ou com bronquiolite de repetição ou com bronquiolopatia pós viral ou paciente com asma de *difícil controle* entram no diagnóstico diferencial de FC.

Diarréia e outras manifestações digestivas: a diarreia é uma das manifestações clínicas mais precoces da FC. A caracterização de diarreia crônica ou de esteatorréia em lactentes é um pouco complicada pelo fato de que o número de dejeções por dia poder variar muito: de nenhuma vez a mais de oito vezes ao dia, especialmente quando está sendo amamentado.

Crescimento deficiente: um lactente que se alimenta com quantidade adequada ou mesmo exagerada de nutrientes e que não consegue ganhar peso ou crescer se torna suspeito de ser portador de um problema de má absorção. A hipótese de má absorção de lípidos deve ser considerada. O aparecimento de desnutrição protéico calórica, na presença de oferta adequada de alimentos ou de lactente faminto, pode sugerir a presença de FC. A forma edematosa com anemia e hipoalbuminemia é a manifestação mais grave nessa faixa etária.

Suor salgado: mães mais perspicazes podem observar que o suor de seu filho é muito salgado ou que tem um odor muito forte ou então que se formam cristais de sal no rosto ou na fronte da criança. A perda exagerada de eletrólitos pelo suor em regiões muito quentes pode causar desfalecimento ou síncope, podendo chegar a se manifestar com choque hipovolêmico.

Pneumonias de repetição: dois episódios de pneumonia, confirmados radiologicamente, em período curto de tempo como nos primeiros seis meses de vida, já nos faz suspeitar de pneumopatia crônica, situação em que se deve pensar na possibilidade de FC.

Outras manifestações raras e tardias: podem ocorrer ainda cirrose hepática biliar focal, litíase biliar, hipertensão portal com esplenomegalia e varizes esofageanas, doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica e diabetes melito. *Equivalente do íleo meconial*, que pode aparecer em qualquer época da vida, mas principalmente em crianças maiores de 4 anos de idade e adultos jovens, corresponde a uma obstrução intestinal, acompanhada de cólicas abdominais e constipação intestinal.

Manifestações clínicas atípicas

Quase 2% dos pacientes com FC apresentam manifestações clínicas (de acordo com o fenótipo) atípicas, que podem consistir do seguinte:

- doença pulmonar crônica, mas com suficiência pancreática e concentração de cloretos no suor na faixa duvidosa (40 a 60 mmol/L)⁴⁷ ou mesmo normal (<40 mmol/L)⁴⁸;

- pacientes assintomáticos ou então com manifestações clínicas monossintomáticas, nas quais predomina um único aspecto clínico, assim como distúrbios hidroeletrólíticos⁴⁹, pancreatite crônica⁵⁰, hepatopatia⁵¹, sinusite⁵², azoospermia obstrutiva⁵³ ou baixa estatura⁵⁴. Nesses casos é importante tentar identificar as mutações genéticas da FC.

O diagnóstico de fibrose cística pode também ser considerado na ausência de manifestações clínicas. Um indivíduo assintomático, com irmão portador de FC, tem 25% de chance de ter a doença. Esse risco elevado justifica a execução do teste de suor nos irmãos de pacientes com FC, mesmo quando assintomáticos. Em algumas partes do mundo, o diagnóstico de FC é conseguido no período neonatal, com a inclusão da dosagem de tripsina imunorreativa (TIR) ao teste do pezinho. Nesses programas de triagem neonatal, o diagnóstico de FC é sugerido quando se detecta valor elevado (> de 70 ng/ml) da tripsina imunorreativa no sangue do recém nato. Esse teste deve ser repetido, o que diminui a chance de resultado falso positivo, porém deve ser sempre confirmado posteriormente pelo teste de suor ou então, com menor sensibilidade, pela análise das mutações genéticas. O diagnóstico pré-natal pode também ser realizado ainda no útero, através de biópsia de vilosidade coriônica e análise das mutações da FC. O achado de duas mutações de FC é altamente específica nessa situação.

Crítérios para diagnóstico de fibrose cística

O diagnóstico de FC deve se basear na presença de *uma ou mais* manifestações fenotípicas (clínicas) características:

- doença sinusal ou pulmonar crônica e/ou
- insuficiência exócrina pancreática crônica e/ou
- história familiar de FC (p. ex. em irmão) e/ou
- teste duplamente positivo de triagem neonatal

associada(s) à evidência de elevação anormal da concentração de cloro no suor, em duas ocasiões diferentes ou, em casos especiais, identificação genética de duas mutações de FC.

1. Teste de Suor

É essencial que o teste do suor seja executado por pessoa experiente, utilizando métodos padronizados internacionalmente, em serviços que façam um número razoável de testes de suor diariamente, no sentido de se manterem a eficiência do laboratório e o padrão de qualidade do teste. O único procedimento aceitável é a dosagem quantitativa de cloretos no suor, obtido pelo método da iontoforese por pilocarpina (método de Gibson e Cooke)⁸. Existem outros equipamentos e métodos de coleta e de dosagem de cloro no suor, por exemplo, medida da osmolaridade, medida da condutividade e os eletrodos de leitura direta de cloro, mas todos devem ser considerados como testes de triagem, por estarem relacionados com o aumento da frequência de resultados falso positivos ou negativos e *nunca* deverão ser usados para o diagnóstico definitivo de FC⁵⁵. Nesses casos é imprescindível que o resultado seja contra checado em serviço de referência para o diagnóstico de FC. Quando o médico solicitar o teste de suor, é necessário que ele se informe sobre qual a

metodologia usada pelo laboratório, assim como os valores de referência do mesmo⁵⁶.

O resultado de um teste de suor com a *concentração de cloro > 60 mmol/L*, até prova em contrário, é considerado como diagnóstico de FC, porém esse exame deve ser interpretado adequadamente no contexto da idade do paciente, do quadro clínico apresentado pelo paciente e da experiência do médico em diagnosticar FC. Pela gravidade da doença e pelo prognóstico reservado da mesma, o diagnóstico de FC somente poderá ser confirmado como descrito no quadro acima e somente após *ser repetido em ocasiões diferentes*.

Pelo fato de que a concentração de *sódio* no suor pode ser encontrada em níveis de até 60 to 80 mmol/L em indivíduos com doenças diferentes da FC, a medida desse eletrólito sozinho não é recomendada. Em casos especiais, principalmente em casos duvidosos quanto à dosagem de cloro no suor, pode ser útil para o diagnóstico fazer-se também a dosagem de sódio no suor. Em pacientes com FC, ambos os eletrólitos – cloro e sódio - estão elevados, sendo que a diferença de um para o outro não pode ultrapassar 20mmol/L e a *relação cloro/sódio* deve ser sempre > 1 (*um*).

Uma concentração de cloro no suor > 160 mmol/L é fisiologicamente impossível⁵⁷ e sugere erro na coleta ou na dosagem. Esses testes duvidosos devem ser sempre repetidos. A concentração de cloro no suor para diagnóstico de FC *em adolescentes e adultos deve ser de 80 mmol/l ou mais*.

O teste de suor pode ser *falso positivo* nas seguintes situações, geralmente doenças endócrinas ou metabólicas, que dificilmente se confundem com a FC em seus aspectos clínicos: insuficiência supra renal não tratada; displasia ectodérmica; hipoparatiroidismo; diabetes insípido nefrogênico; deficiência de glicose 6-fosfatase; síndrome nefrótica; doença de Von Gierke; fucosidose; colestase familiar; pseudo hipo aldosteronismo; hipotireoidismo e mucopolissacaridose. Existem dados contraditórios na literatura quanto à interpretação da desnutrição protéico calórica como causadora de teste de suor falso positivo. Em pacientes com desnutrição sem edema – tipo marasmático – a concentração dos eletrólitos no suor está estatisticamente mais elevada do que nos eutróficos, entretanto essas diferenças são somente estatísticas e não clínicas, pois os níveis de cloro não atingem a faixa de diagnóstico, sendo inferiores a 60 mmol/L⁵⁸.

