

Fibrose cística (Mucoviscidose)

Cystic fibrosis

Ludma Trotta Dallalana*, Francisco J. Caldeira Reis**,
Neiva Damaceno***, Tatiana Rozov****

RESUMO

A fibrose cística é a mais freqüente doença genética letal da população caucasiana. A doença, descrita em 1938, compromete diferentes sistemas do organismo e evolui de forma crônica e progressiva. Há um transporte anormal de íons através da membrana apical das células epiteliais exócrinas.

A apresentação clínica compreende a tríade clássica de: doença pulmonar crônica, insuficiência pancreática exócrina e níveis elevados de eletrólitos no suor. Desde a identificação da gen de FC em 1989, avanços têm sido feitos não só na patogênese como no diagnóstico e na terapêutica.

Os autores discutem o diagnóstico genético, as formas de apresentação clínica e terapêutica atualizada desta patologia fatal, cuja sobrevida tem aumentado significativamente nos últimos 30 anos.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is the most frequently seen lethal genetic disease of Caucasian populations. It was first described in 1938. The disease involves different systems with a chronic and progressive outcome. There is an abnormal transport of ions through the apical membrane of exocrine epithelial cells. The common clinical presentation is characterized by the classical triad of chronic obstructive pulmonary disease typically associated with *Staphylococcus aureus* and/or *Pseudomonas aeruginosa* infections; exocrine pancreatic insufficiency and its nutritional consequences; and abnormal sweat chloride level. Diagnosis confirmation requires a positive sweat test ($Cl > 60,0mEq/l$). Since identification of the gene and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in 1989, research has made advances and changed on the pathogenesis, diagnosis and therapeutic approaches.

DNA analyses, with demonstration of two mutations known to be associated with CF, is another diagnostic criterion (genetic diagnosis). With this new diagnostic criterion it is possible to found out CF cases with sweat test borderline or normal results and patients lacking some diagnostic criteria. CF remains a fatal disease, however, the prognosis for survival has improved dramatically over the past 30 years, with a progressively better life quality. Full recovery is the goal of genetic therapy to be achieved in the future.

Palavras-chaves: fibrose cística, mucoviscidose, doença pulmonar obstrutiva crônica na criança.

Key-words: cystic fibrosis, chronic obstructive disease children.

*Membro Consultor do Comitê de Doenças do Aparelho Respiratório da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro. Ex-Chefe do Serviço de Mucoviscidose do Instituto Fernandes Figueiras da Fundação Oswaldo Cruz. Ex-Pesquisadora do CNPq. Ex-Member of The IPA (International Paediatric Association) Advisory Expert Panel of Cistic Fibrosis.

**Prof. Adjunto de Pediatria/Pneumologia Pediátrica da UFMG. Coordenador do Centro de Referência para Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística do Hospital das Clínicas da UFMG.

***Profª. Assistente do Depto. de Pediatria/Pneumologia Infantil da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

****Profª. de pós-graduação do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina. Livre Docente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Artigo recebido para publicação no dia 10/10/2000 e aceito no dia 09/02/2001, após revisão.

Considerações gerais

A fibrose cística ou mucoviscidose é doença genética, multissistêmica, de evolução crônica e progressiva, caracterizada pelo transporte anormal de íons através da membrana apical das células epiteliais.

Com quadros clínicos bastante variados, mimetizando diversas outras patologias, a FC foi reconhecida como entidade clínica isolada, somente em 1938, quando Dorothy Andersen⁽¹⁾, em autópsia de crianças que haviam tido em vida o diagnóstico de doença celíaca, evidenciou o comprometimento pancreático (aspecto cístico e fibrosado do pâncreas), demonstrando a existência de uma patologia até então desconhecida, a qual denominou fibrose cística do pâncreas, mais tarde abreviada para fibrose cística.

Farber⁽²⁾, em 1944, observando que as secreções mucosas desses pacientes eram excessivamente espessas e viscosas, difíceis de serem removidas, denominou-a "Mucoviscidose".

O caráter genético da doença e sua transmissão autossômica recessiva foram referidos por Andersen and Hodges⁽³⁾ em 1946. Entretanto, somente em 1985, o gene da FC foi localizado no braço longo do cromossoma 7⁽⁴⁾ e, em 1989, dois grupos de pesquisadores liderados por Tsui⁽⁵⁾, em Toronto, e Collins⁽⁶⁾, em Michigan, identificaram o gene e a proteína por ele codificada CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulation*) que constitui o canal do Cl.

A FC nos primeiros anos após o seu reconhecimento, devido à alta e precoce mortalidade, era referida apenas dentro do grupo pediátrico (até a década de 40 os pacientes não ultrapassavam os cinco anos de idade); atualmente, a sobrevida não só é maior, mas também de melhor qualidade, sendo a FC observada cada vez mais, entre adolescentes e adultos, atingindo mesmo em raros casos a faixa geriátrica.

A FC incide com grande frequência em todos os grupos da raça caucasiana (1:2000 a 1:3500 nascidos vivos), é rara entre negros (1:17.000 nascidos vivos) e mais rara ainda entre orientais (1:90.000 nascidos vivos). Calcula-se que 5% da população caucasiana carregue este gene anormal (heterozigotos).

Acomete com maior frequência indivíduos do sexo masculino; estes também apresentam uma sobrevida um pouco maior que o feminino.

Cutting G R.⁽⁷⁾ cita que, nos Estados Unidos, a *Cystic Fibrosis Foundation National Patient*

Registry apresenta um total de 18.674 registros no ano de 1992 (referentes a 115 centros de FC credenciados, com 885 novos diagnósticos e 372 óbitos), e frisa que os sintomas respiratórios continuam sendo o principal sinal do diagnóstico. Cutting refere ainda que a epidemiologia da FC nos Estados Unidos é semelhante à da Europa caucasiana.

Em 1990, tiveram início o Registro Latino-americano de Fibrosis Quística (REGLAFQ)⁽⁸⁾ e o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAM); o REGLAFQ com 888 registros (12 países), passando em 1995 para 1509 (16 países); o REBRAM com 204 registros, (12 estados) passando em 1995⁽⁹⁾ para 594 (9 estados).

Macri⁽¹⁰⁾ refere que o crescimento da população, na América Latina, tem sido muito rápido nesses últimos anos e essas cifras estão longe do esperado.

É importante frisar que, em 1969, no V Congresso Internacional de FC, foi sugerido que a FC, provavelmente, não era um problema na América Latina. Em 1992, entretanto, Martin R. Weibel⁽¹¹⁾ baseado no questionário anual da *International Cystic Fibrosis Association - ICF(M)A* - comparou os dados referentes à FC (anos 1988-1990) nos países em desenvolvimento (22 países, inclusive o Brasil) e nos países desenvolvidos (18 países), membros integrantes dessa associação, concluindo que, nos países em desenvolvimento 1 em 300.000 habitantes era afetado pela FC, enquanto que, nos desenvolvidos, as cifras eram de 21 em 300.000 habitantes. Ele acredita que há uma alta probabilidade de que tal significativa diferença em relação ao número de pacientes por 300.000 habitantes, isto é, a baixa prevalência nos países em desenvolvimento seja devido a um subdiagnóstico e baixa expectativa de vida e, não somente, a diferenças raciais. Ele cita como razões: (a) o pouco conhecimento da doença entre profissionais médicos, autoridades governamentais e o público em geral, (b) a falta de possibilidades para diagnóstico e tratamento, e (c) a situação social e econômica. Em nosso meio, dentre os diversos fatores contribuintes para a pequena detecção de casos, sobressai o fato de grande parte de nossa população não ter acesso ao "teste do suor".

Genética

Em 1985, o gene da fibrose cística foi localizado no cromossoma 7.

Quadro 1 - Mutações mais freqüentes que causam fibrose cística.

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	—

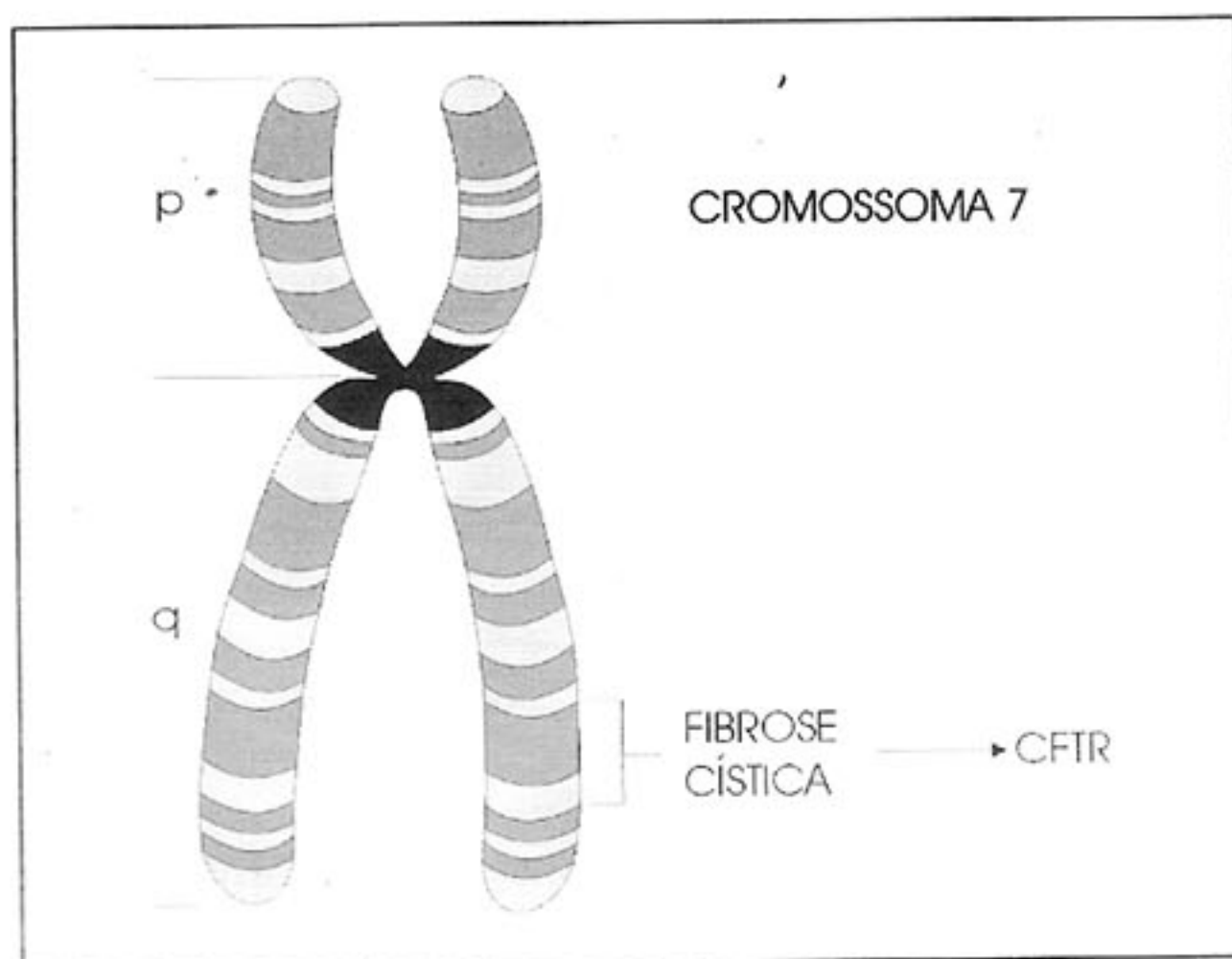
* Em pacientes caucásicos (Raskin et al, com. Pessoal, 1994).

Em três artigos publicados na *Science*, em 1989, cientistas de Toronto e Michigan descreveram seu isolamento, seqüência e mutação mais comuns no locus FC⁽⁵⁻¹²⁾.

O gene foi localizado através de extensa análise genética de famílias de pacientes com FC de muitos países, através de estudos de ligação, que são variações na seqüência do DNA e 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 especiais:

Figura 1 - Localização do gene da fibrose cística no braço longo do cromossoma 7.



jumping e *walking* nos cromossomas, isolaram e mapearam o gene da FC no braço longo do cromossoma 7 (7q), locus 21-3⁽⁴⁾.

O gene da FC é grande, mais de 250.000 pares de base, com cerca de 250 quilobases (kb) de DNA genômico. O gene contém 27 exons representando cerca de 5% do DNA genômico, que codificam um RNAm transcrito de 6,5kb. Este RNAm é transcrito em uma proteína de 1480 aminoácidos denominada CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*).^(5,6)

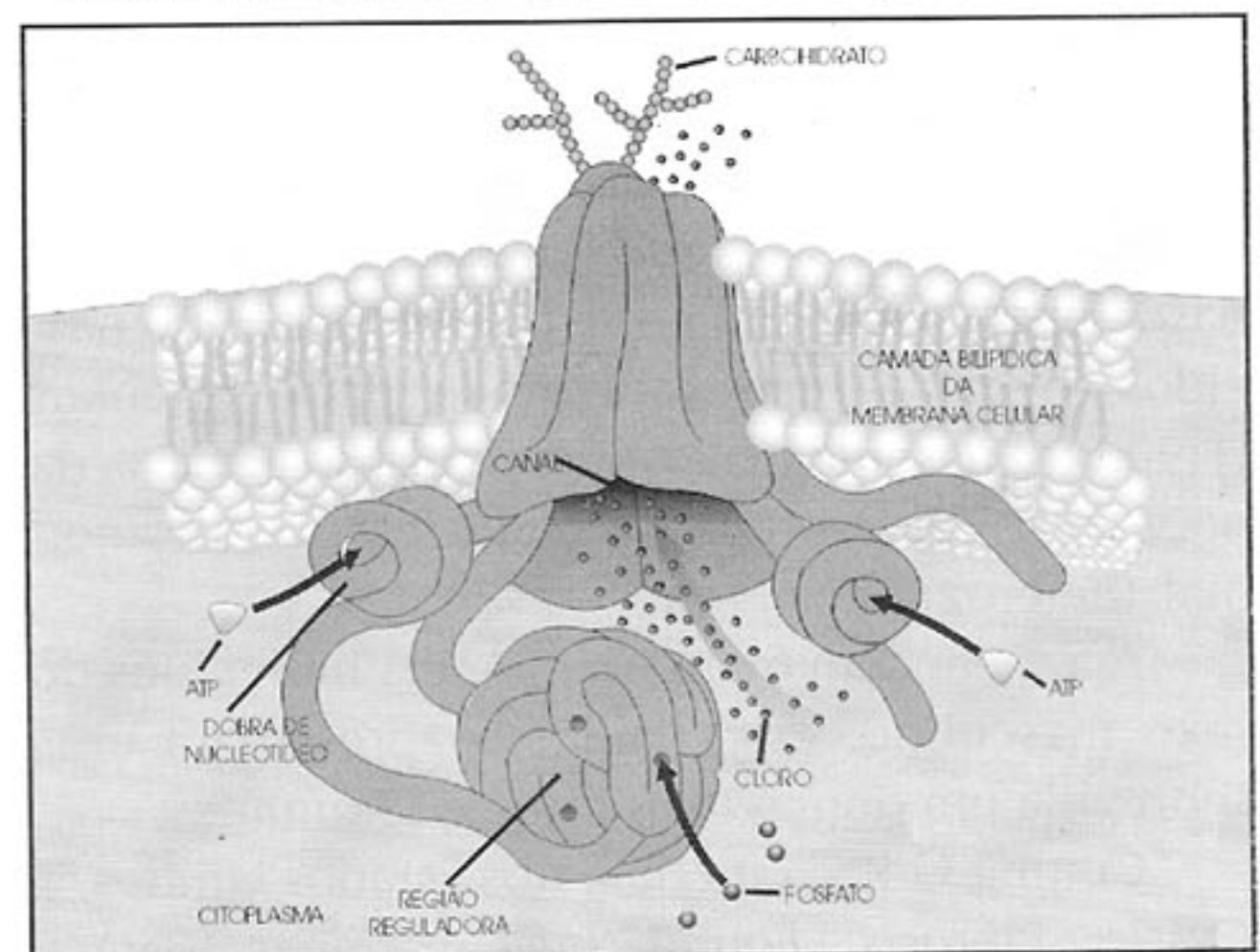
A expressão do gene da FC: a proteína CFTR está presente normalmente nas células epiteliais do trato respiratório, onde se transcreve em concentrações relativamente baixas. Os mais altos níveis de RNA são encontrados no pâncreas, glândulas salivares, glândulas sudoríparas, intestino e aparelho reprodutor.⁽⁷⁾

Uma deleção (falta) de três pares de bases, adenosina-timina-timina (ATT) foi identificada no exon 10 da proteína CFTR, o que resulta na perda de um único aminoácido, a fenilalanina na posição 508 da proteína. Esta mutação é denominada ΔF508; "Δ" significa supressão e "F", abreviação do aminoácido fenilalanina.

