



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE SOBRE O TESTE
DO SUOR PELA MEDIDA DA CONDUTIVIDADE NO DIAGNÓSTICO
DE FIBROSE CÍSTICA – UMA ALTERNATIVA EM PAÍSES EM
DESENVOLVIMENTO?**

Déborah Aragão de Pinho Silveira

**Rio de Janeiro
Maio de 2016**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE SOBRE O TESTE
DO SUOR PELA MEDIDA DA CONDUTIVIDADE NO DIAGNÓSTICO
DE FIBROSE CÍSTICA – UMA ALTERNATIVA EM PAÍSES EM
DESENVOLVIMENTO?**

Déborah Aragão de Pinho Silveira

**Rio de Janeiro
Maio de 2016**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE SOBRE O TESTE
DO SUOR PELA MEDIDA DA CONDUTIVIDADE NO DIAGNÓSTICO
DE FIBROSE CÍSTICA – UMA ALTERNATIVA EM PAÍSES EM
DESENVOLVIMENTO?**

Déborah Aragão de Pinho Silveira

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadores: Marlon de Freitas Fonseca
Maria Virginia Marques Peixoto

**Rio de Janeiro
Maio de 2016**

**INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

S587 Silveira, Déborah Aragão de Pinho.

Revisão Sistemática e Metanálise sobre o Teste do Suor pela medida da Condutividade no diagnóstico de Fibrose Cística – uma alternativa em países em desenvolvimento? / Déborah Aragão de Pinho Silveira. – Rio de Janeiro, 2016. 47 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2016.

Orientador: Marlon de Freitas Fonseca

Co-orientadora: Maria Virginia Marques Peixoto

Bibliografia: f. 40-43

1. Fibrose Cística. 2. Diagnóstico. 3. Teste do Suor. 4. Condutividade. 5. Diagnóstico-Teste. I. Título.

CDD 22.ed. 616.372

Dedicatória

Aos meus pais, irmão e Matheus
por todo o amor, paciência e por
estarem sempre ao meu lado me
dando todo apoio necessário.

Agradecimentos

Aos meus orientadores, Dr. Marlon de Freitas Fonseca e Dra. Maria Virginia Marques Peixoto, pela paciência, disponibilidade e competência incontestáveis.

Um agradecimento especial à Dra Laurinda Higa por apostar no meu potencial desde a Residência de Pediatria.

À toda equipe de Pneumologia do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/ Fiocruz) pelo companheirismo e enriquecimento pessoal e profissional. Em especial à amiga Patrícia Barreto pelo suporte e carinho.

Às amigas Renata Wrobel e Juliana Fionda pelo ombro amigo e pelas palavras de apoio.

À amiga Mariana Leite, companheira de sala, de risadas e noite mal dormidas, afinal sem ela o percurso teria sido mais difícil.

Ao meu marido, Matheus, pela paciência e por compreender os inúmeros momentos de ausência, sem nunca reclamar.

Resumo

A dosagem do íon cloreto no suor é o teste de referência no diagnóstico da Fibrose Cística, apesar de sua complexidade operacional, dependência do operador e fontes potenciais de erro. Embora a Fibrose Cística possua um amplo espectro de manifestações associadas às mais de 2000 mutações relacionadas à proteína CFTR, nos fluxogramas de diagnóstico, os valores do cloreto frequentemente são analisados de forma dicotômica, em indivíduos saudáveis e em pacientes com doença clássica. A busca de pacientes em risco pelos programas de triagem neonatal tem gerado um aumento progressivo de lactentes encaminhados para esclarecimento diagnóstico de FC, tornando necessária a introdução de novos testes diagnósticos para a Fibrose Cística. Por sua vez a medida da condutividade no suor, embora rápida e eficaz, ainda é considerada teste de triagem por expressar a osmolaridade dos íons presentes no suor.

Objetivos: Identificar, selecionar e sintetizar a melhor evidência científica existente acerca da acurácia do teste do suor pela análise da condutividade no diagnóstico da Fibrose Cística.

Método: Revisão sistemática e metanálise, com base nas diretrizes da *Cochrane* e no PRISMA de estudos publicados até março de 2016, com comprovada qualidade metodológica segundo o AMSTAR, STARD e QUADAS-2.