2. Análise das mutações da FC (Teste de DNA)

A identificação do gene da FC, assim como das suas mutações, que se relacionam com as manifestações clínicas - relação genótipo-fenótipo -, levantou a possibilidade de se utilizar a análise das mutações (teste de DNA) para substituir com maior precisão o teste de suor em determinadas circunstâncias. Inúmeros problemas de interpretação clínica surgiram nos últimos cinco anos em decorrência do grande número de mutações descritas⁵⁹. A presença

de mutações sabidamente relacionadas com a FC, em cada alelo, prediz, com elevado grau de certeza, que aquele indivíduo tem FC.

Até hoje já foram descritas mais de 700 mutações e não seria surpresa que a CFTR possa causar uma variação enorme de manifestações clínicas, que, às vezes, se superpõem. Uma lista das mutações mais freqüentes está relacionada na Tabela 2⁶⁰.

Tabela 2 - Mutações mais freqüentes que causam fibrose cística⁶⁰

Mutação	Freqüência (%)	
	EE.UU	Brasil*
DF508	66,0	47,0
G542X	2,4	5,5
G551D	1,6	0,2
N1303K	1,3	2,6
W1282X	1,2	-
R533X	0,7	0,8
621+1G>T	0,7	-
1717-1G>T	0,6	-

* em pacientes caucasóides (Raskin et al., com. Pessoal, 1994)

A confirmação do diagnóstico de FC baseado no teste genético de DNA é extremamente específico, porém não muito sensível. Os kits comerciais atuais para identificação genética em FC detectam, no máximo, 80 a 85% dos alelos de pacientes com FC. A miscigenação racial também contribui para essa dificuldade. No Brasil se conseguiu detectar a principal mutação da FC - a DF 508 - em somente 47% dos cromossomas dos pacientes caucasóides²³. Esse achado reflete os índices encontrados na população do sul da Europa, de origem latina. Em Minas Gerais, onde aproximadamente a metade dos pacientes com FC são negróides, a mutação delta F 508 foi detectada em 53% dos caucasóides e em somente 24% dos negróides⁶¹.

Algumas mutações podem aparecer somente em grupos populacionais especiais, como nos judeus, ou em situações atípicas, por exemplo, pacientes com insuficiência pancreática⁶² com baixa estatura como único sintoma ou então, em pacientes que apresentam níveis normais ou limítrofes de concentração de eletrólitos no suor.

Mesmo com a melhora da sensibilidade dos testes genéticos, uma grande parcela dos pacientes com FC será portador de uma mutação não identificada. Esses pacientes necessariamente deverão ser diagnosticados com as outras possíveis medidas da disfunção da CFTR, quais sejam, o teste de suor ou a medida da diferença do potencial nasal, que ainda não é feito no nosso meio.

Provavelmente a situação mais complicada para o clínico seria quando o paciente apresenta as manifestações

clínicas compatíveis com FC, porém o teste de suor não foi conclusivo e foi identificada somente uma mutação genética. Nessa situação teria que ser pesada a possibilidade de que o paciente seria portador de mutação da FC e, portanto, não seria doente, contra a possibilidade de que ele seja doente, porém com FC atípica.

Nesta situação poderia ser útil a aplicação dos métodos indiretos de diagnóstico que estão relatados abaixo. Se, de todo, a disfunção da proteína CFTR não puder ser demonstrada por nenhum dos métodos, o diagnóstico definitivo de FC não poderá ser estabelecido. A decisão de monitorar o paciente ou mantê-lo sob observação clínica por um período de tempo, ou, então, iniciar o tratamento deve ficar a critério do raciocínio do médico assistente que levará em conta a importância das manifestações clínicas em sua decisão.

Em resumo, em indivíduos com manifestações clínicas consistentes com FC, a identificação de duas mutações conhecidas de FC, em laboratório credenciado, confirma o diagnóstico de FC. O achado de uma única mutação deve ser associada à confirmação de disfunção da CFTR, além de manifestações clínicas compatíveis com FC. A não detecção de mutações não afasta o diagnóstico de FC.

Deve ficar bem claro que, na maioria absoluta dos casos, o diagnóstico será confirmado pelo teste de suor positivo e não pela identificação de duas mutações da FC. Entretanto a análise genética dos pacientes com FC é desejável no sentido de se obter informações prognósticas complementares.

3. Medidas da diferença de potencial do epitélio nasal

O transporte ativo de íons através do epitélio respiratório, inclusive o nasal, gera uma diferença de potencial elétrico através desse epitélio. Essa diferença de potencial pode ser medida *in vivo*. O transporte anormal dos íons através do epitélio nasal de pacientes com FC corresponde a uma alteração no padrão de diferença de potencial nasal em relação aos indivíduos sadios¹². Na realidade, essas diferenças refletem a disfunção da proteína CFTR nos pacientes com FC.

Nos EE.UU e no Canadá utiliza-se esse método diagnóstico em situações especiais, já citadas acima e menos de 2% dos pacientes necessitaram de seu uso para confirmação do diagnóstico⁴³. A técnica é relativamente complexa, necessitando de equipamento especial e caro, além de ser necessária a padronização da mesma através de protocolo bem elaborados, e ainda não é realizada no Brasil.

4. Testes de triagem neonatal

O diagnóstico da FC tem sido feito tardiamente: média da idade ao diagnóstico de 4,5 anos no Brasil⁴⁴ e de 2,9 anos nos EE UU⁶³. Nessa época, 44% dos pacientes já se encontravam desnutridos.

Em 1970, Swachman já recomendava a triagem neonatal para FC. No passado já se usou o teste do mecônio (fita), que é um método qualitativo para a presença de

albumina não digerida no mecônio, demonstrando insuficiência pancreática. Em várias partes do mundo tem-se usado a dosagem quantitativa da tripsina imunoreativa (TIR), que tem sido acrescentada ao teste do pezinho, que é obrigatório no Brasil (teste "plus"). Os níveis elevados de TIR no sangue do recém nascido refletiria um certo grau de insuficiência pancreática⁶⁴. Alguns países, como a Nova Zelândia, adotaram como rotina a triagem com a TIR. Alguns estados norte americanos também o adotaram, e assim também, algumas regiões da Itália e da Holanda. Os valores de referência são diferentes, dependendo do padrão usado (valor de corte): *70 ng/ml ou 140 ng/ml*. A dosagem da TIR é extremamente sensível, ou seja, deixa de selecionar poucos casos: sensibilidade de 99,8%. Entretanto, pode apresentar um número razoável de testes falso positivos (quase 10%). Afim de se evitar esse número elevado de falso positivos, *quando a TIR for positiva deve-se repetir o teste em 15 a 30 dias*, o que reduz em 90% os resultados falso positivos (em 717.333 testes, 3.230 (0,45%) foram positivos no primeiro teste; 327/3.230 (10%) foram positivos no segundo teste; e, destes, 198/327 (60,5%) foram confirmados como portadores de FC pelo teste de suor). Deixaram de ser detectados pela triagem com TIR 31 pacientes com FC⁶⁵. A idade média ao diagnóstico de FC, quando se usou a triagem neonatal foi de 9 semanas (2 meses) de idade. Sem usar a triagem neonatal a idade média ao diagnóstico foi de 50 semanas (1 ano) de idade⁶⁶. Mesmo com o diagnóstico precoce de FC com a TIR, dois terços desses pacientes já apresentavam sintomas à época do diagnóstico e, além disso, não melhoram o prognóstico⁶⁷.

A instituição da TIR, para triagem neonatal de FC, no Brasil, acarretaria um custo aproximado de quinze mil reais por paciente diagnosticado.

5. Diagnóstico pré-natal

O diagnóstico pré-natal de FC pode ser conseguido de duas maneiras: a primeira seria através de biópsia de vilosidade coriônica com subsequente análise genética do material biopsiado, no feto, aproximadamente pela 12ª semana de gestação.