A mutação ΔF508 estava presente em cerca de 70% dos cromossomas FC, mas nunca nos normais; estes últimos foram definidos como cromossomos não FC em pais saudáveis de crianças com FC.⁽⁸⁾

Há uma grande variação na freqüência relativa da mutação ΔF508 entre regiões geográficas e populações diferentes. No norte da Europa e Amé-

Figura 2 - Representação esquemática da estrutura do CFTR e sua localização na camada bilipídica da membrana apical da célula epitelial (Welsh, Smith).



rica do Norte, atinge de 70 a 90% (Dinamarca), devido à origem anglo-saxônica, mas é muito menos freqüente na população mediterrânea, de origem latina, onde menos que 50% dos cromossomos de pacientes com FC apresentam esta mutação.⁽⁹⁾

A freqüência da mutação $\Delta F508$ foi estudada em 190 pacientes com FC caucasóides, de cinco diferentes estados do sul e sudeste brasileiros, encontrando-se presentes em 47% dos alelos examinados (49, 27, 44, 52, e 53%) em pacientes do RS, SC, PR, SP e MG, respectivamente.⁽¹⁰⁾

A CFTR contém doze regiões que atravessam a membrana (T1 a T12) 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 seqüência 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.

A fenilalanina deletada na mutação mais comum ($\Delta F508$) 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 seqüências conhecidas para fosforilação pela proteinoquinase A (PKA) e sete dos sítios de ligação para a proteinoquinase C (PKC).

Estudos recentes indicam que a CFTR é realmente um canal de cloro. As regiões transmembrana

hidrofóbicas formam um poro condutor de cloro e mutações de um aminoácido nesta região alteram a seletividade do íon cloro. A fosforilação da região R parece regular este canal de cloro⁽¹¹⁾. A CFTR, porém, parece apresentar outras funções, inclusive a regulação de canais de outras proteínas.

Quando se descreveu a mutação $\Delta F508$, pensava-se que seriam poucas as mutações no gene da FC. Entretanto, até o momento, já foram descritas mais de 850 mutações em todo o mundo através do Consórcio de Análise Genética da FC.

Não seria surpresa que as várias mutações na CFTR possam causar uma variedade enorme de manifestações clínicas, que, às vezes se superpõem. Uma lista das mutações mais freqüentes está relacionada no quadro 1⁽¹²⁾.

As mutações no gene da FC foram classificadas em quatro classes de problemas:

- »» síntese protéica defeituosa por alterarem o processamento do RNA;
- »» defeito de processamento ou trânsito intracelular da proteína (p.e.: $\Delta F508$);
- »» defeito na regulação dependente da fosforilação e/ou ATP, mas que pode transitar para a membrana apical;
- »» defeito na condução do cloro apesar da localização e quantidade normal da CFTR.

As mutações no gene da FC (genótipo) podem determinar o aparecimento ou não de deter-

Figura 3 - Representação esquemática da estrutura de revestimento das vias aéreas.

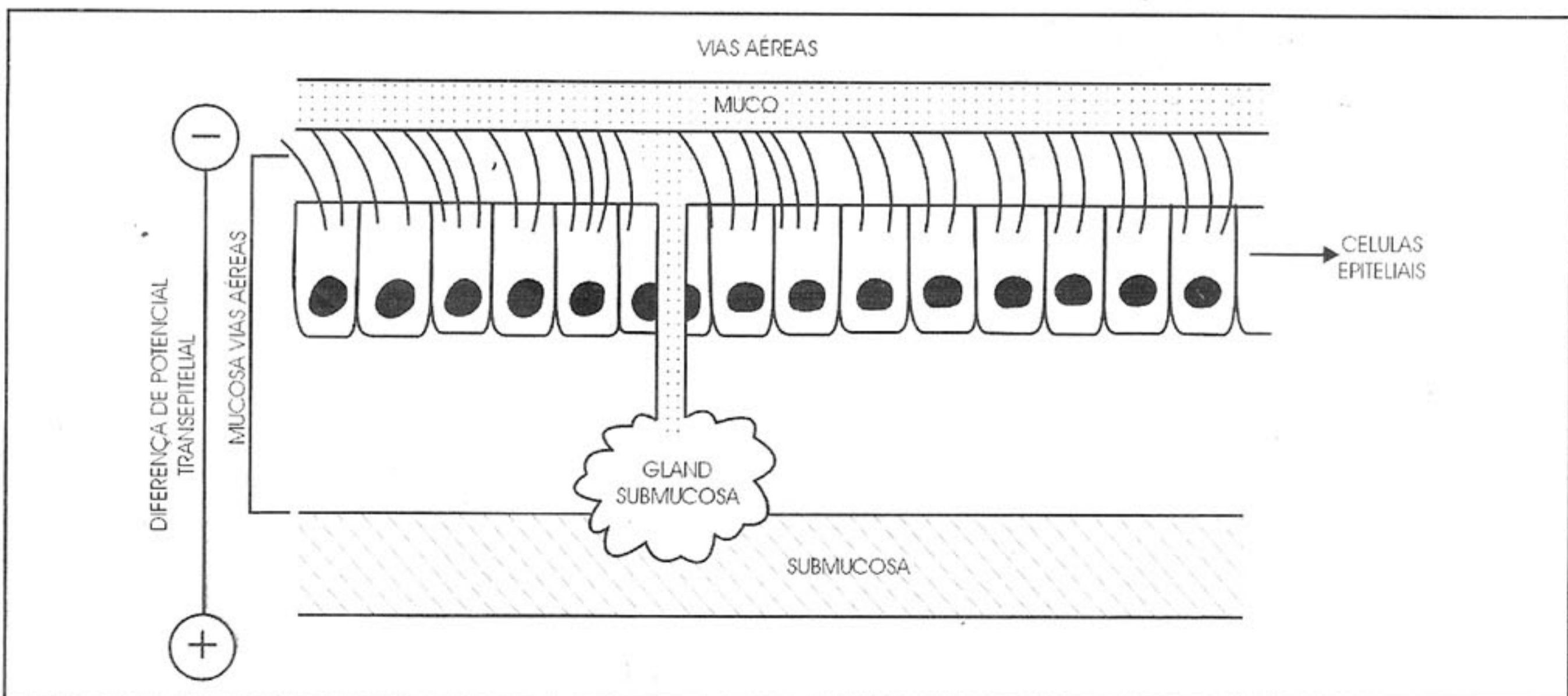


Figura 4 - Representação esquemática da célula epitelial das vias aéreas, evidenciando a falta de resposta do canal do cloro ao estímulo do AMPc. (Zack. M.).

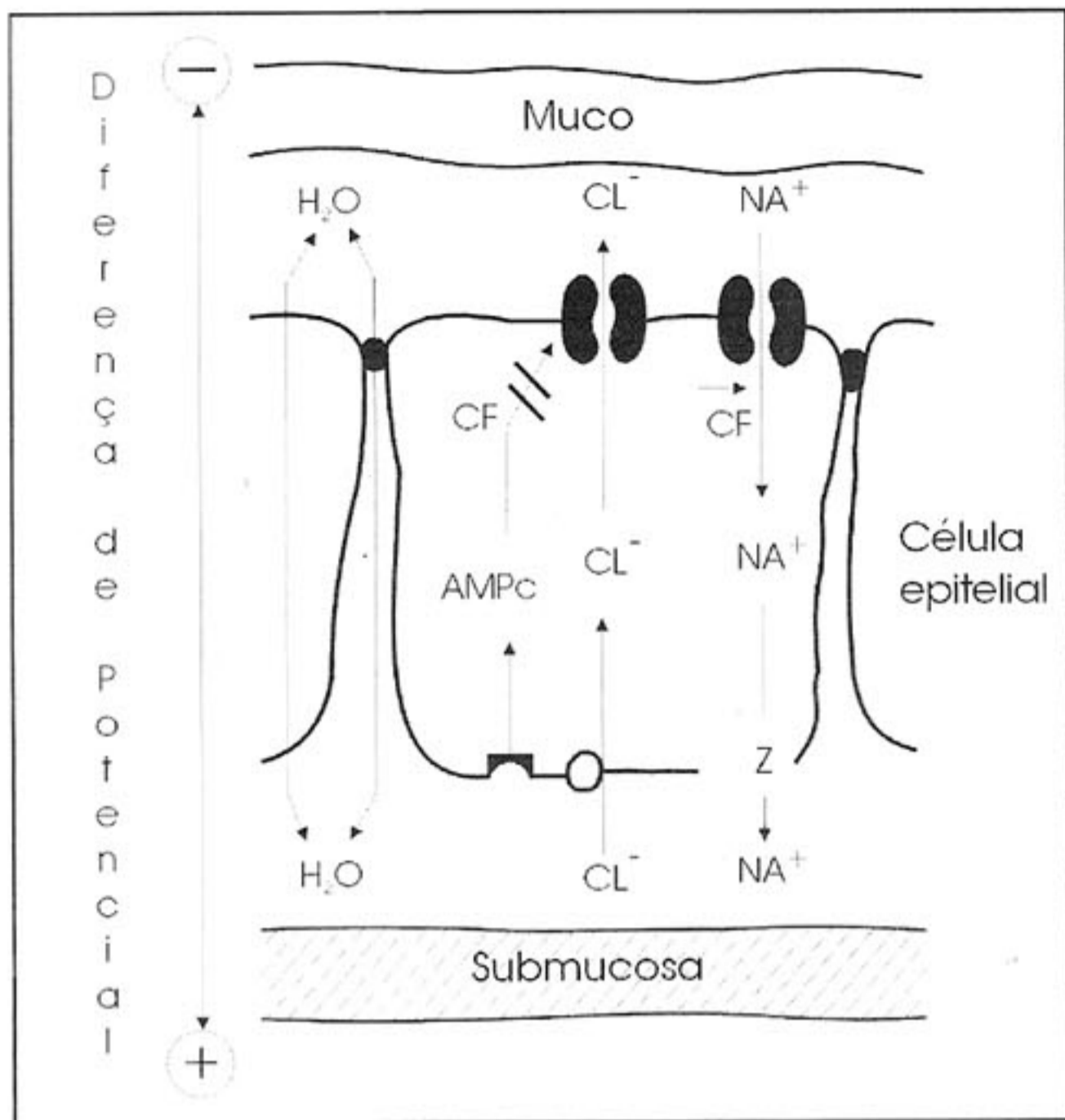


Figura 5 - Diferença de potencial nasal, antes (controle) e após aplicação de amiloride (Knowles et al.).

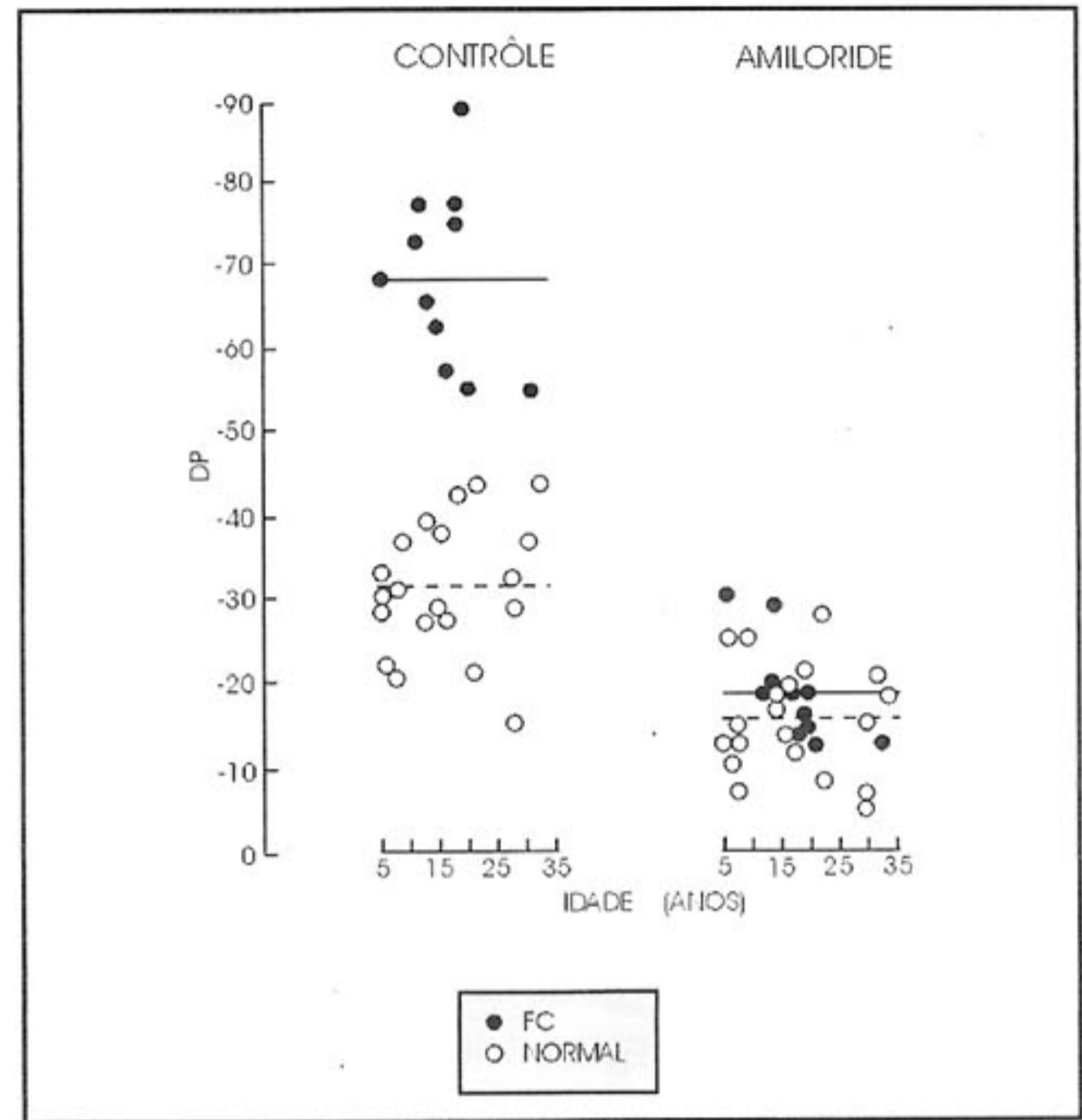
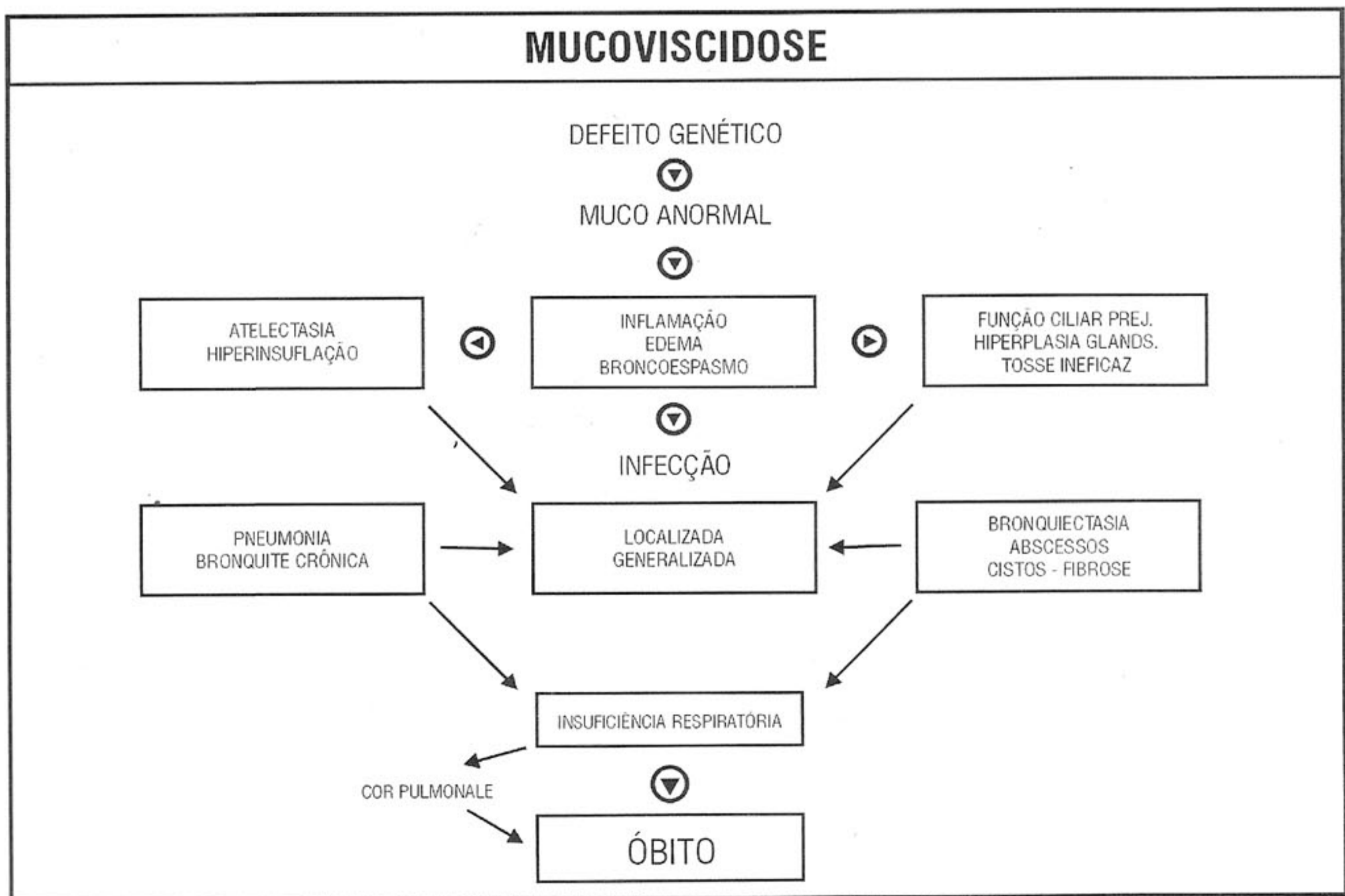


Figura 6 - Representação esquemática do círculo vicioso obstrução-infecção desencadeado pelo *Pseudomonas aeruginosa* na fibrose cística. Adaptado do "Guide to Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation".



minadas manifestações clínicas (fenótipo). Esta correlação genótipo/fenótipo tem sido objeto de estudos em vários países. Em relação à função pancreática, elas podem ser divididas em leves e graves.

