

Fundação para
Desenvolvimento
das Ciências



FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz - Bahia
Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz



ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE
PÚBLICA

Dissertação de Mestrado

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA, EM FASE DE ESTABILIDADE CLÍNICA.

Maria de Lourdes Bastos

Salvador - Bahia
2004



003021



Fundação para
Desenvolvimento
das Ciências



FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz – Bahia
Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz



ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE
PÚBLICA

AValiação da Função Pulmonar em Pacientes com Fibrose Cística, em Fase de Estabilidade Clínica.

Tese apresentada ao Colegiado do Curso de Pós-Graduação de Mestrado e Doutorado da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Fundação para o Desenvolvimento das Ciências, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Medicina Interna.

Autora:

Maria de Lourdes Bastos

Professores Orientadores:

Antônio Carlos Moreira Lemos

Sérgio Marcos Arruda

Salvador – Bahia
2004

Instituições Participantes:

- FDC – Fundação para o Desenvolvimento das Ciências
- EBMSp – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
- FIOCRUZ - Bahia – Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisas
Gonçalo Muniz
- Pós-Graduação em Medicina Interna
- Hospital Especializado Octavio Mangabeira

Pós – Graduação em Medicina Interna	
Corpo Docente	
Antônio de Souza Andrade Filho	Maria Fernanda Rios Grassi
Armênio da Costa Guimarães	Maria Marcílio Rabelo
Bernardo Galvão Castro Filho	Mittermayer Galvão Reis
Carlos Alfredo Marcílio de Souza	Nelson Fernandes Oliveira
João Augusto da Costa Lima	Raimundo Paraná Filho
Lain Pontes de Carvalho	Sérgio Marcos Arruda
Lucíola Maria Lopes Crisóstomo	Washington L. C. dos Santos

FICHA CATALOGRÁFICA

Bastos, Maria de Lourdes Santana

Avaliação da função pulmonar em pacientes com fibrose cística, em fase de estabilidade clínica. / Maria de Lourdes Santana Bastos. Orientador: Antônio Carlos Moreira Lemos; Sérgio Marcos Arruda / Salvador: Fundação para Desenvolvimento das Ciências - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2004.
79f.

Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) - Fundação para Desenvolvimento das Ciências /Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2004.

1. Espirometria 2. Fibrose Cística 3. Colonização por
Pseudomonas aeruginosa

I. Título.

CDU:612.231

PHL
MIV 2415

003021

LILDBI

616.24:612.231

B327a

***“Não há razão para desistir
quando se sabe que é possível
achar razões para ter esperança”.***

Aos meus pais, Benedicto (*in memoriam*) e Maria do Carmo.

Aos meus filhos, Rodrigo e Victor.

Ao meu amor, Edgar.

Com eterna afeição.

Agradecimentos

- À minha mãe e aos meus queridos filhos, que me deram estrutura familiar para poder chegar a este momento, e pelo incentivo e compreensão nas inúmeras vezes em que estive ausente, realizando este estudo.
- Ao Prof. Dr. Edgar Marcelino de Carvalho Filho, pela revisão e sugestões. Sem seu amor, apoio, paciência, encorajamento e compreensão, nem esta dissertação nem eu estaríamos completas.
- Ao Professor orientador Dr. Antônio Carlos Moreira Lemos pelo ensinamento e estímulo, durante minha formação em Pneumologia.
- Ao Professor co-orientador Dr. Sérgio Marcos Arruda.
- Ao Corpo Docente do Curso de Mestrado em Medicina Interna, em especial ao Prof. Dr. Carlos Alfredo Marcílio de Souza por sua luta em implantar e consolidar esta pós-graduação e à Profa. Lucíola Lopes Crisóstomo pelas críticas e sugestões.
- À Dra. Maria Angélica Santana, coordenadora do Centro de Referência para Fibrose Cística do Estado da Bahia, pela grande amizade, solidariedade e indispensável orientação na elaboração deste trabalho.
- Ao graduando em Medicina pela Universidade Federal da Bahia, Victor Bastos Nassri pela inestimável ajuda logística em informática médica.

- Aos grandes amigos Dr. Gilvandro Rosa e Dra. Tatiana Galvão, por suas presenças constantes, com palavras de apoio e estímulo.
- Ao Dr. Albert Ko, por sua revisão cuidadosa na tradução para a língua inglesa.
- Ao Dr. Maurício Cardeal pela gentil orientação na avaliação estatística dos dados.
- À Simone Rubim de Pinho Lima, pela cuidadosa correção ortográfica do texto.
- À Sra. Maritelmá Borges, funcionária do Centro de Referência para Fibrose Cística da Bahia pela colaboração na realização dos testes de espirometria.
- À Diretoria do Hospital Especializado Octávio Mangabeira, por permitir a realização deste estudo.
- Aos Colegas do Curso de Mestrado, em especial à Dra. Constança Cruz pela amizade, estímulo e companheirismo e aos Funcionários desta Pós-graduação pela atenção a mim dispensada durante o curso.
- A todas as pessoas não citadas nominalmente, mas que, de forma gentil, concordaram em participar deste estudo.
- A Deus, um parceiro inseparável na jornada da vida.

Sumário

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	
2.1. Função pulmonar—fibrose cística	8
2.2. Infecção—fibrose cística	13
2.3. Nutrição—fibrose cística	19
3. OBJETIVOS	
3.1. Principal	23
3.2. Secundário	23
4. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	
4.1. Delineamento do estudo e população estudada	24
4.2. Estratégias de seleção e amostragem	24
4.3. Critérios de inclusão/exclusão	25
4.4. Iontoferese por pilocarpina	25
4.5. Exame bacteriológico do escarro	26
4.6. Prova de função pulmonar	27
4.7. Oximetria de pulso (saturação arterial de pulso de oxigênio)	29
4.8. Exames complementares	29
4.9. Índice de massa corpórea	29
4.10. Operacionalização das variáveis	30
4.11. Análise estatística dos dados	31
4.12. Aspectos éticos	32
5. RESULTADOS	33
6. DISCUSSÃO	50
7. CONCLUSÕES	61
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXO 1	74
ANEXO 2	76

Lista de tabelas

Tabela 1. Características clínicas e demográficas da população estudada	33
Tabela 2. Dosagem de cloro no suor de 53 pacientes estudados	34
Tabela 3. Alterações radiológicas nos 53 pacientes estudados	37
Tabela 4. Número de internações e necessidade de uso de antibióticos nos 12 meses que precederam o início do estudo	38
Tabela 5. Associação entre internamento e colonização por <i>P. aeruginosa</i> nos 12 meses que precederam o início do estudo	39
Tabela 6. Associação entre uso de antibiótico e colonização por <i>P. Aeruginosa</i> nos 12 meses que precederam o início do estudo	39
Tabela 7. Variáveis espirométricas dos 53 pacientes estudados	40
Tabela 8. Comparação das variáveis espirométricas entre as faixas etárias de 6 a 16 anos e de 17 a 35 anos	42
Tabela 9. Comparação das variáveis espirométricas entre as faixas etárias de 17 a 35 anos e pacientes maiores de 35 anos	43
Tabela 10. Correlação entre o índice de massa corpórea e as variáveis espirométricas dos 53 pacientes estudados	44
Tabela 11. Mediana das variáveis espirométricas de acordo com a colonização por <i>P. aeruginosa</i> nos 53 pacientes estudados	45
Tabela 12. Relação entre as medianas das variáveis espirométricas e internamento hospitalar, uso de antibióticos.	46
Tabela 13. Comparação múltipla das distribuições das variáveis espirométricas entre os grupos de internamento	48
Tabela 14. Estatísticas descritivas para a distribuição da SpO ₂ de acordo com a presença ou ausência de colonização por <i>P. aeruginosa</i> nos pacientes estudados	49

Lista de figuras

Figura 1. Classes de mutações do gene que impede a função da CFTR.	4
Figura 2. Sinais e sintomas observados nos 53 pacientes no momento da entrevista	35
Figura 3. Flora bacteriana encontrada no escarro de 43 dos 53 pacientes estudados	36

Lista de siglas e abreviaturas

ATS – American Toracic Society

BD – Broncodilatador

CFTR – Regulador da condutância transmembrana da fibrose cística

CPT – Capacidade pulmonar total

CVF – Capacidade vital forçada

DVO – Distúrbio ventilatório obstrutivo

DVR – Distúrbio ventilatório restritivo

FEF_{25%-75%} – Fluxo expiratório 25 % e 75% da CVF

HEOM – Hospital especializado Octávio Mangabeira

IMC – Índice de massa corpórea

pcvfabd – Percentual do previsto da capacidade vital forçada antes do broncodilatador

pcvfpbd – Percentual do previsto da capacidade vital forçada após uso do broncodilatador

pfefabd – Percentual do previsto do fluxo expiratório forçado 25% e 75% antes do broncodilatador

pfefpbd – Percentual do previsto do fluxo expiratório forçado 25% e 75% após broncodilatador

pvef₁abd – Percentual do previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo antes broncodilatador

pvef₁pbd – Percentual do previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo após broncodilatador

SpO₂ – Saturação de oxigênio arterial de pulso

ufc – Unidade formadora de colônia

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF

VR – Volume residual

RESUMO

A fibrose cística é uma doença que se manifesta nos primeiros anos de vida e compromete principalmente o pulmão. Na Bahia, a grande maioria dos pacientes com esta enfermidade são diagnosticados e acompanhados no centro de referência para fibrose cística no Hospital Especializado Octavio Mangabeira. Por ser a Bahia um estado altamente miscigenado, é relevante conhecer melhor determinados aspectos desta doença no nosso meio. OBJETIVOS: avaliar a função pulmonar (CVF, VEF₁ e FEF_{25%-75%}) de pacientes com fibrose cística no centro de referência para fibrose cística na Bahia e verificar se a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e o estado nutricional interferiam na deterioração da função pulmonar destes pacientes. Adicionalmente foi avaliada a existência de associação entre o uso de antibiótico e frequência de internação hospitalar e o comprometimento da função pulmonar. MÉTODOS: estudo transversal onde foram avaliados 53 pacientes, no período de julho de 2002 a maio de 2003, em fase de estabilidade clínica, com idade variando de 6 a 78 anos que foram submetidos aos seguintes exames: espirometria, radiografias de seios da face e do tórax, leucograma, dosagem do cloro no suor, cultura do escarro para piogênico e oximetria digital. RESULTADOS: A mediana de idade dos pacientes foi de 13 anos e a mediana da idade do diagnóstico da doença foi de 9 anos. Os mulatos e negros representaram 70% da amostra enquanto os brancos 30%. No exame radiológico 72% dos pacientes apresentavam evidências de sinusopatia, 76% espessamento peribronquico e 68% bronquiectasias. Desses 53 pacientes, 16 (31%) internaram-se nos 12 meses que antecederam a avaliação e 39 (74%) fizeram uso de antibióticos nesse mesmo período. Diminuição das variáveis da função pulmonar com ausência de resposta broncodilatadora foi observada em 44 (83%) dos casos. A colonização por *Pseudomonas aeruginosa* esteve presente em 32% dos pacientes desta casuística levando a um maior número de internações, uso de antibióticos e redução mais acentuada das variáveis da função pulmonar e na SpO₂. Apesar dos pacientes apresentarem uma redução do índice de massa corpórea, não houve relação entre este índice e redução das variáveis de função pulmonar. A função pulmonar dos pacientes acima de 35 anos foi significativamente melhor que a função pulmonar em pacientes com idade entre 17 e 35 anos. CONCLUSÕES: Pacientes com fibrose cística apresentaram diminuição de todas as variáveis da função pulmonar. Os pacientes colonizados com a *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram uma maior deterioração da função pulmonar, e houve uma tendência de diminuição dos valores da função pulmonar nos pacientes que usaram antibiótico. O grau de desnutrição dos pacientes foi leve e não foi observada associação entre o estado nutricional e piora da função pulmonar. Os pacientes com história de internamento nos 12 meses prévios ao início do estudo apresentaram maior comprometimento da função pulmonar. Diferente do habitual, a média da idade por ocasião do diagnóstico da doença foi superior nos pacientes com fibrose cística no nosso meio. Adicionalmente, uma forma mais branda da doença, com menor comprometimento da função pulmonar, foi observada num grupo de pacientes que teve diagnóstico da doença na idade adulta.

PALAVRAS-CHAVES: 1.Espirometria; 2.Fibrose Cística; 3.Colonização por *Pseudomonas aeruginosa*.

ABSTRACT

The cystic fibrosis is a disease associated with severe lung involvement and usually diagnosed in the first years of life. In Bahia, patients with this disease are diagnosed and receive treatment at the Cystic Fibrosis Reference Center, Hospital Octavio Mangabeira. Genetic factors are believed to influence the outcome of cystic fibrosis. Since the population in Bahia is highly heterogeneous with respect to race, the outcome of this disease may differ from that observed in other regions of Brazil and the world. OBJECTIVES: To determine whether *Pseudomonas aeruginosa* colonization, nutritional status, use of antibiotics, number of hospitalizations influence the outcome of cystic fibrosis as assessed by pulmonary function test (FVC, FEV₁ and FEF_{25%-75%}). METHODS: A cross-sectional study was performed on 53 patients with cystic fibrosis enrolled from July/2002 to May/2003 with 6 to 78 years. Subjects were interviewed to administer a study questionnaire. Physical examination and the following exams were performed: spirometry, paranasal sinus and chest X-ray, white blood cell count, sweat test, piogenic sputum culture and pulse oximetry. RESULTS: The median age of patients was 13 years and the median age of diagnosis was 9 years. Blacks and mulattos were 70%, while whites 30% of the total subjects. In radiographs, 72% had evidence of sinusitis, 76% bronchi thickening and 68% bronchiectasis. Among study subjects, 16 (31%) were hospitalized in the 12 months prior to the beginning of the study and 39 (74%) used antibiotics during this period. Reduced pulmonary function with absence of response to bronchodilator response was observed in 83% of the subjects. *P. aeruginosa* colonization was found in 32% of the patients in the study and was associated with an increased number of prior hospitalizations, previous history of antibiotics use, reduced pulmonary function and lower pulse oxygen saturation. Patients had mild reduction in the of body mass index. There was no association between body mass index and reduced pulmonary function. Pulmonary function of patients with >35 years of age were significantly better than that of patients with 17 to 35 years age. CONCLUSIONS: Deterioration of pulmonary function was observed in all patients of the study. This reduction was more severe in patients aging 17 to 35 years. Patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa* and with history of hospitalization in the last 12 months before the beginning of the study had reduced pulmonary function. There was a tendency for poorer pulmonary variable in patients who had previously used antibiotics. The age of the diagnosis of cystic fibrosis in the patients of the present series was higher than have been previously reported. Moreover patients who had diagnosis of the disease as adult had milder clinical presentations of cystic fibrosis characterized by better pulmonary function.

KEY WORDS: 1. Spirometry; 2. Cystic Fibrosis; 3. *Pseudomonas aeruginosa* colonization.

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística é uma doença genética de caráter autossômico recessivo, causada pela mutação de um gene de 230 kb, presente no braço longo do cromossoma 7. Este gene é responsável pela produção da proteína *cystic fibrosis transmembrane regular* (CFTR)¹⁻⁴. Mais de 1.000 mutações já foram descritas neste gene⁵, porém uma mutação específica, a $\Delta F508$, acha-se presente em cerca de 79% dos cromossomas de pacientes com fibrose cística em todo o mundo⁶. Foi em 1938 que Dorothy Andersen descreveu a fibrose cística como uma entidade clinicamente e patologicamente diferente da doença celíaca intestinal. Em meados do século XX, o diagnóstico foi baseado em achados clínicos e doença pulmonar crônica, má absorção intestinal e insuficiência pancreática. Em 1951, Di Sant'Agnese e colaboradores⁷ identificaram concentrações de sódio e cloro elevadas no suor de crianças afetadas. Gibson e Cooke, em 1959, padronizaram o teste da dosagem de cloro e sódio no suor estimulado pela iontoforese por pilocarpina⁸. O gene da fibrose cística foi finalmente localizado no cromossoma 7 em 1985⁹. Em 1989, cientistas de Toronto e Michigan descreveram seu isolamento, seqüência e mutações mais comuns no *locus* denominado fibrose cística. Tais relatos representaram o ápice de vários anos de trabalho de muitos pesquisadores que iniciaram nova era de esforço multidisciplinar visando ao tratamento ideal dessa doença limitadora de vida. Na sua forma típica, a fibrose cística se traduz pela tríade: infecção respiratória de repetição, quadro clínico de má absorção intestinal (desnutrição, distensão abdominal, fezes anormais) e níveis de cloro elevados no suor¹⁰. Trata-se de uma doença irreversível, cuja evolução não permitia, até alguns anos, que os pacientes sobrevivessem além da adolescência¹¹. Nas últimas décadas, as pesquisas realizadas sobre essa doença têm progredido de maneira expressiva, levando à instituição de

melhores regimes de tratamento e aumentando a sobrevida média desses pacientes^{12,13}. Adicionalmente, um melhor conhecimento acerca das mutações genéticas permitiu a identificação de casos mais brandos da doença, que, às vezes, só são identificados na idade adulta¹⁴.

A fibrose cística ocorre em todas as raças, mas é mais comum nos caucasianos, particularmente nos seus descendentes do norte da Europa, e continua sendo descrita como “a doença genética mais comum limitante da vida em caucasianos”¹⁵. De acordo com estimativas da *Cystic Fibrosis Foundation*, aproximadamente 30.000 crianças e adultos nos Estados Unidos da América têm fibrose cística e um em cada 31 americanos, portanto mais de 10 milhões, é portador assintomático da mutação gênica. A incidência em caucasianos varia de 1/1.900 a 1/3.700, enquanto em hispânicos, asiáticos e africano-americanos é de 1/9.000, 1/10.000 e 1/15.300, respectivamente. A mediana de sobrevida atual é maior que 33 anos de idade e continua aumentando com o incremento dos tratamentos multidisciplinares¹⁵. Aumento na sobrevida tem também sido observado em outros países, contudo persistem diferenças significantes na sobrevida de pacientes, quando essa variável é comparada entre países que não instituíram uma política de acompanhamento e tratamento da fibrose cística¹³.