A outra técnica seria para se evitar uma segunda gestação de feto fibrocístico. É feita uma indução de ovulação múltipla, com coleta de vários óvulos para inseminação artificial extra-uterina. Na fase de mórula, fazem-se uma micro punção biópsia celular com aspiração do material genético dessa célula e uma análise para identificar a presença de mutação da FC. Dessa maneira, pode-se selecionar o ovo fecundado, sem a FC, que será reimplantado no útero materno.

Outros testes que contribuem para o diagnóstico

1. Testes de função exócrina pancreática

A grande maioria dos pacientes com FC, incluindo aqueles sem esteatorréia óbvia, tem função pancreática

acinar e ductal anormal. Os sinais e sintomas de má digestão alimentar somente se tornarão evidentes após o pâncreas perder 98% de sua capacidade de excretar enzimas digestivas⁶⁸. São vários os testes diretos e indiretos para se avaliar a função exócrina pancreática. Todos apresentam pelo menos um problema. Assim sendo, *não existe um exame ideal*⁶⁸. Os testes diretos são muito específicos, entretanto requerem habilidades especiais para serem executados e para serem interpretados além de serem de natureza invasiva o que impede que sejam utilizados na prática diária. A dosagem de gordura fecal, usando-se coleta total das fezes de 72 horas, pelo método de Van der Kamer, é o mais amplamente empregado e provavelmente o mais informativo. Para uma ingestão de dieta padronizada em 60g de gordura por dia, o valor da excreção de gordura fecal é de até 3,0g/24 horas (< que 5% de excreção).

2. Bacteriologia respiratória

A determinação ou isolamento das bactérias presentes no escarro ou nas secreções respiratórias de pacientes com manifestações atípicas de FC pode ser útil para o diagnóstico de FC. A típica predileção da *Pseudomonas aeruginosa* em colonizar e infectar as vias respiratórias dos fibrocísticos é muito bem conhecida⁶⁹. A cultura positiva para *P. aeruginosa* do tipo *mucóide* em escarro, em esfregaço orofaríngeo, em aspirado sinusal ou em lavado bronco alveolar, especialmente se persistente, é muito sugestiva de FC. Também a colonização persistente por outros organismos tais como *Staphylococcus aureus* ou *Burkholderia cepacea* sugerem o diagnóstico de FC, embora esses patógenos possam ser encontrados em outras patologias respiratórias⁷⁰.

3. Avaliação urogenital

Uma das características fenotípicas mais marcantes na FC é a azoospermia obstrutiva, que ocorre em 96 a 98% dos fibrocísticos⁷¹. Na maioria das vezes ela é secundária à síndrome de ausência congênita bilateral dos vasos deferentes (ACBVD) ou quando esses são rudimentares. Por esse motivo, quando as manifestações da FC são atípicas é necessário que se faça uma avaliação cuidadosa da parte urogenital.

Indivíduos que se apresentam com ACBVD normalmente não apresentam manifestações respiratórias, nem insuficiência pancreática e podem, inclusive, ter concentrações de cloro no suor *normais, suspeitos ou elevados*⁵³. Somente se poderia afirmar o diagnóstico de FC em pacientes com ACBVD ou azoospermia obstrutiva, se existir evidência de disfunção da proteína reguladora do transporte iônico através das membranas (CFTR), demonstrada por concentrações elevadas de cloro no suor, coletado em duas ocasiões diferentes, ou então identificação de duas mutações da FC ou, na ausência delas, pela demonstração, *in vivo*, do transporte anormal de eletrólitos através do epitélio nasal. O prognóstico desses pacien-

tes que são considerados como fibrocísticos, somente nestas circunstâncias, parece ser excelente.

O *juízo clínico* continua sendo *essencial* para o diagnóstico, seja naqueles pacientes com manifestações clínicas típicas ou atípicas, mas que não apresentam evidências conclusivas de disfunção da CFTR. Eles necessitam de acompanhamento clínico freqüente e reavaliações laboratoriais periódicas, quando julgado pertinente

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito com todas as causas de doença pulmonar obstrutiva crônica, sinusite crônica, pólipos nasais, tosse persistente e outras causas de manifestações respiratórias crônicas ou recorrentes.

O diagnóstico de RGE é mais freqüente no paciente com FC, devido ao aumento da pressão abdominal, desencadeado pela tosse e pelo rebaixamento diafragmático. O diagnóstico de RGE como causa de pneumopatia crônica ou de repetição, principalmente quando associado ao diagnóstico de déficit de crescimento, pode muitas vezes retardar o diagnóstico de FC.

Asma brônquica: a hiperreatividade brônquica apresenta-se tanto na asma como na FC. Pode inclusive haver resposta aos broncodilatadores na FC. Chama a atenção para o diagnóstico de FC o fato de que, nessa situação, os sintomas aparecem muito precocemente na vida: por exemplo, tosse e sibilância já nos primeiros meses de vida. Nessa situação, entra também no diagnóstico diferencial a bronquiolite viral aguda, ou asma de difícil controle. A sinusite crônica ocorre tanto associada com a asma brônquica (40%) quanto com a FC (90%). Se houver infecção bacteriana secundária, por exemplo, bronquite por *S. aureus* ou *P. aeruginosa*, o controle sintomático com bronco dilatadores se torna muito difícil.

Bronquiolite viral aguda: a maioria dos lactentes que são infectados, pela primeira vez na vida, pelo vírus respiratório sincicial (VRS) desenvolvem bronquiolite com quadro clássico de infecção das vias aéreas superiores, com propagação da virose para as vias aéreas inferiores e sintomas de coriza, espirros e tosse, seguidos por sibilância e cansaço. Aqueles pacientes com predisposição genética para asma (história familiar de asma) reagem mais intensamente ao VRS, e este poderia se constituir no primeiro estímulo para desencadear o processo de hiperreatividade da asma. Nos pacientes com FC, a infecção pelo VRS pode iniciar o processo de colonização/infecção bacteriana crônica pelo *S. aureus* ou pela *P. aeruginosa*, características da FC. Dessa maneira, bronquiolite recorrente ou de repetição ou a chamada bronquiolopatia pós-viral podem muito bem mascarar um diagnóstico de FC. Os aspectos radiológicos da bronquiolite viral aguda e da FC são perfeitamente superponíveis.

Refluxo gastroesofágico (RGE): o refluxo gastroesofágico pode estar presente em mais de 40% dos lactentes com FC e em até 60% dos pacientes com asma brônquica.

Não existem características clínicas do RGE que nos façam pensar mais em asma do que em FC ou vice-versa. Como esse distúrbio digestivo faz parte do quadro clínico (manifestação clínica) da FC, é importante fazer o teste de suor nos lactentes com RGE que não respondem ao tratamento adequado.

Tuberculose: devido às dificuldades em se fazer o diagnóstico etiológico da tuberculose na infância, ou seja, de se isolar o bacilo de Koch, os achados clínicos e radiológicos da tuberculose se confundem com os da FC. Em ambos pode haver perda de peso, emagrecimento, febrícula, tosse crônica, bronquiectasias e hemoptise. Os dados epidemiológicos são portanto muito importantes na sua diferenciação. O teste tuberculínico pode estar elevado pela vacinação prévia com BCG. Além disso, as duas patologias podem coexistir com maior freqüência. Tem sido descrita na literatura a associação de FC com doenças granulomatosas, inclusive a tuberculose. Não é, portanto, de se estranhar que vários pacientes com FC sejam encaminhados para diagnóstico diferencial de pneumopatia crônica, já tendo sido tratado duas ou três vezes para tuberculose, porém, sem resultados.

AIDS (SIDA): a incidência da síndrome da imunodeficiência adquirida tem aumentado de maneira assustadora. Pelas características dessa doença, ocorrem infecções respiratórias de repetição causadas por agentes oportunistas tais como *Pneumocystis carinii*, *M. avium intracelularis* (MAC), tuberculose, etc., além de uma grande incidência de diarreia crônica. Nesse sentido, é necessário fazer a dupla checagem, tanto para pacientes com suspeita de AIDS, como para pacientes com suspeita de FC.