Fisiopatogenia

A FC é determinada por mutações de um gene que se localiza no braço longo do cromossoma 7 e se expressa nas células epiteliais (Figura 1).

Recentes trabalhos, após a identificação do gene, trouxeram, embora parcial, melhor conhecimento da fisiopatogenia da doença. O gene da FC codifica uma proteína (CFTR) que tem origem no núcleo das células epiteliais e migra para se localizar na membrana apical dessas células, indo constituir o canal do cloro (Figura 2).

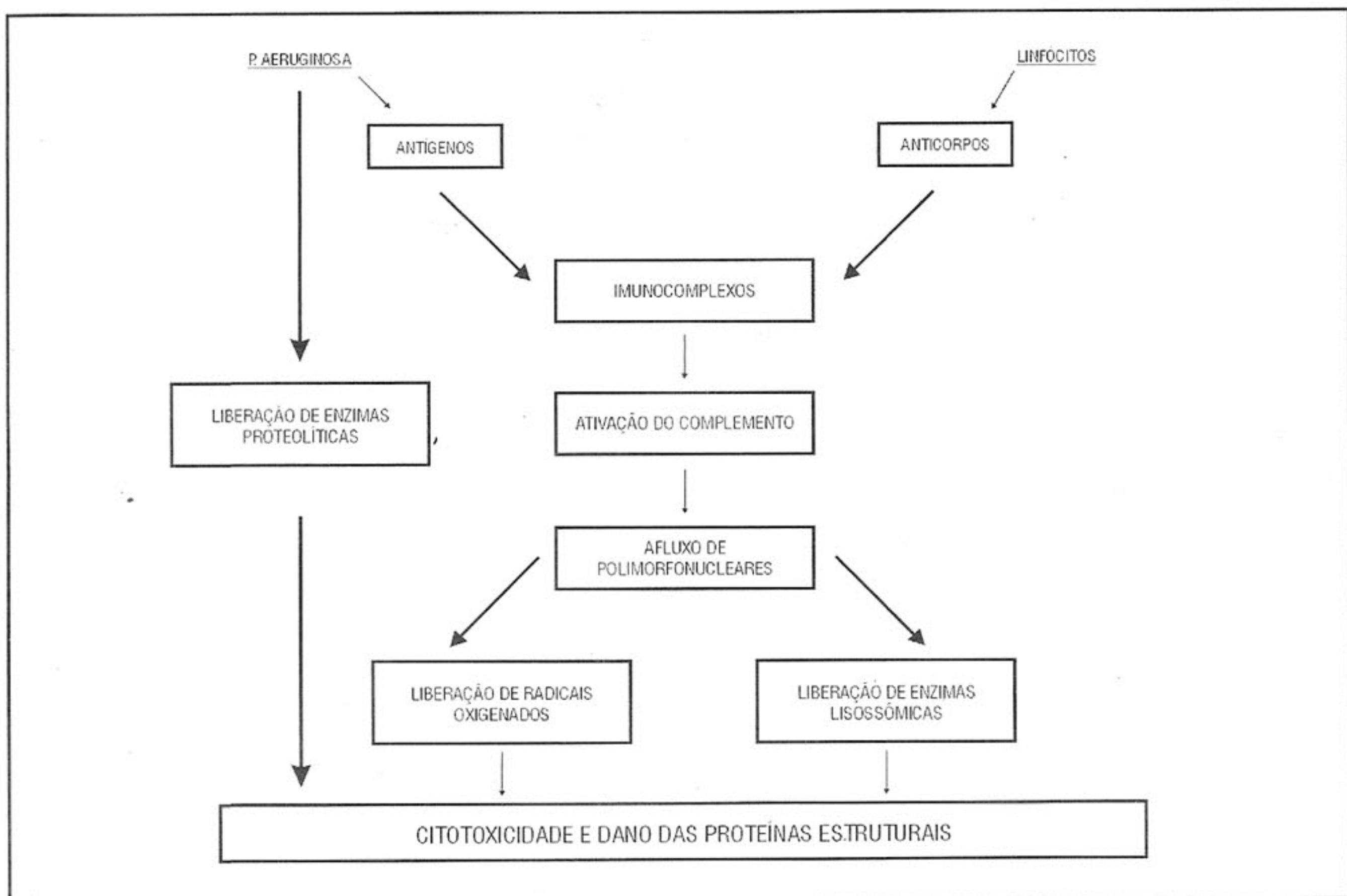
A disfunção da CFTR, determinando transporte anormal de Cl nas células epiteliais dos diversos setores comprometidos (trato respiratório, hepatobiliar, gastrointestinal, glândulas sudoríparas, pâncreas, e aparelho reprodutor), traz consequências

Figura 7 - Cultura do escarro de um paciente com fibrose cística evidenciando *Pseudomonas aeruginosa* (cepa mucóide e não mucóide).



fisiopatológicas que se acham na dependência da função exercida pelo tecido epitelial afetado, assumindo grande importância o comprometimento pulmonar, por ser o principal responsável pela morbidade e mortalidade desses pacientes.

Figura 8 - Representação esquemática do processo imunológico, desencadeado pelo *Pseudomonas aeruginosa*. Adaptado de Zach, M.S.



Fisiopatogenia pulmonar

As vias aéreas, forradas por células epiteliais ciliadas, transportam para cima uma fina camada de muco (camada gel), produzido por glândulas submucosas e por células especiais (*globet cells*) que se interpõem entre as células ciliadas. Os cílios batem em uma camada fluida: o líquido periciliar ou camada sol. Os determinantes do volume e composição do fluido periciliar e muco são as células epiteliais das vias aéreas, que transportam íons e criam forças elétricas facilitando o movimento da água através das paredes das vias aéreas (Figura 3).

Nas membranas citoplasmáticas existem organizações de moléculas (canais) ou partes de moléculas de membranas dispostas de modo que se abrem ou fecham em resposta a agentes, afetando a permeabilidade da célula⁽¹⁾. No epitélio das vias aéreas de indivíduos normais, o canal do cloro estimulado pelo AMPc ou pelo Ca ionóforo, se abre dando passagem ao íon Cl.

Nos indivíduos com FC a CFTR não responde ao estímulo do AMPc; somente os canais estimulados pelo Ca ionóforo funcionam normalmente dando saída ao íon, resultando em uma diminuição relativa da permeabilidade da membrana apical das células epiteliais ao íon Cl. Em consequência desse transporte anormal de Cl, há uma maior reabsorção de Na para manter o equilíbrio Cl/Na dentro da célula. Esta maior movimentação do Na carrega maior quantidade de água, produzindo desidratação do muco, tornando-o mais espesso e viscoso. O transporte de íons gera forças elétricas através da mucosa das vias aéreas, mantendo-se a luz sempre negativa (Figura 4).

Em 1981, Knowles et al⁽²⁾ referiram que o potencial elétrico negativo através da mucosa das vias aéreas nasais na FC (-60mV) era significativamente maior que o normal (-30,0mV) e que na presença de amiloride, um diurético que bloqueia a reabsorção epitelial do sódio, a diferença de potencial se tornava menor, apresentando-se idêntica à dos indivíduos sem FC. Este fato reafirma a hipótese de Boucher⁽³⁾ de que a excessiva reabsorção de Na é responsável pelo padrão anormal do muco na FC (Figura 5).

Assim, a doença pulmonar, iniciada pelo defeito genético (disfunção da CFTR) (Figura 6) determina produção de muco anormalmente espesso e viscoso⁽⁴⁾, difícil de ser removido, este, estagnando na árvore respiratória, desencadeia fenômenos obstrutivos. Processo inflamatório e edema tornam-se presentes, podendo em alguns casos sur-

gir broncoespasmo; áreas de atelectasia e hiperinsuflação se desenvolvem. As glândulas submucosas se hiperplasiam, aumentando sua capacidade secretora. A limpeza mucociliar fica prejudicada, a tosse torna-se ineficaz. O processo infeccioso crônico estimula a secreção mucosa agravando o processo obstrutivo; forma-se um círculo vicioso, difícil de ser interrompido. O resultado final deste círculo vicioso de obstrução e infecção crônica é: dano pulmonar irreversível, insuficiência respiratória e morte.

Os processos infecciosos na FC são determinados por um grupo restrito de microorganismos. O primeiro, invasor é o *Staphylococcus aureus*, seguindo-se o *Haemophilus influenzae* e mais cedo ou mais tarde, surge o *Pseudomonas aeruginosa* (PA) em sua forma não mucóide que posteriormente vai ser substituída ou associada à cepa mucóide. O mecanismo na interação hospedeiro-bactéria, responsável pela transformação *Pseudomonas aeruginosa* cepa não mucóide-cepas mucóide, não foi ainda completamente elucidado.

Pseudomonas aeruginosa (cepas mucóide) é raríssimamente encontrada em qualquer outra patologia, sua presença é praticamente patognômica de FC. Esta cepa mucóide assume um papel de primordial importância colonizando esses pacientes, apresentando exacerbações e acompanhando-os até o óbito. Cerca de 80 a 90% dos pacientes com FC desenvolvem infecção crônica por PA confinada aos pulmões, principal fator responsável pelas repetidas hospitalizações, declínio da função pulmonar e mortalidade precoce desses indivíduos (Figura 7).

Esta cepa produz copiosas quantidades de um exopolissacarídeo mucóide (alginato)⁽⁵⁾, que a envolve formando microcolônias (biofilm) constituindo uma importante barreira contra a atuação dos antibióticos, contribuindo para a persistência microbiana (Gerald B. Pier)⁽⁶⁾.

A resposta do hospedeiro à colonização é complexa. Diversos autores estudando imunologicamente esses pacientes levantaram a hipótese de uma reação de hipersensibilidade tipo III, servindo de ponte entre a infecção pela PA e o dano pulmonar⁽⁷⁾ (Figura 8).

O PA supre os antígenos para a formação de imunocomplexos⁽⁷⁻⁸⁾, que podem ser detectados tanto no soro como no trato respiratório desses pacientes. Os imunocomplexos pela ativação da cascata do sistema do complemento, levam à produção de produtos quimiotáticos atraindo neutrófilos polimorfonucleares (PMN). O processo inflamatório na FC é caracterizado pelo excessivo afluxo de

PMN nas vias aéreas (nos estágios avançados da doença, cerca de 99% das células recuperadas dos pulmões pelo lavado traqueobrônquico, são polimorfonucleares)⁽⁶⁾. Embora os neutrófilos auxiliem no controle do processo infeccioso, quando presentes em quantidades excessivas, causam mais dano que bem, apresentam efeitos adversos múltiplos. Eles se infiltram e se degradam libertando DNA, que vai contribuir para o padrão anormal do muco, tornando-o ainda mais espesso e viscoso. Diversos estudos têm demonstrado que as exacerbações da infecção pulmonar na FC são acompanhadas de quantidades elevadas de DNA extracelular no escarro, mais de origem humana que bacteriana⁽⁹⁾. Nessa luta contra o PA, os PMN liberam, também, radicais oxigenados e proteases, incluindo elastase, determinando dano às paredes das vias aéreas, digerindo a elastina e outras estruturas proteicas, levando ao desenvolvimento de bronquiectasias. A produção de citocina e o acúmulo da elastase estão entre os muitos fatores perpetuando a resposta inflamatória. Há também na FC uma deficiência nas defesas pela clivagem das opsoninas e receptores necessários à fagocitose, contribuindo assim para o fenômeno da "fagocitose frustrada" que caracteriza o estado do pulmão na FC durante a infecção crônica pelo PA.

As bactérias e seus produtos também promovem a geração de quimoatraentes, principalmente IL8 e LTB4, que recrutam mais neutrófilos nas vias aéreas, estimulando o circulo vicioso de infecção-inflamação, que leva à destruição pulmonar.

Os pacientes com FC podem ser infectados com outros microorganismos. Em 1980, surgiu um importante agente da infecção pulmonar, a *Pseudomonas cepacea* (hoje designada como *Burkholderia cepacea*) caracterizada pela frequência crescente de isolamento em diferentes partes do mundo e a multirresistência aos diversos antibióticos. A infecção pela *Burkholderia cepacea* pode cursar com evolução fulminante, mas pode também, em alguns casos evoluir de forma benigna. Mais recentemente a *Xanthomonas maltophilia* está surgindo como um importante patógeno na FC.

Pilewski and Frizzeli⁽⁹⁾ referem que, embora o pulmão seja normal ao nascimento, anormalidades sutis na secreção do muco surgem muito cedo e podem representar o primeiro passo na patogênese da doença, e que a infecção bacteriana e inflamação das vias aéreas parecem ser o segundo e terceiro turno na patogênese da doença das vias aéreas na FC. Não há, entretanto, um consenso a respeito, continuando ainda questão aberta se o

que ocorre primeiro é a obstrução, infecção ou inflamação.

Konstan MW⁽¹⁰⁾ refere que observações recentes sugerem uma ligação direta entre o defeito básico, a disfunção da CFTR e a infecção e/ou inflamação. Recentemente, foi referido que as células epiteliais internalizam o PA via endocitose, com CFTR servindo como um receptor para essa bactéria. A internalização do PA, mediada pela CFTR, parece ser um componente chave da resistência inata de indivíduos saudáveis, para essa infecção pulmonar. Entretanto, para indivíduos a que faltam esse receptor, tais infecções não resolvidas, iniciam um círculo vicioso de crescimento bacteriano e inflamação. Acoplada com a imunidade inefetiva do hospedeiro, a infecção crônica pelo PA causa um declínio lento na função pulmonar, levando ao óbito antes dos 30 anos de idade devido à insuficiência respiratória.

Diversos autores têm demonstrado, na FC, uma estreita interrelação entre desnutrição e comprometimento pulmonar. Há um aumento das necessidades calóricas que, associado às perdas resultantes do comprometimento pancreático, intestinal e biliar, leva, pelo déficit energético, à perda de peso, que vai exercer influência sobre a musculatura e o parênquima pulmonar.