Nos países desenvolvidos, o diagnóstico da fibrose cística é feito em 70% dos casos no primeiro ano de vida. Em 8% dos pacientes, todavia, este só é estabelecido depois do primeiro ano ou até mesmo após os 10 anos de idade. Recentemente, o diagnóstico da doença vem sendo realizado em um número crescente de adultos¹⁶. O diagnóstico clínico sugerido pela expressão fenotípica é confirmado pela demonstração de concentrações elevadas do íon cloro no suor ($>60\text{mEq/L}$)¹⁶ ou pela identificação de

uma mutação genética homozigótica¹⁶. Ocorre grande variabilidade na sua expressão fenotípica, isto é, na extensão do envolvimento orgânico, gravidade e complicações^{16,17}. De todos os órgãos e sistemas envolvidos, o pulmão é o que apresenta expressão fenotípica mais variada e imprevisível. Dessa forma, os quadro clínicos, funcional e radiológico pulmonar de doença são variáveis em diferentes comunidades¹⁷. A fibrose cística caracteriza-se principalmente pelo comprometimento pulmonar, embora outros órgãos sejam envolvidos. No que se refere ao pulmão, a doença se manifesta, principalmente, por tosse persistente, secreções pulmonares, hemoptise e dispnéia. Quanto aos demais sistemas, podem ser encontrados fezes volumosas, fétidas, gordurosas; impactação mucóide no apêndice; prolapso retal; além de sintomas de deficiência de vitaminas A, D, E ou K. Em casos atípicos, o paciente pode apresentar indicadores menos comuns da doença, tais como pólipos nasais, pancreatite e ausência congênita do vaso deferente, ao invés de sintomas gastrointestinais e até mesmo pulmonares, dificultando desta forma, um diagnóstico mais precoce¹⁸.

A fisiopatologia é explicada pela anormalidade no transporte de íon cloro nas células epiteliais através da proteína reguladora da condutância da transmembrana da fibrose cística (CFTR). A CFTR funciona como o canal de cloro¹. Trata-se de uma proteína que possui múltiplas funções na regulação do equilíbrio ácido — base através das células epiteliais. Atua primariamente como um canal de cloreto quando ativado pela adenosina monofosfato cíclico (AMPc), mas estimula, provavelmente, outros canais de cloreto e inibe a absorção de sódio pelas membranas epiteliais¹⁸. Pesquisadores acreditam atualmente que possam existir pelo menos seis classes de mutações do gene que impeçam a função da CFTR¹⁹: (1) CFTR não é sintetizada; (2) defeito no processamento; (3) defeito na regulação; (4) defeito na condutância; (5)

produção ou processamento defeituosos parcialmente; (6) regulação defeituosa de outros canais.

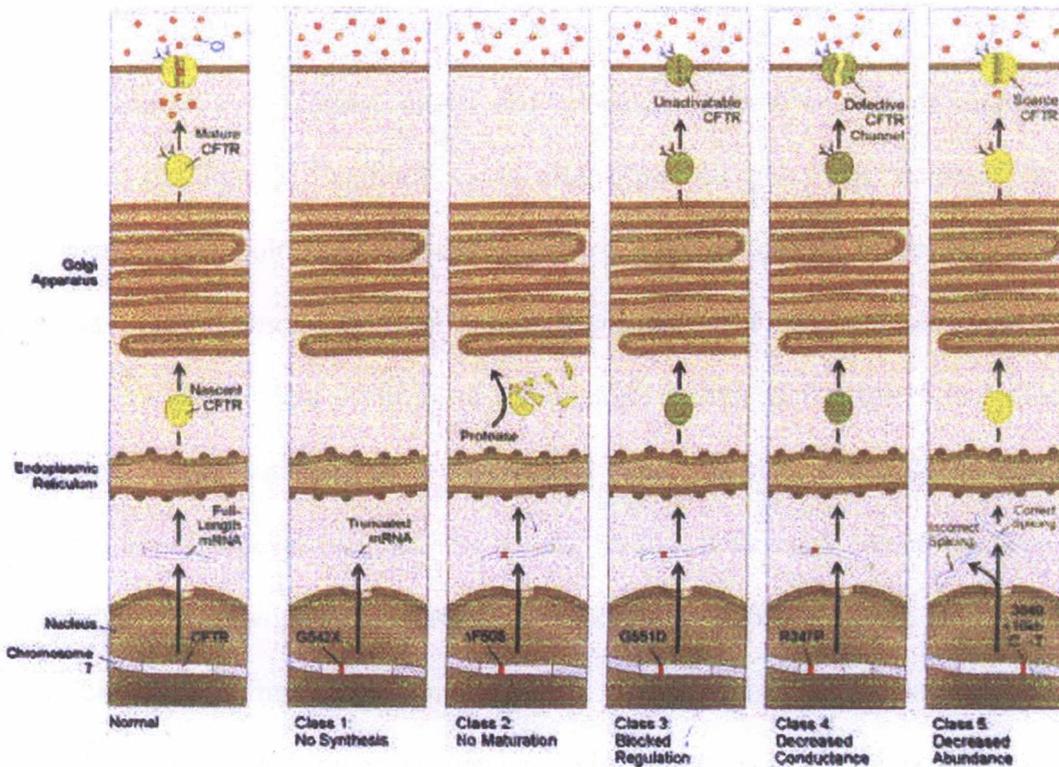


Figura 1. Classes de mutações do gene que impede a função da CFTR. (Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168:918-951.

Essas seis classes de mutações contribuem para a variabilidade de apresentações clínicas da fibrose cística, e a pesquisa genética molecular apenas começou a identificar a complexidade do modo como essas mutações podem se relacionar com a expressão fenotípica¹⁸. Alguns fatores, como a idade na época do diagnóstico, a diversidade de apresentação, a gravidade da doença e o índice de progressão, parecem ser direcionados por uma mutação específica do gene.

O acúmulo de secreção espessa nas vias aéreas aumenta a susceptibilidade a infecções respiratórias recorrentes, e o processo infeccioso, aliado à resposta

inflamatória, leva à progressiva deterioração da arquitetura e da função pulmonar²⁰. Os pulmões de crianças com fibrose cística são histologicamente normais ao nascimento²¹. As primeiras alterações anormais microscópicas no epitélio respiratório incluem a dilatação acinar e do lúmen ductal das glândulas submucosas com hipertrofia e hiperplasia glandular²¹. Seguindo essas alterações das glândulas mucosas, a mais precoce alteração patológica é o tamponamento dos brônquios com secreções excessivas e espessas. Há evidência de que a insuficiência pulmonar nos pacientes com fibrose cística é mais dependente da resposta inflamatória à infecção do que à lesão tecidual causada pelo agente infeccioso²². O resultado desse círculo vicioso de inflamação—infecção é um remodelamento das vias aéreas, levando à formação de bronquiectasias e de distúrbio obstrutivo, com progressiva falência respiratória e morte. Neonatos com fibrose cística têm função pulmonar normal, porém, dentro de semanas ou meses, desenvolvem lesões obstrutivas nas pequenas vias aéreas, as quais levam ao aumento da resistência ao fluxo aéreo, hiperinsuflação pulmonar e aprisionamento de ar²³. Como consequência destas alterações há uma inadequada relação ventilação—perfusão^{24,25}. Nesse estágio, as alterações da função pulmonar são dependentes do acometimento das vias aéreas periféricas e evidenciadas por uma diminuição dos fluxos expiratórios terminais e pelo aprisionamento de ar, conforme evidenciado através da diminuição do fluxo expiratório 50% (FEF_{50%}), do fluxo expiratório 25% (FEF_{25%}) e do fluxo expiratório 25% e 75% (FEF_{25%-75%}). Sendo a obstrução ao fluxo aéreo, o aprisionamento de ar e a ventilação inadequada as alterações funcionais mais importantes em pacientes com fibrose cística, o padrão evolutivo dessas alterações caracteriza-se por predomínio de distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO), com redução precoce dos fluxos correspondentes às pequenas vias aéreas e acometimento tardio da capacidade vital forçada (CVF)²⁶. Os pacientes com fibrose cística diferem do padrão

usual daqueles em outras situações de obstrução crônica ao fluxo aéreo no que se refere à capacidade pulmonar total (CPT), a qual está, freqüentemente, pouco aumentada, normal ou até reduzida, mesmo quando medida por plestimografia²⁷. Devido à variabilidade e à pouca reprodutividade das medidas do $FEF_{25\%-75\%}$, este tem sido menos utilizado no monitoramento dessa doença, tanto na avaliação da sua progressão como na resposta terapêutica²⁸.

Correntemente, o volume expiratório forçado (VEF_1) e a CVF são usados para avaliar a função pulmonar na fibrose cística. O *National Cystic Fibrosis Patient Registry (USA)* tem coletado dados de função pulmonar de pacientes com fibrose cística com idade igual ou superior a 5 anos²⁹. Registros desde 1990 indicam que os valores médios expressos em percentagem do VEF_1 e da CVF são 68,9% e 80,9% do valor previsto, respectivamente³⁰. Embora a CVF tenha sido correlacionada com a gravidade³⁰ e o prognóstico³¹ da doença das vias aéreas em pacientes com fibrose cística, essa medida pode estar sujeita a uma variabilidade interindividual, particularmente em crianças pequenas.

Nos quadros agudos de exacerbação pulmonar, o VEF_1 e a CVF podem sofrer significativas reduções, mas que são recuperadas com o tratamento. Portanto, medidas isoladas da função pulmonar podem não ser úteis para avaliar a extensão da doença. As medidas seriadas constituem-se num importante marcador de progressão da doença e para avaliação de resposta terapêutica.

Sendo assim, a análise da função pulmonar nos pacientes com fibrose cística permite identificar três padrões evolutivos: 1) estabilidade da função pulmonar por

meses ou anos; 2) período de estabilidade seguido de declínio, a partir do qual ocorre declínio da função pulmonar; 3) declínio linear progressivo²⁶.

A expressão fenotípica dos pacientes que apresentam fibrose cística é determinada pela carga genética individual, pelo tipo de mutação e por fatores externos^{16,17}. A deterioração da função pulmonar nesses indivíduos pode tornar-se ainda mais grave se há retardo no diagnóstico da fibrose cística e no tratamento de suas complicações^{12,13}. Adicionalmente, as alterações funcionais do pulmão são também influenciadas pelo estado nutricional do paciente e por fatores ambientais como poluição atmosférica e tabagismo^{16,17}.

Devido ao alto grau de miscigenação da população da Bahia, a constituição genética dos indivíduos nascidos no nosso Estado tem características diferentes daquela de outros Estados e continentes. Dessa forma, o estudo sobre a fibrose cística pode revelar aspectos peculiares da doença no nosso meio, tanto em relação ao tipo de agente infectante, as alterações da função pulmonar e a gravidade da doença.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. FUNÇÃO PULMONAR—FIBROSE CÍSTICA

O desarranjo progressivo da arquitetura das vias aéreas, funcionalmente, se expressa em uma fase inicial por distúrbios dos fluxos das pequenas vias aéreas e, à medida que a doença progride, por limitação ao fluxo em vias aéreas mais centrais, com surgimento de progressivo distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO), o qual pode associar-se a maior ou menor grau de padrão restritivo^{26,27}. O trabalho de Ries e colaboradores²⁷ evidenciou que o comprometimento restritivo observado através da avaliação funcional pulmonar em pacientes com fibrose cística não é infreqüente. A restrição foi avaliada por medida plestimográfica do volume pulmonar, sugerindo participação de doenças das vias aéreas como mecanismo de restrição.

Os testes de função pulmonar têm uma boa correlação com o estado clínico e a progressão da enfermidade. Testes de função pulmonar seqüenciais são usados como rotina no acompanhamento do paciente com o objetivo de se avaliar a progressão da doença e a resposta terapêutica³²⁻³⁵.

Num estudo longitudinal da função pulmonar em pacientes com fibrose cística, confirmou-se que os valores espirométricos, em geral, demonstram uma progressiva deterioração apesar desse declínio ter ampla variação entre os indivíduos³⁶.

Os valores comumente mais estudados são a CVF, o VEF₁ e o FEF_{25%-75%}. A queda no VEF₁ reflete estreitamento das vias aéreas, causado por inflamação e

espessamento da mucosa brônquica. Um aumento da reatividade brônquica, a qual pode estar mais acentuada nas exacerbações, pode também contribuir para o estreitamento das vias aéreas em alguns pacientes³⁷. A redução da CVF durante as exacerbações pode ocorrer em consequência do aprisionamento de ar. O tratamento para cada exacerbação usualmente resulta numa significativa elevação do VEF₁ e da CVF, apesar de que a análise comparativa entre internamentos seqüenciais denota declínio da função pulmonar³⁸. É provável, no entanto, que, em adição ao dano agudo das vias aéreas observado durante exacerbação de infecções, haja uma injúria crônica para as vias aéreas entre as exacerbações agudas, levando a ulcerações, cicatrizações e estenose com obliteração dos brônquios e bronquíolos³⁹.

Num estudo epidemiológico de caráter multicêntrico, longitudinal, realizado no Canadá e nos Estados Unidos, incluindo 18.411 pacientes com fibrose cística; dados de função pulmonar, entre outros, foram coletados no período de dois anos. Neste grupo de pacientes, a CVF média entre 6 e 12 anos foi maior que 90% do previsto; entre 13 e 17 anos manteve-se em 90%, no grupo de 18 a 24 anos caiu para 80%, e atingiu 70% na faixa etária de 25 a 35 anos. A média do VEF₁ inicial na faixa de 6 a 12 anos ficou entre 85% e 90%; com declínio um pouco mais acentuado, chegando a valores médios entre 75% e 80% na faixa de 13 a 17 anos, 69% na de 18 a 24 anos, 50% na de 25 a 35 anos, atingindo valor próximo a 50% no gênero masculino e perto de 40% no gênero feminino na faixa de 36 anos ou mais. Já a média do FEF_{25%-75%} mostrou-se próxima de 70% na faixa de 6 a 12 anos; com declínio mais rápido e precoce, tanto em relação a CVF como o VEF₁, atingindo valor médio de 50% na faixa de 13 a 17 anos, 30% na de 18 a 24 anos, 20% naquela entre 25 e 35 anos e abaixo de 20% na faixa de 36 anos ou mais. Como era esperado, o FEF_{25%-75%} mostrou as reduções mais precoces, provavelmente

refletindo o início da obstrução nas vias aéreas de menores calibres, e as crianças do gênero feminino apresentaram redução mais acentuada na função pulmonar em idades mais jovens que as crianças do gênero masculino, relação que se igualou na idade adulta, possivelmente devido ao efeito de sobrevivência⁴⁰.

O acometimento principal dos fluxos aéreos terminais já havia sido relatado por Zapletal e colaboradores⁴¹ em 1971, e Corey e colaboradores³⁶, em 1976. Nos primórdios da curva fluxo-volume, Zapletal e colaboradores⁴¹ a identificaram como um teste sensível e quantitativo para monitoramento da obstrução das vias aéreas menores, tanto na fibrose cística quanto na asma. Corey e colaboradores³⁶ revisaram as espirometrias de 32 pacientes com fibrose cística, seguidos por cinco a sete anos, e descreveram o declínio exponencial da função pulmonar desses pacientes, sendo o $FEF_{25\%-75\%}$ a medida que mostra as alterações mais precoces e dramáticas. Entretanto, um pequeno grupo de pacientes com fibrose cística manteve a função pulmonar completamente normal durante o período estudado, indicando que talvez nem todos os pacientes apresentassem um declínio progressivo na função pulmonar, e sugerindo a existência de variantes mais leves da doença³⁶.

Rosenberg e colaboradores³⁵ avaliaram 27 pacientes adultos com fibrose cística, na faixa etária de 18 a 40 anos, e mostraram que houve boa correlação entre os achados espirométricos e a radiologia de tórax, utilizando o escore de Brasfield e colaboradores⁴². Ao analisarem a percentagem de decaimento anual de VEF_1 e o escore radiológico, esses autores sugeriram que a avaliação funcional é mais sensível em detectar alterações precoces nas pequenas vias aéreas, não observadas pela avaliação radiológica, sendo um indicador mais útil para apontar deterioração respiratória para

intervenção terapêutica agressiva. Nesse mesmo trabalho, os autores observaram que o declínio anual do VEF_1 em adultos com fibrose cística foi significativamente maior do que em adultos fumantes ou não fumantes com a mesma idade. Dados da literatura indicam que no exame físico, freqüentemente, podem não ser detectadas as alterações pulmonares antes que se tornem avançadas. Wall e colaboradores⁴³ desenvolveram um questionário tendo como proposta avaliar as alterações percebidas nos sintomas pulmonares, o qual foi aplicado a 103 pacientes, examinando a associação entre escore de sintomas e resultados das alterações espirométricas. No total, houve uma significância estatística dos sintomas e alterações no VEF_1 ($p < 0,001$); 23 pacientes tiveram um declínio no $VEF_1 \geq 10\%$ de uma visita clínica para a seguinte; 40% a 60% desses 23 pacientes relataram que se sentiram “igual” ou “melhor” que na visita anterior. Esses dados justificam a importância da espirometria como parte integrante de todas as visitas a pacientes com fibrose cística, pois utilizando-a pode-se detectar o declínio das alterações pulmonares e monitorar o tratamento, antes que tais alterações se tornem avançadas.

Partindo do princípio de que o VEF_1 abaixo de 30% do valor predito foi considerado em um estudo de Toronto como o melhor preditor para a mortalidade no período de dois anos em pacientes com fibrose cística, Grassemann e colaboradores⁴⁴ analisaram então os testes de função pulmonar a que foram submetidos 73 pacientes com fibrose cística num período de 12 anos. Utilizando parâmetros de função pulmonar como únicas co-variáveis na análise de regressão proporcional de Cox, os resultados de função pulmonar obtidos dois anos antes da morte de 19 pacientes foram comparados com valores de épocas similares, observados nos 54 pacientes sobreviventes. A capacidade vital inspiratória, a relação volume residual pela capacidade pulmonar total

(VR/CPT), o VEF_1 , a condutância específica e um peso para altura abaixo do terceiro percentil foram preditores significantes para a mortalidade no período de dois anos. Entretanto o $VEF_1 < 30\%$ e uma relação $VR/CPT > 50\%$ foram os melhores marcadores de evolução para a morte por fibrose cística.