Para se fazer o diagnóstico diferencial de qualquer pneumopatia crônica na infância, é absolutamente necessário que se inclua a dosagem quantitativa de cloro no suor – teste do suor – como propedêutica complementar, para que não se deixe passar o diagnóstico de FC e, assim, se perder a oportunidade de se instituir uma terapêutica adequada e precoce da mesma.

Tratamento

A dieta para pacientes FC deve ser livre, sem restrição de gorduras devido ao seu grande valor calórico e com acréscimo de sal.

É importante observar que o gasto calórico é elevado mesmo em pacientes FC com doença pulmonar leve. A combinação de 1) demanda calórica basal aumentada; 2) aumento da demanda calórica pela doença pulmonar crônica; 3) dificuldade para manter balanço calórico positivo pela má-absorção nos pacientes insuficientes pancreáticos; 4) anorexia em pacientes com inflamação ativa pulmonar pode tornar muito difícil a manutenção de peso normal para altura.

Se o paciente não consegue ingerir calorias alimentares suficientes, devem-se indicar suplementos alimentares orais, e, não havendo resposta favorável, sonda nasogástrica.

trica para alimentação pode algumas vezes melhorar o peso.

Alguns pacientes podem requerer suplementos calóricos apenas durante as exacerbações pulmonares ou gravidez. Raramente, necessita-se de nutrição parenteral.

Em pacientes em que essas medidas falham e não conseguem ganhar peso há indicação de gastrostomia.

Em geral, nutrição é enfocada com doença pancreática, entretanto, após os primeiros anos de vida, crescimento linear e peso - altura estão muito mais relacionados à doença pulmonar que à insuficiência pancreática (IP).

Freqüentemente a melhor conduta nesses pacientes é a terapia pulmonar vigorosa, pois melhorando o estado pulmonar restaura-se o estado nutricional.

Na maioria dos pacientes, a IP é facilmente tratada pela reposição de enzimas, disponíveis em microesferas encapsuladas para evitar destruição pelo ácido gástrico e liberar as enzimas no intestino, onde o pH é propício para a atividade. Entretanto, sem a capacidade neutralizante do bicarbonato pancreático, as enzimas exógenas nunca são completamente ativas na FC, porque atuam em pH subótimo.

Em geral, calcula-se 250U e 500U de lipase por kg de peso, respectivamente, em pequenas e grandes refeições inicialmente, ajustando-se individualmente essas dosagens para que se obtenha controle clínico-laboratorial da esteatorréia e ganho adequado de peso.

Quando doses de 1000U a 2000U de lipase por kg de peso por refeição são insuficientes para o controle dos sintomas, inibidores da secreção de ácido gástrico como os bloqueadores H₂ (cimetidina ou ranitidina) devem ser considerados, embora raramente a esteatorréia seja completamente eliminada.

Altas doses de suplementos enzimáticos devem ser evitadas porque têm sido associadas com estenose de cólon⁷².

Insuficiência pancreática predispõe à má-absorção de vitaminas lipossolúveis, e deficiências sintomáticas podem ocorrer.

Via de regra, recomenda-se o dobro da dose normal, excepto a vitamina E que deve ser suplementada na forma aquosa em doses de 100 a 200 U/dia.

A vitamina K deve ser suplementada durante antibioticoterapia, doença hepática e aleitamento materno, na dose de 2,5mg/dia para lactentes e 5 mg/dia em pacientes maiores.

A destruição dos ácinos pancreáticos pode também comprometer as ilhotas pancreáticas, e eventualmente 15 a 32% dos pacientes adultos desenvolvem diabetes, em média aos 18 a 20 anos de idade. A produção de glucagon está também comprometida, e o diabetes é comumente não cetogênico. A incidência também aumenta com a idade, e alguns pacientes requerem insulina⁷³.

Cirrose biliar típica associada à fibrose cística tem sido relatada em algumas séries em mais de 50% de estudos de

necrópsia e em 25% dos adultos FC. É comumente detectada baseada no aparecimento de esplenomegalia, porém testes de função hepática alterados podem ser os únicos indicadores.

O ácido ursodeoxicólico é a primeira droga potencialmente capaz de tratar a doença hepática. Tem sido utilizado na dose de 15-30 mg / kg / dia, e várias triagens clínicas têm demonstrado que reduz níveis das enzimas hepáticas, triglicerídeos e colesterol⁷⁴.

Tratamento da doença pulmonar

Terapia antimicrobiana

Antibióticos são dirigidos para os organismos bacterianos característicos da FC como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* e *Pseudomonas aeruginosa* e administrados de forma intermitente para tratar as exacerbações pulmonares, ou continuamente para controlar a multiplicação de bactérias em pacientes que exacerbam a doença a curtos intervalos.

Infecção crônica por PA é definida como a presença persistente da bactéria no escarro obtido por expectoração, sucção nasolaríngea ou swab faríngeo por pelo menos seis meses consecutivos ou menos, quando combinados com a presença de dois ou mais anticorpos precipitantes contra PA.

Infecção intermitente é definida como a presença de PA em pelo menos uma cultura de escarro em associação com valores normais de precipitinas contra PA.

Em nosso meio não se dispõe da dosagem de anticorpos e utilizam-se rotineiramente apenas as culturas das secreções respiratórias com testes de suscetibilidade antibiótica.

Com a instalação da infecção crônica por PA são sugeridos alguns esquemas terapêuticos, não havendo protocolo único aceito globalmente.

Alguns preconizam antimicrobianos apenas quando os pacientes ficam sintomáticos; outros, como o centro de tratamento FC da Dinamarca, tratamento supressivo bacteriano programado, com intervalo trimestral, o que é justificado por trabalhos científicos que demonstram retardo na infecção crônica, melhor função pulmonar e maior sobrevida^{31,75}.

Antibióticos intravenosos, orais e inalatórios são utilizados nesses casos, obedecendo certos princípios. A duração da terapêutica é orientada pela resposta clínica, em média por 2 a 3 semanas.

Recentemente, um trabalho conduzido por 44 meses resultou em nova proposta terapêutica diante da infecção inicial por PA, pois demonstrou eficácia de 78% em reduzir o risco de infecção crônica e melhor função pulmonar no grupo de pacientes tratados⁷⁶.

Tabela 3 - Princípios de quimioterapia para infecção pulmonar em pacientes FC

- Realizar diagnóstico microbiológico baseado nas culturas das secreções do trato respiratório inferior antes de iniciar quimioterapia.
- Administrar altas doses de antibióticos bactericidas por 14 dias.
- Preferentemente, usar antibióticos para os quais raramente existe resistência ou usar combinações de antibióticos.
- Evitar quimioterapia profilática.
- Ter cuidado com os efeitos colaterais acumulativos resultantes do uso freqüente de antibióticos.
- Ter cuidado com as diferenças farmacocinéticas de alguns antibióticos quando administrados a pacientes com FC, especialmente, pela excreção renal aumentada.
- Lembrar que inalação de antibióticos pode ser útil para potencializar ou substituir a quimioterapia sistêmica.

WHO Bulletin OMS. v.72, 1994

Em nosso meio, não dispomos do antibiótico Colistin (sulfato de colymicin), podendo ser substituído por tobramicina ou outro aminoglicosídeo em razão do custo, embora com menor eficácia.