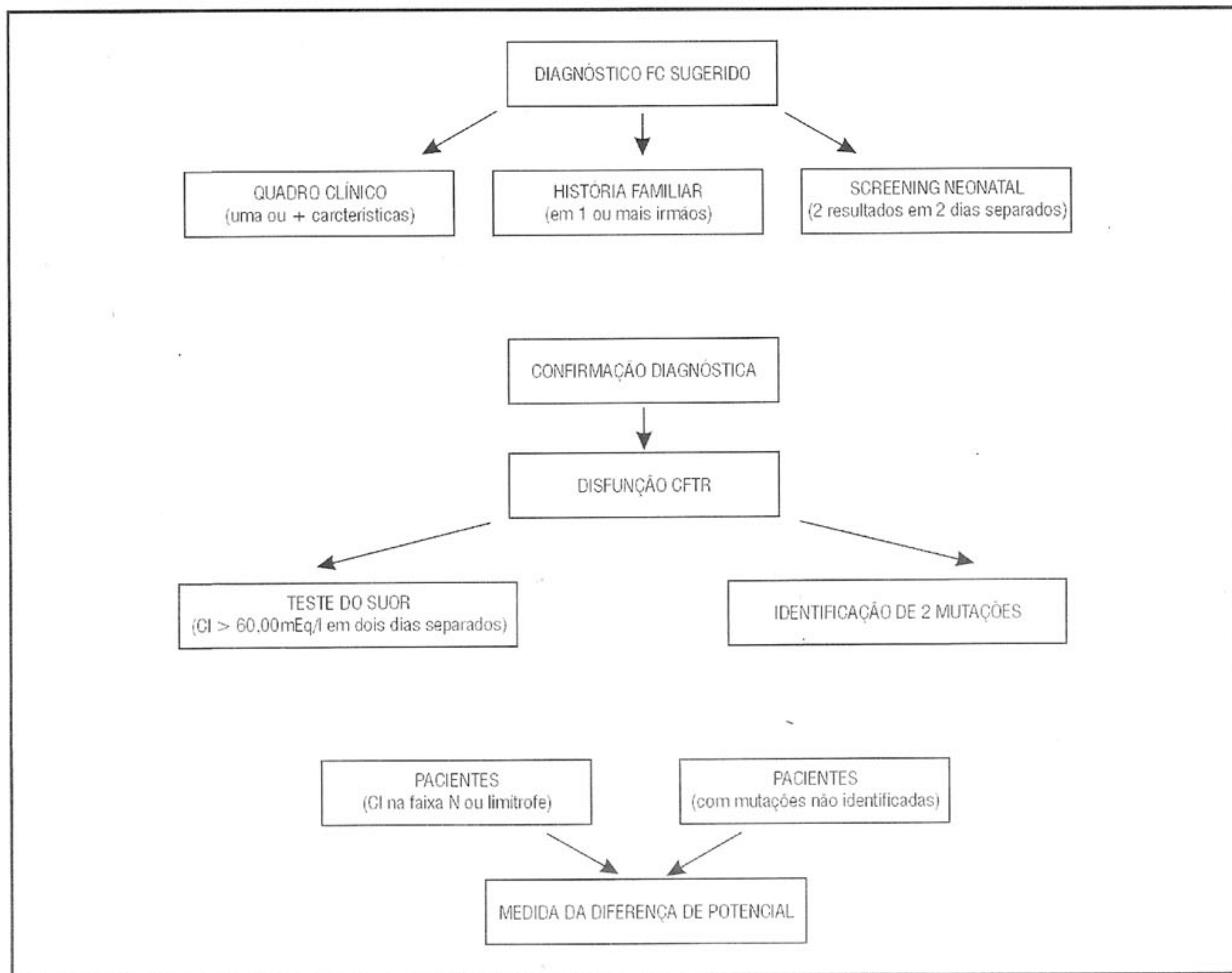
J. Navarro⁽¹¹⁾ acredita que o padrão anormal de ácidos graxos observado em pacientes com FC, (teores diminuídos de ac. linoléico e palmítico e elevados de ac. oleico, linoléico e palmitoléico), pode determinar um impacto na fisiopatologia da doença.

Assim, embora diversos mecanismos venham sendo referidos como contribuintes para o dano pulmonar desses pacientes, os conhecimentos sobre a fisiopatologia da FC são ainda parciais, necessitando de maiores esclarecimentos.

A FC foi pela primeira vez diagnosticada, em 1938, por Dorothy Andersen⁽¹⁾, ao demonstrar, em exame *post mortem*, o aspecto cístico e fibrosado do pâncreas, evidenciando a insuficiência pancreática em crianças que haviam sido erroneamente diagnosticadas como doença celíaca. A seguir, esse diagnóstico passou a ser suspeitado, em vida, pelo quadro de má absorção e confirmado por exames laboratoriais evidenciando a insuficiência pancreática.

Em 1953, Di Sant'Agnes e cols.⁽²⁾, demonstrando a anormalidade eletrolítica do suor desses pacientes (teores de Cl e Na acima de 60,0mEq/l) possibilitaram, através da realização do "teste do

Quadro 2 - Cystic Fibrosis Foundation (CFF) Consensus Panel



suor”, o diagnóstico de formas sem insuficiência pancreática (formas pulmonares “puras”) e formas mais frustas da doença. Este teste foi inicialmente realizado de forma inadequada, envolvendo o paciente em plástico para a coleta do suor, o que poderia, pela transpiração excessiva, desencadear desidratação grave, levando inclusive ao óbito.

Em 1959, Gibson e Cooke⁽³⁾ introduziram a técnica da iontoforese com pilocarpina (técnica inócua, que recolhe o suor de pequena área da pele após excitação local com pilocarpina) e que é, até hoje, a de escolha para a realização deste exame.

Em 1985, com a localização do gene da FC no braço longo do cromossoma 7⁽⁴⁾, teve início o diagnóstico genético, pela análise indireta do DNA (*linkage analise*), possibilitando o diagnóstico pré natal e de heterozigotos em indivíduos com história familiar de FC, desde que o DNA do

indivíduo afetado fosse disponível. Esta técnica foi abandonada em 1989, após a identificação do gene da FC e da proteína por ele codificada, CFTR⁽⁵⁾, passando o diagnóstico genético a ser realizado pela detecção direta das mutações do gene CFTR (através da reação em cadeia da polimerase). A detecção das mutações possibilitou o diagnóstico na população em geral, de casos ambíguos (teores de Cl e Na dentro da faixa suspeita ou da normalidade) e de indivíduos com quadro clínico incompleto, formas atípicas da doença. A mutação mais comum da CFTR ($\Delta F508$) não é a única a causar esta doença. O número crescente de mutações deste gene (já são conhecidas mais de 850 mutações)⁽⁶⁾ dificulta sobretudo o diagnóstico genético.

Assim sendo, o diagnóstico genético não pode substituir o diagnóstico convencional que, baseado na suspeita clínica e/ou história familiar

Quadro 3

Testes para avaliar o fenótipo FC
<ul style="list-style-type: none"> »» Função pancreática exócrina »» Microbiologia do trato respiratório »» Avaliação urogenital (da azoospermia obstrutiva)

de FC, e comprovado pelo "teste do suor", continua mantendo sua fundamental importância.

Screening neonatal da FC

Diferentes estratégias foram tentadas para uma triagem da FC no recém-nascido, sendo que o teste do B-M mecônio⁽⁷⁾ foi utilizado em diversos países, mas abandonado devido ao elevado número de falsos resultados.

Em 1979, Crossley et al⁽⁸⁾ demonstraram níveis elevados de tripsina imunorreativa no sangue de pacientes com FC (conseqüente ao refluxo na circulação, devido ao bloqueio dos ductos pancreáticos), e que esta análise poderia ser utilizada para um *screening* neonatal. Os teores da tripsina imunorreativa se apresentam elevados (> 200n/ml – gota de sangue): deve-se repetir o exame com duas ou três semanas de vida (após um mês de idade os níveis caem, invalidando o exame).

Devido ao grande número de resultados falsos positivos, este exame tem utilidade apenas como triagem, devendo o diagnóstico ser confirmado pela detecção das mutações ou pelo "teste do suor".

O diagnóstico neonatal da FC está sendo estabelecido com frequência aumentada devido à inclusão de testes para FC no *screening* neonatal rotineiro realizado na gota de sangue (teste de Guthrie ou teste do pezinho)⁽⁹⁾.

Diagnóstico pré-natal

Inicialmente, realizado pela dosagem de enzimas intestinais (peptidases ou fosfatase alcalina) no líquido amniótico ou na cultura de células das microvilosidade coriônicas, em fase tardia da gestação, em famílias de alto risco⁽¹⁰⁾. Em 1985, passou a ser realizado pela análise indireta (*linkage analise*); utilizando marcadores de DNA permitiu, com base na detecção de duas mutações, o diagnóstico precoce no período pré-natal,

assim como o diagnóstico pré-concepcional, em famílias de alto risco. Em 1995 Liu J, et al⁽¹¹⁾ publicaram o primeiro caso de diagnóstico pré-implantação na FC.

Em 1986, *The Consensus Conference Program - Cystic Fibrosis Foundation* reconhecendo a complexidade do problema do diagnóstico da FC, estabeleceu um consenso⁽¹²⁾, publicado em 1998, no qual o diagnóstico da FC deve ser expandido para incluir a identificação das mutações da CFTR e as propriedades anormais do epitélio nasal, em adição ao "teste do suor".

Assim, de acordo com o consenso, o diagnóstico da FC (Quadro 2) deve ser baseado em: (a) presença de uma ou mais características clínicas (fenótipicas), e/ou (b) história de FC em um irmão e/ou (c) resultado positivo do teste *screening neonatal*; e comprovado pela evidência laboratorial de anormalidade da CFTR, que é documentada por: (a) concentrações elevadas de Cl no suor ou (b) identificação de mutações conhecidas da CFTR que causem FC ou (c) demonstração *in vivo* das anormalidades características do transporte de íons através do epitélio nasal (diferença de potencial aumentada).

Referem, como testes para avaliação do fenótipo do paciente (Quadro 3):

- a) avaliação da insuficiência pancreática
- b) microbiologia do trato respiratório
- c) avaliação urogenital

Em nosso meio não se realiza rotineiramente o *screening neonatal* para FC (pelo "teste do pezinho" se faz a triagem apenas da fenilcetonúria e do hipotireoidismo) nos serviços públicos; a avaliação da diferença de potencial no epitélio das vias aéreas também não é ainda executada entre nós, e a detecção das mutações da CFTR, embora realizada em alguns Serviços de Genética, ainda é de difícil acesso.

Assim sendo, em nosso meio, como em diversos outros países, o critério utilizado para o diagnóstico da FC continua sendo o critério convencional.

Diagnóstico convencional

O primeiro e grande passo para o diagnóstico da fibrose cística é a suspeita clínica.

Em decorrência de suas numerosas manifestações clínicas, das variações no grau de comprometimento dos diversos órgãos e sistemas glandulares afetados, da seqüência e severidade dos sintomas,

Figura 9 - Fase inicial do comprometimento pulmonar - Atelectasia de LSD.

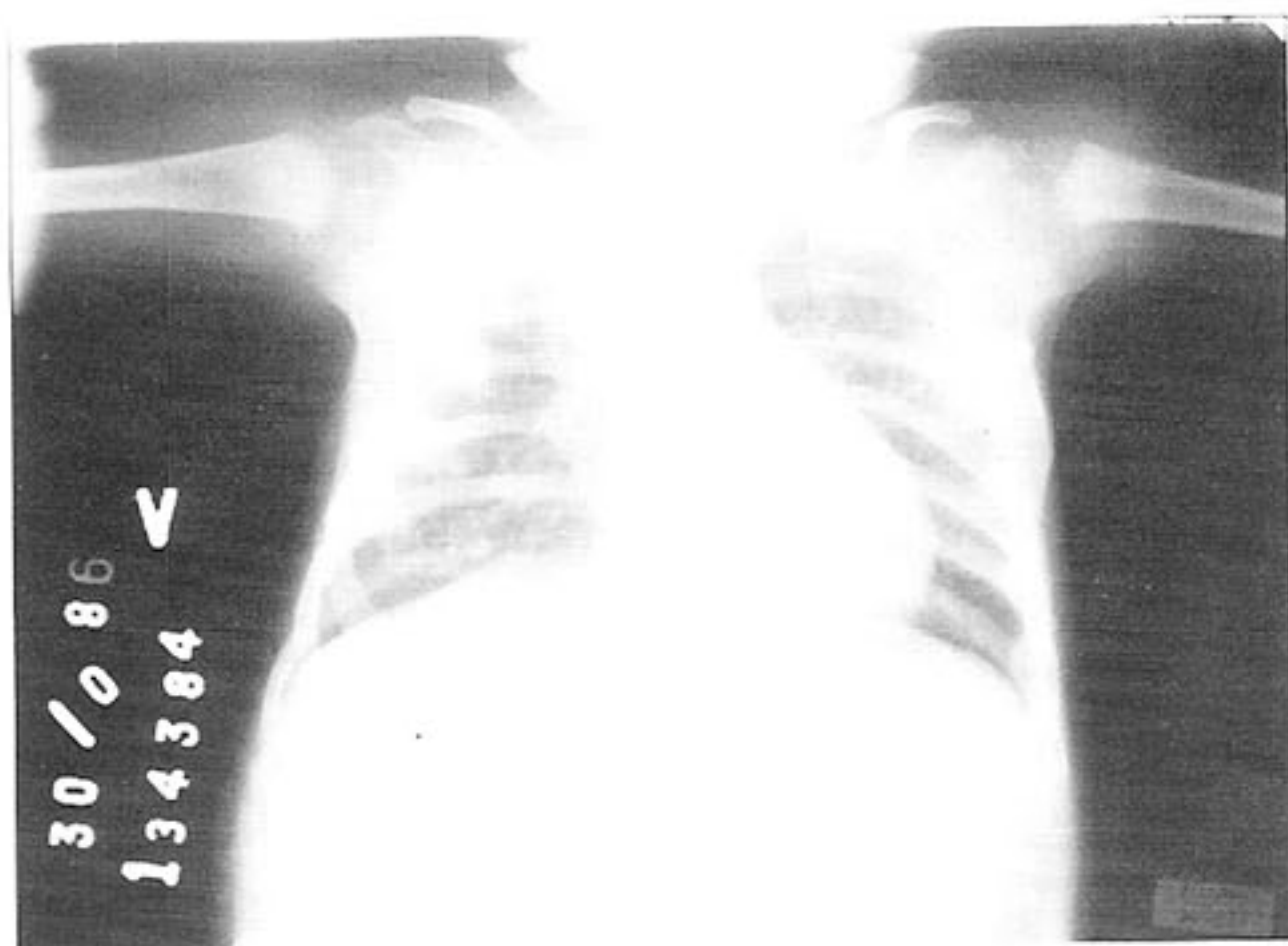


Figura 10 - Comprometimento pulmonar avançado Corpulmonale - bronquiectasias.