A doença pulmonar obstrutiva crônica progressiva é a maior causa de morbidade e mortalidade nos pacientes com fibrose cística, mas a gravidade da doença pulmonar e a taxa de declínio da função pulmonar são amplamente variáveis. Estimar com acuracia a taxa de declínio tem sido difícil por causa de diferenças dos momentos exatos das medidas e de duração do seguimento dos diferentes grupos de pacientes. Corey e colaboradores⁴⁵ avaliaram 366 pacientes com fibrose cística, nascidos de 1960 a 1974, que foram selecionados do banco de dados da fibrose cística, possuindo duas ou mais medidas da função pulmonar, tendo sido, pelo menos uma delas, calculada antes dos 10 anos de idade. Estimaram a taxa média de declínio das medidas espirométricas em subgrupos com base na idade de sobrevivência, gênero, função pancreática e genótipo através de análise estatística de regressão. Pacientes que morreram antes de 15 anos de idade tinham significativamente uma pior função pulmonar do que os pacientes que sobreviveram além da idade de 15 anos. Nestes últimos, as taxas médias de declínio foram relacionadas com a idade de sobrevivência. As taxas de declínio foram maiores nos pacientes homozigotos para a mutação $\Delta F508$, comparados com as dos que eram heterozigotos para $\Delta F508$ ou com as daqueles que tinham duas ou outras mutações. Todos os pacientes, com exceção daqueles mais gravemente afetados que morreram antes de 15 anos, pareciam ter função pulmonar normal quando testados pela primeira vez na infância. Função pancreática normal, gênero masculino e algumas mutações não $\Delta F508$ foram associados com uma menor taxa de declínio da função pulmonar. Embora

a progressão da doença tenha extensa correlação com o genótipo da CFTR, outros fatores como os imunológicos e os ambientais interferem na gravidade da doença⁴⁶.

2.2. INFECÇÃO—FIBROSE CÍSTICA

A arquitetura pulmonar dos pacientes com fibrose cística é normal ao nascimento. O defeito básico na CFTR faz com que ocorram alterações no muco que recobre as vias aéreas, prejudicando a função mucociliar e predispondo os pacientes ao surgimento de infecção e inflamação. A doença pulmonar começa no primeiro ano de vida, ocorrendo inicialmente nas vias aéreas periféricas e tornando-se progressivamente mais extensa com a idade. É caracterizada por inflamação peribrônquica e muco nas vias aéreas com exsudato mucopurulento, formação de cistos, e culminando em bronquiectasias^{47,48}. As injúrias em nível brônquico e bronquiolar, levam à obstrução, compressão brônquica e dano alveolar secundário com atelectasias⁴⁹. Ao longo dos anos, há um desarranjo progressivo da arquitetura das vias aéreas, devido ao remodelamento estrutural causado pela fibrose e cicatrização⁴⁷.

A infecção pulmonar recorrente e crônica é a maior causa de morbidade e mortalidade dos pacientes com fibrose cística. Apesar de serem as viroses respiratórias responsáveis pela maioria das exacerbações agudas da doença pulmonar, bactérias e em alguns pacientes fungos, mais especificamente o *Aspergillus fumigatus*, são os patógenos mais importantes. O *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e a *Pseudomonas aeruginosa* são os mais prevalentes patógenos na fibrose cística da infância, enquanto a *P. aeruginosa* na maioria dos centros predomina nas crianças mais velhas e nos adultos. Aos 18 anos de idade, 80% dos pacientes são colonizados por *P. aeruginosa*⁵⁰, mas novos patógenos, tais como *Stenotrophomonas maltophilia*,

Achromobacteria xylosoxidans e *Mycobacterias* não tuberculosas, têm sido mais recentemente documentados⁵⁰. Olivier e colaboradores⁵¹, em 2003, num estudo prospectivo de 21 centros norte-americanos, observaram o aumento da infecção pela *Mycobacteria* não tuberculosa em pacientes com fibrose cística, detectando uma prevalência de 13%. Demonstraram que a frequência era maior em adultos e que havia maior associação com colonização por *S.aureus* e baixa associação com colonização por *P.aeruginosa*, supondo ainda haver uma influência da distribuição geográfica sobre a frequência. Mais recentemente *Burkholderia cepacea* tem sido também isolada nesses pacientes⁵². Recentes estudos têm demonstrado que a *B. cepacea* não é uma única espécie, mas um grupo de espécies denominado *genomovars*, devendo então ser denominado de complexo *B. cepacea*. Pelo menos nove distintos *genomovars* foram identificados e vários receberam denominações de acordo com as diferentes espécies. As infecções nos pacientes acometidos pela fibrose cística com complexo *B.cepacea*, em sua maioria, são causadas pelo *genomovars* II (*Burkholderia multivorans*), III (*Burkholderia cenocepacia*) e V (*Burkholderia vietnamiensis*), sendo o *genomovars* III aquele que acarreta infecção mais grave⁵³. A importância das infecções virais na fibrose cística foi bem documentada em um estudo prospectivo de dois anos no qual foram observadas correlações significantes entre a incidência anual da infecção viral e a progressão da doença nesse período, documentadas através do escore de Shwahman, da percentagem do peso ideal para a altura, da CVF, do VEF₁, do FEF_{25%-75%} e da frequência e duração da hospitalização⁵⁴.

Infecções respiratórias nos pacientes com fibrose cística estão intensamente relacionadas com a qualidade de vida e o prognóstico da doença. Como consequência das infecções, várias alterações morfológicas se desenvolvem, sendo as mais

proeminentes as bronquiectasias, que afetam mais de 70% dos pacientes aos dois anos de idade⁵⁵.

A *P. aeruginosa* é o patógeno principal e persistente no escarro, sendo a primeira causa de infecções broncopulmonares crônicas e recorrentes, levando a dano irreversível pulmonar e conseqüente perda da função pulmonar^{56,57}. Segundo a *Cystic Fibrosis Foundation* (1998)⁵⁸, atualmente a *P.aeruginosa* já é a bactéria mais freqüentemente isolada do escarro e do lavado broncoalveolar em pacientes com fibrose cística em todos os grupos etários. Dados da *Cystic Fibrosis Foundation*⁵⁸, nos Estados Unidos, revelam que 29,8% da população de pacientes com fibrose cística na faixa de 2 a 5 anos tem *P. aeruginosa* e 81,3% no grupo de 26 a 30 anos são infectados por esse patógeno. Dados similares são obtidos nos países europeus⁵⁹. Foi estimada uma incidência geral de infecção por *P.aeruginosa* em 8% dos pacientes que apresentavam fibrose cística.

Embora a *P. aeruginosa* seja o patógeno mais comumente isolado em pacientes com fibrose cística, cepas diferentes de *P.aeruginosa* podem levar a gravidade diferente de doença, sendo a cepa mucóide a que causa maior comprometimento pulmonar⁵⁵. Após um período de transição inicial de colonização com cepas não mucóides, pacientes não tratados geralmente tornam-se cronicamente infectados com cepas mucóides de *P.aeruginosa*. Mesmo submetendo-se a regime de antibioticoterapia intensiva, a erradicação da *P.aeruginosa* mucóide em pacientes com infecção crônica por esse patógeno tem sido vista como virtualmente impossível. O fato de maior responsabilidade por essa situação é a inabilidade de se conseguir concentrações altas de antibióticos nas vias aéreas de pacientes com fibrose cística, suficientes para erradicar a

P.aeruginosa. Isso, em parte, é uma consequência da natureza viscosa da secreção purulenta e do alginato em volta da *P.aeruginosa*. Ambos dificultam a penetração do antibiótico⁶⁰ e o rápido desenvolvimento de cepas mutantes, as quais demonstram resistência às drogas antimicrobianas⁶¹. Maior gravidade da doença tem também sido observada quando indivíduos colonizados por *P.aeruginosa* e *B.cepacia* foram comparados com pacientes colonizados apenas por uma bactéria⁶². Nessa investigação, não foi documentado que a função pulmonar, determinada pelo VEF₁ e CVF, nos pacientes colonizados por *B.cepacia* tenha sido pior que a dos colonizados por *P.aeruginosa*. Ademais a *B.cepacia* afeta pacientes que, além de serem mais velhos, são portadores de doença pulmonar avançada e já previamente colonizados por *P.aeruginosa*⁶².

Embora a infecção bacteriana seja o mais importante fator envolvido na gravidade do comprometimento pulmonar, o mecanismo pelo qual as bactérias induzem lesão está não só relacionado com a virulência e a produção de toxinas, mas também com o processo inflamatório crônico mediado em parte pela presença de complexos imunes⁶³. O papel da resposta imune inflamatória poder ser observado pela correlação inversa entre os títulos de anticorpos anti-*P. aeruginosa* e a CVF, o VEF₁ e o FEF_{25%-75%}⁶⁴. Há também uma correlação linear positiva entre a gravidade da doença pulmonar e os títulos de anticorpos anti-*P.aeruginosa*, o que indica que a resposta imune contra *P.aeruginosa* está associada com a lesão pulmonar⁶⁴.

Várias hipóteses na atualidade tentam fazer correlação entre as mutações na CFTR e o desenvolvimento de infecções respiratórias em pacientes com fibrose cística. Dentre elas, a hipótese da “depleção do fluido isotônico/muco anóxico” propõe que

concentrações isotônicas de sal, decorrente do resultado anormal de absorção do sódio no lúmen aéreo, devido a falha da CFTR em secretar cloro⁶⁵, levam a uma depleção água/volume do líquido periciliar. Essa perda de água aumenta a viscosidade do muco, impedindo assim o *clearance* mucociliar e o da tosse. As bactérias que invadem o pulmão dos pacientes com fibrose cística são aprisionadas nesse muco viscoso que é depositado no topo das células epiteliais respiratórias, encontrando então condições de crescimento microaerófilo e anaeróbico, atribuído ao consumo de oxigênio anormal da célula em pacientes com fibrose cística⁶⁶. Essas condições de crescimento levam a uma mudança no *S.aureus* e na *P.aeruginosa* de cepa não mucóide para mucóide, o principal fenótipo da fibrose cística⁶⁶. Outros estímulos, incluindo espécies reativas de oxigênio tais como o peróxido de hidrogênio, também, desencadeiam essa mudança da *P.aeruginosa* para cepa mucóide⁶⁷.

Apesar das várias hipóteses discordarem entre si, a resposta inflamatória extensa a patógenos bacterianos e virais, caracterizada por uma inflamação das vias aéreas predominantemente neutrofílica, é o padrão aceito na doença pulmonar nos pacientes com fibrose cística. A inflamação está presente mesmo naqueles pacientes clinicamente estáveis com alguma doença pulmonar e em crianças jovens diagnosticadas pelo *screening* neo-natal⁶⁸⁻⁷⁰. Como resultado dessa degradação neutrofílica, altas concentrações de proteases séricas enzimáticas ativas estão presentes nos pacientes cronicamente infectados, portadores dessa doença, implicando em destruição do tecido das vias aéreas⁷¹.

A associação entre queda da função pulmonar e colonização por *P.aeruginosa* é amplamente documentada. Em um estudo comparando a função pulmonar em crianças

colonizadas com a mesma função em crianças não colonizadas, o VEF₁ e o FEF_{25%-75%} decresceram significativamente nos pacientes colonizados em relação aos não colonizados⁷². A aquisição da *P.aeruginosa* está associada com o declínio da função pulmonar nas crianças com fibrose cística, sendo esse efeito gradual⁷³. O curso clínico e a deterioração da função pulmonar nos pacientes com fibrose cística, após colonização por *P.aeruginosa* é gradual e variável, conforme foi observado também por Kerem e colaboradores⁷⁴, os quais documentaram que, a partir dos 7 anos de idade, 64% dos pacientes estavam colonizados cronicamente por *P.aeruginosa*, sendo o VEF₁ menor em 10% do predito para crianças colonizadas em relação as não colonizadas.

Apesar de a infecção por *P.aeruginosa*, uma vez estabelecida, não ser, na maioria das vezes, erradicada em pacientes com fibrose cística, a terapia anti-*P.aeruginosa* leva a uma redução de bactérias, conforme registrado por Gotz⁵⁵, que observou uma diminuição da carga bacteriana de 10⁸ufc/bactérias para 10⁶ no escarro. É também bem documentada, a possibilidade, com uma terapêutica efetiva, preservar a função pulmonar por anos e manter os pacientes vivos⁷⁵. Frederiksen e colaboradores⁷⁶, em 1997, demonstraram que o tratamento agressivo retarda a infecção crônica por *P.aeruginosa* em 78% dos pacientes com fibrose cística por 3,5 anos e mantém ou aumenta a função pulmonar. Interfere, entretanto, nessa associação entre terapia anti-*P.aeruginosa* e melhora da função pulmonar, o tipo de cepa colonizante. Foi observado por Ballmann e colaboradores⁷⁷ que, enquanto o tratamento com antibióticos preveniu o aceleração do declínio do VEF₁ em pacientes com formas não mucóides, o mesmo não ocorreu em casos de colonização por *P.aeruginosa* mucóide. Acompanhamento de pacientes com fibrose cística e infecção pulmonar, através do lavado broncoalveolar e

da função pulmonar, tem demonstrado que tanto a prevalência dos patógenos da fibrose cística como as suas densidades no lavado broncoalveolar aumentam com a idade⁷⁸.

Pacientes com fibrose cística que são diagnosticados através do *screening* neonatal e monitorados com dosagem de títulos séricos de anticorpos para *P.aeruginosa* e pelo escore radiológico recomendado pela WCXR (Wisconsin Cystic Fibrosis Radiograph), têm demonstrado que infecções por *P.aeruginosa* ocorrem de 6 a 12 meses antes de o organismo ser isolado das secreções respiratórias⁷⁹.

Vários fatores genéticos afetam a carga bacteriana de *P.aeruginosa* nas infecções das vias aéreas. Por exemplo, pacientes com HLA-DR7⁸⁰, um íntron no gene da enzima óxido de nítrico sintetase⁸¹, e também polimorfismos nos genes de lecitina ligadores da alfa₁-antitripsina^{82,83} aparentemente têm uma carga bacteriana maior de *P.aeruginosa* nas vias aéreas.

2.3. NUTRIÇÃO—FIBROSE CÍSTICA

Muitos fatores influenciam o estado nutricional do paciente com fibrose cística, dentre eles: função pancreática, tipo de dieta, uso de suplementos nutricionais, gravidade da doença pulmonar, idade por ocasião do diagnóstico, comportamento alimentar, genótipo e até condições socioeconômicas^{36,84-86}.

Corey e colaboradores³⁶, em 1988, comparando dois grupos semelhantes de pacientes com fibrose cística acompanhados em Toronto e Boston, observou a existência de maior sobrevivência no grupo do Canadá (30 anos) do que nos Estados Unidos (21 anos). O melhor estado nutricional dos pacientes do primeiro grupo foi o fator determinante dessa diferença, pois o grau de acometimento pulmonar era semelhante

nos dois grupos. Conclui-se que, apesar de a doença pulmonar progressiva ser a maior causa de mortalidade em pacientes com fibrose cística, a preocupação na orientação e intervenção nutricional desses pacientes é fundamental.

Muitos estudos sugerem que a doença pulmonar grave se correlaciona consistentemente com a piora do estado nutricional, e que a prevenção da desnutrição está relacionada com melhor curso da doença pulmonar e maior sobrevida do pacientes^{84,87-93}.

Vários estudos têm demonstrado uma relação entre a desnutrição e a função pulmonar⁹⁴⁻⁹⁹. Diversos são os fatores envolvidos nessa relação: (1) diminuição da alveolização pulmonar nos primeiros anos de vida, resultando em menor complacência e volume pulmonar; (2) alterações no desenvolvimento do tecido conectivo pulmonar; (3) alterações no tamanho dos alvéolos e das vias aéreas já formadas; (4) perda de massa e fraqueza da musculatura respiratória, levando à diminuição das pressões inspiratórias e expiratórias máximas, da capacidade vital, da ventilação voluntária máxima, aumento do volume residual e menor eficácia da tosse; (5) diminuição da massa muscular e da força contrátil do diafragma; (6) menor capacidade física; (7) possíveis alterações nos mecanismos de defesa pulmonar, como diminuição de atividade fagocitária dos macrófagos alveolares, e na integridade do sistema antioxidante pulmonar; (8) diminuição da surfactante pulmonar.

Em pacientes com fibrose cística, o gasto energético basal encontra-se aumentado, mesmo se eles apresentam doença pulmonar leve¹⁰⁰⁻¹⁰⁵. Isso decorre principalmente da infecção e inflamação pulmonar crônica, com obstrução progressiva

das vias aéreas, gerando maior trabalho respiratório. Por se tratar de uma doença crônica, há maior consumo de oxigênio durante a respiração em decorrência de: aumento dos níveis de ventilação relacionado ao aumento do espaço morto fisiológico, recrutamento dos músculos intercostais e músculos inspiratórios acessórios, diminuição da eficiência dos músculos respiratórios pelo aumento da capacidade residual funcional e pela alta resistência do sistema respiratório^{100,106}.

Portanto, nesses pacientes, uma proporção alta de oxigênio é direcionada para os músculos respiratórios, com prejuízo do oxigênio disponível para o trabalho não respiratório, com o crescimento.

Nas exacerbações da infecção respiratória, ainda ocorre diminuição da síntese protéica. É uma situação contrária àquela que ocorre quando crianças normais ou com desnutrição leve apresentam uma infecção aguda e têm a sua síntese protéica aumentada¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. A acentuada diminuição da síntese protéica decorre do aumento das demandas metabólicas na ausência de energia suficiente. Não se pode descartar ainda a possível relação com a hipóxia tecidual¹⁰⁸. Portanto, estes pacientes toleram muito mal as infecções agudas, as quais favorecem uma maior deterioração do estado nutricional, se não adequadamente tratadas.

O potencial de crescimento das crianças com fibrose cística é normal^{36,90,110,111}. No entanto, uma alteração no balanço energético a longo prazo, culminará com um quadro de desnutrição e parada da velocidade de crescimento.

Na atualidade, tornou-se bastante freqüente a ocorrência de pacientes com fibrose cística e bom estado nutricional¹¹², devendo-se isso ao diagnóstico mais precoce

da doença, instituição imediata de suplementação enzimática, adequação dietética e de implementação de medidas de controle de pneumopatia.