Tabela 4 - Quimioterapia para infecção pulmonar em pacientes FC

Organismos infectantes	Antibióticos
Staphylococcus aureus:	
Alternativas:	Oxacilina 200-400 mg/k/dia clindamicina 40mg/k/dia, ou cefalexina 75-100mg /k/dia
Resistente:	vancomicina 40-60 mg/k/dia
Haemophilus influenzae:	
Alternativas:	Amoxicilina 25-50mg/k/dia amoxicilina + clavulanato, ou cloranfenicol 50-100mg /k/dia
Pseudomonas aeruginosa:	
Alternativas:	*Ceftazidima 150-300 mg/k/dia, ou Aztreonam 150-250 mg/k/dia, ou Tienamicina 75-100 mg/k/dia, + Tobramicina IV. 10 - 20 (30) mg /k/dia
	Netilmicina 10-20 mg/k/dia, ou Gentamicina 10-20 mg/k/dia, ou Amicacina 30mg/k/dia.
	** Ciprofloxacina 20-40 mg/k/dia + Antibióticos aerossolizados: Tobramicina ou Gentamicina ou Amicacina na dose de 150-300 mg 2- 4 vezes/dia

* infecção crônica ** infecção intermitente
WHO Bulletin OMS. v.72, 1994

Outra proposta terapêutica sob triagem clínica em vários centros americanos consiste na inalação de tobramicina 300 mg, especificamente manipulada sem preservativo, 3 doses diárias por 4 semanas e repetidas a intervalos de 4 semanas, ainda sem a publicação das conclusões.

Infecções virais em pacientes FC estão associadas com grande declínio da função pulmonar. Imunização antiviral é recomendada em pacientes FC. Imunização contra influenza diminui a incidência anual da infecção e subsequente deterioração.

Tabela 5 - Protocolo em 3 etapas para adiar a infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com FC

1ª etapa: **Isolamento inicial de PA:** ciprofloxacina oral (25-50 mg/k/dia - 2 doses) + colistin 106 UI (diluído em 3 ml de água estéril, via inalatória, 1 vez ao dia) durante 3 semanas.

2ª etapa: **PA isolada mais que uma vez:** ciprofloxacina oral (mesma dosagem anterior) + colistin 2x 106 IU (diluído em 4 ml de água estéril, via inalatória, 3 vezes ao dia) durante 3 semanas.*

3ª etapa: **PA isolada pela terceira vez dentro de seis meses:** ciprofloxacina oral e colistin inalatório como na 2ª etapa, porém por 3 meses.

* A segunda etapa poderá ser repetida quando as culturas mensais forem positivas para PA até 3 vezes dentro de seis meses.

Terapia do clearance aéreo

Fisioterapia torácica convencional (drenagem postural com percussão do tórax e vibração, manualmente ou com percussor mecânico) é indicada já no diagnóstico e por toda a vida.

Técnicas alternativas como drenagem autogênica, ciclo ativo da respiração, flutter, ventilação torácica de alta freqüência, válvula de pressão expiratória positiva e ventilação intrapulmonar percussiva são efetivas.

Por exemplo, o flutter, em alguns estudos tem demonstrado aumentar em até 4 vezes a quantidade do muco expectorado quando comparado à fisioterapia tradicional.

Os resultados superiores e a independência dessas novas técnicas tornam-as indicadas para pacientes mais velhos. Crianças pequenas, aos 4 ou 5 anos, já podem utilizar muitas dessas técnicas alternativas.

A escolha da melhor técnica deve ser individualizada, com ou sem aparelho, mas é importante que seja aceita pelo paciente e seja efetiva⁷⁷.

Broncodilatadores

Broncodilatadores, comumente β agonistas ou bloqueadores colinérgicos são administrados por inalações ou inaladores dosimetrados antes da fisioterapia respiratória para dilatar as pequenas vias aéreas e facilitar o clearance do muco.

De modo geral, os broncodilatadores são benéficos em pacientes com FC, mas, para alguns pacientes individuais, essas drogas podem até ser danosas.

Uso regular de broncodilatadores são indicados para pacientes que têm aumento significativo nas medidas de função pulmonar após inalação dos mesmos.

Para pacientes que tem deterioração paradoxal da função pulmonar após inalação com broncodilatadores, estes agentes são contraindicados. Tal resposta provavelmente ocorre em pacientes que dependem do tônus da musculatura lisa para prevenir colapso respiratório^{77,78}.

Agentes que alteram a propriedade do muco

Quando a DNase recombinante humana (Dornase alfa) tornou-se disponível, os estudos em grande número de pacientes demonstraram que a aerossolização de 2,5 mg diários para pacientes maiores de 5 anos, com doença leve ou moderada (CVF > 40% do previsto), elevou o VEF1 em média 5,8% em 2 semanas e essa melhora manteve-se durante a triagem de 24 semanas. O número de tratamentos antibióticos IV também reduziu nos pacientes tratados.

Estudos que comprovem a eficácia e segurança em criança menores de 5 anos e em doentes com CVF < 40% do previsto estão sendo realizados.

Outras drogas que atuam no muco como gelsolin e timosina β 4, proteínas que atuam na actina, outro produto das células inflamatórias que contribui para a viscosidade do escarro, estão em estudo^{77,78}.

Terapias dirigidas para inflamação

Infiltração neutrofílica e presença de elastase neutrofílica ativa parecem ocorrer muito precocemente no curso da doença pulmonar e têm sido detectadas até mesmo em pacientes estáveis com doença pulmonar leve e que não apresentaram surto de exacerbação pulmonar.

Logo, a terapia antiinflamatória pode ser necessária precocemente na vida e continuada indefinidamente para limitar a destruição pulmonar. Alguns agentes têm sido utilizados com esse objetivo^{77,78}.

Corticosteróides

São utilizados para tratar pacientes com FC, com hiperreatividade das vias aéreas "asma" ou ABPA (aspergilose bronco pulmonar alérgica). Seu uso para tratar a inflamação pulmonar na FC tem sido controverso.

Um extenso estudo com prednisona em dias alternados (multicêntrico, duplo cego, controlado com placebo) durante 4 anos confirmou a alta incidência de efeitos colaterais.

O grupo que recebeu 2mg/kg foi interrompido devido a retardo no crescimento, anormalidades da glicose e cataratas. O grupo que recebeu 1mg/kg também tinha retardo do crescimento linear que foi significativo a partir de 24m de terapia, mas os pacientes também tinham melhor VEF₁ e CVF. Os investigadores sugerem uso por tempo inferior a 2 anos, 1mg/kg em dias alternados, em pacientes com doença leve a moderada, com monitorização assídua para complicações e com resposta clínica evidente com 6 meses de uso.

Corticóides inalados podem ter menos riscos, mas em 4 meses de estudo duplo cego, controlado com placebo, em 26 pacientes, nenhum benefício da beclometasona na função pulmonar ou produtos inflamatórios pode ser demonstrado^{77,78}.

Antiinflamatórios não esteroideais

Ibuprofeno em altas concentrações tem atividade específica contra neutrófilos, incluindo inibição da migração e liberação de enzimas lisossomais.

Em um estudo de ibuprofeno (duplo cego, controlada com placebo), em pacientes com FC maiores de 5 anos, com doença pulmonar leve, os pacientes tratados com ibuprofeno tiveram significativo menor declínio na função pulmonar e escore radiológico de tórax, preservaram peso corpóreo ideal e tenderam a menos hospitalizações.

Pacientes que completaram o estudo tinham taxa anual de declínio do percentual (%) previsto de VEF1, 59% mais baixa no grupo tratado. Esse efeito foi mais evidente no grupo mais jovem (5 a 13 anos) nos quais % VEF1 previsto foi 88% mais baixo.

O uso de broncodilatadores e antibióticos foi maior no grupo placebo. Não houve diferenças significativas de efeitos adversos entre os dois grupos^{77,78}.

Antiproteases

Os níveis de anticorpos endógenos nos pulmões da FC estão aumentados, mas são ainda inadequados. O inibidor α 1 - Protease (α 1 - PI) é o maior inibidor endógeno de protease no alvéolo.

Em teste preliminar com pacientes FC, α 1 protease derivada do plasma, liberada por aerossol na dose de 1,5 a 3,0 mg/kg, 2 vezes/dia por 1 semana, suprimiu a elastase ativa no fluido epitelial e reverteu o efeito inibitório do fluido epitelial na lise das Pseudomonas por neutrófilos. Essa terapêutica não é disponível comercialmente em nosso meio^{77,78}.