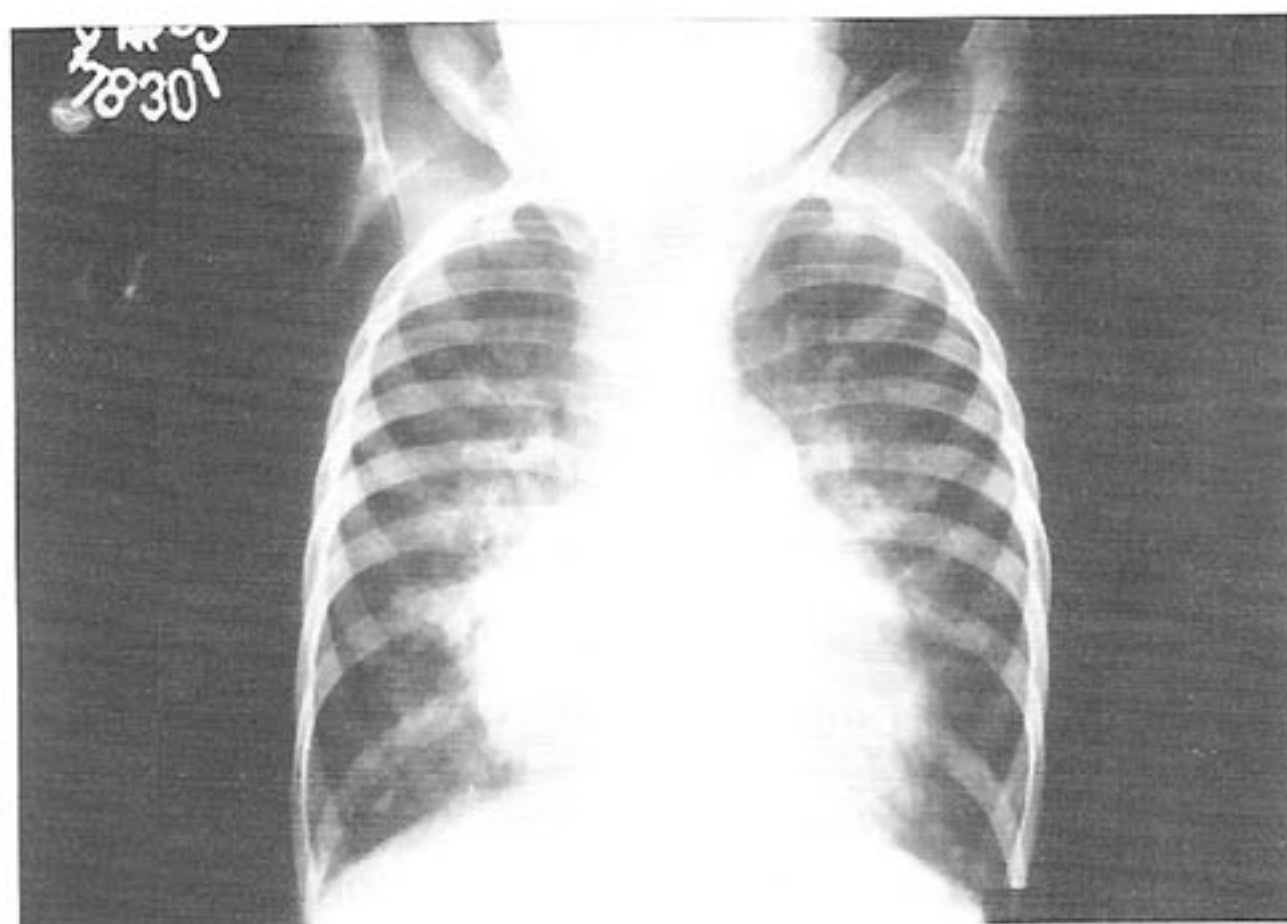
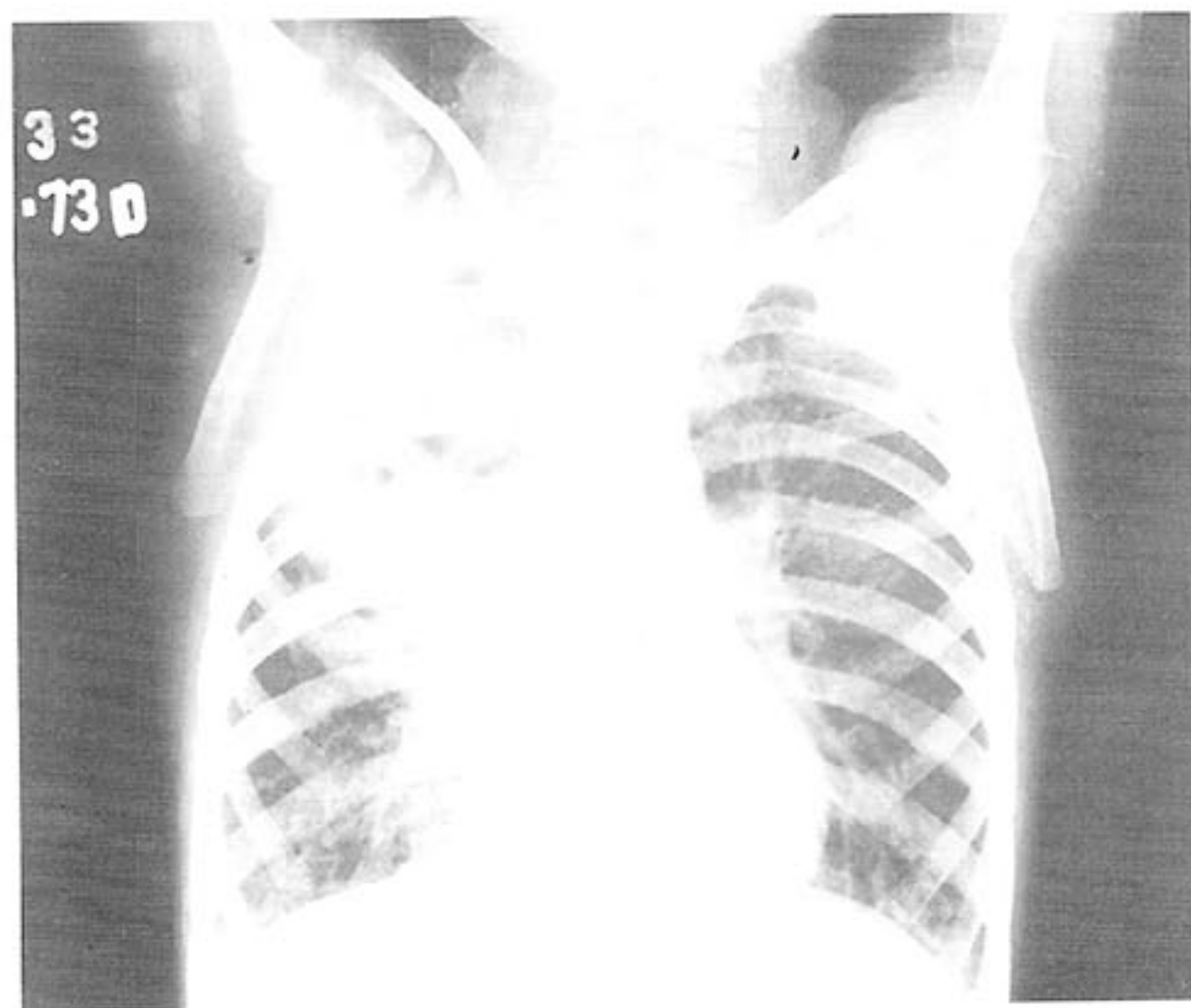


Figura 11 - Destruição pulmonar com bronquiectasias saculares e condensações de permeio.



são diversas as oportunidades nas quais devemos levantar essa hipótese.

Essa suspeita é formulada frente a um paciente apresentando associação de sintomas e sinais relacionados aos aparelhos respiratório e digestivo. Entretanto, estando presente apenas sintomatologia respiratória ou digestiva, como ocorre nas formas pulmonares "puras" ou digestivas "puras", ou mesmo na forma mista ou clássica em sua fase inicial, em que as manifestações pulmonares, como as digestivas, podem surgir mais tardiamente (na adolescência ou mesmo na idade adulta), o reconhecimento da doença torna-se mais difícil, sendo o diagnóstico por vezes retardado ou não formulado.

O diagnóstico da FC deve também ser considerado na ausência de quadro clínicos. Os irmãos de paciente com FC, mesmo sendo assintomáticos, devem ser submetidos ao teste do suor; meio-irmão tem também um risco aumentado de apresentar a doença comparado com a população geral.

Recentemente, com a identificação do gene da FC, o espectro clínico vem se expandindo muito, revelando casos atípicos, onde o teste do suor se situa na faixa limítrofe ou da normalidade, trazendo maiores dificuldades para o diagnóstico.

Para confirmarmos a doença, depois de levantada a suspeita clínica, recorreremos ao critério de Di Sant'Agnese, que nos dá os seguintes itens:

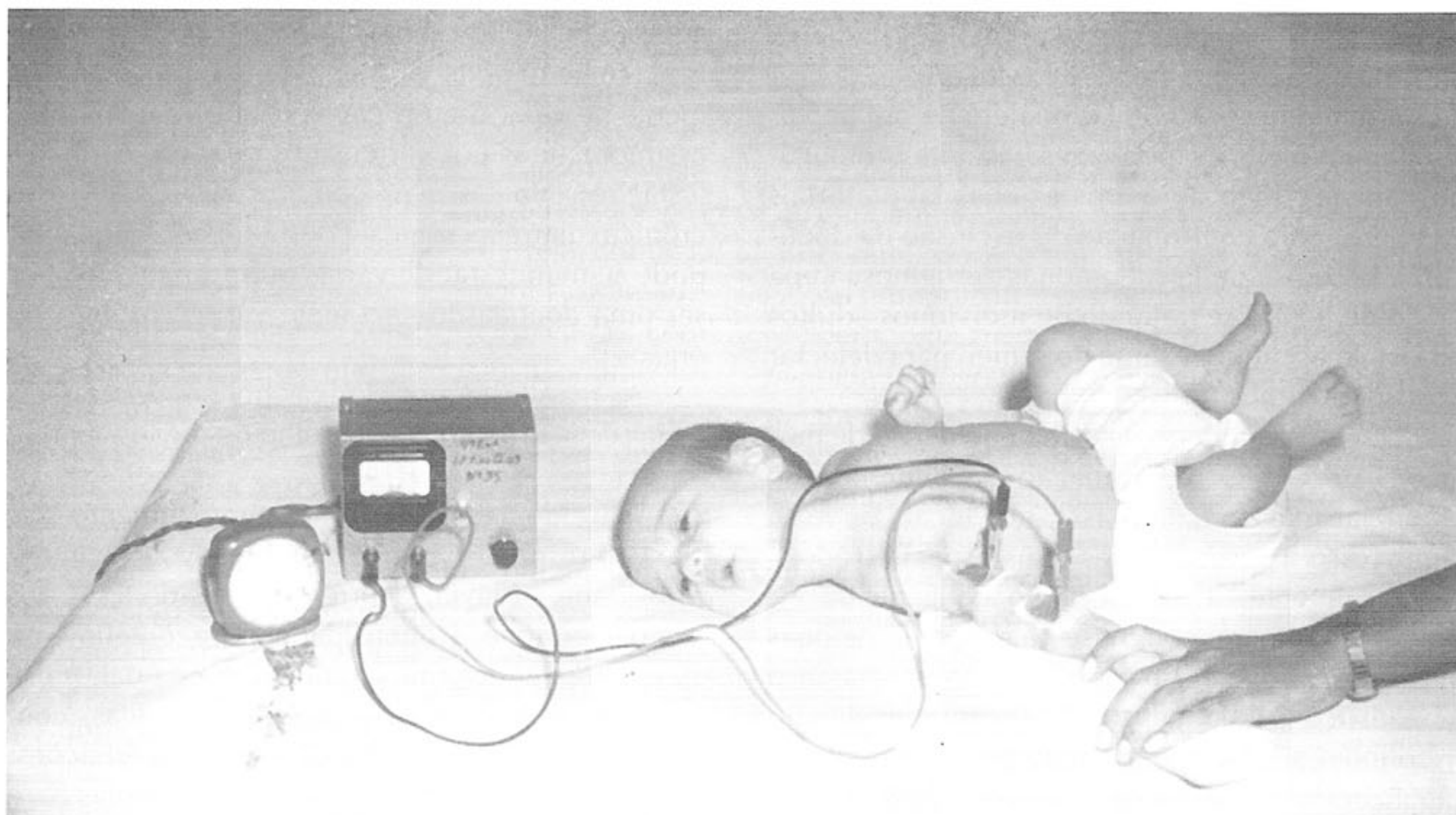
- >>> insuficiência pancreática;
- >>> comprometimento pulmonar;
- >>> história familiar;
- >>> anormalidade eletrolítica do suor.

Com dois desses itens, já podemos confirmar a doença. Assim, no grupo pediátrico, um teste do suor revelando anormalidade eletrolítica do suor (teores de Cl e Na acima de 60,0mEq/l), acompanhado de um dos outros itens já nos permite diagnosticar a doença. Em se tratando de adultos (cerca de 35% dos adultos normais apresentam teores de eletrólitos no suor acima de 60,0mEq/l), a confirmação se dá com teores acima de 80,0mEq/l.

a) *Insuficiência pancreática*

Para comprovação laboratorial da insuficiência pancreática, podem ser utilizados vários testes diretos e indiretos. Entretanto, são provas muito trabalhosas e desconfortáveis para o paciente, sendo por isso relegadas a segundo plano, lançando-se mão delas apenas nos casos de mais difícil diagnóstico.

Figura 12 - Teste do suor (fase de excitação das glândulas sudoríparas).



No entanto, a pesquisa da gordura fecal pelo Sudan III, a dosagem da gordura pelo esteatócrito ou pelo método de Van de Kamer, sendo de mais simples execução, são comumente utilizadas para evidenciar a esteatorréia.

b) Comprometimento pulmonar

Pode ser comprovado pelo exame radiológico. Não são imagens típicas, mas, às vezes, são muito sugestivas, levando o radiologista a interrogar a doença.

A radiografia normal dos pulmões não afasta este diagnóstico, surgindo as imagens sugestivas com o progredir da doença (Figuras 9, 10, 11).

Inicialmente, o quadro pulmonar obstrutivo crônico se traduz, por espessamento peribrônquico e áreas de hiperinsuflação pulmonar, difusas ou localizadas, que não cedem com o tratamento clínico. A obstrução pelo muco anormal determina o aparecimento de atelectasias, a hiperaeração torna-se mais acentuada. A evolução do quadro vai promovendo alterações irreversíveis, que caminham para bronquiectasias. Aparecem formações císticas, condensações e fibrose. A impactação mucóide é um dos aspectos mais sugestivos. A sinusite crônica é um achado freqüente. Pneumotórax e *cor pulmonale* podem ocorrer como complicações. Derrame pleural é raro.

As provas funcionais pulmonares fornecem informações quantitativas desse comprometimento, sendo entretanto, praticadas geralmente em crianças acima de cinco anos de idade.

c) História familiar

É de grande valor e comprovada pela anamnese revelando a presença de um irmão com FC.

d) Anormalidade eletrolítica do suor.

A anormalidade eletrolítica do suor se destaca na confirmação diagnóstica por estar presente em cerca de 98% dos casos e não ser observada em nenhuma outra patologia que se assemelhe clinicamente à fibrose cística. É comprovada pelo "teste do suor" demonstrando teores de Cl e Na acima de 60mEq/l (Figura 12).

Embora alguns autores preconizem a dosagem apenas do cloro, é importante realizar a dosagem de ambos os eletrólitos, pois como são executadas por métodos diferentes, uma serve de controle da outra (as diferenças entre os teores de Cl e Na não devem ser maiores que 20mEq/l).

Os teores de Cl ou Na não devem ultrapassar 160,0mEq/l. Caso isso ocorra, deve-se repetir o exame, pois há alguma causa de erro. A quantidade de suor recolhida, para uma dosagem adequada, não deve ser inferior a 75mg.

Nos casos em que o teste do suor é inconclusivo, não permite a detecção da doença, isto é, os teores de Cl e Na se situem dentro da faixa limítrofe ou suspeita (40,0–60,0 mEq/l) ou dentro da normalidade (<40,0mEq/l), além de um acompanhamento clínico por vezes bastante prolongado, lança-se mão de outros exames laboratoriais auxiliares para confirmação ou exclusão da doença: a) pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* cepa mucóide; b) em se tratando de indivíduos adultos do sexo masculino, exame do sêmen para detectar azoospermia obstrutiva.

Deve-se, também, recorrer à detecção de mutações da CFTR e à avaliação da diferença de potencial transepitelial nasal, nos locais onde se tem acesso a esses exames mais especializados.

Finalmente, a identificação do gene da FC permitiu, também, com base na detecção de duas mutações, o diagnóstico no período pré-natal, o diagnóstico pré-concepcional em famílias de alto risco e o diagnóstico pré-implantação⁽¹³⁾

Recentemente, foram relatados casos em que a ultra-sonografia rotineira do feto, revelando ecogenicidade intestinal, levou a suspeita de FC, sendo confirmado, em casos muito raros, o diagnóstico da doença pela detecção de mutações da CFTR.

Diagnóstico diferencial

As condições que mais facilmente se confundem com a FC, levando à solicitação do “teste do suor”, são caracterizadas por sintomatologia respiratória e/ou sintomas gastrintestinais. Referimos, a seguir, falsos diagnósticos que, após o “teste do suor”, foram corrigidos para fibrose cística:

Tuberculose pulmonar, coqueluche, asma brônquica, bronquiolite, alergia ou intolerância ao leite de vaca, estenose hipertrófica do piloro, hernia de hiato, invaginação intestinal, cardiopatia congênita, autismo.

Manifestações clínicas

Na maioria dos casos, o diagnóstico de FC é altamente sugerido pela presença de uma ou mais manifestações clínicas típicas da doença, seguida pela confirmação da concentração elevada de cloro no suor. Quase todos os pacientes apresentam doença respiratória crônica e, os adultos do sexo masculino, azoospermia obstrutiva. Aproximadamente 85% de todos os pacientes com FC têm insuficiência pancreática exócrina⁽⁴¹⁾.

Manifestações clínicas típicas

A FC se manifesta de uma maneira muito variável. Pode se apresentar já no período neonatal, mas também, pode vir a se manifestar mais 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, pode se manifestar de várias outras maneiras; por ser uma doença que acomete vários sistemas ou órgãos⁽¹⁴⁾.

As 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 sinusal são crônicas, com períodos de reagudizações ou exacerbações: sinusites, bronquites, pneumonias e bronquioloectasias. A sintomatologia respiratória é geralmente constituída de tosse crônica persistente, excesso de produção de muco muito espesso e, muitas vezes, francamente purulento. Os sinais de obstrução brônquica podem ser evidenciados por sibilância e pelo aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, 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, pode ser normal mas, muito precocemente, apresentará sinais de hiperinsuflação pulmonar, associados ou não a sinais de obstrução completa dos brônquios, (colapsos ou atelectasias). Abscessos, cistos e sinais de destruição do parênquima (bronquiectasia sacular ou cística) ocorrem mais tardiamente. Podem ocorrer, também, pneumotórax espontâneo e fibrose pulmonar. Os lobos superiores e o médio são os mais freqüentemente acometidos. A imagem cardíaca fica diminuída pela hiperinsuflação pulmonar, mas, nas fases finais, com o *cor pulmonale* pode haver cardiomegalia e abaulamento do arco da pulmonar. Na radiografia dos seios da face o diagnóstico de sinusite está presente em mais de 90% dos pacientes. Menos de 10% dos pacientes apresentam manifestação de polipose nasal e/ou sinusal,

geralmente demonstráveis na tomografia computadorizada. Raramente, apresentam quadro de hemoptise maciça, geralmente em fases mais avançadas da doença.