Dados do estado nutricional dos pacientes com fibrose cística são pouco conhecidos no Brasil. Presume-se que a coexistência de desnutrição primária e secundária, causada pela própria doença, determina em alguns pacientes comprometimento nutricional mais acentuado, não havendo, entretanto, dados que comprovem essa hipótese.

3. OBJETIVOS

3.1. PRINCIPAL:

Avaliar a função pulmonar: através da capacidade vital forçada (CVF), do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e do fluxo expiratório forçado no 25%-75% (FEF_{25%-75%}) em pacientes com fibrose cística, em fase de estabilidade clínica, acompanhados no Centro de Referência para Fibrose Cística do Estado da Bahia.

3.2. SECUNDÁRIO:

Avaliar se a colonização por *P.aeruginosa* e o estado nutricional interferem na função pulmonar desses pacientes e se há associação entre o número de internações e o uso de antibióticos (nos 12 meses que antecederam o estudo) com a deterioração da função pulmonar desses pacientes.

4. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO E POPULAÇÃO ESTUDADA

Trata-se de um estudo seccional. A população avaliada foi constituída por todos os indivíduos com idade igual ou superior a 6 anos acompanhados no Centro de Referência para Fibrose Cística do Hospital Especializado Octavio Mangabeira, pertencente à rede hospitalar da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (Sesab). O Hospital Especializado Octavio Mangabeira (HEOM), localizado na Cidade do Salvador, é referência em doenças pulmonares no Estado da Bahia. Em 1991, foi criado o ambulatório de fibrose cística. O *International Directory Cystic Fibrosis* reconheceu o serviço como referência internacional e este passou a constar da edição anual desse órgão a partir de 1993. Em 1998, a Secretaria de Saúde do Estado da Bahia denominou-o Centro de Fibrose Cística do Estado, sendo cadastrado no programa de medicação de alto custo.

4.2. ESTRATÉGIAS DE SELEÇÃO E AMOSTRAGEM

Participaram do presente estudo pacientes com fibrose cística, em fase de estabilidade clínica, nos quais foi aplicada, de forma sistemática, ficha de avaliação clínica e foram realizados exames laboratoriais.

Dos 178 pacientes diagnosticados no Centro de Referência para Fibrose Cística da Bahia, 154 estavam sendo acompanhados no momento do estudo, sendo 50 deles menores de 6 anos de idade, portanto não sendo incluídos. Os 104 pacientes restantes foram avaliados no período de julho de 2002 a maio de 2003, e 53 deles foram

incluídos no estudo por se encontrarem em fase de estabilidade clínica. A estabilidade clínica foi definida, segundo Marshall e Samuelson¹¹³ pela ausência dos seguintes critérios: (1) aumento da tosse; (2) aumento da produção de escarro; (3) modificação do escarro tornando-se mais purulento; (4) sensação de aumento da congestão torácica; (5) aumento da dispnéia; (6) diminuição da tolerância ao exercício; (7) diminuição do apetite; (8) diminuição do nível energético; (9) aumento da frequência respiratória; (10) uso da musculatura acessória da respiração; (11) febre; (12) perda de peso; (13) piora à ausculta; (14) piora do infiltrado pulmonar; (15) deterioração da função pulmonar; (16) deterioração da saturação de oxigênio e (17) leucocitose.

O diagnóstico de fibrose cística foi confirmado através de dois testes do suor, com níveis de cloro acima de 60 mEq/L, realizados pelo método da iontoforese pela pilorcapina, padronizado por Gibson e Cook⁸.

4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: (1) Idade superior a 6 anos, independentemente de cor e sexo, com teste do suor positivo, em fase de estabilidade clínica; (2) ser domiciliado no Estado da Bahia; (3) ter capacidade para realizar o teste de função pulmonar (espirometria); (4) ter concordado em participar do estudo e assinar (o paciente ou o responsável pelo menor de 18 anos) o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.4. IONTOFERESE POR PILOCARPINA

O diagnóstico de fibrose cística foi confirmado pela documentação de concentração elevada de eletrólitos no suor. Utilizou-se o método da iontoforese

quantitativa por pilocarpina, de Gibson e Cooke⁸. Nesse teste, a produção de suor é estimulada localmente na pele por iontoforese de pilocarpina, e adequado volume de suor (maior do que 100 mg) é coletado para mensurar a concentração de eletrólitos. A concentração de cloro no suor é medida, por ser esse eletrólito o mais sensível discriminador entre indivíduos sadios e aqueles com fibrose cística. Concentração de cloro maior do que 60 mEq/L é indicativo de fibrose cística. Recentemente, o valor limite superior do cloro no suor para crianças tem sido revisto, considerando-se maior do que 40 mEq/L¹¹⁴.

4.5. EXAME BACTERIOLÓGICO DO ESCARRO

O escarro foi obtido através de coleta orientada por profissional de enfermagem, durante a qual o paciente era solicitado a tossir e espectorar em placa estéril. Seqüencialmente, e de forma imediata, o material foi encaminhado ao laboratório de microbiologia e colocado em meio de cultura para piogênico. As amostras foram semeadas em ágar Sangue, ágar Chocolate e ágar Macconkey incubadas por 24 a 48 horas, à temperatura de 37° C. Objetivando a identificação da *P.aeruginosa*, as colônias bacterianas foram identificadas pelo Kit NFII. Este kit é constituído pelos testes de oxidase, capacidade de crescimento em ágar Macconkey, utilização com glicose, maltose e lactose em meio base OF, decarboxilação de lisina e arginina (base Moeller) e liquefação da gelatina¹¹⁵.

A colonização por *P. aeruginosa* foi definida pela persistência dessa bactéria por seis meses ou mais, continuamente¹¹⁶.

4.6. PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR

A espirometria foi realizada em espirômetro Microlab 3.500, seguindo-se os critérios da *American Thoracic Society* (ATS)¹¹⁷. As tabelas utilizadas de valores preditos para idade, altura e sexo foram a de Knudson¹¹⁸, para crianças, e do Brazilian Pneumobil¹¹⁹, para adultos. Após a obtenção de três curvas que atendessem os critérios da ATS, a melhor delas foi selecionada. Os fluxos aéreos foram analisados de acordo com os critérios das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia¹²⁰. As variáveis espirométricas analisadas foram: a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), o fluxo expiratório forçado no 25% a 75% da curva da CVF (FEF_{25%-75%}) e resposta ao broncodilatador (BD).

A CVF é o volume de ar eliminado o mais rapidamente possível durante a expiração forçada, partindo-se de uma inspiração máxima. Assim, ao paciente era solicitado que fizesse uma inspiração máxima e a seguir que expirasse tão rapidamente quanto possível, por um tempo nunca inferior a nove segundos. Previamente a essa manobra era colocado um clipe nasal no paciente, a quem se pedia que cerrasse os lábios ao redor do bocal do espirômetro. O volume expirado era lido diretamente a partir de um traçado que representava o volume de ar expirado sobre o tempo. Considerou-se o valor de normalidade aquele maior ou igual a 80% do valor predito.

O VEF₁ é o volume de ar expirado no primeiro segundo durante a manobra de avaliação da CVF. O VEF₁ varia na dependência da CVF e da resistência das vias aéreas e esta se encontra aumentada nos processos obstrutivos. Pela simplicidade de sua obtenção, pela sua reprodutibilidade e pelas suas características, o VEF₁ é um dos

parâmetros mais usados para a avaliação dos fluxos das vias aéreas, especialmente as de grande e médio calibre. Normalmente, isso é feito registrando-se a CVF num gráfico de papel a uma velocidade fixa. A aferição do VEF_1 é feita medindo-se o volume de ar expirado no primeiro segundo da curva da CVF. Gradua-se a gravidade da obstrução brônquica em: leve, quando o VEF_1 se encontra entre 60% e o limite de normalidade do percentual do valor predito; moderada, quando está entre 40% e 59% do valor predito; e grave, quando menor do que 40% do predito.

O $FEF_{25\%-75\%}$ é a medida do fluxo expiratório no volume situado entre 25% e 75% da CVF. Obtém-se o $FEF_{25\%-75\%}$, dividindo-se a curva de volume sobre tempo da CVF em quatro partes iguais, desprezando-se a primeira e a última parte. A análise é feita na parte intermediária da curva, ou seja, desprezam-se os primeiros 25% e os últimos 25% da curva de CVF e quantifica-se, em unidade de volume/tempo, a porção da curva de CVF compreendida entre 25% e 75%. A obstrução das vias aéreas periféricas pode inicialmente manifestar-se pela redução dessa variável, a qual se constitui num dos dados espirométricos que mais precocemente se alteram em fases iniciais das doenças pulmonares obstrutivas, sendo o valor de normalidade aquele maior ou igual a 60% do predito.

A resposta ao broncodilatador é usualmente avaliada por variações do VEF_1 e da CVF. Para a realização do teste, foram usados quatro jatos de 100 mcg do broncodilatador de ação curta, salbutamol, por câmara de expansão, fornecidos após a realização da espirometria convencional, sendo a resposta medida depois de 15 minutos de espera.

A resposta positiva ao broncodilatador é quantificada através do aumento absoluto em relação a CVF inicial e percentual do VEF₁ em relação ao valor predito. Considerou-se resposta positiva quando a CVF apresentou um aumento maior que 350 ml em relação ao valor inicial, ou um aumento absoluto de 200 ml do VEF₁ ou uma variação percentual de 7% em relação ao valor predito¹²⁰.

4.7. OXIMETRIA DE PULSO (SpO₂)

Avalia a saturação arterial do oxigênio no sangue periférico por via transcutânea.

As saturações de oxigênio arterial foram mensuradas utilizando-se o oxímetro digital Morya, modelo 1.005, com o paciente em repouso mínimo de cinco minutos.

Valores acima de 95% foram considerados normais¹²¹.

4.8. EXAMES COMPLEMENTARES

Foram coletadas amostras de sangue venoso — 10 ml da veia mediana do cotovelo para exame do leucograma.

Os pacientes também realizaram radiografia de tórax em posição pósterio-anterior e de perfil, além de radiografia dos seios da face.

4.9. ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA

Utilizou-se o índice de massa corpórea (IMC), também denominado índice de Quetelet, que é obtido dividindo-se o peso (em quilograma) pela altura ao quadrado (em metro)¹²², para avaliar o estado nutricional do paciente.

Devido ao pequeno tamanho da amostra e respaldados no *Overview of CDC Growth Charts*¹²³, preferiu-se utilizar apenas o IMC tanto para crianças quanto para adultos, considerando-se abaixo do peso aqueles que apresentavam valor menor que 18,5.

4.10. OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Uma ficha clínica padronizada (Anexo 2), contendo as variáveis clínicas e demográficas, foi aplicada, por ocasião da entrevista, aos pacientes do ambulatório de fibrose cística do HEOM que preenchessem os critérios de inclusão.

Antes do início da entrevista, realizada pela mestrandia, foi esclarecido ao paciente o objetivo do estudo e disponibilizou-se para a leitura o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

Os dados coletados foram repassados para o banco de dados do programa SPSS versão 9.0 para Windows e analisados no Stata versão 7.0 para Windows.

As variáveis analisadas foram: (1) demográficas (idade do paciente, idade por ocasião do diagnóstico, gênero e cor); (2) clínicas (sinusopatia, bronquiectasias, número de internações nos últimos 12 meses, número de vezes em que o paciente usou antibióticos nos últimos 12 meses); (3) variáveis da função pulmonar na espirometria (CVF, VEF₁, FEF_{25%-75%}, antes e após o uso de broncodilatador, expressados como percentagens dos valores normais preditos); (4) SpO₂; (5) prevalência de patógenos no escarro; (6) alterações nas radiografias de tórax e seios da face; (7) IMC.

4.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Foi utilizada estatística descritiva, de acordo com os grupos de estudo, para análise dos dados.

Empregou-se o teste de aderência para a distribuição normal teórica, baseado na assimetria e achatamento, a fim de verificar a pertinência da utilização de provas paramétricas subseqüentes.

Utilizou-se para a comparação de dois grupos independentes, quando o pressuposto anterior não foi atendido, a prova de Mann-Whitney, e para a de mais de dois grupos, usou-se a análise de variância não-paramétrica de Kruskal-Wallis, com comparações múltiplas posteriores sempre que pertinente.

Quando atendido o pressuposto de normalidade, realizou-se para dois grupos independentes o teste de homogeneidade de variâncias de Levene, para em conseqüência empregar-se o teste t de Student para variâncias não homogêneas.

Realizou-se o teste Qui-quadrado, para a comparação de proporções originadas de variáveis qualitativas, e a correlação de Spearman para averiguar o grau de associação entre variáveis quantitativas.

O nível de significância estabelecido foi de 5% e os valores de p descritos foram bicaudais.

4.12. ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi submetido à avaliação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos do Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), parecer nº 17/2002, após o seu encaminhamento pela comissão de ética do HEOM.

Sobre a natureza e a finalidade do estudo em questão, todos os participantes receberam informação verbal e escrita, esta através do documento de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

5. RESULTADOS

Foram avaliados 53 pacientes portadores de fibrose cística, em fase de estabilidade clínica.

As características demográficas dos 53 pacientes com diagnóstico de fibrose cística que participaram deste estudo são descritas na tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas da população estudada

Variável		N
<i>Gênero masculino, %</i>	51	27
<i>Idade (anos)</i>		
Média ± DP	20 ± 16,7	
Mediana	13	
<i>Idade do diagnóstico</i>		
Média ± DP	17 ± 17,6	
Mediana	9	
<i>Cor, %</i>		
Mulatos + negros	70	37
<i>IMC</i>		
Média ± DP	18 ± 4,6	
Mediana	17	

A distribuição segundo o gênero foi equilibrada, sendo 51% do gênero masculino e 49% do gênero feminino. A maioria da população era representada por crianças e adolescentes, havendo, entretanto, uma ampla variação na faixa etária (6 a 78 anos), sendo a média de 20 ± 16,7 anos e a mediana de 13. Houve uma grande

variabilidade com relação à idade dos pacientes por ocasião do diagnóstico, com média e desvio padrão de $17 \pm 17,6$ anos e mediana de 9. Em quatro casos, a doença foi diagnosticada após os 50 anos de idade. Houve um predomínio da cor não branca com 70% dos casos. A média, o desvio padrão e a mediana respectivamente do IMC da amostra estudada encontravam-se no limite inferior de normalidade $18 \pm 4,6$ e 17. Estratificou-se a faixa etária em três grupos: (1) de 6 a 16 anos de idade, (2) de 17 a 35 anos de idade e (3) maiores de 35 anos. A faixa etária predominante dos pacientes foi de 6 a 16 anos com 30 casos (57%), seguido da faixa etária de 17 a 35 anos com 13 casos (24%) e, por último, 10 casos (19%) na faixa etária de maiores de 35 anos.

Os pacientes, em sua maioria, eram naturais do Estado da Bahia (90,5%), sendo 49,1% da capital (Salvador) e 41,4% de outras cidades do interior da Bahia; os restantes 9,5% eram oriundos de outros Estados brasileiros. Quanto à procedência, 64,2% eram provenientes da capital e 35,8% de outras cidades do interior do Estado.

Os níveis de cloro no suor, determinados através da iontoforese pela pilocarpina em duas amostras de cada paciente, são mostrados na tabela 2.

Tabela 2. Dosagem de cloro no suor de 53 pacientes estudados

Níveis de cloro no suor*	Média	Desvio padrão
1ª amostra	84	14,7
2ª amostra	76	12,9

* Os níveis de cloro no suor foram determinados através da técnica de iontoforese por pilocarpina e os resultados são expressos em mEq/L

Na primeira amostra, todos os pacientes tiveram níveis superiores a 60 mEq/L, com média, desvio padrão e mediana de $84 \pm 14,7$ e 83 mEq/L. Esses níveis variaram de 62,8 a 127,7 mEq/L. Os níveis elevados de cloro no suor desses pacientes foram confirmados através da análise de uma segunda amostra, na qual a média, o desvio padrão e a mediana dos níveis de cloro foram de $76 \pm 12,9$ e 76 mEq/L.

A frequência de sinais e sintomas dos 53 pacientes estudados encontra-se na figura 2.

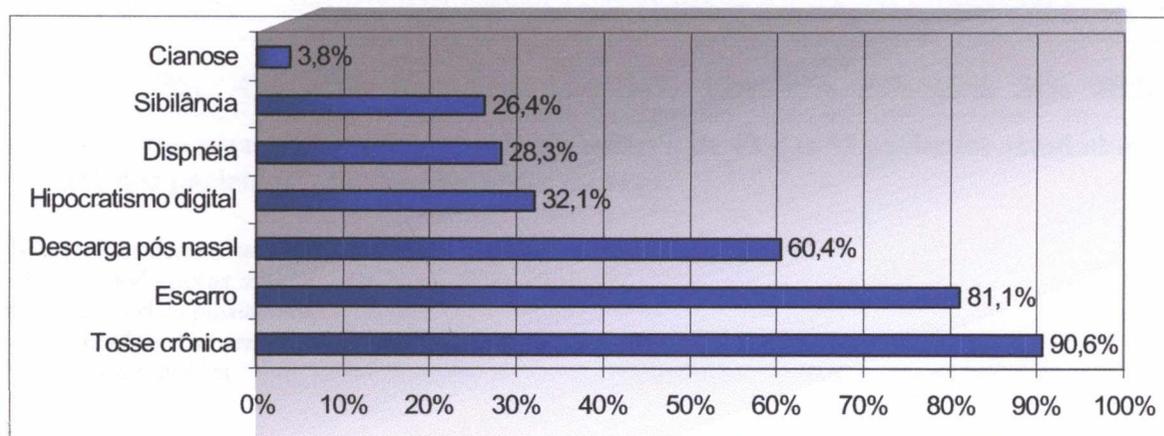


Figura 2. Sinais e sintomas observados nos 53 pacientes no momento da entrevista

A quase totalidade dos pacientes (90,6%) apresentava tosse crônica, sendo produtiva em 81,1%, e na maioria a secreção era purulenta. Dado sugestivo de sinusopatia (descarga pós-nasal) foi observado em 60,4% dos pacientes. Dispneia foi referida em 28,3% e sibilância em 26,4%. Hipocratismo digital e cianose foram detectados em 32,1% e 3,8% dos pacientes, respectivamente.

No presente estudo, o tabagismo não se constituiu uma variável importante, desde que somente um paciente (1,9%) era fumante ativo, não havendo ex-fumante.