Drogas moduladoras do transporte eletrolítico

Algumas drogas como ATP (trifosfato de adenosina) e UTP (trifosfato de uridina) atuam na via aérea humana aumentando a concentração intracelular do cálcio e, dessa forma, ativam a condução do cloro por via alternativa^{77,78}.

Em acréscimo, uma diferença de potencial basal muito alta nas vias aéreas do FC, pode ser reduzida pela aplica-

ção de amiloride, um diurético que administrado por via inalatória bloqueia a reabsorção de sódio aumentando sua concentração e, conseqüentemente, a de água na luz aérea diminuindo a viscosidade da secreção.

Terapia combinada com UTP e amiloride objetivam corrigir as concentrações de ambos os íons.

Um estudo piloto com amiloride aerossolizado foi efetivo em reduzir a taxa de declínio da função pulmonar após intensa terapia, porém uma extensa triagem não confirmou esse resultado^{77,78}.

Terapia gênica

FC é uma excelente candidata para terapia gênica pois trata-se de doença cujo defeito está em um único gene.

Pequenas quantidades de CFTR funcional (estimada em 10% dos níveis totais normais) são suficientes para prevenir a doença pulmonar. Apenas uma pequena proporção de células no epitélio necessita expressar CFTR para correção total das propriedades do transporte de cloro no mesmo.

Vetores virais e não virais estão sendo estudados^{77,78}.

Transplante pulmonar

Na última década, o transplante pulmonar tornou-se uma opção terapêutica para pacientes FC com doença pulmonar no estágio final.

A taxa de sobrevida nos grandes centros é de 85% com 1 ano e 67% com 2 anos para pacientes que receberam transplante duplo. Morte nos primeiros 6 meses após o transplante foi predominantemente devida à infecção, enquanto as tardias foram por bronquiólite obliterante, mas 59% dos pacientes após 2 anos não tinham bronquiólite obliterante significativa. Rejeição aguda é comumente vista nos primeiros 3 a 6 meses pós transplante⁷⁹.

Prognóstico

Fatores prognósticos e de sobrevida

Sem tratamento, a maioria dos pacientes com FC morrem na infância. Entre 1930 e 1940, quando a doença foi descrita por Dorothy Anderson⁵, a sobrevida mediana não atingia os 5 anos de idade. Nessa ocasião, 80% das crianças com FC morriam no primeiro ano de vida.

Embora a sobrevida tenha aumentado substancialmente nas últimas décadas, 15% a 20% dos pacientes com FC, nos Estados Unidos (EE UU) e no Canadá, morrem antes de seu décimo aniversário⁸⁰.

Com o aumento da sobrevida, o número de pacientes registrados nos EE UU subiu de 8.000 em 1969 para mais de 22.000 em 1997.

O sexo masculino tem sido mais prevalente nas últimas décadas, mas o sexo feminino tem apresentado sobrevida menor.

A proporção de pacientes com mais de 18 anos de idade aumentou quatro vezes entre 1969 (8%) e 1990 (32%). A sobrevida mediana dobrou nesse mesmo período de 14 para 27,6 anos de vida⁸¹.

Em 1989, enquanto a sobrevida mediana era de 27 anos nos EE UU e de 30 anos no Canadá, na América Latina, era de apenas 6 anos, após o diagnóstico⁸². Em Minas Gerais, com números ainda pequenos (menos de 200 pacientes), a estimativa de sobrevida mediana na década de 70 foi de 5,4 anos de vida, na década de 80 subiu para 9,2 anos e, nos primeiros quatro anos da década de 90, a sobrevida média foi de 12,6 anos. Isso demonstra bem uma diferença de quase 20 anos em relação aos índices dos EE UU e Canadá⁸³.

Para as crianças que nascem atualmente (1990), a expectativa de vida é de 40 anos de acordo com Elborn⁸⁴.

Os problemas pulmonares são os fatores prognósticos mais importantes, pois determinam a maior parte da morbidade e da mortalidade. 80% dos óbitos são devidos às complicações pulmonares⁸⁵.

As possíveis causas que têm levado a um melhor prognóstico na sobrevida dos pacientes com FC são diagnóstico mais precoce, melhor abordagem no íleo meconial, melhor suporte nutricional, terapia antibiótica mais agressiva e mais precoce, desenvolvimento de centros regionais de referência para o diagnóstico e tratamento da FC, promoção de suporte médico e educação para todos os pacientes com FC.

Como em toda doença crônica, é muito importante que todo paciente portador de FC seja avaliado periódica e individualmente, para melhor estimativa de seu prognóstico.

Íleo Meconial

O íleo meconial é a manifestação clínica mais precoce da FC e ocorre em 10 a 20% dos pacientes. A mortalidade precoce dos pacientes com FC era associada, no passado, com elevada morbidade e baixas taxas de sobrevida dos pacientes com íleo meconial.

Considerava-se que pacientes com íleo meconial tinham taxa de sobrevida menor que pacientes sem íleo meconial. Posteriormente se chegou à conclusão de que esse fato não era relevante e que a sobrevida dos pacientes com íleo meconial era a mesma da população de pacientes com FC, sem íleo. Não houve diferença significativa até a idade de 13 anos, em relação à função pulmonar, entre os pacientes com ou sem íleo meconial. Entretanto, os pacientes com íleo meconial foram colonizados mais precocemente pela *P. aeruginosa*. Com a melhoria da sobrevida dos pacientes com íleo meconial, considera-se atualmente que essa condição tem menor relevância como fator prognóstico⁸⁰.

Nutrição

A grande melhora na sobrevida na década de 80 coincide com a mudança de conduta em relação à dieta: passou-se a recomendar uma dieta com elevado teor de gordura no lugar de uma dieta com restrição de gorduras. Esse fato tem sido considerado como o principal fator de melhoria no prognóstico na maioria dos centros de tratamento de FC. Apesar dessa mudança de conduta, uma grande percentagem dos pacientes não consegue se nutrir adequadamente.

Há uma clara associação entre desnutrição e deterioração da função pulmonar. O índice de massa corporal, como medida do estado nutricional, correlaciona-se com a função pulmonar, sugerindo que desnutrição e função pulmonar anormal têm um impacto negativo no prognóstico. O estado nutricional geralmente declina paralelamente com a função pulmonar, e essa é um importante fator prognóstico²⁷. Uma melhor compreensão de como esses dois fatores se correlacionam e de sua influência na sobrevida pode contribuir para uma melhor abordagem desses pacientes⁸⁶.

A desnutrição pode ser conseqüência da demanda calórica aumentada, baixa ingestão de calorias e má absorção. A demanda de energia está aumentada, entre outras causas, pelo aumento do trabalho respiratório secundário à doença pulmonar crônica.

As deficiências de vitaminas A e E ocorrem freqüentemente. A deficiência de vitamina K ocorre mais provavelmente durante a infância ou em associação com doença colestática do fígado. Já a deficiência de vitamina D ocorre mais raramente.

A má absorção de gorduras, secundária à insuficiência pancreática, é a principal anormalidade com repercussões nutricionais. Manifesta-se na infância através de déficit no crescimento e esteatorréia. Apesar dessa má absorção poder ser corrigida pela reposição de enzimas pancreáticas, pacientes com FC perdem em torno de 15% das calorias ingeridas diariamente.

Outras duas situações, mais comuns em adolescentes e adultos jovens, interferem com o estado nutricional: diabetes mellitus e doença colestática do fígado. O diabetes pode aumentar a perda calórica como resultado da glicosúria. Doença hepática com cirrose biliar focal pode exacerbar a gravidade da desnutrição devida à secreção inadequada de ácidos biliares.