- »» **Aparelho digestivo:** São várias as manifestações relacionadas ao aparelho digestivo. A mais importante e freqüente é a insuficiência exócrina do pâncreas (cerca de 85 % dos pacientes). Caracteriza-se por diarreia crônica, com evacuações de fezes volumosas, amarelo-palha, brilhantes, gordurosas e fétidas, com características de má absorção. 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. 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 (hipoproteïnêmica). Geralmente, ocorre em lactente, muitas vezes faminto, mas que, pelo fato de apresentar diarreia crônica, recebe o diagnóstico inicial de alergia ao leite de vaca e, por isto, há introdução de leite de soja na dieta. Isto 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 ósteo-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 (dificuldade de eliminação do mecônio, com sinais de obstrução intestinal, abdômen distendido, vômitos biliares ou fecalóides) é a apresentação mais precoce da FC, acometendo somente 15 a 20% dos pacientes. O diagnóstico pode ser feito intra-útero por meio de ultrasonografia e também já pode definir as complicações mais comuns do íleo que são: volvo, 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 hidro aéreos e uma 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 75mg) para a dosagem do clo-ro, 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, no primeiro mês de vida, deve levantar a suspeita de FC, embora se devam considerar as hipóteses de displasia broncopulmonar, bronquiolite viral aguda ou mesmo asma brônquica. Lactente chiador crônico ou com bronquiolite de repetição ou com bronquiopatia pós-viral ou paciente com asma de difícil controle, entram no diagnóstico diferencial de FC.
- »» **Diarreia e outras manifestações digestivas:** A diarreia é uma das manifestações clínicas mais precoces da FC. A caracterização de diarreia crônica ou de esteatorreia em lactentes é um pouco complicada pelo fato de o número de dejeções por dia poder variar muito: de nenhuma vez a mais de oito vezes ao dia, especialmente durante o período de amamentação.
- »» **Crescimento deficiente:** Um lactente que se alimenta com quantidade adequada ou mesmo exagerada de nutrientes e 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.

Quadro 4: Tratamento da Doença Pulmonar em FC.

Alteração	Estratégia	Opções terapêuticas
CFTR mutante	Substituição por CFTR "normal"	Terapia gênica, substituição proteína/péptide
Transporte de Cl ⁻	Transporte Cl ⁻ via alternativa - A	UTP
Fluído periciliar R	Na ⁺ reabsorção R	Amiloride
Viscoelasticidade adesão A	Viscoelasticidade e adesão R	DNase, gelsolin, surfactante, N-acetil-cisteína
Clearance muco-ciliar R	Clearance A	Técnicas de clearance muco-ciliar (Fisioterapia, uso de Flutter)
Obstrução A	Obstrução R	Fisioterapia / broncodilatadores
Endobronquite crônica	Redução de colonização bacteriana	Vacinação, imunoterapia passiva, antibióticos
Inflamação	Redução da inflamação	Prednisona / dias alternados, ibuprofeno, antiproteases (alfa-1 IP, IPSL, anti-EN, péptides), pentoxifilina
Falência do órgão	Transplante	Duplo, coração e pulmão, ou simples sequencial, lobar bilateral

CFTR - proteína reguladora de condutância transmembrana; UTP - uridino trifosfato; alfa-1 IP - alfa-1 inibidor de proteases;

IPSL - inibidor de proteases secretadas pelo leucócito; anti-EN - anti elastase neutrofílica;

R - redução / reduzir; A - aumento / aumentar

In Moss RB. *Cystic fibrosis: pathogenesis, pulmonary infection, and treatment*. Clin Infect Dis 1995;21:839-51.

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 nesta faixa etária.

- »» **Suor salgado:** Mães mais perspicazes podem observar que o suor de seu filho é muito salgado ou, então, que se formam cristais de sal no rosto ou na frente 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 fazem 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, pancreatite crônica e diabetes melito. Equivalente do íleo meconial, que pode aparecer em qualquer época da vida, mas principalmente em crianças maiores de quatro 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 atípicas:

- »» Doença pulmonar crônica mas, com suficiência pancreática e, concentração de cloretos no suor na faixa duvidosa (40 a 60mmol/L)⁽¹⁵⁾ ou mesmo normal (< 40mmol/L)⁽¹⁶⁾.
- »» Pacientes assintomáticos ou então com manifestações clínicas monossintomáticas, nas quais predomina um único aspecto clínico, assim como: distúrbios hidroeletrólíticos⁽¹⁷⁾, pancreatite crônica⁽¹⁸⁾, hepatopatia⁽¹⁹⁾, sinusite⁽²⁰⁾, azoospermia obstrutiva⁽²¹⁾ ou baixa estatura⁽²²⁾. Nestes casos, é importante tentar identificar as mutações genéticas da FC.

A FC pode também ser considerada na ausência de manifestações clínicas. Um indivíduo assintomático, com irmão portador de FC, tem 25% de chance de ter a doença. Este 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 considerado no período neonatal (Tripsina Imuno Reativa (TIR): "teste do pezinho"). O diagnóstico pré-natal pode 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, nesta situação.

Tratamento

Tratamento da doença pulmonar

Apesar da recente descoberta do gene da fibrose cística (FC) e das pesquisas relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no genótipo/fenótipo da doença, o tratamento específico não é disponível ainda, mas abrem-se perspectivas para o futuro, com a terapia gênica.

Um tratamento vigoroso e contínuo deve ser programado, desde o diagnóstico, visando a profilaxia das infecções e das complicações, associado ao suporte psicológico e sócioeconômico do paciente e sua família.

As medidas terapêuticas devem ser individualizadas, considerando-se os aspectos clínicos e gravidade de cada caso, e orientadas num centro de FC, com abordagem multidisciplinar e uma equipe multiprofissional. A educação, a conscientização e a cooperação dos pais são importantes no tratamento precoce e correto do doente. A terapêutica precoce, eficaz e contínua, retarda a progressão das lesões pulmonares, particularmente nos lactentes, melhorando o prognóstico e a sobrevivência.

Quanto à profilaxia geral, o esquema de vacinação rotineiro deve ser completado na época adequada, enfatizando a importância das vacinas antipertussis, antisarampo, antituberculose e, também, antiinfluenza. A imunoterapia passiva habitual deve ser adotada nos não vacinados, frente ao contato com as doenças infecciosas, com finalidade de impedir ou atenuar a infecção que poderia ser grave no lactente com FC.

Quanto ao programa terapêutico, alguns objetivos básicos devem ser propostos aos familiares e executados a longo prazo: vigilância do estado nutricional, medidas de alívio da obstrução brônquica, detecção precoce e controle das infecções, e vigilância das complicações pulmonares. A importância de bom estado nutricional sobre a função pulmonar foi enfatizada, em muitos estudos, e deve ser uma preocupação constante do pediatra que atende aos pacientes com FC^(51,52,53,54). A doença pulmonar do paciente FC poderá, no futuro próximo, receber uma abordagem terapêutica global, conforme esquematizado por Moss, 1995 (Quadro 4).

Desde o diagnóstico e independente do grau de comprometimento pulmonar, deve ser instituído um programa de cuidados diários a domicílio, com retornos mensais ou bimensais ao centro de FC onde será realizada a monitorização da função pulmonar e avaliação geral do paciente⁽⁶⁾. Este

programa, além de medidas fisioterápicas e farmacológicas, engloba uma atividade física espontânea, com exercícios próprios da idade, sem limitações de ordem externa, com treinamento regular em alguma modalidade de esporte, a critério da criança.

As medidas de fluidificação das secreções e uma higiene brônquica adequada, com técnicas fisioterápicas convencionais ou modernas, são importantes recursos terapêuticos e costumam ser orientados visando a independência e auto-suficiência do paciente. A fisioterapia torácica convencional deve ser realizada antes das refeições, de duas e quatro vezes ao dia, por 20-30 minutos/sessão, com ênfase nos segmentos mais comprometidos. Nos pacientes mais velhos, deve ser estimulada a técnica de autopercussão, drenagem postural combinada a manobras de tosse espontânea, uso de Flutter, técnicas da expiração forçada, técnicas de ciclo ativo de respiração e de relaxamento, correção de posturas e treinamento da musculatura inspiratória. Gondor e col. demonstraram que o uso de Flutter, por uma semana, é uma alternativa eficaz à fisioterapia respiratória convencional, realizada por duas semanas nos pacientes FC hospitalizados⁽⁷⁾. Konstan e col. relataram que o volume do escarro expectorado aumenta significativamente nos que usam Flutter em relação aos outros pacientes⁽⁸⁾.

Durante a inaloterapia, há deposição de água nas mucosas hidratando parcialmente as secreções. Além disso, é veiculada a medicação broncodilatadora, mucolítica e antibiótica. Atualmente, é dada preferência aos nebulizadores ultrasônicos, pela deposição de partículas de aerossol adequadas, entre 2-5 micra, na árvore brônquica. As inalações de mucolíticos e broncodilatadores devem ser administradas logo antes da fisioterapia, enquanto a medicação antibiótica é inalada, ao final da sessão, tendo assim maior chance de atingir as vias aéreas periféricas.

Dos mucolíticos, aproximadamente 7% dos pacientes nos EUA usam a N-acetil-cisteína, por via inalatória, nas complicações respiratórias (atelectasias, secreções retidas e impactação mucóide)⁽⁹⁾. DNase recombinante humana (dornase alfa) hidrolisa o DNA extracelular e reduz assim a viscosidade do muco. Estudos recentes⁽¹⁰⁾ mostram que a sua utilização regular é indicada em pacientes maiores de cinco anos, com CVF > 40%, por via inalatória, uma ou duas vezes ao dia, através de equipamento inalatório adequado,

com melhora da função pulmonar, diminuição do risco de exacerbações e de número de dias com antibioticoterapia EV, e está associada a poucos efeitos colaterais⁽¹¹⁾. Aproximadamente, 50% de pacientes com FC nos Estados Unidos utilizam a DNase, atualmente. Entretanto, nem todos se beneficiam igualmente, quando avaliados a longo prazo⁽¹²⁾. É importante, no futuro, avaliar seu uso nos lactentes e, também, a longo prazo, nos pacientes com CVF <40% do previsto. O gelsolin, atuando sobre actina liberada das células inflamatórias, reduz a viscosidade do escarro dos FC, e está entre as drogas mucolíticas em pesquisa⁽¹³⁾.

Os bloqueadores seletivos do transporte de sódio, inibindo sua excessiva reabsorção, no nível do epitélio brônquico, podem ter papel terapêutico importante. É o caso de amiloride, diurético que, aplicado por via inalatória, normaliza a diferença de potenciais transmembrana e melhora as propriedades reológicas do muco. Até agora, existem poucos estudos em pacientes pediátricos⁽¹⁴⁾. Por outro lado, as substâncias que atuam no transporte de cloro, como uridino 5'-trifosfato (UTP), estão sendo avaliadas como medicação potencial de futuro. A combinação de UTP com amiloride mostrou que há melhora do clearance mucociliar nos pacientes FC, devendo-se aguardar estudos da sua segurança em pacientes pediátricos⁽¹⁵⁾. Recentemente, uma nova estratégia foi tentada para ultrapassar o desbalanço iônico do epitélio respiratório, utilizando-se a inalação de solução salina hipertônica a 3%, a 6%⁽¹⁶⁾ e até 12%⁽¹⁷⁾. Foi observada melhora da função pulmonar durante o seu uso. Mas, a maior salinidade do fluido periciliar da via respiratória, reduzindo a atividade de beta-defensina-1, poderá eventualmente aumentar a colonização e infecção bacteriana⁽¹⁸⁾.

A "instabilidade de vias aéreas", resultante de vias aéreas centrais instáveis pela destruição, e de vias periféricas obstruídas pelo muco, torna o uso de broncodilatadores questionável, com respostas paradoxais nos pacientes. Assim, a sua utilização deve ser criteriosa, baseada nos resultados sequenciais dos testes de função pulmonar, individualmente⁽¹⁹⁾ ou, então, frente a uma resposta clínica significativa, nos pacientes FC e asma. O emprego irrestrito de medicação broncodilatadora oferece efeitos reduzidos⁽²⁰⁾ sobre o transporte mucociliar em alguns doentes, além de piorar o refluxo gastroesofágico, bastante comum. Acredita-se que nos lactentes, em que as vias aéreas e a

musculatura brônquica ainda estão relativamente preservadas, os broncodilatadores exercem sua ação, fato que poderá não ocorrer nas crianças mais velhas. Apesar disso, cerca de 85% dos pacientes fibrocísticos, adultos e crianças usam broncodilatadores, por via inalatória ou via oral, nos Estados Unidos⁽⁹⁾. Por outro lado, estudos recentes mostram que altas doses de salbutamol e brometo de ipratropio⁽²¹⁾, em pacientes estáveis, e de salmeterol⁽²²⁾, nos pacientes hospitalizados, melhoram a função pulmonar.

Quanto à antibioticoterapia, alguns princípios gerais devem ser seguidos durante o tratamento desses pacientes:

1. O diagnóstico bacteriológico sequencial das secreções das vias aéreas é fundamental, com perfil de sensibilidade aos antibióticos.
2. Os antibióticos usar, de preferência, os antibióticos bactericidas, em doses altas, especialmente calculadas, devido a farmacocinética peculiar, pela eliminação renal e não renal (via secreções brônquicas) aumentadas.
3. Preferir a combinação de antibióticos, ou então, o antibiótico com menor porcentagem de cepas resistentes.
4. A antibioticoterapia profilática deve ser, na medida do possível, evitada, mas com estreita vigilância das reagudizações.
5. As inalações de antibióticos são medida auxiliar na terapêutica EV anti-pseudomonas. Atuam na prevenção da colonização precoce e crônica das vias aéreas⁽²³⁾. Seu uso isolado deve ser monitorizado pelo risco de desenvolvimento da resistência⁽²⁴⁾.

Recentemente, foi observado que a administração intermitente de tobramicina inalada por 24 semanas, além de bem tolerada, proporcionou melhora da função pulmonar, diminuição da densidade de *P.aeruginosa* no escarro e redução do risco das hospitalizações⁽²⁵⁾.

S.aureus e *P.aeruginosa* (cepas mucóides e não mucóides) são os responsáveis pelas 60-70% das reagudizações nos portadores de FC e a terapêutica inicial deve ser dirigida contra esses dois agentes, enquanto são aguardados os resultados das culturas. Oxacilina, amicacina ou tobramicina e as cefalosporinas de terceira geração (ceftazidima) são as drogas freqüentemente usadas, segundo a sensibilidade dos microorganismos. Recentemente, novas drogas antiestafilocócicas (vancomocina e

teicoplanina) e as antipseudomonas (como meropenem) têm sido empregadas quando há resistência ou falta de resposta clínica. Ciprofloxacina por via oral, com ação antipseudomonas, está atualmente em uso no tratamento ambulatorial de pacientes FC, acima de dois anos de vida. As recomendações do Consenso Internacional⁽²⁶⁾ para o tratamento dos agentes infecciosos, isolados das secreções dos FC, são delineadas como segue:

1. *S. aureus* e *H. influenzae* devem ser erradicados, independentemente do quadro clínico vigente.
2. *P. aeruginosa* (cepa mucóide) é associada a uma resposta humoral pronunciada, e o aumento rápido dos títulos séricos de precipitinas anti-pseudomonas é indicativo de mau prognóstico.

Títulos de precipitinas, maiores que 2, significam infecção e não, apenas, colonização. A infecção aguda deve ser tratada com associação de um aminoglicosídeo e penicilina de espectro ampliado antipseudomonas ou cefalosporina de 3ª geração, por um período médio de 14 dias. Colonização crônica (persistência de microorganismo nas vias aéreas inferiores, por um período maior que 6 meses), aliada à resposta imunológica acentuada (títulos crescentes de precipitinas) e deterioração aparente do estado geral, devem ser agressivamente tratados, sem contar as reagudizações, quatro vezes ao ano, com objetivo de diminuir a população de *Pseudomonas spp.* intrapulmonar e melhorar a sobrevida do paciente. Recomenda-se, ainda, desde que exista infra-estrutura, que a terapêutica antibiótica EV seja administrada a nível domiciliar. Recentemente, essa terapêutica agressiva tem sido questionada pela dificuldade de reprodução de resultados, pela complexidade dos cuidados necessários aos pacientes e pelo alto custo de tratamento, nos países que não dispõem de recursos e de um sistema de saúde organizado⁽²⁷⁾. Atualmente, pesquisam-se terapêuticas, de preferência inalatórias pela sua segurança, e que possam manter a função pulmonar estável, erradicar a colonização inicial, tratar infecção aguda, prevenir a colonização crônica e diminuir o risco das hospitalizações⁽²⁸⁾. As intervenções antibióticas repetidas podem alterar significativamente o espectro de colonização bacteriana de um grupo de pacientes com FC, com emergência de cepas multi-resistentes e de novos patógenos como *P. cepacia*, existindo recomendações específicas para o seu

controle⁽²⁶⁾. Nessas situações, justifica-se inclusive a separação dos doentes, em ambulatórios distintos, para evitar colonização e infecção cruzada.