A flora bacteriana do escarro foi analisada em apenas 43 pacientes, pois em 10 casos, não havia escarro no momento da avaliação. A frequência com que bactérias aeróbicas foram encontradas é mostrada na figura 3.

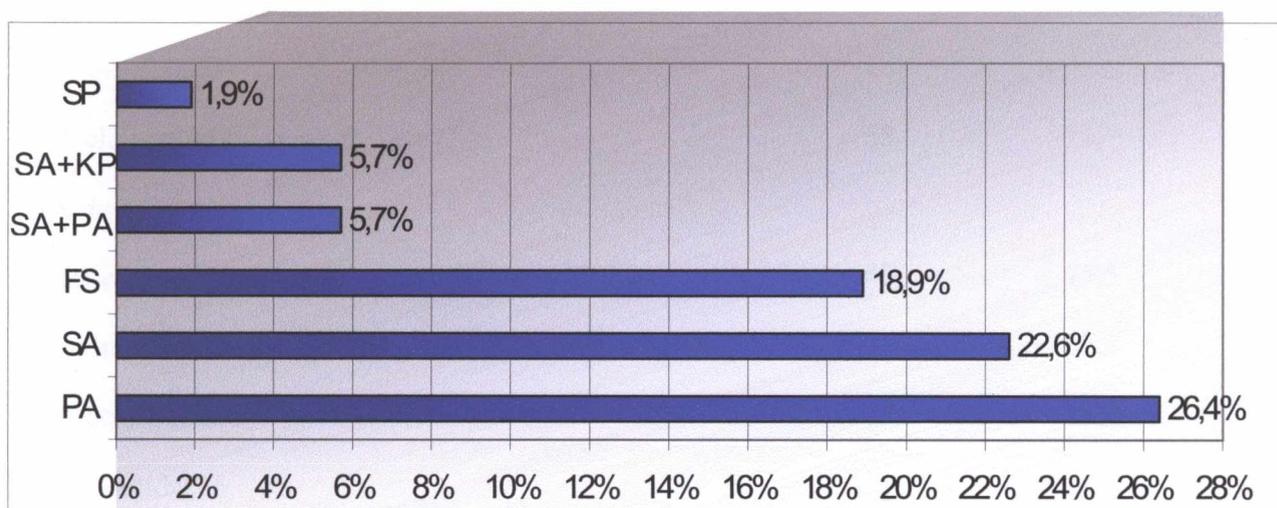


Figura 3. Flora bacteriana encontrada no escarro de 43 dos 53 pacientes estudados *18,9% dos pacientes não apresentaram escarro.

SP = *Streptococcus pneumoniae*

SA = *Staphylococcus aureus*

KP = *Klebsiella pneumoniae*

PA = *Pseudomonas aeruginosa*

FS = *Flora saprófita*

P. aeruginosa e *S. aureus*, as bactérias predominantemente presentes, foram identificadas em 60,4% dos pacientes, mas outros agentes bacterianos, como *Klebsiella pneumoniae* e *Streptococcus pneumoniae*, também foram detectados nesse grupo. Isoladamente, a *P. aeruginosa* foi a bactéria mais frequentemente documentada, sendo encontrada em 14 indivíduos (26,4%). A *P. aeruginosa* foi também identificada em associação com o *S. aureus* em 3 pacientes (5,7%).

Na tabela 3 estão relacionadas as alterações observadas na radiografia de tórax e dos seios da face.

Tabela 3. Alterações radiológicas nos 53 pacientes estudados

	N	%
<i>RX de FACE</i>		
Velamento dos seios da face	38	71,7
<i>RX de TORAX</i>		
Espessamento peribrônquico	40	75,5
Bronquiectasias	36	67,9
Hiperinsuflação	18	34,0
Consolidação	15	28,3
Atelectasias	6	11,3

Evidências de sinusopatia estiveram presentes em 38 pacientes (71,7%), e em 46 indivíduos (86,8%) a radiografia de tórax foi anormal. Espessamento peribrônquico foi o achado preponderante em 40 pacientes (75,5%), seguido de bronquiectasias em 36 indivíduos (67,9%). Hiperinsuflação (34%), consolidação (28,3%) e atelectasia (11,3%) foram os outros achados radiológicos encontrados nesses pacientes.

O número de internações e o uso de antibioticoterapia nos pacientes do presente estudo nos últimos 12 meses são mostrados na tabela 4.

Tabela 4. Número de internações e necessidade de uso de antibióticos nos 12 meses que precederam o início do estudo

	N	%
<i>Nº de Internações</i>		
Não se internou	37	69,8
Internou-se apenas uma vez	10	18,9
Internou-se mais de uma vez	6	11,3
<i>Uso de antibióticos</i>		
Não utilizou	14	26,4
Utilizou apenas uma vez	10	18,9
Utilizou mais que uma vez	29	54,7

Em 30,2% dos pacientes, havia história de internamento nos últimos 12 meses, e em 73,6% havia história de uso de antibióticos nesse mesmo período.

A tabela 5 mostra a associação entre a colonização por *P. aeruginosa* e o número de internamentos nos últimos 12 meses.

Tabela 5. Associação entre internamento e colonização por *P. aeruginosa* nos 12 meses que precederam o início do estudo

N.º de internamentos	Colonizados por <i>P. aeruginosa</i>		
	Sim	Não	Total
Ausente	6 (16,2%)	31 (83,8%)	37
Uma vez	5 (50%)	5 (50%)	10
Duas vezes ou mais	6 (100%)	0 (0%)	6
Total	17	36	53

P < 0,001

Houve uma associação estatisticamente significativa entre os pacientes colonizados por *P.aeruginosa* e o número de internamentos nos últimos 12 meses, ou seja, à medida que aumentava o número de internamentos, aumentava também a proporção de pacientes colonizados ($p < 0,001$).

Não houve associação entre o uso de antibióticos e a presença de *P.aeruginosa* ($p = 0,249$), como demonstrado na tabela 6.

Tabela 6. Associação entre uso de antibiótico e colonização por *P. aeruginosa* nos 12 meses que precederam o início do estudo

Uso de antibiótico	Colonizados por <i>P. aeruginosa</i>		TOTAL	
	N	%	N	%
Não fez uso	2	14,3	14	100
Uma vez	4	40	10	100
Duas vezes ou mais	11	37,9	29	100

P = 0,249

Embora tenha havido uma tendência de associação entre o número de vezes em que o paciente usou antibióticos nos últimos 12 meses e a colonização por *P.aeruginosa*, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,249$).

Os resultados das variáveis dos volumes e fluxos aéreos dos 53 pacientes estudados são mostrados na tabela 7.

Tabela 7. Variáveis espirométricas dos 53 pacientes estudados

Variáveis	N	Média	D.P	Min	25	Quartis mediana	75	Máx
pcvfabd	53	70	24,8	10	53	70	92	109
pcvfpbd	53	73	23,8	27	57	78	98	113
pvef ₁ abd	53	70	25	20	49	76	87	118
pvef ₁ pbd	53	73	26	19	49	79	95	124
pfefabd	53	53	32	8	25	51	74	126
pfefpbd	53	61	36	7	27	64	84	168

pcvfabd - Percentual da capacidade vital forçada antes broncodilatador

pcvfpbd - Percentual da capacidade vital forçada após broncodilatador

pvef₁abd - Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo antes broncodilatador

pvef₁pbd - Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo após broncodilatador

pfefabd - Percentual do fluxo expiratório forçado antes broncodilatador

pfefpbd - Percentual do fluxo expiratório forçado após broncodilatador

A média e o desvio padrão dos percentuais dos valores previstos, antes do uso de broncodilatador, estiveram abaixo do limite da normalidade, como discriminados a seguir: CVF $70 \pm 24,5$; VEF₁ $70 \pm 25,4$ e FEF_{25%-75%} $53 \pm 31,6$. Após o uso do

broncodilatador, os valores obtidos foram: CVF $73 \pm 23,8$; VEF₁ $73 \pm 26,2$ e FEF_{25%-75%} $61 \pm 36,0$. Considerando que esses valores não seguiram uma distribuição normal, a análise estatística foi feita com base nos percentuais das medianas dessas variáveis. O percentual da mediana, antes do broncodilatador, para a CVF foi 70, para o VEF₁ 76 e para o FEF_{25%-75%} 51; e, após o uso do broncodilatador, foi 78 para a CVF, 79 para o VEF₁ e 64 para o FEF_{25%-75%}.

As comparações entre os percentuais das variáveis de função pulmonar, de acordo com a faixa etária, são mostradas nas tabelas 8 e 9.

Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com a faixa etária: 6 a 16 anos (N=30), 17 a 35 anos (N=13) e mais de 35 anos (N=10). A mediana das variáveis das provas de função pulmonar dos pacientes com idade entre 6 e 16 anos e entre 17 e 35 anos é mostrada na tabela 8. Nos pacientes com idade entre 6 e 16 anos, esses valores foram: 82 para CVF, 80,5 para VEF₁ e 66,5 para FEF_{25%-75%} antes do broncodilatador; e 85 para CVF, 90 para VEF₁ e 73,5 para FEF_{25%-75%} após o uso do broncodilatador. Nos pacientes com idade entre 17 e 35 anos os valores foram: 45 para CVF, 41 para VEF₁ e 15 para FEF_{25%-75%} antes do broncodilatador; e 47 para CVF, 49 para VEF₁ e 17 para FEF_{25%-75%} após o uso do broncodilatador. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre todas essas variáveis com valores de $p < 0,001$.

Tabela 8. Comparação das variáveis espirométricas entre as faixas etárias de 6 a 16 anos e de 17 a 35 anos

Faixa etária	pcvfabd	pcvfpbd	pvef₁abd	pvef₁pbd	pfefabd	pfefpbd
6 – 16 (N=30)	82	85	80,5	90	66,5	73,5
17 - 35 (N=13)	45	47	41	49	15	17
Valor de p	0,001	0,0001	0,001	0,001	0,00002	0,0001

pcvfabd - Percentual da capacidade vital forçada antes broncodilatador

pcvfpbd - Percentual da capacidade vital forçada após broncodilatador

pvef₁abd - Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo antes broncodilatador

pvef₁pbd - Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo após broncodilatador

pfefabd - Percentual do fluxo expiratório forçado antes broncodilatador

pfefpbd - Percentual do fluxo expiratório forçado após broncodilatador

A tabela 9 mostra a mediana das variáveis de função pulmonar dos pacientes com idade entre 17 e 35 anos e maiores de 35 anos. Os valores da mediana dos percentuais das variáveis de função pulmonar dos pacientes maiores de 35 anos foram: 81 para CVF, 72,5 para VEF₁ e 49 para FEF_{25%-75%} antes do broncodilatador; e 80,5 para CVF, 80,5 para VEF₁ e 64,5 para FEF_{25%-75%} após o uso do broncodilatador. Com exceção do pvef₁abd, todas as outras variáveis mostraram diferenças significativas.

Tabela 9. Comparação das variáveis espirométricas entre as faixas etárias de 17 a 35 anos e pacientes maiores de 35 anos

Faixa etária	pcvfabd	pcvfpbd	pvef₁abd	pvef₁pbd	pfefabd	pfefpbd
17 – 35 (N=13)	45	47	41	49	15	17
> 35 (N=10)	81	80,5	72,5	80,5	49	64,5
Valor de p	0,02	0,03	0,09	0,05	0,02	0,01

pcvfabd - Percentual da capacidade vital forçada antes broncodilatador

pcvfpbd - Percentual da capacidade vital forçada após broncodilatador

pvef₁abd - Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo antes broncodilatador

pvef₁pbd - Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo após broncodilatador

pfefabd - Percentual do fluxo expiratório forçado antes broncodilatador

pfefpbd - Percentual do fluxo expiratório forçado após broncodilatador

Ao se correlacionar o índice de massa corpórea com variáveis da função pulmonar, não foi observada significância estatística entre essas variáveis (tabela 10).

Tabela 10. Correlação entre o índice de massa corpórea e as variáveis espirométricas dos 53 pacientes estudados

Variáveis	r*	p*
pcvfabd	0,03	0,8
pcvfcbd	0,03	0,8
pvef ₁ abd	0,03	0,8
pvef ₁ cbd	0,02	0,8
pfefabd	0,1	0,4
pfefcbd	0,07	0,5

*r = correlação

*p = significância

pcvfabd - Percentual da capacidade vital forçada antes broncodilatador

pcvfcbd - Percentual da capacidade vital forçada após broncodilatador

pvef₁abd - Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo antes broncodilatador

pvef₁cbd - Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo após broncodilatador

pfefabd - Percentual do fluxo expiratório forçado antes broncodilatador

pfefcbd - Percentual do fluxo expiratório forçado após broncodilatador

Quando analisado o comportamento das variáveis da função pulmonar de acordo com a colonização no escarro por *P.aeruginosa* (tabela 11), foi documentada uma piora da função pulmonar nos pacientes colonizados por essa bactéria.

Tabela 11. Mediana das variáveis espirométricas de acordo com a colonização por *P. aeruginosa* nos 53 pacientes estudados

Variáveis	Colonização por <i>P. aeruginosa</i>		p
	SIM Mediana	NÃO Mediana	
pcvfabd	60	80	0,0270
pcvfpbd	54	81	0,0024
pvef ₁ abd	68	81,5	0,0115
pvef ₁ pbd	61	88	0,0033
pfefabd	43	68,5	0,0116
pfefpbd	48	72	0,0201

pcvfabd - Percentual da capacidade vital forçada antes broncodilatador
pcvfpbd - Percentual da capacidade vital forçada após broncodilatador
pvef₁abd - Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo antes broncodilatador
pvef₁pbd - Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo após broncodilatador
pfefabd - Percentual do fluxo expiratório forçado antes broncodilatador
pfefpbd - Percentual do fluxo expiratório forçado após broncodilatador

A média, o desvio padrão e a mediana da CVF, VEF₁ e FEF_{25%-75%} antes do uso do broncodilatador foram: CVF 59 ± 25,5 e 60 (p=0,0270), VEF₁ 58 ± 23,7 e 68 (p=0,0115) e FEF_{25%-75%} 38 ± 22,8 e 43 (p=0,0116) respectivamente. Não houve resposta positiva após o uso do broncodilatador, tanto no grupo colonizado por *P.aeruginosa* como no dos não colonizados.

Como descrito anteriormente, 16 pacientes com fibrose cística necessitaram de internação hospitalar e 39 usaram antibióticos. A relação entre essas variáveis e a função pulmonar é mostrada na tabela 12.

Tabela 12. Relação entre as medianas das variáveis espirométricas e internamento hospitalar, uso de antibióticos.

Variáveis	Internamento (medianas)		Valor de p
	<i>sim</i>	<i>não</i>	
pcvfabd	60,5	81	0,02
pcvfpbd	58,5	81	0,007
pvef ₁ abd	51	83	0,002
pvef ₁ pbd	56,5	87	0,002
pfefabd	40	68	0,01
pfefpbd	53	73	0,02

	Uso de antibióticos (medianas)		
	<i>sim</i>	<i>não</i>	
pcvfabd	67	82	0,02
pcvfpbd	70	82	0,08
pvef ₁ abd	69	82	0,25
pvef ₁ pbd	68	89	0,12
pfefabd	50	62	0,59
pfefpbd	60	80	0,14

pcvfabd - Percentual da capacidade vital forçada antes broncodilatador
 pcvfpbd - Percentual da capacidade vital forçada após broncodilatador
 pvef₁abd - Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo antes broncodilatador
 pvef₁pbd - Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo após broncodilatador
 pfefabd - Percentual do fluxo expiratório forçado antes broncodilatador
 pfefpbd - Percentual do fluxo expiratório forçado após broncodilatador

Houve uma diminuição estatisticamente significativa de todos os parâmetros da função pulmonar nos pacientes que necessitaram de internação hospitalar. Quando se comparou a função pulmonar de pacientes que foram internados em uma única

oportunidade com a daqueles que tiveram duas ou mais internações hospitalares ($p=0,03$). Com referência ao uso de antibióticos, foi documentada somente uma diminuição significativa da função pulmonar com relação ao percentual do valor previsto da CVF antes do broncodilatador. Nesse caso específico, tal diminuição foi observada quando foi comparada a função pulmonar dos pacientes que não fizeram uso de antibióticos com a daqueles que usaram duas ou mais vezes esse medicamento ($p=0,005$),

Com a finalidade de determinar se havia diferença entre a avaliação da função pulmonar e a frequência de internamento hospitalar, foi realizada uma comparação entre a frequência de internamento e a alteração da função pulmonar (tabela 13).

Tabela 13. Comparação múltiplas das distribuições das variáveis espirométricas entre os grupos de internamento

Internamento	Valor de p
<i>pcvfabd</i>	
Ausente x 1 vez	0,06
Ausente x 2 ou mais	0,006
1 vez x 2 ou mais	0,13
<i>pcvfabd</i>	
Ausente x 1 vez	0,09
Ausente x 2 ou mais	0,001
1 vez x 2 ou mais	0,04
<i>pvef₁abd</i>	
Ausente x 1 vez	0,004
Ausente x 2 ou mais	0,002
1 vez x 2 ou mais	0,26
<i>pvef₁pbd</i>	
Ausente x 1 vez	0.03
Ausente x 2 ou mais	0,0007
1 vez x 2 ou mais	0,07
<i>pfefabd</i>	
Ausente x 1 vez	0,003
Ausente x 2 ou mais	0,06
1 vez x 2 ou mais	0,29
<i>pfefpbd</i>	
Ausente x 1 vez	0.01
Ausente x 2 ou mais	0,03
1 vez x 2 ou mais	0,46

Diferenças estatisticamente significantes foram encontradas, quando se comparou cada uma das variáveis da função pulmonar com o número de internações, porém, esses achados mostraram-se mais evidentes no caso do percentual do VEF₁.

Quando analisado o comportamento da saturação de oxigênio arterial de pulso em pacientes colonizados por *P.aeruginosa* e em outros não colonizados por essas bactérias (tabela 14), observou-se que houve uma diferença estatisticamente significativa entre a média da saturação de oxigênio arterial de pulso no grupo colonizado, $92 \pm 4,52$, mediana igual a 93; em relação à média no grupo não colonizado, $97 \pm 1,83$, mediana igual a 97 ($p=0,0020$).