Dessa maneira, é consensual que um adequado suporte nutricional tem uma contribuição fundamental para uma melhoria do prognóstico da FC. A deficiência nutricional entre os pacientes com FC varia desde uma depleção moderada de gordura até uma franca manifestação de sinais e sintomas de desnutrição energético protéica.

Colonização com *Pseudomonas aeruginosa*

Alguns estudos têm procurado correlacionar a colonização por *P. aeruginosa* e o prognóstico na FC. Cultura

positiva para *P. aeruginosa* é o principal fator preditivo de sobrevida dentro do período de 5 anos. HOIBY³¹ relatou rápida deterioração clínica após a colonização pela *P. aeruginosa*. Foi relatada uma diferença de 10% na queda do VEF1 naqueles pacientes colonizados por *P. aeruginosa* quando comparados com os pacientes não colonizados, em todas as idades. A colonização por *P. aeruginosa* aumenta o risco de mortalidade quando o VEF1 está abaixo de 40% do valor previsto.

Colonização com *Burkholderia cepacea*

Uma outra bactéria para a qual tem sido atribuído um significado prognóstico é a *Burkholderia cepacea*. Essa bactéria foi descrita pela primeira vez como um patógeno oportunista na infecção pulmonar de pacientes com FC em 1972. Sua presença tem sido associada a um aumento na resposta humoral, a uma pior condição clínica e a uma pior sobrevida. A presença de *B. cepacea* foi associada com aumento da mortalidade em todos os níveis de função pulmonar, sendo que o risco foi maior para pacientes mais jovens.

Antibioticoterapia

Há um aumento da suscetibilidade às infecções respiratórias nos pacientes com FC. Geralmente a primeira bactéria a colonizar e causar infecção das vias aéreas do fibrocístico é o *Staphylococcus aureus*. Gradualmente essa bactéria é substituída por colonização e infecção pela *P. aeruginosa*, que, uma vez presente e isolada na cultura de escarro ou aspirado brônquico, praticamente persistirá para sempre infectando as vias respiratórias. A repetição ou a manutenção dessas infecções contribuem decisivamente para a destruição da mucosa e posteriormente das paredes dos brônquios causando bronquiectasias. Sendo a infecção crônica por *P. aeruginosa* um fator importante de prognóstico, a prevenção dessa cronificação pelo uso de esquemas de antibióticos de maneira intensiva melhoraria a sobrevida.

Os fatores apontados para se explicar a grande diferença nas sobrevidas medianas entre três centros norte americanos foram uso intensivo de antibióticos nas exacerbações pulmonares, controles clínicos ambulatoriais mais freqüentes e o número de dias internados no hospital para uso dos antibióticos.

Centros de Tratamento

A melhora na sobrevida observada nestas duas últimas décadas tem sido atribuída à criação de centros de tratamento especializado em FC. A experiência adquirida nesses centros tem como objetivo principal melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Pacientes tratados em serviços especializados têm infecção pulmonar menos grave e apresentam maior ganho de peso. Centros que introduziram programas coordenados de controle e de tratamento padronizado obtiveram um grande aumento na sobrevida de seus pacientes^{80,81}.

Função Pulmonar

A expectativa de vida dos pacientes com FC depende da gravidade e da evolução do comprometimento pulmonar associado com a doença. A progressão da doença pulmonar crônica é a causa mais proeminente de morbidade e morte em pacientes com FC.

Muitos trabalhos relatam que a desnutrição e o declínio da função pulmonar são relacionadas e dependentes, com declínio paralelo de ambos. A ocorrência de desnutrição parece estar associada com pior função pulmonar e menor sobrevida, e, ao contrário, a prevenção da desnutrição parece melhorar a função pulmonar e aumentar a sobrevida.

As infecções pulmonares induzem à anorexia e aumentam o consumo de energia pelo aumento do catabolismo e do trabalho respiratório.

O fator prognóstico que tem sido preditivo de mortalidade nesses pacientes, dentre as provas de função pulmonar, é o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1). Esse teste avalia a obstrução de vias aéreas. É também o teste que melhor reflete a função pulmonar com a progressão da doença pulmonar.

A taxa de declínio no VEF1, assim como a CVF (capacidade vital forçada) para todos os pacientes com FC, é em torno de 2% ao ano. É evidente que essa taxa varia de acordo com a frequência e gravidade das exacerbações pulmonares

Alguns autores não conseguiram determinar que as provas de função pulmonar fossem adequados marcadores prognósticos. Entretanto, esses autores acompanharam, por período relativamente pequeno, apenas pacientes maiores de 18 anos. Por outro lado, estudo mais recente, com uma metodologia adequada, demonstrou que as provas de função pulmonar são importantes marcadores prognósticos²⁷.

Referências bibliográficas

1. Beaudet AL. Cystic Fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed. The metabolic basis of inherited disorders. 6ª ed. New York: McGraw-Hill; 1989. p. 2649-80.
2. Reed TE. Caucasian genes in american negroes. Science 1969;165:762-8.
3. Landsteiner K. Darmverschluss durch eingedicktes meconium; pankreatites. Zentrabl allg Path 1905; 6:903.
4. Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das Coeliakiesyndrom bei angeborener zystischer Pankreasfibromatose und Bronkitasen. Wien Med Wochenschr 1936; 86:753-6.
5. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease - A clinical and pathologic study. Am J Dis Child 1938; 56:341-99.
6. Farber S. Pancreatic function and disease in early life. V - Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. Arch Pathol 1944; 37:238.
7. Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Schea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics 1953;12:549.
8. 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.
9. Scwachman H et al. Cystic fibrosis of the pancreas with varying degrees of pancreatic insufficiency. Am J Dis Child 1956; 92:347-68.
10. Shwachman H, Kulczycki LL. Long term study of 105 patients with cystic fibrosis: Studies made over a five to fourteen year period. Am J Dis Child 1958; 96:6-15.
11. Gesteira RM. Fibrose cística do pâncreas - incidência no Brasil. Bol Inst Pueric 1949; 12/13:23-62.
12. Knowles M, Gatz J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. N Engl J Med 1981; 305:1489-95.
13. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. Nature 1983; 301:421-2.
14. Quinton PM. Fluid and electrolyte abnormalities in exocrine glands in cystic fibrosis. Quinton PM, Martinez JR, Hopfer U, ed. San Francisco Press; 1982.
15. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 1989; 245:1073-80.
16. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B-S, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989; 245:1066-72.
17. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B-S, Drumm ML, Melmer G, Dean M et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science 1989; 245: 1059-65.
18. Beaudet AL. Genetic testing for cystic fibrosis. Medical Genetic II: Pediatric Clinics of North America 1992; 39: 213-28.
19. Hodson ME, Geddes DM. Basic Molecular Genetics. In: Cystic Fibrosis. 1ª ed. Chapman & Hall; 1995. p.15-39.
20. Trezise AEO, Buchwald M. *In vivo* cell-specific expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Nat Lond 1991; 353:434-7.
21. Tsui L-C, Rommens J, Kerem B-S, Zielenski J, Chou J, Bozon D et al. Molecular genetics of cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1990; Supl. 5:58-9.
22. 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. Nature Genet 1994; 7:169-75.
23. Raskin S, Phillips III JA, Krishnamani MRS, 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.
24. Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. Science 1992; 256:774-9.
25. Abman SH, Ogle JW, Harbeck RJ, Simon NB, Hammond KB, Accurso FJ. Early bacteriologic, immunologic, and clinical courses of young infants with cystic fibrosis identified by neonatal screening. J Pediatr 1991;119:211-7.
26. Hoiby N, Pederson SS. Estimated risk of cross-infection with *P. aeruginosa* in Danish cystic fibrosis patients. Acta Paediatr Scand 1989; 78:395-404.

27. Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. J Pediatr 1990; 116:714-9.
28. Pamucko A, Bush A, Buchdahl R. Effects of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1995; 19:10-5.
29. Evans LR, Linker A. Production and characterization of the slime polysaccharide of *Pseudomonas aeruginosa*. J Bacteriol 1973; 116:915-24.
30. Fegan M, Francis P, Hayward AC, Davis GHG, Fuerst JA. Phenotypic conversion of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. J Clin Microbiol 1990; 28:1143-6.
31. Hoby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. Acta Paediatr Scand 1982;301:33-54.
32. Pier GB, Mathews Jr. WJ, Eardley DD. Immunochemical characterization of the mucoid exopolysaccharide of *Pseudomonas aeruginosa*. J Infect Dis 147:494-502.
33. Zar H, Saiman L, Quittell L, Prince A. Binding of *Pseudomonas aeruginosa* to respiratory epithelial cells from patients with various mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator. J Pediatr 1995; 126:230-3.
34. Kerem E, Corey M, Stein R, Gold R, Levinson H. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. Pediatric Infect Dis J 1990; 9:494-8.
35. Hudson VL, Wielinski CL, Regelman WE. Prognostic implications of initial oropharyngeal bacterial flora in patients with cystic fibrosis diagnosed before the age of two years. J Pediatr 1993;122:854-60.
36. Thomassen MJ, Klinger JD, Baddger SJ, Heeckeren DW, Stern RC et al. Cultures of thoracotomy specimens confirm usefulness of sputum cultures in cystic fibrosis. J Pediatr 1984; 104:352-6.
37. Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL, Richardson M, Warren JW, Hedges DL et al. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. Am Rev Respir Dis 1991; 144:331-337.
38. Isles A, Maclusky I, Corey M, Gold R, Prober C, Fleming P et al. *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emerging problem. J Pediatr 1984; 104:206-10.
39. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacterial because of abdominal airway surface fluid. Cell 1996; 85:229-36.
40. Pier GB, Grout M, Zaidi TS, Olsen JC, Johnson LG, Yankaskas JR et al. Role of mutant CFTR in hypersusceptibility of cystic fibrosis patients to lung infections. Science 1996; 271:64-7.
41. Hoiby N, Döring G, Schoitz PO. The role of immune complexes in the pathogenesis of bacterial infections. Annu Rev Microbiol 1986; 40:29-53.
42. Smallman LA, Hill SL, Stockley RA. Reduction of ciliary beat frequency in vitro by sputum from patients with bronchiectasis: a serine proteinase effect. Thorax 1984; 39:663-7.
43. Cystic Fibrosis Foundation. Report of the 1995 Patient Registry. Bethesda, Maryland.
44. REBRAM – Registro Brasileiro de Fibrose Cística – 1995 - Análise clínica e nutricional de 594 pacientes – Resúmenes del VIII Congreso Latino Americano de Fibrosis Quística (Mucoviscidosis) y III Jornada Hispanolatinoamericana – p. 53-4, Havana, Cuba, 1997.
45. Welsh MJ, Tsui L-C, Boat TF, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995; p. 3799-3876.
46. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations. Human Mutation 1994; 4:167-77.
47. Stern RC, Boat TF, Abramowsky CR, Matthews LW, Wood RE, Doershuk CF. Intermediate-range sweat chloride concentration and *Pseudomonas bronchitis*. JAMA 1978; 239:2676-80.
48. Stewart B, Zabner J, Shuber AP, Welsh MJ, McCray PB Jr. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:899-903.
49. GiovanBattista L, Pitzalis S, Podda R, Zanda M, Silveti M, Caocci L, et al. A specific cystic fibrosis mutation (T3381) associated with the phenotype of isolated hypotonic dehydration. J Pediatr 1995; 127:281-3.
50. Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. Pediatrics 1975; 55:86-94.
51. Stern RC, Boat TF, Doershuk CF, Tucker AS, Miller RB, Matthews LW. Cystic fibrosis diagnosed after age 13: twenty-five teenage and adult patients including three asymptomatic men. Ann Int Med 1997; 87:188-91.
52. Wiatrak BJ, Meyer CM, Cotton RT. Cystic fibrosis presenting with sinus disease in children. Amer J Dis Child 1993; 147:258-60.
53. Osborne LR, Lynch M, Middleton PG, Alton EFWF, Geddes D, Pryor JP, et al. Nasal epithelial ion transport and genetic analysis of infertile men with congenital bilateral absence of the vas deferens. Hum Molec Gen 1993; 2:1605-9.
54. Oliveira MCLA, Reis FJC, Chagas AJ, et al. Estudo de doenças de má absorção intestinal como causa de baixa estatura monossintomática. J pediatr (Rio J.) 1998;74:213-6.
55. 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.
56. LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. J Pediatr 1996; 129:892-7.
57. Schulz IJ. Micropuncture studies of the sweat formation in cystic fibrosis patients. J Clin Invest 1969; 48:1470-7.
58. Rodrigues MESM. Comparação da concentração de cloreto e de sódio no suor entre crianças eutróficas e desnutridas. Tese de Mestrado em Pediatria. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais. 1992.
59. Tsui L-C. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:S47-S53.
60. Cystic Fibrosis Foundation - Consensus Conferences – The Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Statement, Volume VII, Section I, March 1996.
61. Reis FJC – Comunicação pessoal.
62. Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui L-C, et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. Am J Hum Genet 1992; 50:1178-84.
63. Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. N Engl J Med 1997; 337:963-9.

64. Crossley JR, Elliott RB and Smith PA. Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; i: 472-74.
65. Goodchild MC, Watson E. Diagnostic methods and Screening. In: Hodson ME, Geddes DM, eds. *Cystic Fibrosis*. 1ª ed. London: Chapman & Hall Medical; 1995. p.179-211.
66. Ryley HC, Goodchild MC, Dodge J A. Screening for cystic fibrosis. *Br Med Bull* 1992; 48:805-22.
67. Chatfield S, Owen G, Ryley HC et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child* 1991; 66:29-33.
68. Couper R. Pancreatic function tests. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JG, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, diagnosis, management*. 2ª ed. St. Louis: Mosby; 1995. p.1621-34.
69. Huang NN, Van Loon EL, Sheng KT. The flora of the respiratory tract of patients with cystic fibrosis of the pancreas. *J Pediatr* 1961; 59:512-21.
70. Thomassen MJ, Demko CA, Doershuk CF. Cystic fibrosis: a review of pulmonary infections and interventions. *Ped Pulmonol* 1987; 3:334-51.
71. Denning CR, Sommers SC, Quigley Jr. HJ. Infertility in male patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1968; 41:7-17.
72. Scharzemberg SJ, Shamieh CLWI, Carperter BLMJ, Jessurun J, Weisdorf SA, Warwick WJ et al. Cystic fibrosis-associated colitis and fibrosing colonopathy. *J Pediatric* 1995; 127:565-70.
73. Moran AM. Diabetes and Glucose Intolerance in Cystic Fibrosis. *New Insights into Cystic Fibrosis* 1997; 5:1-12.
74. Lepage G, Paradis K, Lacaille F, Sénéchal L, Ronco NRT, Champagne JRT et al. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997; 130:52-8.
75. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991; 338:725-26.
76. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:330-35.
77. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1229-56.
78. Kuhn RJ, Samuelson W, Williams. Pharmacologic management of airway secretions in cystic fibrosis. University of Kentucky: College of Pharmacy; 1995. p.1-29.
79. Mallory Jr GB. *New Insights into Cystic Fibrosis* 1996; 4:1-12.
80. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143.:1007-17.
81. FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122:1-9.
82. Macri CN, Gentile AS, Manterola A, Tomezzoli S, Reis FJC, Garcia IL et al. Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: Preliminary communication. *Ped Pulm* 1991; 10: 249-53.
83. Reis FJC, Camargos PAM, Rocha SF. Survival analysis for cystic fibrosis in Minas Gerais State, Brazil - *J Trop Pediatrics*, in press.
84. Elborn JS, Shale DJ and Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 1991; 46:881-5.
85. Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol* 1997; 145:794-803.
86. Elborn JS, Bell SC. Nutrition and survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51:971-2.