Resultados: De 1377 estudos recuperados pela busca inicial apenas 18 preencheram os critérios de inclusão. A análise da qualidade excluiu 11 por não preencherem os pré-requisitos qualitativos necessários para prosseguir na avaliação das propriedades diagnósticas. Para os sete estudos, foram estimadas sensibilidade geral de 97.3%, (IC95% 90.2-99.3%, p valor < 0.001) e especificidade geral de 99% (IC95% 96.3-99.7%, p valor < 0.001). Em seguida, os 7 artigos foram agrupados segundo o ponto de corte diagnóstico adotado para a medida da condutividade. Os estudos com *cutoff* >90mmol/L sugerem propriedades de um teste para uso diagnóstico, com uma sensibilidade de 96.4 % (IC95% de 84-99.3 %, p valor < 0.001) e especificidade geral estimada de 99.4% (IC95% de 93.7-100%, p valor < 0.001). Dois artigos com ponto de corte >80 mmol/L foram considerados homogêneos, apresentando sensibilidade de 98.9% (IC 95% 92.5- 99.8%) e especificidade de 97.3 % (IC 95% 92.8-99 %).

Conclusão: Apesar da heterogeneidade das populações estudadas o teste do suor pela medida da condutividade tem propriedades que o caracterizam como um teste diagnóstico para a Fibrose Cística. Tal evidência merece destaque nos países que ainda não dispõe de uma retaguarda para a triagem neonatal, com ampla oferta de exames genéticos ou com um painel de mutações de cobertura populacional adequada.

*** Palavra-chave:**

Fibrose Cística
Diagnóstico
Teste do Suor
Condutividade
Diagnóstico – teste

Abstract

The dosage of the chloride ion in sweat is the reference test for the diagnosis of cystic fibrosis, despite its operational complexity, operator dependence and potential sources of error. Although the CF has a wide range of manifestations associated with more than 2000 mutations related to CFTR protein in diagnostic flowcharts often the chloride values are described and analyzed in a dichotomous way, in healthy subjects and in patients with classic disease. The search for patients at risk for neonatal screening programs has generated a progressive increase of infants referred for diagnosis of CF clarification. Therefore, it is necessary to introduce new diagnostic tests for cystic fibrosis. In turn, the measurement of conductivity in sweat, although rapid and effective, is still considered a screening test for expressing the osmolarity of the ions present in sweat.

Method: Systematic review and meta-analysis, based on the guidelines of the Cochrane and PRISMA studies published up to March 2016, with proven methodological quality according to AMSTAR, STARD and QUADAS-2.

Results: From 1377 studies retrieved by the initial search only 18 met the inclusion criteria. The quality analysis excluded 11 that did not meet the qualitative prerequisites necessary to continue the evaluation of diagnostic properties. For seven studies were estimated overall sensitivity of 97.3% (95% CI 90.2-0.99.3%, p value <0.001) and overall specificity of 99% (95% CI 96.3-99.7%, p value <0.001).

In an attempt to summarize the findings, 7 articles were grouped as the conductivity cutoff. Even heterogeneous, studies with cutoff > 90mmol / L suggested sensitivity and specificity of a test for diagnostic use, with an estimated sensitivity of 96.4% (95% CI 84-99.3%, p value <0.001) and specificity of 99.4 % (95% CI 93.7-100%, p value <0.001).

Two articles in > 80 mmol / L cutoff were homogeneous, with sensitivity of 98.9% (95% CI 92.5- 99.8%) and specificity of 97.3% (95% 92.8-99%).

Conclusion: Despite the heterogeneity of the populations studied the sweat test for conductivity measurement has properties that characterize it as a diagnostic test for Cystic Fibrosis. Such evidence should be highlighted in countries that still does not have a rear for newborn screening, with wide range of genetic tests or a panel of adequate population coverage of mutations.

Key words:

Cistic Fibrosis

Diagnostic

Sweat test

Conductivity

Lista de Siglas e Abreviaturas

<i>CFF</i>	<i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
<i>CFTR</i>	Gene da proteína reguladora da condutância transmembrana da Fibrose Cística
Cl ⁻	Cloreto
DPN	Diferença de potencial nasal
FC	Fibrose Cística
Na ⁺	Sódio
QPIT	Teste do suor quantitativo pela iontoforese com pilocarpina
TIR	Tripsina imunorreativa
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

Índice de Figuras

Capítulo 1	
Figura 1- Adaptado e traduzido de Farrel et. al, 2008	13
Figura 2- Algoritmo para investigação de FC (Traduzido e adaptado de Farrel et.al, 2008).	18
Capítulo 3	
Figura 3.1. Algoritmo de resultados da seleção e análise dos estudos	44
Figura 3.2. Representação gráfica da análise de qualidade, em percentual de artigos (n=18), segundo os itens contemplados no julgamento dos avaliadores ²⁹⁻³²	45
Figura 3. 3. - Forest-Plot dos valores de sensibilidade e especificidade do Teste do suor pela análise da condutividade nos artigos de Lezana et al. (2003), Mattar et al. (2010), Aranha (2011) e Mattar et al. (2014) que utilizaram o ponto de corte > 90mmol/L de Cl ⁻ para a definição de exame positivo para Fibrose Cística.	48
Figura 3.4 - Forest-Plot dos valores de sensibilidade e especificidade do Teste do suor pela análise da condutividade nos artigos de Barben et al.(2005) e Domingos et al.(2015) que utilizaram o ponto de corte > 80mmol/L de Cl ⁻ para a definição de exame positivo para Fibrose Cística.....	49