Tabela 14. Estatística descritivas para a distribuição da SpO₂ de acordo com a presença ou ausência de colonização por *P. aeruginosa* nos pacientes estudados

Variáveis	N	Média	DP*	Mediana	p
SpO ₂ * com <i>P. aeruginosa</i>	17	92,5	4,5	93	0,0020
SpO ₂ sem <i>P. aeruginosa</i>	36	97	1,8	97	

SpO₂ – saturação de oxigênio arterial de pulso

*DP = Desvio Padrão

6. DISCUSSÃO

O presente estudo descreve os resultados das manifestações clínicas, radiológicas e laboratoriais de 53 pacientes com fibrose cística em fase de estabilidade clínica, apresenta os dados de função pulmonar, volume e fluxos aéreos antes e após prova farmaco-dinâmica, obtidos através da espirometria. Ademais, foi avaliada a correlação entre as variáveis espirométricas e colonização por *P. aeruginosa*, estado nutricional, número de internamentos e uso de antibióticos nos 12 meses que antecederam o início do estudo.

Na Europa e nos Estados Unidos da América, 70% dos casos de fibrose cística são diagnosticados no primeiro ano de vida e, em apenas 8%, o diagnóstico dessa doença é feito após os 10 anos de idade⁷⁵. Na América Latina e no Brasil, a idade dos pacientes por ocasião do diagnóstico é mais tardia^{124,125}. Gan e colaboradores¹²⁶, na Holanda, demonstraram que 20% dos diagnósticos de fibrose cística foram feitos tardiamente, após os 16 anos de idade. No Centro de Fibrose Cística da Bahia, 28% dos casos foram diagnosticados após 16 anos de idade¹²⁶. Assim, no presente estudo, a mediana de idade dos pacientes por ocasião do diagnóstico foi maior em comparação com a de outras séries. Apesar de a maioria dos pacientes serem crianças e adolescentes, houve uma grande variabilidade na faixa etária, inclusive com a participação de indivíduos maiores de 50 anos.

Os problemas relacionados com os serviços de saúde, por falta de pessoas com habilidade para diagnosticar e tratar essa doença, e a própria dificuldade de acesso dos indivíduos a esses serviços são fatores que apenas contribuem para o retardo do

diagnóstico de fibrose cística. Segundo Gan e colaboradores¹²⁶, o motivo principal desse retardo está no fato de esses pacientes constituírem um grupo geneticamente distinto, com doença pulmonar mais leve e ausência de sintomas digestivos. Na presente série, os pacientes diagnosticados mais tardiamente apresentaram manifestações mais leves da doença. Casos mais brandos de fibrose cística têm sido descritos e relacionados com diferentes tipos da mutação genética¹⁸. Portanto, é importante que seja feita a identificação genotípica desses pacientes, no sentido de determinar quais são as mutações relacionadas com a fibrose cística na Bahia. É possível que o fato de haver na Bahia um alto grau de miscigenação possa ter influência no perfil genético dos indivíduos com fibrose cística no nosso Estado.

A fibrose cística tem sido descrita predominantemente na população branca¹⁵. Diferentemente de outras séries, no Centro de Fibrose Cística da Bahia, a proporção de mulatos e negros é de 62%. No presente estudo, que exclui crianças com idade inferior a 6 anos, 70% eram mulatos e negros, e esse dado é decorrente do alto grau de miscigenação da população do nosso Estado, predominando as ascendências branca portuguesa e negra africana.

Disso resulta que 73% da população do Estado da Bahia é constituída de mulatos e negros, sendo essa proporção maior na cidade do Salvador (77,5%)¹²⁸. Na presente série, provavelmente, a predominância de mulatos e negros deve-se a uma maior proporção desses indivíduos na Bahia e em Salvador e não a uma maior prevalência da doença nessa população.

É bem conhecido o impacto da fibrose cística no grau de nutrição dos pacientes, em virtude de maior gasto energético e diminuição da síntese protéica^{107,108}. No estudo de Schechter & Margolis¹²⁹, não foi observada diferença no estado nutricional de pacientes norte-americanos com fibrose cística, pertencentes a diferentes classes socioeconômicas. Vários estudos têm correlacionado a maior gravidade da doença pulmonar com o pior estado nutricional do paciente, além da melhora da nutrição com a estabilização do quadro pulmonar^{84,85,90,92,93,100}. No presente estudo, em que a população foi constituída de indivíduos de nível socioeconômico mais baixo, esperava-se determinar se o grau de nutrição poderia interferir na função pulmonar desses pacientes. A despeito de a mediana do índice de massa corpórea ser inferior à esperada, não foi documentada desnutrição grave nesta casuística.

As manifestações clínicas encontradas nos pacientes participantes do atual estudo estão em concordância com os dados da literatura, sendo a doença sinuso pulmonar a responsável pelos sintomas mais prevalentes. Tosse crônica e expectoração são as manifestações mais precoces e proeminentes, estando presentes em 81% dos casos. Gotejamento pós-nasal é outro achado freqüente¹⁶. A despeito de os pacientes do presente estudo encontrarem-se em fase de estabilidade clínica, vale ressaltar que alguns deles apresentavam dispnéia, sibilância e cianose, dados indicativos de maior gravidade da doença pulmonar.

As infecções respiratórias constituem-se em importante fator de gravidade em pacientes com fibrose cística, devido à sua recorrência e cronicidade, além de sua forte associação com patógenos como a *P. aeruginosa* e o *S. aureus*. Dos organismos causadores de infecção em pacientes com fibrose cística, somente o *S. aureus* é

patogênico em indivíduos imunocompetentes. *P. aeruginosa*, *B. cepacea*, *H. influenzae* não tipável, e patógenos emergentes como *Stenotrophomonas maltophilis* e *Achromobacter xilosoxidans* são considerados agentes oportunistas. Outros microorganismos, identificados em pacientes com fibrose cística e geralmente não patogênicos em hospedeiro sadio, são o *Aspergillus* e a *Mycobactéria* não tuberculosa¹³⁰. A presença de novos patógenos em pacientes com fibrose cística tem também sido referida por Rajam e Saimon⁵⁰. Na série em discussão, houve predomínio de colonização por *P. aeruginosa*, seguida pelo *S. aureus*, em concordância com dados da literatura^{56,57}. No presente estudo, tivemos um caso do sexo feminino, com 44 anos, que, além de ser portador crônico de *P. aeruginosa*, era também colonizado por *Mycobacteria* não tuberculosa. Olivier e colaboradores⁵¹, em 2003, num estudo prospectivo de 21 centros de fibrose cística norte-americanos, observaram que vem aumentando a detecção de *Mycobacteria* não tuberculosa no esputo de pacientes com fibrose cística, com prevalência na sua casuística de 13%. Esse achado ocorre com maior frequência nos indivíduos mais velhos, tendo maior associação com colonização por *S. aureus* e menor associação com colonização por *P. aeruginosa*.

Em razão de ter o presente estudo avaliado pacientes em fase de estabilidade clínica, justifica-se o resultado de 18,9% de pacientes sem escarro e de um percentual igual de indivíduos nos quais o exame de escarro não demonstrou patógeno e sim flora saprófita. Segundo a *Cystic Fibrosis Foundation*⁵⁸, a *P. aeruginosa* é o patógeno isolado mais frequente no escarro e no lavado broncoalveolar, independentemente do grupo etário. Dados dessa fundação revelam que 29,8% dos pacientes, na faixa etária de 2 a 5 anos, têm *P. aeruginosa* no escarro, e 81,3% no grupo de 26 a 30 anos são infectados por *P. aeruginosa*. Dados similares foram obtidos nos países europeus⁵⁹. Estudo no Centro

de Fibrose Cística da Bahia¹³¹ demonstrou que 36,2% dos pacientes eram colonizados por *P. aeruginosa*. A mais baixa frequência de colonização por *P. aeruginosa*, observada na presente casuística, pode estar relacionada com a diferença da amostra em relação a outros estudos e com a metodologia do exame de cultivo do escarro e a sua realização em fase de estabilidade clínica. Sabe-se que nos pacientes colonizados pela cepa mucóide da *P. aeruginosa*, que é caracterizada pela formação de microcolônias cobertas por alginato, sendo, portanto, mais resistente à fagocitose e à penetração de antibióticos¹³², há maior dificuldade de erradicação da bactéria⁵⁹. No atual estudo não foi realizada a tipagem da cepa, para determinar se mucóide ou não mucóide.

Quanto aos achados radiográficos dos seios da face compatíveis com sinusite, seu percentual de 72%, apesar de elevado, foi inferior ao observado por Gharib (90%).¹³³ Stern e colaboradores⁵⁹, em 1997, justificaram ser o trato respiratório usualmente envolvido na fibrose cística em decorrência de secreção anormal da mucosa glandular, com hipertrofia e edema da membrana da mucosa. O pulmão é o órgão mais atingido em pacientes com fibrose cística, e as alterações radiológicas do tórax são principalmente representadas por espessamento peribrônquico, bronquiectasias, hiperinsuflação e atelectasias. Hodson¹³⁴, em 1995, observou que, em doença pulmonar leve, a radiografia do tórax pode ser normal, e que a primeira alteração observada é o espessamento da parede brônquica. Esse fato foi também respaldado por Rosenstein¹⁶, em 1998, quando, além de referir ser o espessamento da parede brônquica o achado mais precoce, ele afirmou que a persistência de aprisionamento de ar e da impação mucóide no brônquio leva a atelectasias e bronquiectasias, que têm na fibrose cística uma tendência para acometer o lobo superior do pulmão direito. No presente estudo, o espessamento peribrônquico e as bronquiectasias foram as principais alterações

radiológicas encontradas, e a atelectasia foi a menos freqüente. Embora os achados radiológicos não são específicos do diagnóstico de fibrose cística, eles podem ser úteis em sugeri-lo, a exemplo de broquiectasias em lobos superiores sem passado de tuberculose pulmonar.

Considerando a freqüente associação de fibrose cística com infecção respiratória, o uso de antibióticos e os internamentos são comuns nessa condição. Mahadeva e colaboradores¹³⁵, em 1998, e Schechter e colaboradores¹³⁶, em 2001, justificaram que o maior ou menor número de internações e o uso de antibióticos podem estar relacionados com a existência de centros de referência para tratamento de pacientes portadores de fibrose cística, com presença de uma equipe multidisciplinar responsável pelo acompanhamento, e com as condições socioeconômicas da população afetada e do país onde ocorre a doença. Como o número de internações e o uso de antibioticoterapia estão associados com queda de função pulmonar³⁸, a análise dessas variáveis deve refletir a gravidade da doença. No presente estudo, o número de internações hospitalares e o uso de antibióticos nos 12 meses que antecederam a realização do trabalho foram avaliados. Embora a maioria dos pacientes (73,6%) tivesse feito uso de antibióticos nesse período de tempo, ainda assim internação hospitalar ocorreu em 30%. Considerando-se que a *P. aeruginosa* é o principal agente infectante em pacientes com fibrose cística, é de se esperar que o uso de antibiótico seja mais freqüente nos indivíduos colonizados por *P. aeruginosa*. No atual estudo, essa hipótese foi comprovada, já que a ausência do uso de antibióticos foi duas vezes mais freqüente nos indivíduos não colonizados que nos colonizados por *P. aeruginosa*. Em contrapartida, o uso de antibióticos em duas ou mais oportunidades foi sete vezes maior no grupo colonizado, quando comparado ao não colonizado.

A função pulmonar é habitualmente comprometida nos pacientes com fibrose cística. A variabilidade da função pulmonar, encontrada nos vários estudos já realizados, sugere que fatores adicionais à doença, como tabagismo, poluição atmosférica e desnutrição, afetam a evolução da função pulmonar, gerando quadros de maior gravidade. Na avaliação da função pulmonar dos pacientes do presente estudo, foi observado que os percentuais dos valores previstos para as variáveis espirométricas (CVF, VEF₁ e FEF_{25%-75%}) encontravam-se todos abaixo do limite da normalidade. Detectou-se nessa série que 83% dos pacientes não responderam ao uso do broncodilatador e em nenhum houve piora. Mitchell e colaboradores¹³⁷ observaram que hiperresponsividade brônquica ocorre em cerca da metade dos pacientes com fibrose cística, sendo sua etiologia na fibrose cística multifatorial e diferente da asma¹³⁸. Weinberg¹³⁸ observou que a resposta a broncodilatador inalatório de ação curta é variável entre pacientes com fibrose cística; aproximadamente 50 a 60% demonstraram aumento no VEF₁, 20% a 30% não demonstraram alterações e 10% a 20% apresentaram queda da função pulmonar. Orenstein e colaboradores¹² relatam que a obstrução nas pequenas vias aéreas é uma das mais precoces na doença pulmonar em pacientes com fibrose cística, e que a sibilância ocorrida em crianças é bem mais uma consequência da inflamação do que do broncoespasmo, não respondendo freqüentemente a broncodilatador. Observaram também que alguns pacientes com fibrose cística, com doença grave e extensa, por conseguinte com muitos danos às vias aéreas, dependentes estes do tônus da musculatura lisa para manter a integridade do lúmen, apresentavam piora da sibilância e queda do VEF₁ após o uso do broncodilatador. A diferença do número de casos que responderam a broncodilatador e até mesmo a piora da função pulmonar pós-broncodilatador, encontrada por Weinberg¹³⁸, devem-se provavelmente a diferenças amostrais e até mesmo a uma possível maior prevalência de hiper-reatividade

brônquica na população estudada. Tanto o distúrbio ventilatório obstrutivo como o distúrbio ventilatório restritivo foram detectados, e esses achados estão em concordância com dados prévios da literatura^{26,27}. Reis e colaboradores²⁷ e Andrade e colaboradores²⁶ observaram que à medida que a doença avança, surge progressivo distúrbio ventilatório obstrutivo com maior ou menor grau de padrão restritivo, não sendo esse último infreqüente.

As alterações da função pulmonar foram mais leves nos pacientes maiores de 35 anos, quando comparados com aqueles da faixa de 17 a 35 anos de idade. Nos pacientes diagnosticados mais tardiamente, é possível que a justificativa seja a presença de uma forma de doença menos grave e com menor comprometimento pulmonar. O fato de os indivíduos em idade avançada terem recebido o diagnóstico de portadores de fibrose cística já na idade adulta dá suporte à observação clínica de ocorrência de doença mais leve nesses indivíduos e chama a atenção para a importância de se avaliar o tipo de mutação genética em nosso meio. Kerem e colaboradores⁷³ e Corey e colaboradores³⁶ relataram também declínio da função pulmonar com a idade. Corey e colaboradores³⁶ observaram que nem todos os pacientes apresentavam declínio progressivo da função pulmonar, e sugeriram que esse fato poderia estar relacionado com variantes mais leves da doença.

É conhecido que o estado nutricional se correlaciona com doença pulmonar grave e que a prevenção de desnutrição está associada com melhora da função pulmonar e maior sobrevida do paciente⁹⁴⁻⁹⁹. Esperava-se que em virtude das piores condições socioeconômicas dos pacientes no nosso meio em comparação com os países desenvolvidos, que a desnutrição fosse um achado marcante nessa casuística. Todavia,

o IMC dos pacientes no presente estudo foi somente discretamente diminuído e não houve associação entre este índice e piora da função pulmonar.

A associação entre queda da função pulmonar e colonização por *P. aeruginosa* é bem conhecida⁷²⁻⁷⁴, sendo essa deterioração gradual e variável. Por outro lado Sharma e Colaboradores¹³⁹, em 1995, demonstraram que a progressão clínica da doença pulmonar, com a deterioração do VEF₁, ocorre a despeito da ausência da *P. aeruginosa* no escarro, sugerindo ser a doença pulmonar progressiva na presença de outras bactérias. Kerem e colaboradores⁷⁴, em 1990, demonstraram que a *P. aeruginosa* causa uma diminuição do VEF₁; no entanto, essa deterioração não ocorre de forma repentina. Aparentemente, vários pacientes podem tolerar a colonização por *P. aeruginosa* por anos, sem declínio da função pulmonar. Esses pacientes são freqüentemente colonizados pela cepa não mucóide, com títulos de anticorpos anti-*P. aeruginosa* ausentes ou baixos e pouca produção de escarro. No entanto, na maioria dos indivíduos com fibrose cística que produzem escarro e são colonizados por *P. aeruginosa* mucóide, a infecção causa uma imediata e mais rápida redução da função pulmonar do que naqueles sem infecção por *P. aeruginosa* não mucóide⁵². No presente estudo, as variáveis de volume e fluxos aéreos nos pacientes colonizados por *P. aeruginosa* tinham valores inferiores aos encontrados nos pacientes não colonizados por essa bactéria, sendo essas diferenças estatisticamente significantes.

Desde que internações hospitalares e infecção respiratória são parâmetros importantes associados com queda da função pulmonar em pacientes com fibrose cística³⁸, essa associação, entre achados de função pulmonar e uso de antibióticos e internação hospitalar, foi avaliada no presente estudo. Dados epidemiológicos

demonstram que a função pulmonar é o melhor preditor de sobrevida⁴⁵ e que a terapia com antibióticos tem levado a um aumento da função pulmonar em vários estudos¹⁴⁰⁻¹⁴¹. A observação de que a redução do número de colônias de *P. aeruginosa* e da densidade do escarro ocorre com antibioticoterapia específica¹⁴¹ sugere que o tratamento antimicrobiano contribui para o incremento da função pulmonar. Na presente série, a maioria dos pacientes (73,6%) usou antibióticos e 30,8% efetuou internação hospitalar nos 12 meses prévios à realização desse estudo. Enquanto todos os parâmetros da função pulmonar apresentavam valores mais baixos nos pacientes que efetuaram internação, naqueles que usaram antibióticos apenas o percentual do valor previsto da CVF antes do broncodilatador mostrou diferença estatisticamente significativa. No entanto, houve uma tendência de serem menores os valores no grupo que fez uso dos antibióticos, quando comparado ao que não o fez. Possivelmente, a associação mais consistente entre queda da função pulmonar e internação hospitalar deve-se ao fato de que os pacientes com fibrose cística, quando se internam o fazem em decorrência de infecção respiratória mais grave do que aquela a qual acomete os que são tratados ambulatorialmente. Para Packe e Hodson³⁸, a instituição de terapêutica na exacerbação da doença leva à melhora das variáveis espirométricas, porém, com internações seqüenciais, há declínio da função pulmonar. Justificando essa deterioração funcional Tomaszefski e colaboradores³⁹ afirmam que exacerbações de infecções levam a uma injúria crônica das vias aéreas, com remodelamento dos brônquios e bronquíolos. Conforme referência anterior, as medidas das variáveis de função pulmonar foram inferiores, com diferenças significativas, nos pacientes com história de internação hospitalar. Tais diferenças foram mais pronunciadas naqueles com mais de um internamento nos 12 meses que antecederam o estudo. Todavia, essa queda não foi homogênea para todos os índices da função pulmonar. Nesse contexto, a variável VEF₁

foi aquela que apresentou queda mais significativa, o que era esperado, pois a fibrose cística é predominantemente uma doença que envolve as vias aéreas.