Evolutivamente, devem ser vigiados sinais de reagudização do quadro pulmonar, febre prolongada, persistência ou piora da infecção, hemoptise mais volumosa, aparecimento de novos infiltrados radiológicos, atelectasias, pneumotórax e sinais de insuficiência cardíaca, condições essas que indicam a hospitalização. Na insuficiência respiratória aguda, a ventilação assistida e a traqueostomia são em geral contraindicadas, a não ser em pacientes com doença leve/moderada ou naqueles, candidatos a transplante.

Na profilaxia da doença pulmonar, objetiva-se impedir a colonização precoce das vias aéreas, retardar a colonização crônica e atenuar a reação imunológica do hospedeiro frente aos germes patogênicos. As vacinas antipseudomonas iniciais, preparadas de extratos de "pool" de bactérias, não impediram a colonização do trato respiratório dos pacientes pela *P. aeruginosa*, existindo relato de evolução clínica muito pior, no grupo dos vacinados. As vacinas atuais são mais específicas e desenvolvidas contra pili, lipossacarídeo e alginato da *P. aeruginosa*⁽²⁹⁾. Cryz e col. utilizaram vacina contendo polissacarídeo O conjugado à toxina A da *P. aeruginosa* e demonstraram sua segurança e imunogenicidade, com resposta específica tipo IgG1, IgG2 e IgG4, além da IgA1 e IgA2 anti-LPS⁽²⁹⁾. Há também ensaios para desenvolver inibidores de síntese de alginato da *Pseudomonas spp.* ou inibidores sintéticos de elastase dos neutrófilos, todos ainda em experimentação. A imunoterapia passiva com gama-globulina hiperimune (ação da IgG-opsonina contra os antígenos solúveis de superfície da *P. aeruginosa* e neutralização dos exoprodutos e dos imunocomplexos) melhorou apenas transitoriamente a função pulmonar dos pacientes⁽³⁰⁾.

As drogas antiinflamatórias podem diminuir a resposta imune que, incapaz de promover a esterilização das vias aéreas, é prejudicial *in loco*, pela progressiva destruição do parênquima pulmonar. Drogas antiinflamatórias não hormonais (ibuprofen), usadas por 4 anos, em pacientes de 5 a 39 anos de idade, com doença pulmonar leve, retardaram a progressão das lesões pulmonares, não se relatando efeitos colaterais significativos, em relação ao grupo controle⁽³¹⁾.

O uso de corticoesteróides a longo prazo mostrou-se benéfico, em doença leve, em um estudo de 1985. Entretanto, na pesquisa multicêntrica

recente, doses altas de corticóides (2mg/kg/dia) foram associados aos importantes parafeitos, como intolerância a glicose, diabetes, retardo de crescimento e catarata, obrigando a interrupção do protocolo⁽³²⁾. Entretanto, demonstrou-se que, com 1mg/kg/dia em dias alternados, houve aumento significativo de CVF, nos primeiros seis meses de uso e que persistiu nos 4 anos da pesquisa. Simultaneamente, demonstrou-se uma redução de IgG sérica no grupo corticóide quando comparada ao grupo placebo⁽³²⁾. A conclusão foi que há claras evidências a favor do tratamento com prednisona, na dose de 1mg/kg/dia, em dias alternados, dos pacientes com doença pulmonar leve a moderada, colonizados com *P. aeruginosa*. O tratamento deve ser descontinuado se não se observar melhora significativa da função pulmonar em 6-12 meses. Essa posição foi recentemente confirmada por um estudo de metaanálise⁽³³⁾. Durante o uso de corticoterapia oral, há redução de alguns mediadores inflamatórios como IL-1 alfa, de receptor solúvel de IL2 e de IgG, o que reforça a justificativa do seu emprego⁽³⁴⁾. Persiste a necessidade de se pesar o risco/benefício do uso de corticóides por via oral⁽³³⁾, motivo porque está em progresso a avaliação crítica dos corticóides inalatórios na FC⁽³⁵⁾. O estudo em 15 pacientes portadores de FC, tratados com 1500ug/dia de dipropionato de beclometasona, por 22 semanas, mostrou redução significativa de marcadores inflamatórios⁽³⁴⁾. Também, Nikolaizik e Schöni, prescrevendo os corticóides inalatórios nas mesmas doses, via espaçador, por 30 dias, mostraram melhora da função pulmonar nos pacientes com doença moderada a grave⁽³⁶⁾. Todavia, durante o uso de propionato de fluticasona não foram observados benefícios, atribuindo -se o fato à dificuldade de penetração da medicação nas secreções muito espessas⁽³⁷⁾.

As tentativas de ativar a mutante CFTR estão sendo avaliadas experimentalmente com várias drogas disponíveis:

1. 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina (antagonista de receptor da xantina A1 adenosina, sendo capaz de ativar a delta F508- CFTR).
2. Genisteína (inibidor de tirosina-quinase e que move a CFTR até a superfície do epitélio, ativando CFTR tanto a mutante como a normal, permanecendo o canal de cloro mais tempo aberto).
3. Fenilbutirato (é um regulador da transcrição; pode aumentar a quantidade de RNA mensageiro e, portanto, da CFTR).

4. Milrinona e amrinona (inibidoras da fosfodiesterase e ativadoras da proteína G, podem ativar a CFTR mutante pelo aumento do AMP cíclico intracelular).
5. N-óxido de trimetilamina (tem a habilidade de auxiliar a CFTR para que a configuração final, em dobras, seja atingida impedindo assim a ação das chaperonas moleculares que degradam as proteínas defeituosas)⁽²⁷⁾.

A transferência do gene para o trato respiratório tem sido limitada pela procura de um vetor apropriado para que pudesse ocorrer a transferência gênica contínua e eficaz, com integração intracelular estável, evitando uma resposta imunológica e inflamatória do hospedeiro e possibilitando a ativação do gene transferido. Até o momento, entre as várias tentativas com adenovírus RT (Replication Defective), lentivírus, vírus adeno-associados (parvovírus) ou vírus da imunodeficiência felina (FIV), o gene CFTR já foi transferido *in vivo* com sucesso pelo vírus adeno-associado, sem ocorrerem reações imunológicas e com persistência do efeito e atividade CFTR posterior por, pelo menos, três semanas. Os liposomas catiônicos, capazes de formar complexos com DNA, conseguem uma transferência pouco eficaz de gene mas, através de novas tecnologias, a incorporação do gene melhorou, porém, o efeito permanece transitório⁽²⁷⁾.

O transplante do pulmão é a opção terapêutica final e o transplante coração-pulmão e duplo-pulmão seqüencial são os procedimentos definitivos no paciente com doença pulmonar avançada. Os critérios para a fila de transplante, hoje são:

1. VEF1 < 30%, acentuada hipoxemia e hiper carbica.
2. Disfunção pulmonar crescente com hospitalizações frequentes e prolongadas
3. Complicações com risco de vida: hemoptise
4. Resistência crescente aos antibióticos.

A taxa de sobrevivência pós transplante é de 70% no primeiro ano, de 65% no segundo ano e de 48% no 5 ano. Os óbitos pós-transplante nos primeiros 6 meses são devido a infecção e os tardios pela bronquiólite obliterante⁽³⁸⁾.

Tratamento das complicações pulmonares^(39,41)

Hipoxemia diurna e noturna: o oxigênio deve ser usado se houver hipoxemia, e nas menores con-

centrações para aliviar os sintomas com a monitorização de gases arteriais. Nas fases de reagudização, os critérios de sua utilização são os clássicos, tomando-se o cuidado de não induzir a retenção de CO₂, por hipoventilação, comum nesses pacientes. Nos hipoxêmicos crônicos, a oxigenioterapia de longa duração é benéfica (15-18 horas), pois diminui a resistência vascular pulmonar, reverte a policitemia, aumenta a sobrevida, reduz o número das hospitalizações e aumenta a performance psicomotor, além de aumentar a tolerância ao exercício.

Os critérios para administração de oxigênio aos pacientes candidatos a oxigenioterapia de longa duração já foram elaborados usando-se as mesmas indicações para os pacientes FC:

1. PaO₂ < 55 mmHg ou saturação de 88%;
2. PaO₂ = 56 a 59 mmHg ou saturação de 89% com *cor pulmonale*, policitemia, presença do edema dependente de O₂ (ICC);
3. PaO₂ > 60 com doença pulmonar e outra indicação clínica (ex. apnéia do sono)⁽⁴⁰⁾.

As *atelectasias* subsegmentares e segmentares são comuns, mas colapsos lobares ocorrem em menos que 5% dos casos, predominando no lobo médio. *Atelectasias* em lactentes são associadas ao prognóstico pior, com doença pulmonar mais grave. Caso ocorram, é indicada imediata broncoaspiração.

As *hemoptises* pequenas (laivos) durante a tosse são comuns, indicando infecção não controlada. Hemorragia maciça (300ml/24horas) ocorre em 2-7% de adultos e é de prognóstico grave com mortalidade até 30%. Costuma ser recorrente e necessita de terapêutica agressiva com visualização endoscópica do sangramento, e, eventualmente, embolização das artérias brônquicas.

Pneumotórax ocorre em até 20% dos pacientes acima de 13 anos de idade sendo uma complicação comum nos adultos. Se for pequeno (10-15%) a conduta é conservadora e expectante. Quando de volume maior, o tratamento é o clássico, com drenagem sob selo d'água. Até 50% dos pacientes têm recorrência de pneumotórax, com maior morbidade, se não for utilizada pleurodese.

A *aspergilose broncopulmonar alérgica*: apesar de colonização frequente, a invasão fúngica é rara. Vários estudos referem que mais de 50% dos pacientes com FC têm reações sorológicas e culturas positivas para *A.fumigatus* e *Candida sp.*, entretanto, os sintomas clínicos aparecem em menos

de 10% dos casos. Em princípio, níveis elevados de IgE sérica, IgG e IgE específicas positivas, eosinofilia, culturas positivas para *A.fumigatus*, acompanhados de quadro bronquítico persistente, indicam o provável diagnóstico. O tratamento é feito a longo prazo, com prednisona 0,5-1 mg/kg/dia por duas semanas, com redução gradual nos três meses seguintes.

Insuficiência respiratória crônica e cor-pulmonale

A perda de função pulmonar pelas reagudizações frequentes e a hipoxemia determinam progressiva hipertensão pulmonar com hipertrofia de câmaras direitas e fase terminal caracterizada por *insuficiência respiratória crônica e cor-pulmonale*. A CVF < 60% dos valores previstos, sinais clínicos de ICC, exame radiológico com artéria pulmonar engurgitada e/ou aumento de área cardíaca com hipertrofia do ventrículo, PaO₂ < 50mmHg, são indicativos de cor pulmonale. A insuficiência cardíaca congestiva é sinal prognóstico grave, com sobrevida de pacientes calculada em menos de um ano. A maioria dos casos tem alguma melhora com o tratamento da infecção, restrição dos líquidos e de sal, uso de diuréticos e de oxigênio. É discutível o valor dos digitálicos, embora esses sejam freqüentemente utilizados nas fases finais da doença pulmonar.

Tratamento da insuficiência pancreática e das deficiências nutricionais⁽⁴¹⁾

A dieta deve ser hipercalórica e hiperprotéica, com teor de gordura 40% acima do preconizado (RDA) de lípidos, balanceada para as necessidades de crescimento e desenvolvimento adequados, e própria para a idade, oferecendo uma alimentação saudável, sem exageros e desvios do habitual da família. Em relação ao conteúdo calórico, a oferta de 30-50% acima das recomendações diárias (RDA) é necessária para compensar o gasto energético excessivo (má absorção + metabolismo acelerado + menor ingestão de alimentos + maior trabalho respiratório). Na preparação dos alimentos podem ser usados a gordura de côco e os alimentos ricos em ácido linoléico (1g/kg/dia) para evitar essa deficiência de ácidos graxos. Os triglicerídeos de cadeia média constituem ainda um suplemento dietético relativamente caro. Nas crianças bem pequenas, hidrolizados de caseína pré-digerida, leites desnatados, mas concentrados, são bem tolerados. Nos escolares e adolescentes,

lanches oferecidos nos intervalos das refeições e à noite aumentam o valor calórico das dietas. A ingestão calórica diária costuma ser abaixo da ideal e até abaixo da normal para a idade, quando se instala doença pulmonar mais grave. Os pacientes com FC podem ter crescimento e desenvolvimento normais se um programa nutricional intensivo for desenvolvido desde o diagnóstico. Quando a relação P ideal/A \leq 85-89%, além das orientações nutricionais adequadas com suplementos orais, alguns centros preconizam o uso de alimentação nasogástrica noturna; uns, infusões endovenosas de intralípidos; e outros, alimentação por gastrostomia/jejunostomia, naturalmente nos doentes mais graves. É absolutamente imprescindível tentar manter adequado estado nutricional do doente, assegurando-lhe o crescimento e o desenvolvimento normais, para o grupo etário.

A suplementação enzimática (preparados orais de enzimas de origem porcina, administrados antes e durante as refeições, nas doses de até 1.500U lipase/kg/refeição grande e de 750U lipase/kg/refeição pequena), consegue suprir a deficiência enzimática, controlando satisfatoriamente a má digestão, e, conseqüentemente, a má absorção, com melhora do estado nutricional do paciente. As doses devem ser ajustadas individualmente, em função da resposta clínica, ganho ponderal e perdas fecais de gordura, observando-se grande variação nas necessidades enzimáticas, conforme o grau de insuficiência, o conteúdo da dieta e o apetite da criança. A família é orientada para que aumente a quantidade da enzima quando a comida é mais gordurosa, e nas refeições imprevistas. Na prática, as enzimas são progressivamente aumentadas até que a esteatorréia seja reduzida, tornando-se as fezes consistentes e sem gordura visível. Doses maiores que 2.500U lipase/kg/refeição não são recomendadas. As enzimas são inativadas pelo pH baixo do suco gástrico, motivo pelo qual devem ser administradas na forma de microesferas ácido-resistentes (a enzima é protegida completamente do pH baixo, por polímeros que só se dissolvem atingindo o meio alcalino de intestino delgado). Para administrá-las aos lactentes, os preparados de microesferas não podem ser triturados e nem devem ser mastigados.

As vitaminas A e D devem ser administradas em doses diárias correspondentes ao dobro das necessidades usuais; suplemento de vitamina K é recomendado na dose de 2,5-5mg, duas vezes por

semana, no primeiro ano de vida, antes da eventual cirurgia, na cirrose biliar, hipertensão portal com hematemese, ou após antibioticoterapia prolongada; nos pacientes com queilite e nos submetidos à antibioticoterapia longa, os preparados de complexo B podem ser necessários: a riboflavina (B2) na dose 10-30mg/dia tem ação mais rápida sobre a queilite.

A vitamina E, hidrossolúvel, é recomendada na dose de 5-10 unidades/kg/dia em vista de níveis baixos de alfa-tocoferol, manifestados através de anemia hemolítica (aumento de hemólise de eritrócitos quando expostos ao peróxido de hidrogênio), e de câimbras e mialgias, em alguns pacientes. A dose diária de 200UI normaliza os níveis de tocoferol. Preparações multivitamínicas, hidrossolúveis (de A, D, E e K) são disponíveis, que podem aumentar a aceitação do paciente.

Em relação à suplementação de minerais, a perda de sal pelo suor manifesta-se pela desidratação aguda hiponatrêmica e é descrita durante as épocas de calor, com febre, exercício, ou durante o teste de suor em que a criança é embrulhada em plástico. É denominada "prostração ao calor" ou "síndrome de depleção de sal". Esta situação é prevenida com administração adicional de sal nos períodos críticos: 1g/dia nos menores de 1 ano; 2g/dia nos de 2-3 anos de vida e 3-4g/dia nas crianças acima de 4 anos. Quando depleção de sal é crônica e não suplementada, caracteriza-se por hiponatremia, hipocloremia e alcalose metabólica, nas crianças com anorexia e hipodesenvolvimento. Comida mais salgada, comprimidos de sal ou a solução oral de hidratação podem corrigir as perdas adequadamente.

A má absorção de cálcio, fósforo e magnésio afeta negativamente o transporte jejunal desses íons, podendo interferir na correta mineralização óssea. Em vista de recentes achados de mineralização defeituosa nos FC, é recomendada a suplementação enzimática aliada à ingestão adequada de produtos lácteos, ricos nesses minerais.

A infecção crônica interfere com absorção de ferro mas, no caso de pacientes portadores de FC, a absorção é descrita como normal. Mesmo assim, a anemia ferropriva pode ocorrer em alguns casos. É importante a monitorização do ferro sérico e de ferritina, que podem estar baixos em até 30% dos casos.

O zinco é importante no crescimento, atua nos níveis de vitamina A e retinol, tem ação na conversão de ácido linoléico a araquidônico e

prostaglandinas e, também, atua prevenindo a oxidação de radicais livres dos lípidos poliinsaturados. Costuma estar baixo nos FC desnutridos com diarreia. São recomendados 15mg/Zn elemental/dia (75mg de sulfato de zinco ou 45mg de acetato) se não existir possibilidade de monitorização plasmática deste metal.