Índice de Quadros

Quadro 3.1. Características descritivas e resultados dos artigos excluídos da análise das propriedades diagnósticas do teste do suor pela condutividade...46

Quadro 3.2.- Características descritivas e resultados dos artigos incluídos na análise das propriedades diagnósticas do teste do suor pela condutividade...47

Sumário

Capítulo 1.....	10
1.1. Introdução	10
1.2. Referencial Teórico	10
1.2.1. Fisiopatologia.....	10
1.2.2. Diagnóstico segundo os consensos.....	11
1.3. Justificativa	17
Capítulo 2.....	21
2.1. Hipótese	21
2.2. Objetivos	22
2.2.1. Objetivo Geral	22
2.2.2. Objetivos Específicos	22
Capítulo 3.....	23
3.1. Resumo.....	24
3.2. Abstract	25
3.3. Introdução	26
3.4. Metodologia	28
3.5. Resultados	33
3.5.1. Análise da qualidade dos artigos	33
3.6. Discussão.....	36
3.7 Bibliografia	50
Capítulo 4.....	54
4.1 Considerações finais	54
4.2 Bibliografia	55
Material Complementar	60
Apêndice	63
Notas Metodológicas	63

Capítulo 1.

1.1. Introdução

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética e autossômica recessiva. Segundo a Organização Mundial de Saúde, na União Européia a incidência da FC é de 1:3000 nascidos vivos e nos Estados Unidos de 1:3500 nascidos vivos.¹ No Brasil a incidência é de 1:9520 nascidos vivos, no Paraná², e de 1:10000 nascidos vivos, em Minas Gerais³, segundo estudos de população encaminhada via Programa Nacional de Triagem Neonatal.

A FC é resultante de uma mutação no gene *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene*) transcritor da proteína reguladora da condutância transmembrana da FC (CFTR), localizado no braço longo do cromossoma 7, locus q 31. As mutações podem afetar tanto a síntese da CFTR como sua função, o que resulta em diferentes possibilidades fenotípicas.⁴

1.2. Referencial Teórico

1.2.1. Fisiopatologia

FC é uma doença multissistêmica, na qual todos os tecidos exócrinos são afetados, especialmente aqueles que secretam muco e macromoléculas⁵. O entendimento da fisiopatologia da FC se deve a um órgão não produtor de muco: a glândula sudorípara. Em 1949, durante a onda de calor em Nova York, pacientes com pâncreas fibrocístico e doença pulmonar apresentaram desidratação associada à perda de sal.⁶⁻⁹ Inicialmente, foi descrita com base apenas no histopatológico que evidenciava glândulas com lúmen dilatado, cistos e fibrose. Estas alterações eram associadas aos *plugs* de muco e/ou

acúmulo de macromoléculas no pâncreas, vias biliares, glândulas salivares, intestino e em outros tecidos secretores. Desta forma, a FC ficou conhecida como mucoviscidose: "doença do muco viscoso".^{8,9}

1.2.2. Diagnóstico segundo os consensos

A proteína CFTR exerce a função de canal de cloreto (Cl^-) e está presente nas células das glândulas exócrinas: sudoríparas, no intestino, pâncreas, aparelho respiratório e sistema genito-urinário. A CFTR se encontra nas membranas plasmáticas da superfície apical das células que compõem as glândulas sudoríparas e é ela a responsável pela reabsorção do Cl^- . Em indivíduos hígidos, as glândulas sudoríparas reabsorvem paulatinamente o sódio (Na^+) excretado na transpiração, juntamente com o Cl^- , o que resulta na produção de suor com pouco sal. Na FC, as células epiteliais são impermeáveis ao Cl^- e, subseqüentemente ao Na^+ , levando a secreção de suor com alto teor de sal.^{10,11} O transporte iônico defeituoso resulta no aumento da viscosidade das secreções e potencial obstrução de ductos e canalículos. Dessa forma, a FC é uma doença multissistêmica, podendo se manifestar através de uma variedade de sinais e sintomas, de diferentes sistemas.^{11,12}

Inicialmente o teste para o diagnóstico da FC se resumia em manter o paciente envolvido em um plástico do pescoço para baixo a fim de provocar a sudorese, para em seguida dosar o Cl^- e o Na^+ no suor coletado.¹³ Este procedimento expunha o paciente a um risco real de hipertermia fatal.^{14,15} Em 1959, com a introdução do teste do suor quantitativo pela iontoforese com pilocarpina (QPIT), essa técnica foi substituída, eliminando este risco de morte.¹⁶