Com relação à saturação de oxigênio arterial de pulso, os pacientes colonizados por *P. aeruginosa*, quando comparados com os não colonizados, apresentaram valores inferiores, sendo as diferenças significantes. Esse achado pode estar na dependência de uma piora da relação ventilação/perfusão, apresentada pelos pacientes com fibrose cística, e essa alteração é mais pronunciada nos colonizados por *P. aeruginosa*.

Em concordância com a literatura, o presente estudo destaca a importância da colonização por *P. aeruginosa* na gravidade da fibrose cística, desde que os pacientes colonizados por essa bactéria apresentavam maior comprometimento da função pulmonar e tinham uma saturação de oxigênio arterial de pulso mais baixa. Neste estudo, a associação entre colonização por *P. aeruginosa* e diminuição da função pulmonar foi observada mesmo em pacientes em fase de estabilidade clínica.

Diferente do habitualmente registrado, pacientes na idade adulta, acima de 35 anos, apresentaram um menor comprometimento da função pulmonar. Em geral, estes pacientes tiveram o diagnóstico de fibrose cística, mais tardio, devido à ocorrência de manifestações clínicas mais brandas da doença.

7. CONCLUSÕES

1) Nos pacientes com fibrose cística em fase de estabilidade clínica, observou-se comprometimento da função pulmonar, e este foi mais grave nos pacientes na faixa etária entre 17 e 35 anos.

2) Houve uma associação significativa entre colonização pulmonar por *P.aeruginosa* e diminuição da função pulmonar, traduzida por valores menores nas variáveis espirométricas estudadas e na saturação de pulso de oxigênio arterial.

3) Não houve associação entre estado nutricional e comprometimento da função pulmonar.

4) Houve maior comprometimento da função pulmonar nos pacientes com história de internamento nos 12 meses que antecederam o início do estudo, sendo esse comprometimento mais acentuado naqueles internados mais de uma vez.

5) Nos pacientes que fizeram uso de antibióticos nos 12 meses prévios ao início do estudo, houve uma tendência de serem menores os valores das variáveis de função pulmonar, mostrando diferença estatisticamente significativa apenas o percentual da capacidade vital forçada antes do broncodilatador.

6) Adicionalmente, uma forma mais branda de fibrose cística foi observada em pacientes que tiveram o diagnóstico da doença tardiamente na idade adulta.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Mickle JE, Cutting GR. Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. *Clin Chest Med*. 1998 Sep; 19(3): 443-58, v. Review.
- 2 Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989 Sep 8; 245(4922): 1066-73. Erratum in: *Science* 1989 Sep 29;245(4925):1437.
- 3 Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997 Feb 13; 336(7): 487-91. Review.
- 4 Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science*. 1992 May 8; 256(5058): 774-9. Review.
- 5 The cystic fibrosis genetic analysis consortium. Cystic fibrosis mutation database. www.genet.sickkids.on.ca/cftr (accessed Nov. 26, 2002)
- 6 Wood Beverly P. MD. State of the art *Radiology* 1997; 204:1-10.
- 7 Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953 Nov; 12(5): 549-63.
- 8 Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959 Mar; 23(3): 545-9.
- 9 Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping *Science*. 1989 Sep 8; 245(4922): 1059-65.
- 10 Robinson C, Scalin TF. Cystic fibrosis. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill, 1998.p.803-24.
- 11 Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels--basic science and clinical disease. *N Engl J Med*. 1997 May 29; 336(22): 1575-86. Review. Erratum in: *N Engl J Med* 1997 Aug 21;337(8):579.
- 12 Orenstein DM, Rosenstein BJ, Stern RC, editors. *Cystic fibrosis medical care*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkcius, 2000.p.81-82.

- 13 Forgaty A, Hubbard R, Britton J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. *Chest*. 2000 Jun; 117(6): 1656-60.
- 14 Griesenbach U, Ferrari S, Geddes DM, Alton EW. Gene therapy progress and prospects: cystic fibrosis. *Gene Ther*. 2002 Oct; 9(20): 1344-50. Review.
- 15 Leight MW (MD). Cystic fibrosis in adults. Post graduate course 17. Seattle, Washington. May 17, 2003.
- 16 Rosenstein BJ. What is a cystic fibrosis diagnosis? *Clin Chest Med*. 1998 Sep; 19(3): 423-41, v. Review.
- 17 Knowles MR, Friedman KJ, Silverman LM. Genetics diagnosis and clinical phenotype. Yankaskas SP, Knowles MR, editors. *Cystic fibrosis in adults*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1.ed.,1999. p.27-42
- 18 Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Nov; 154(5): 1229-56. Review.
- 19 Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *J. Cystic Fibrosis* 2002; 1:13-29.
- 20 Penketh AR, Wise A, Mearns MB, Hodson ME, Batten JC. Cystic fibrosis in adolescents and adults. *Thorax*. 1987 Jul; 42(7): 526-32.
- 21 Sturgess J, Imrie J. Quantitative evaluation of the development of tracheal submucosal glands in infants with cystic fibrosis and control infants. *Am J Pathol*. 1982 Mar; 106(3): 303-11.
- 22 Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993 Apr 24; 341(8852): 1065-9. Review.
- 23 Taussig LM, Landau LI, Marks MI. Respiratory system. In: Taussing LM editors. *Cystic Fibrosis*. New York, NY: Thieme Stratlow, 1.ed., 1984:115-74
- 24 Gurwitz D, Corey M, Francis PW, Crozier D, Levison H. Perspectives in cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 1979 Aug; 26(3): 603-15.
- 25 Lamarre A, Reilly BJ, Bryan AC, Levison H. Early detection of pulmonary function abnormalities in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1972 Aug; 50(2): 291-8.
- 26 Andrade EF, Fonseca DLO, Abreu e Silva FA, Menna Barreto SS. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. *J. Pneumol* 2001; 27:130-6.

- 27 Ries AL, Sosa G, Prewitt L, Friedman PJ, Harwood IR. Restricted pulmonary function in cystic fibrosis. *Chest*. 1988 Sep; 94(3): 575-9.
- 28 Wolth MD, MD Department of Pediatrics. Harvard Medical School and Department of Medicine Children's Hospital Boston, Massachusetts. *Dorvase Alpha (p INN) Clinical series, v.1, n.2, 1994 – International edition.*
- 29 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2001. Annual data report to the Center Directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis; 2002.
- 30 Corey M, Levison H, Crozier D. Five- to seven-year course of pulmonary function in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1976 Dec; 114(6): 1085-92.
- 31 Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992 Apr 30; 326(18): 1187-91.
- 32 Cooper PJ, Robertson CF, Hudson IL, Phelan PD. Variability of pulmonary function tests in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1990; 8(1): 16-22.
- 33 Beardsmore CS. Lung function from infancy to school age in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1995 Dec; 73(6): 519-23.
- 34 Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. *J Pediatr*. 1994 Feb; 124(2): 177-92. Review.
- 35 Rosenberg SM, Howatt WF, Grum CM. Spirometry and chest roentgenographic appearance in adults with cystic fibrosis. *Chest*. 1992 Apr; 101(4): 961-4.
- 36 Corey M, Levison H, Crozier D. Five- to seven-year course of pulmonary function in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1976 Dec; 114(6): 1085-92.
- 37 Levison H, Tabachnik E. Pulmonary physiology. Hodson ME, Norman AP, Batten JC editors. *Cystics Fibrosis*. London: Bailliere Tindall, 1983, p.25-81.
- 38 Packe GE, Hodson ME. Changes in spirometry during consecutive admissions for infective pulmonary exacerbations in adolescent and adult cystic fibrosis. *Respir Med*. 1992 Jan; 86(1): 45-8.
- 39 Tomashefski JF, Vawter GF, Reid L. Pulmonary pathology. Hodson ME, Norman Ap, Batten JC editors. *Cystic Fibrosis*. London: Bailliere Tindall, 1983, p.31-51.
- 40 Morgan WJ, Butler SM, Johnson CA, Colin AA, FitzSimmons SC, Geller DE, Konstan MW, Light MJ, Rabin HR, Regelmann WE, Schidlow DV, Stokes

- DC, Wohl ME, Kaplowitz H, Wyatt MM, Stryker S. Epidemiologic study of cystic fibrosis: design and implementation of a prospective, multicenter, observational study of patients with cystic fibrosis in the U.S. and Canada. *Pediatr Pulmonol.* 1999 Oct; 28(4): 231-41.
- 41 Zapletal A, Motoyama EK, Gibson LE, Bouhuys A. Pulmonary mechanics in asthma and cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1971 Jul; 48(1): 64-72.
- 42 Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics.* 1979 Jan; 63(1): 24-9.
- 43 Wall MA, LaGesse PC, Istvan JA. The "worth" of routine spirometry in a cystic fibrosis clinic. *Pediatr Pulmonol.* 1998 Apr; 25(4): 231-7.
- 44 Grasmann H, Wiesemann HG, Ratjen F. The importance of lung function as a predictor of 2-year mortality in mucoviscidosis. *Pneumologie.* 1995 Aug; 49(8): 466-9. German.
- 45 Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1997 Dec; 131(6): 809-14.
- 46 Schaedel C, de Monestrol I, Hjelte L, Johannesson M, Kornfalt R, Lindblad A, Strandvik B, Wahlgren L, Holmberg L. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002 Jun; 33(6): 483-91.
- 47 Dinwiddie R. Cystic fibrosis. Dinwiddie R editors. The diagnosis and management of pediatric respiratory disease. New York: Churchill Livingstone, 1.ed., 1990: 191-194.
- 48 MacLusky I, Levison H, Gold R, McLaughlin FJ. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: is there a therapeutic effect? *J Pediatr.* 1986 May; 108(5 Pt 2): 861-5.
- 49 Elborn JS, Shale DJ. Cystic fibrosis. Lung injury in cystic fibrosis. *Thorax.* 1990 Dec; 45(12): 970-3. Review.
- 50 Rajan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Infect.* 2002 Mar; 17(1): 47-56. Review.
- 51 Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, Brown-Elliot BA, Handler A, Wilson RW, Schechter MS, Edwards LJ, Chakraborti S, Knowles MR; Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Mar 15; 167(6): 828-34. Epub 2002 Nov 14.

- 52 Hoiby N, Koch C. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and its management. *Thorax*. 1990 Nov; 45(11): 881-4. Review.
- 53 LiPuma JJ, Spilker T, Gill LH, Campbell PW 3rd, Liu L, Mahenthiralingam E. Disproportionate distribution of *Burkholderia cepacia* complex species and transmissibility markers in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jul 1; 164(1): 92-6.
- 54 Wang EE, Prober CG, Manson B, Corey M, Levison H. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1984 Dec 27; 311(26): 1653-8.
- 55 Gotz M. Pulmonary infections in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1985 Oct; 133(10): 718-25. German.
- 56 Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Suter S, Kraemer R. Efficacy of inhaled amikacin as adjunct to intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1987 Oct; 111(4): 599-605.
- 57 Pedersen SS, Jensen T, Hoiby N, Koch C, Flensburg EW. Management of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in Danish cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand*. 1987 Nov; 76(6): 955-61.
- 58 Anonymous. Cystic fibrosis foundation patient registry 1997 annual data report. Bethesda, MD, USA. Cystic Fibrosis Foundation 1998.
- 59 Stern M, Doring G, Eiberg G et al. Qualitätssicherung mukoviscidose. Zentrum für qualitätsmanagement im gesundheitswesen Arzterammer niedersachsen. Post-fach 4749, 30047. Hannover 1997.
- 60 Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, Touw DJ. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J*. 2000 Oct; 16(4): 749-67. Review.
- 61 Oliver A, Canton R, Campo P, Baquero F, Blazquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science*. 2000 May 19; 288(5469): 1251-4.
- 62 Jacques I, Derelle J, Weber M, Vidailhet M. Pulmonary evolution of cystic fibrosis patients colonized by *Pseudomonas aeruginosa* and/or *Burkholderia cepacia*. *Eur J Pediatr*. 1998 May; 157(5): 427-31.
- 63 Hoiby N, Doring G, Schiøtz PO. The role of immune complexes in the pathogenesis of bacterial infections. *Annu Rev Microbiol*. 1986; 40: 29-53. Review.

- 64 Winnie GB, Cowan RG. Respiratory tract colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: correlations between anti-*Pseudomonas aeruginosa* antibody levels and pulmonary function. *Pediatr Pulmonol*. 1991; 10(2): 92-100.
- 65 Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW, Boucher RC. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*. 1998 Dec 23; 95(7): 1005-15.
- 66 Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, Schwab U, Cekici A, Meyer KC, Birrer P, Bellon G, Berger J, Weiss T, Botzenhart K, Yankaskas JR, Randell S, Boucher RC, Doring G. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest*. 2002 Feb; 109(3): 317-25.
- 67 Mathee K, Ciofu O, Sternberg C, Lindum PW, Campbell JI, Jensen P, Johnsen AH, Givskov M, Ohman DE, Molin S, Hoiby N, Kharazmi A. Mucoïd conversion of *Pseudomonas aeruginosa* by hydrogen peroxide: a mechanism for virulence activation in the cystic fibrosis lung. *Microbiology*. 1999 Jun; 145 (Pt 6): 1349-57.
- 68 Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Apr; 151(4): 1075-82.
- 69 Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Gutierrez JP, Hull J, Olinsky A, Phelan EM, Robertson CF, Phelan PD. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Oct; 156(4 Pt 1): 1197-204.
- 70 Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Aug; 150(2): 448-54. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Jan;151(1):260.
- 71 Doring G, Knight R, Billon G. Immunology of cystic fibrosis. Hodson ME, Geddes D, editors. *Cystic fibrosis*. London: Arnold, 1.ed., 2000. p.109-41.
- 72 Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R. Effects of *pseudomonas aeruginosa* colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1995 Jan; 19(1): 10-5.
- 73 Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, Green CG, Collins J, Farrell PM. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Oct; 32(4): 277-87.

- 74 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 May; 116(5): 714-9.
- 75 Hoiby N. Cystic fibrosis: infection. *Schweiz Med Wochenschr*. 1991 Jan 26; 121(4): 105-9.
- 76 Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997 May; 23(5): 330-5.
- 77 Ballmann M, Rabsch P, von der Hardt H. Long-term follow up of changes in FEV1 and treatment intensity during *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1998 Sep; 53(9): 732-7.
- 78 Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, Hiatt P, McCoy K, Wilson CB, Inglis A, Smith A, Martin TR, Ramsey BW. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Nov; 32(5): 356-66.
- 79 West SE, Zeng L, Lee BL, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, Splaingard MJ, Farrell PM. Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *JAMA*. 2002 Jun 12; 287(22): 2958-67.
- 80 Aron Y, Polla BS, Bienvenu T, Dall'ava J, Dusser D, Hubert D. HLA class II polymorphism in cystic fibrosis. A possible modifier of pulmonary phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 May; 159(5 Pt 1): 1464-8.
- 81 Grasemann H, Knauer N, Buscher R, Hubner K, Drazen JM, Ratjen F. Airway nitric oxide levels in cystic fibrosis patients are related to a polymorphism in the neuronal nitric oxide synthase gene. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec; 162(6): 2172-6.
- 82 Doring G, Krogh-Johansen H, Weidinger S, Hoiby N. Allotypes of alpha 1-antitrypsin in patients with cystic fibrosis, homozygous and heterozygous for deltaF508. *Pediatr Pulmonol*. 1994 Jul; 18(1): 3-7.
- 83 Mahadeva R, Sharples L, Ross-Russell RI, Webb AK, Bilton D, Lomas DA. Association of alpha(1)-antichymotrypsin deficiency with milder lung disease in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001 Jan; 56(1): 53-8.
- 84 Kraemer R, Rudeberg A, Hadorn B, Rossi E. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand*. 1978 Jan; 67(1): 33-7.

- 85 Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. The Consensus Committee. *Am J Clin Nutr.* 1992 Jan; 55(1): 108-16. Review.
- 86 Foster SW, Farrell PM. Enhancing nutrition in cystic fibrosis with comprehensive therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996 Apr; 22(3): 238-9.
- 87 Coates AL, Boyce P, Muller D, Mearns M, Godfrey S. The role of nutritional status, airway obstruction, hypoxia, and abnormalities in serum lipid composition in limiting exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand.* 1980 May; 69(3): 353-8.
- 88 Gaskin KJ. The impact of nutrition in cystic fibrosis: a review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988; 7 Suppl 1: S12-7. Review.
- 89 George DE, Mangos JA. Nutritional management and pancreatic enzyme therapy in cystic fibrosis patients: state of the art in 1987 and projections into the future. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988; 7 Suppl 1: S49-57. Review.
- 90 Durie PR, Pencharz PB. A rational approach to the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1989; 82 Suppl 16: 11-20. Review.
- 91 Luder E, Kattan M, Thornton JC, Koehler KM, Bonforte RJ. Efficacy of a nonrestricted fat diet in patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1989 Apr; 143(4): 458-64.
- 92 Navarro J, Munck A, Varille V. Energy balance and nutritional support in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1995; 11: 74-5.
- 93 Elborn JS, Bell SC. Nutrition and survival in cystic fibrosis. *Thorax.* 1996 Oct; 51(10): 971-2.
- 94 Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis.* 1982 Jul; 126(1): 5-8.
- 95 Szeinberg A, England S, Mindorff C, Fraser IM, Levison H. Maximal inspiratory and expiratory pressures are reduced in hyperinflated, malnourished, young adult male patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1985 Oct; 132(4): 766-9.
- 96 Wilson DO, Rogers RM, Hoffman RM. Nutrition and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985 Dec; 132(6): 1347-65. Review.