Embora os níveis, sérico e urinário, de selênio sejam baixos, por perdas intestinais, esse metal não tem recomendação quanto à suplementação.

Prognóstico

Fatores prognósticos e de sobrevida

Sem tratamento, a maioria dos pacientes com FC morre na infância. Entre 1930 e 1940, quando a doença foi descrita por Dorothy Andersen⁽²³⁾, a sobrevida mediana não atingia os 5 anos de idade. Nesta 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 e no Canadá, morrem antes de seu décimo aniversário⁽²⁴⁾.

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

A proporção de pacientes com mais de 18 anos de idade aumentou quatro vezes entre 1969 (8%) e 1990 (32%). A sobrevida mediana dobrou neste mesmo período de 14 para 27,6 anos⁽²⁵⁾.

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 diagnóstico⁽²⁶⁾. 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. 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. Isto demonstra bem uma diferença de quase 20 anos em relação aos índices dos EUA e Canadá⁽²⁷⁾.

A expectativa de vida é de 40 anos para as crianças da década de 90, de acordo com Elborn⁽²⁸⁾.

Os problemas pulmonares são os fatores prognósticos mais importantes, pois determinam a maior parte da morbidade e mortalidade, 80% dos óbitos são devidos às complicações pulmonares⁽²⁹⁾.

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

Considerava-se que pacientes com íleo meconial tinham taxa de sobrevida menor que pacientes sem íleo meconial. Posteriormente, se chegou-se à conclusão de que este 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.

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 a gorduras. Este fato tem sido considerado como o principal fator de melhoria no prognóstico na maioria dos centros de tratamento de FC. Apesar desta 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, 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 esta é um importante fator prognóstico⁽³⁰⁾. Uma melhor compreensão de como esses dois fatores se correlacionam e sua influência na sobrevida pode contribuir para uma melhor abordagem desses pacientes⁽³¹⁾.

A desnutrição pode ser consequência 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. A deficiência de vitamina D ocorre mais raramente.

A má absorção de gorduras, secundária à insuficiência pancreática, é a principal anormalidade com repercussões nutricionais. Apesar de essa 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. A doença hepática com cirrose biliar focal pode exacerbar a gravidade da desnutrição devido à secreção inadequada de ácidos biliares.

A deficiência nutricional entre os pacientes com FC varia desde uma depleção moderada de gordura até uma franca desnutrição energético-protéica. Desta maneira, é consensual que um adequado suporte nutricional tenha uma contribuição fundamental para a melhoria do prognóstico da FC.

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 cinco anos. Hoiby⁽³²⁾ 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 aos 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 graus de disfunção pulmonar sendo que o risco foi maior para pacientes mais jovens.

Antibioticoterapia

A infecção crônica por *P. aeruginosa* é um fator importante de prognóstico e a prevenção desta cronificação pelo uso de esquemas de antibióticos de maneira intensiva melhoraria a sobrevida^(33,34).

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.

Função pulmonar

A expectativa de vida dos pacientes com FC depende da gravidade e 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 relacionados 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.

Na prova de função pulmonar, o fator prognóstico que tem sido preditivo de mortalidade nesses pacientes, é o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). Este teste avalia o distúrbio ventilatório assim como o grau de obstrução das vias aéreas. É também o teste que melhor reflete a disfunção pulmonar com a progressão da doença pulmonar.

A taxa de declínio do VEF₁, assim como da CVF (capacidade vital forçada) para todos os pacientes com FC, é em torno de 2% ao ano. É evidente que esta taxa varia de acordo com a freqüência 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. Um estudo mais recente, com uma metodologia adequada, demonstrou que as provas de função

pulmonar são importantes marcadores prognósticos⁽³⁰⁾.

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 nestes 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^(24,25).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Andersen DH. Cystic Fibrosis of the pancreas and its relations to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938; 56: 334-399.
- 2-Farber S. Pancreatic function and disease in early life. *Arch Pathol* 1944; 37: 238.
- 3-Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome v genetics of cystic fibrosis of the pancreas with consideration of the etiology. *Am J Dis Child* 1946; 72: 62-80.
- 4-Tsui LC, Bucwald M, Baker D. Cystic Fibrosis locus defined by a genetically polymorphic DNA marker. *Science* 1985; 230: 1054-1057.
- 5-Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene. Genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-1080.
- 6-Riordan S, Rommens JM, Keren BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene cloning and characterization of the complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-1073.
- 7-Cutting GR. An overview of the epidemiology of Cystic Fibrosis in the United States. VI Congresso Latinoamericano de Fibrosis Quística. VI Latin American Cystic Fibrosis Congres. I Simposio Nacional de Asma. Costa Rica, August, 1994.
- 8-Macri CN, Gentile AS, Manterola AC, Castorina SB, Bertelegni SC, Maillie AJ. REGLAFQ Registro Latinoamericano de Fibrosis Quística. Primer año de registro. 1990.
- 9-Reis FJC, Rozof T, Abreu e Silva F, Rosário Silva N, et al. REBRAM: Registro Brasileiro de Fibrose Cística: Análise Clínica de 594 pacientes. VIII Congresso Latinoamericano de Fibrosis Quística (Mucoviscidosis) Ciudad de Habana, Cuba. 1997.
- 10-Macri CN. Registro Latinoamericano de Fibrosis Quística. VIII Congresso Latinoamericano de Fibrosis Quística (Mucoviscidose) III Jornada Hispanolatinoamericano 1994; 58-59. Ciudad de la Habana, Cuba.
- 11-Weibel MR. The situation of Cystic Fibrosis in the world. *Pediatric Pulmonol* 1992; (8): 327-328.
- 12-Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
- 13-Beaudet AL. Genetic testing for cystic fibrosis. *Medical Genetic II: Pediatric Clinics of North America* 1992; 39(2): 213-28.
- 14-Hodson ME, Geddes DM. Basic Molecular Genetics. In *Cystic Fibrosis*, 1st Ed. Chapman & Hall 1995; 15-39.
- 15-Tsui LC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: S47-S53.
- 16-Trezise AEO, Buchwald M. In vivo cell-specific expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Nat. Lond* 1991; 353: 434-7.
- 17-Tsui LC., Rommens J, Kerem BS, et al. Molecular genetics of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol* 1990; 5: 58-9.
- 18-Morral N, Bertranpetit J, Estivill X, et al. The origin of the major cystic fibrosis mutation (DF508) in European populations. *Nature Genet*, 1994; 7: 169-75.
- 19-Raskin S, Phillips Iii Ja, Krishnamani Mrs, et al.
- 20-Collins Fs. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992; 256: 774-9.
- 21-Cystic Fibrosis Foundation – Consensus Conferences – The Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Statement 1996; 7:1.
- 22-Holtzman E, Novikoff AB. Transporte através da membrana in Células e estrutura celular. 3ª ed. Interamericana 1985; 62.

- 23-Knowles M, Gatz J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 1981; 305 (25): 1489-1495.
- 24-Boucher RC. Human airway ion transport. *A J respir Crit care Med*. 1994; 150: 581-593.
- 25-Guide to diagnosis and management of cystic fibrosis. A Syllabus for Physicians. Professional Education Committee. November 1971. National Cystic Fibrosis Research Foundation.
- 26-Hoiby N, Doring G, Schiøtz PD. The role of immune complexes in the pathogenesis of bacterial. *Ann Rev Microbiol* 1986; 40: 29-30.
- 27-Pier BG. *Pseudomonas aeruginosa*: a key problem in cystic fibrosis. Missing or defective CFTR receptors may allow this pathogen to evade specific host cell defense mechanism. *ASM News* 1998; 64 (6).
- 28-Zach MS. Lung disease in cystic fibrosis-AN updated concept. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8:188-202.
- 29-Zach MS. Pathogenesis and management of lung disease in cystic fibrosis. *JR Soc Med* 1991; 64 (18).
- 30-Pilewski JM, Frizzeli R. Role of CFTR in airway disease. *Physiol Rev* 1999; 79 (1): s215-s255.
- 31-Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediatr Pulmonol* 1997; 4: 137-142.
- 32-Navarro J. et al. Energy balance and nutritional support in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; (11) 74-75.
- 33-Di Sant'Agnes, PA et al. Abnormal electrolytes composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953; 12: 549-563.
- 34-Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* 1959; 23: 545-549.
- 35-Zidenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 57: 177-133.
- 36-Stephan U, Busch EW, Kollberg H, Hellsing K. Cystic Fibrosis Detection by Means of a Test-Strip. *Pediatrics* 1975; 55 (1): 35-38.
- 37-Crossley JR, Elliot RB, Smith PA. Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 472-474.
- 38-Brock DJH. Amniotic fluid alkaline phosphatase isoenzymes in early prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *Lancet* 1983; 941-943.
- 39-Liu J, Lissens W, Silber SJ, et al. Nascimento Após Diagnóstico Pré-implantação da Mutação DF508 da Fibrose Cística Pela Reação em Cadeia da Polimerase em Embriões Humanos Resultantes da Injeção Intracitoplasmática de Esperma Epididimal. *JAMA* 1994; 272: 1858-1860.
- 40-Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* 1999; 132 (4): 589-595.
- 41-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: Mc Graw-Hill, 1995; 3: 3799-3876.
- 42-The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations. *Human Mutation* 1994; 4: 167-77.
- 43-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.
- 44-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.
- 45-GiovanBattista L, Pitzalis S, Podda R, et al. A specific cystic fibrosis mutation (T3381) associated with the phenotype of isolated hypotonic dehydration. *J.Pediatr.*, 1995; 127: 281-3.
- 46-Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics*, 1975; 55: 86-94.
- 47-Stern RC, Boat TF, Doershuk CF, Tucker AS, Miller RB, Mathews LW. Cystic fibrosis diagnosed after age 13: twenty-five teenage and adult patients including three asymptomatic men. *Ann Int med.*, 1997; 87: 188-91.
- 48-Wiatrak BJ, Meyer CM, Cotton RT. Cystic fibrosis presenting with sinus disease in children. *Amer J Dis Child.*, 1993; 147: 258-60.
- 49-Osborne LR, Lynch M, Middleton PG, 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.

- 50-Oliveira MCLA, Reis FJC, Chagas AJ, et al. Estudo de doenças de má absorção intestinal como causa de baixa estatura monossintomática. *Jornal de Pediatria*, 1998; 74: 213-6.
- 51-Ramsey BW, Farrell T, Pencharz P, Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 108-16.
- 52-Weller PH. Implications of Early Inflammation and Infection in Cystic Fibrosis: A review of New and Potential Interventions *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 143-146.
- 53-Donald AM. Nutritional management of cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 74: 81-87.
- 54-Green MR, Buchanan E, Weaver L. Nutritional management of the infant with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 452-6.
- 55-Moss RB. Cystic Fibrosis: Pathogenesis, Pulmonary Infection, and Treatment. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 839-51.
- 56-Konstan MW, Butrler SM, Scidlow DV, et al. Patterns of Medical Practice in Cystic Fibrosis: Part I Evaluation and Monitoring of Health Status of Patients. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 242-247.
- 57-Gondor M, Nixon PA, Mutich R, Rebovich P, Orestein DM. Comparison of Flutter Device and Chest Physical Therapy in the Treatment of Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbation. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 255-260.
- 58-Konstan MW, Stern RC, Doershuk CF. Efficacy of the Flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124: 689-93.
- 59-Konstan MW, Butrler SM, Schidlow DV, Morgan WJL, Julius JR, Johnson CA. Patterns of Medical Practice in Cystic Fibrosis: Part II Use of Therapies. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 246-254.
- 60-Johnson CA, Butler SM, Konstan MW, Breen TJ, Morgan. Estimating effectiveness in an observational study: A case study of dornase alfa in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1999; 134: 734-9.
- 61-Davies J, Trindade M-T, Wallis C, Rosenthal M, Crawford O, Bush A. Retrospective Review of the Effects of rh Dnase in Children with Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 23: 243-248.
- 62-Milla CE. Long term effects of aerosolised rh Dnase on pulmonary disease progression in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1998; 53: 1014-1017.
- 63-Vaconcelos CA, Allen PG, Wohl ME, et al. Reduction in Viscosity of Cystic Fibrosis Sputum in Vitro by Gelsolin. *Science* 1994; 263: 969-971.
- 64-Knowles MR, Church NL, Waltner WE, et al. A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of cystic fibrosis lung disease. *N Engl Med* 1990; 332: 1189-1194.
- 65-Bennett WD, Oliver KN, Zerman KL, et al. Acute effects of aerosolized UTP+ amiloride on mucociliary clearance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: A670.
- 66-Eng PA, Morton J, Douglass JA, Riedler J, Wilson J, Robertson CF. Short-Term Efficacy of Ultrasonically Nebulized Hypertonic saline in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 77-83.
- 67-Robinson M, Hemming AL, Regnis JA et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 900-903.
- 68-Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP et al. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996; 85: 229-36.
- 69-Chernick V. Use of Broncodilatador Therapy in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 16: 275.
- 70-Mortensten J, Hansen A, Falk M, Nielsen IK, Groth S. Reduced Effect of Inhaled B₂ - Adrenergic Agonists on Lung Mucociliary Clearance in Patients with Cystic Fibrosis. *Chest* 1993; 103: 805-11.
- 71-Sanches I, De Koster J, Holbrow J, Chernick V. The Effect of High Doses of Inhaled Salbutamol and Ipratropium Bromide in Patients with Stable Cystic Fibrosis. *Chest* 1993; 104: 842-46.
- 72-Hordvik NL, Sammut PH, Judy CG, Colombo JL. Effects of Standard and High Doses of Salmeterol on Lung Function of Hospitalized Patients with Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 43-53.
- 73-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: 330-335.
- 74-Mukhopadhyay S, Sigh M, Cater JJ, Ogston S, Franklin M, Olver RE. Nebulized antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks. *Thorax* 1996; 51: 364-368.

- 75-Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. The Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 23-30.
- 76-WHO/ICF(M)A. Therapeutic approaches to cystic fibrosis: Memorandum from a joint WHO/ICF (M)A meeting. *WHO Bulletin OMS* 1994; 72: 341-352.
- 77-Rubin BK Emerging Therapies for Cystic Fibrosis Lung Disease. Review. *Chest* 1999; 115: 1120-1126.
- 78-Littlewood MJ, Smye SW, Cunliffe H. Aerosol antibiotic treatment in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1993; 68: 788-792.
- 79-Cryz SJ, et al. Immunization of non colonized cystic fibrosis patients against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 1994; 169: 1159-62.
- 80-Moss RB. Passive immunotherapy for treatment of endobronchitis in cystic fibrosis *Infusther Transfusmed* 1993; 20 (1): 42-46.
- 81-Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose Ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 848-54.
- 82-Eigen H, Rosenstein BJ, Simmons F, Shidlow DV, Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with Cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 126: 515-23.
- 83-Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids in cystic fibrosis. *The Cochrane Library*- 1997; 4: 1-12.
- 84-Balfour LIM, Dinwiddie R. Role of Corticosteroids in cystic fibrosis lung disease *J R Soc Med* 1996; 89 (S 27): 8-13.
- 85-Walters S, Dezateux C. Effectiveness of inhaled corticosteroids on cystic fibrosis, *Cochrane Library* 1997; 4: 1-6.
- 86-Nikolaizik WH, Schöni MH. Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 128: 271-4.
- 87-Balfour LIM, Klein NJ, Dinwiddie R. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 124-130.
- 88-Yankaskas JR, Mallory Jr GB, Consensus Committee. Lung Transplantation in Cystic Fibrosis. Consensus Conference Statement. *Chest* 1998; 113: 217-26.
- 89-Rozov T. Mucoviscidose *In Rozov T* (coord.) *Doenças Pulmonares em Pediatria. Diagnóstico e Tratamento* Atheneu, São Paulo, 1999; 443-459.
- 90-Guglielmi AAG Oxigenoterapia *In Rozov T* (coord) *Doenças Pulmonares em Pediatria. Diagnóstico e Tratamento* Atheneu, São Paulo, 1999; 586-594.
- 91-Cystic Fibrosis Committee. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation. Bethesda, 1997.
- 92-Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1007-17.
- 93-FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122: 1-9.
- 94-Macri CN, Gentile AS, Manterola A, Tomezzoli S, Reis FJC, Garcia IL, Fernandez JLL. Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: Preliminary communication. *Ped Pulm* 1991; 10: 249-53.
- 95-Reis FJC, Camargos PAM, Rocha SF. Survival analysis for cystic fibrosis in Minas Gerais State, Brazil. *J Trop Pediatrics, in press*.
- 96-Elborn JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 1991; 46: 881-5.
- 97-Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 794-803.
- 98-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.
- 99-Elborn JS, Bell SC. Nutrition and survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 971-2.
- 100-Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr. Scand.* 1982; 301: 33-54.
- 101-Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Lancet, prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis by early treatment. 1991; 338: 725-26.
- 102-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. ■