- 97 Marcotte JE, Canny GJ, Grisdale R, Desmond K, Corey M, Zinman R, Levison H, Coates AL. Effects of nutritional status on exercise performance in advanced cystic fibrosis. *Chest*. 1986 Sep; 90(3): 375-9.
- 98 Gaultier C. Malnutrition and lung growth. *Pediatr Pulmonol*. 1991; 10(4): 278-86. Review.
- 99 Ferreira IM, Jardim JRB. Músculos respiratórios. Pereira CAC, Carvalho CRR, Nakatani J editores. *Pneumologia – Atualização e Reciclagem*. São Paulo: Atheneu, 1.ed., 1996, v.1, p. 29-44.
- 100 Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, Canny GJ, Hahn E. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1987 Oct; 111(4): 496-500.
- 101 Spicher V, Roulet M, Schutz Y. Assessment of total energy expenditure in free-living patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1991 Jun; 118(6): 865-72.
- 102 Fried MD, Durie PR, Tsui LC, Corey M, Levison H, Pencharz PB. The cystic fibrosis gene and resting energy expenditure. *J Pediatr*. 1991 Dec; 119(6): 913-6.
- 103 Tomezsko JL, Stallings VA, Kawchak DA, Goin JE, Diamond G, Scanlin TF. Energy expenditure and genotype of children with cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1994 Apr; 35(4 Pt 1): 451-60. Review.
- 104 Girardet JP, Tounian P, Sardet A, Veinberg F, Grimfeld A, Tournier G, Fontaine JL. Resting energy expenditure in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994 Feb; 18(2): 214-9.
- 105 Zemel BS, Kawchak DA, Cnaan A, Zhao H, Scanlin TF, Stallings VA. Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutritional status, pulmonary function, and genotype in children with cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1996 Oct; 40(4): 578-86.
- 106 Field S, Kelly SM, Macklem PT. The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Jul; 126(1): 9-13.
- 107 Miller M, Ward L, Thomas BJ, Cooksley WG, Shepherd RW. Altered body composition and muscle protein degradation in nutritionally growth-retarded children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 1982 Sep; 36(3): 492-9.
- 108 Holt TL, Ward LC, Francis PJ, Isles A, Cooksley WG, Shepherd RW. Whole body protein turnover in malnourished cystic fibrosis patients and its relationship to pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 1985 May; 41(5): 1061-6.

- 109 Dodge JA. Nutritional requirements in cystic fibrosis: a review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988; 7 Suppl 1: S8-11. Review.
- 110 Haeusler G, Frisch H, Waldhor T, Gotz M. Perspectives of longitudinal growth in cystic fibrosis from birth to adult age. *Eur J Pediatr.* 1994 Mar; 153(3): 158-63.
- 111 Nir M, Lanng S, Johansen HK, Koch C. Long-term survival and nutritional data in patients with cystic fibrosis treated in a Danish centre. *Thorax.* 1996 Oct; 51(10): 1023-7.
- 112 Morison S, Dodge JA, Cole TJ, Lewis PA, Coles EC, Geddes D, Russell G, Littlewood JM, Scott MT. Height and weight in cystic fibrosis: a cross sectional study. UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee. *Arch Dis Child.* 1997 Dec; 77(6): 497-500.
- 113 Marshall BC, Samuelson WM. Basic therapies in cystic fibrosis. Does standard therapy work? *Clin Chest Med.* 1998 Sep; 19(3): 487-504, vi. Review.
- 114 Farrell PM, Kosciak RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1996 Apr; 97(4): 524-8.
- 115 Gilardi GL. *Pseudomonas*. EH Lennette editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington: American Society for Microbiology, 4.ed., 1985, p. 350-372.
- 116 Hobby V. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patient. Margaret E, Hodson editors. *Cystic Fibrosis*. UK: Arnold, 2000, Cap. IV.
- 117 American Toracic Society (ATS). Standardization of spirometry. 1994. Update. *Am J Resp Cat Care Méd* 1995; 152:1107-36
- 118 Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.* 1983 Jun; 127(6): 725-34.
- 119 Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstter JG, et al. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol* 1992; 18:10-22.
- 120 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Fisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal de Pneumologia*, 2002 Out;v.28.
- 121 Barker SJ, Tremper KK. The effect of carbon monoxide inhalation pulse oximetry and transcutaneous pO₂. *Anesthesiology.* 1987; 66:677.

- 122 Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes*. 1985; 9(2): 147-53.
- 123 Overview of the CDC Growth Charts. www.cdc.gov/nccdphp/ndpa/growthcharts (accessed May. 28, 2003)
- 124 REGLAFQ (Registro Latino Americano de afectados con fibrosis quística). Registro de dados, 1995.
- 125 Raskin S. Estudo Multicêntrico das bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras [Tese]. Departamento de genética do Setor de Ciências Biológicas. Curitiba: Univeridade Federal do Paraná, 2001:497.
- 126 Gan KH, Geus WP, Bakker W, Lamers CB, Heijerman HG. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. *Thorax*. 1995 Dec; 50(12): 1301-4.
- 127 Lemos AC, Matos E, Franco R, Santana P, Santana MA. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos. *Jornal de Pneumologia*. 2004, 30(1): 9-13.
- 128 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional por amostra de domicílios 1999. microdados, São Paulo; 2000.
- 129 Schechter MS, Margolis PA. Relationship between socioeconomic status and disease severity in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1998 Feb; 132(2): 260-4.
- 130 Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 15; 168(8): 918-51. Review.
- 131 Santana MA, Matos E, Fontoura MS, Franco R, Barreto D, Lemos AC. Prevalence of pathogens in cystic fibrosis patients in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2003 Feb; 7(1): 69-72.
- 132 Hoiby N. Microbiology of lung infection in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand* 1982; 301:33-54.
- 133 Gharib R, Allen RP, Joos HA, Bravo LR. Paranasal sinuses in cystic fibrosis. Incidence of roentgen abnormalities. *Am J Dis Child*. 1964 Nov; 108: 499-502
- 134 Hodson MC. Cystic Fibrosis. Hodson ME, Geddes DM editores. London: Chapman & Hall. 1995, 1.ed.

- 135 Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, Lomas DA. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ*. 1998 Jun 13; 316(7147): 1771-5.
- 136 Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA, Fitzsimmons SC. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 May; 163(6): 1331-7.
- 137 Mitchell I, Corey M, Woenne R, Krastins IR, Levison H. Bronchial hyperreactivity in cystic fibrosis and asthma. *J Pediatr*. 1978 Nov; 93(5): 744-8.
- 138 Weinberg M. Airways reactivity in patients with cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23:77-85.
- 139 Sharma GD, Tosi MF, Stern RC, Davis PB. Progression of pulmonary disease after disappearance of *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Jul; 152(1): 169-73.
- 140 Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev-K M, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7; 340(1): 23-30.
- 141 Regelmann WE, Elliott GR, Warwick WJ, Clawson CC. Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Apr; 141(4 Pt 1): 914-21.

ANEXO 1

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
PROJETO: "AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA EM ESTABILIDADE CLÍNICA"

Eu _____ declaro ter sido informado(a) sobre os objetivos do trabalho de pesquisa "*Avaliação da Função Pulmonar em Pacientes com Fibrose Cística em Estabilidade Clínica*".

Gostaríamos que você participasse de um estudo de pesquisa que estamos conduzindo a nível ambulatorial no Hospital Especializado Octavio Mangabeira (HEOM). Por favor leia estas informações cuidadosamente e se você tiver quaisquer questões pergunte a Dr^a Lourdes Bastos. Caso você decidir não tomar parte neste estudo, isto não afetará de maneira alguma a qualidade do tratamento que você recebe neste Serviço.

Você estará sendo avaliado no Hospital Especializado Octavio Mangabeira (HEOM) para a doença Fibrose Cística. Esta doença é passada pelos pais aos filhos levando aos pacientes terem tosse, catarro amarelado com freqüência, falta de ar, perda de peso e fezes anormais. Para que possamos entender melhor esta doença e aumentar a nossa capacidade de tratá-la com sucesso vários trabalhos vem sendo desenvolvidos neste Hospital.

O trabalho atual vai querer avaliar como se comporta a função pulmonar (como os pulmões estão funcionando) nos pacientes com Fibrose Cística no nosso Serviço. Caso você concorde em participar deste estudo, a Dr^a Lourdes Bastos, CREMEB 5007, médica do Hospital Especializado Octavio Mangabeira (HEOM), fará perguntas sobre seus dados pessoais, como idade, endereço e telefone, além de dados sobre a sua doença como tratamento realizado anteriormente para Fibrose Cística, presença de outras doenças, tempo de doença, etc.

Você deverá ser submetido a alguns exames descritos a seguir: será colhido de você 10 ml de sangue (cerca de uma colher de sopa) da veia do braço para exame do leucograma, será realizado também a coleta de escarro para a cultura para piogênicos (ver se tem bactérias). Você também fará radiografia de tórax em PA e perfil (de frente e de lado) e dos seios da face, como também a espirometria (exame que você soprará o seu ar dos pulmões num aparelho) para medir a quantidade de ar que entra e sai nos seus pulmões.

As informações coletadas durante o estudo, os resultados serão guardados no seu prontuários médicos (livro que anota tudo sobre sua doença) podendo ser utilizado pelo médico que acompanha o seu tratamento.

SUA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO É VOLUNTÁRIA.

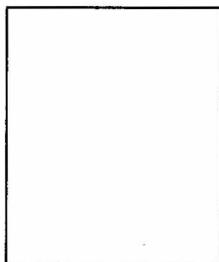
A leitura deste documento será feita por Dr^a Lourdes Bastos para você, tirando todas as suas dúvidas. Se você entendeu tudo que foi explicado e queira participar da pesquisa, deverá assinar o seu nome ou colocar a sua impressão digital, neste termo de consentimento autorizando a sua participação neste estudo.

Salvador, ___/___/___.

NOME: _____

Assinatura: _____

Ou



(impressão digital)

Testemunhas:

1. NOME: _____

Assinatura: _____

2. NOME: _____

Assinatura: _____

ANEXO 2

QUESTIONÁRIO DO PROJETO: AVALIAÇÃO FUNCIONAL PULMONAR EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA, EM FASE DE ESTABILIDADE CLÍNICA

Q1. (NOME): _____

Q2. NÚMERO DE REGISTRO(NUREG): _____

Q3. NÚMERO DE OURDEM(NUMORD): _____

Q4. NATURALIDADE(NATURALI): _____

Q5. PROCEDÊNCIA(PROCEDEN): _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____

Q6.(IDADE): _____

Q7. (SEXO): (MASC-1; FEM-2) _____

Q8. (COR): NEGRO-1; PARDO/MESTIÇO-2; BRANCO-3; OUTRO-4 _____

Q9. IDADE DO DIAGNÓSTICO(IDDIAG): _____ ANOS

Q10. (PESO): _____KG

Q11. (ALTURA): _____CM

Q12. IMC: _____M2

Q13. TABAGISMO(TABAGISM): (ATIVO-1 ; PASSIVO-2; EX-FUMANTE-3; NUNCA FUMOU- 4; SEM INFORMAÇÃO- 9) _____

Q14. TRATAMENTOS PRÉVIOS 1(TRAPREV1): (O MAIS IMPORTANTE):

- | | |
|--------------------------------------|-------|
| 1 ASMA | _____ |
| 2 TP | _____ |
| 3 INFECÇÃO RESPIRATÓRIA DE REPETIÇÃO | _____ |
| 4 SINUSITE | _____ |
| 5 TOSSE PERSISTENTE | _____ |
| 6 DESIDRATAÇÃO | _____ |
| 7 OUTROS | _____ |
| 8 AUSENTE | _____ |
| 9 SEM INFORMAÇÃO | _____ |

Q15. TRATAMENTOS PRÉVIOS(**TRAPREV2**): (O 2 MAIS IMPORTANTE):

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------|
| 1 ASMA | <input type="checkbox"/> |
| 2 TP | <input type="checkbox"/> |
| 3 INFECÇÃO RESPIRATÓRIA DE REPETIÇÃO | <input type="checkbox"/> |
| 4 SINUSITE | <input type="checkbox"/> |
| 5 TOSSE PERSISTENTE | <input type="checkbox"/> |
| 6 DESIDRATAÇÃO | <input type="checkbox"/> |
| 7 OUTROS | <input type="checkbox"/> |
| 8 AUSENTE | <input type="checkbox"/> |
| 9 SEM INFORMAÇÃO | <input type="checkbox"/> |

Q16. TRATAMENTOS PRÉVIOS(**TRAPREV3**): (O 3 MAIS IMPORTANTE):

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------|
| 1 ASMA | <input type="checkbox"/> |
| 2 TP | <input type="checkbox"/> |
| 3 INFECÇÃO RESPIRATÓRIA DE REPETIÇÃO | <input type="checkbox"/> |
| 4 SINUSITE | <input type="checkbox"/> |
| 5 TOSSE PERSISTENTE | <input type="checkbox"/> |
| 6 DESIDRATAÇÃO | <input type="checkbox"/> |
| 7 OUTROS | <input type="checkbox"/> |
| 8 AUSENTE | <input type="checkbox"/> |
| 9 SEM INFORMAÇÃO | <input type="checkbox"/> |

Q17. (**FEBRE**): SIM-1; NÃO-2

Q18. (**HEMOPTISE**): SIM-1; NÃO-2

Q19. TOSSE CRÔNICA(**TOSSE**): SIM-1; NÃO-2

Q20. DESCARGA PÓS NASAL(**DESCPNAS**): SIM-1; NÃO-2

Q21. (**DISPNÉIA**): SIM-1; NÃO-2

Q22. (**SIBILÂNCIA**): SIM-1; NÃO-2

Q23. (**CIANOSE**): SIM-1; NÃO-2

Q24. HIPOCRATISMO DIGITAL(**HIPODIG**): SIM-1; NÃO-2

Q25. (**ESCARRO**): SIM-1; 2-NÃO

Q26. CLORETO NO SUOR 1(**CLSUOR1**) (mEq/L):

Q27. CLORETO NO SUOR 2(**CLSUOR2**) (mEq/L):

Q28. CLORETO NO SUOR 2(**CLSUOR3**) (mEq/L):

Q29. CLORETO NO SUOR 2(**CLSUOR4**) (mEq/L):

Q30. MICROBIOLOGIA DO ESCARRO(**MICROESC**): (SIM-1; NÃO-2)

- | | |
|--|--------------------------|
| 1 <i>Pseudomonas aeruginosas</i> | <input type="checkbox"/> |
| 2 <i>S. aureus</i> | <input type="checkbox"/> |
| 3 <i>Klebsiela</i> | <input type="checkbox"/> |
| 4 <i>H. Influenza</i> | <input type="checkbox"/> |
| 5, Flora saprófita | <input type="checkbox"/> |
| 6 <i>P. auruginosa</i> + <i>Staphilococcus</i> | <input type="checkbox"/> |
| 7 <i>S. aureus</i> + <i>Klebsiela</i> | <input type="checkbox"/> |
| 8. <i>S. Maltophilia</i> | <input type="checkbox"/> |
| 9. não realizado | <input type="checkbox"/> |
| 10. B. Cepacea | <input type="checkbox"/> |
| 12. ausência de escarro | <input type="checkbox"/> |
| 13 outras | <input type="checkbox"/> |

Q31. RX DA FACE(**RXFACE**):

- | | |
|-----------------|--------------------------|
| 1 Normal | <input type="checkbox"/> |
| 2 Sinusite | <input type="checkbox"/> |
| 3 Pólipos | <input type="checkbox"/> |
| 9 Não realizado | <input type="checkbox"/> |

Q32. RX DO TÓRAX NORMAL(**RXNORMAL**): 1- SIM; 2-NÃO Q33. RX DO TÓRAX HIPERINSUFLAÇÃO(**HIPERINS**): 1-SIM; 2-NÃO Q34. RX DO TÓRAX CONSOLIDAÇÃO(**CONSOLID**): 1-SIM; 2-NÃO Q35. RX DO TÓRAX ATELECTASIA(**ATELECRX**): 1-SIM; 2-NÃO Q36. RX DO TÓRAX BRONQUECTASIA(**BRONQUEC**): 1-SIM; 2-NÃO Q37. RX ESPESSAMENTO BRÔNQUICO(**ESPPB**): 1-SIM; 2-NÃO Q38. PEAK FLOW ANTES BD(**PFABD**)_____L/minQ39. PEAK FLOW PÓS BD(**PFPB**)_____L/minQ40. CVF ANTES BD(**CVFABD**) _____Q41. % CVF ANTES BD(**PCVFABD**)____Q42. CVF PÓS BD(**CVFPBD**)_____Q43. %CVF PÓS BD(**PCVFPBD**)____Q44. VEF₁ ANTES BD(**VEFABD**) _____Q45. %VEF₁ ANTES BD(**PVEFABD**)____Q46. VEF₁PÓS BD(**VEFPBD**)_____

Q47. % VEF₁PÓS BD(**PVEFPBD**)_____

Q48. % DO DEC. ANUAL DO VEF₁ INDEP. IDADE (**%DVEFANU**):_____

Q49. FEF₂₅₋₇₅ ANTES BD(**FEFABD**) _____

Q50. FEF₂₅₋₇₅ PÓS BD(**FEFPBD**)_____

Q51. RESPOSTA DO BD(**RESPBD**): POSITIVO-1; NEGATIVO-2

Q52. SE POSITIVO QUAL % DA RESPOSTA AO BD(**%RESPBD**):_____

Q53. SAT O₂ : _____MMHg

Q54. USA BRONCODILATADORE(**USOBD**): SIM-1; NÃO-2

Q55. USA CORTICODE ÚLT. 30 DIAS(**USOCORT**): SIM-1; NÃO-2

Q56. USA DORNASE ÚLTIMOS 30 DIAS(**USODORNA**):SIM-1; NÃO-2

Q57. INTERNAÇÕES NOS ÚLTIMOS 12 MESES(**NINTUANO**):_____

Q58. N^o QUE USOU ANTIB. NOS ÚLTIMOS 12 MESES (**ATBULANO**):_____

Q59. LEUCOGRAMA:

59.1 GLOBAL:_____

59.2 LINFÓCITOS:_____

59.3 EOSINÓFILOS:_____

59.4 NEUTRÓFILOS:_____