A grande maioria dos indivíduos com FC são diagnosticados com base em sintomas clínicos clássicos, porém, cerca de 5-10% dos casos permanecem indefinidos.¹⁷ Baseados neste panorama, para facilitar o diagnóstico, reduzir a taxa de casos duvidosos e permitir o acesso precoce aos cuidados da saúde, Rosenstein e Cutting (1998)¹⁸ sugeriram os critérios diagnóstico de FC. Neste artigo, os autores definiram suspeita de FC como a presença de pelo menos uma das situações apresentadas no quadro superior da Figura 1. Estes critérios foram posteriormente reafirmados pelos consensos europeu e americano.^{9,17}

Os programas de triagem neonatal da FC propõem diversas estratégias sendo as mais comuns: dosagem da tripsina imunorreativa (TIR) seguida de rastreio genético (TIR/DNA), ou duas dosagens consecutivas da TIR (TIR/TIR).¹⁹ Ambas possuem sensibilidade de 90-95%^{20,21} e são capazes de identificar os pacientes sob risco de FC. A partir desta suspeita, os indivíduos são encaminhados para os centros de referência para realização de testes diagnósticos.^{9,22}

Os testes diagnósticos preconizados buscam a identificação de mutações relacionadas à FC e investigam a disfunção da CFTR, seja pelo QPIT, seja pela medida da diferença de potencial nasal (DPN) (Figura 1). Com o aumento da suspeita de FC decorrente da realização da triagem neonatal, os centros de referência tendem a ficar sobrecarregados, sobretudo quando considerada a parcela de lactentes que irão permanecer em seguimento clínico até confirmação diagnóstica devido a testes inconclusivos.

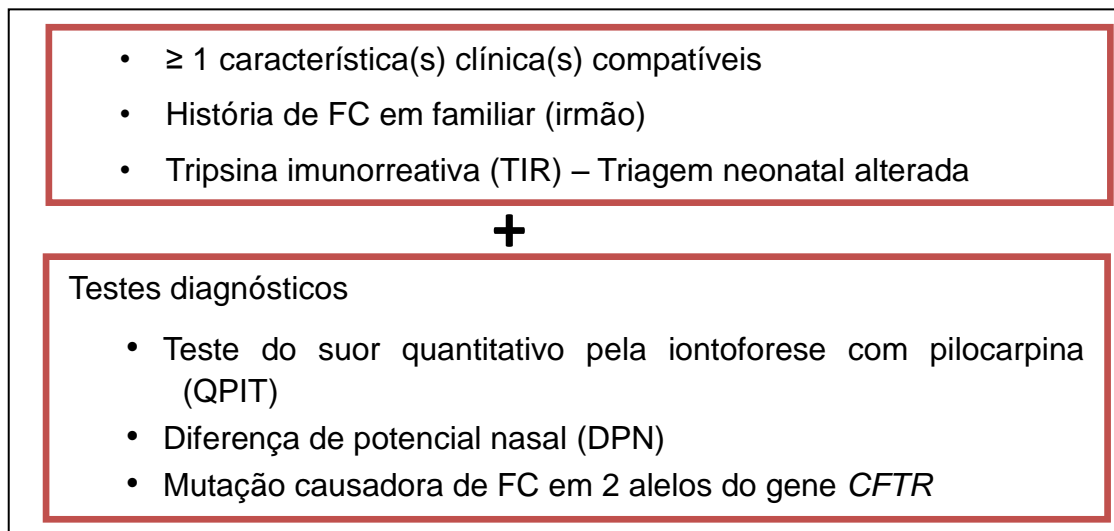


Figura 1- Adaptado e traduzido de Farrel et. al, 2008⁹

1.2.2.1. Testes diagnósticos

a) Genética

Mais de 2000 mutações já identificadas²³ variam em frequência e distribuição segundo etnias e áreas geográficas. A mutação mais frequente é a p.Phe508del, ou DF508, pertencente à classe II. Nesta, ocorre a deleção de três nucleotídeos no códon 508 da proteína, subsequentemente da fenilalanina, e um processamento intracelular ineficaz da CFTR. Há ainda aquelas mutações que se limitam a um pequeno número de indivíduos de uma localização específica no globo terrestre.^{4,24}

Essas mutações são agrupadas em sete classes, de acordo com o mecanismo pelo qual alteram a função da proteína CFTR: Classe I - caracterizada pela síntese defeituosa da proteína, inclui sinais de término prematuro, resultando na supressão de síntese da CFTR; Classe II - processamento defeituoso da proteína com uma importante alteração na biossíntese proteica; Classe III - regulação defeituosa do canal de Cl, a proteína sintetizada alcança a membrana celular, porém os canais de Cl- apresentam

um defeito de regulação; Classe IV - transporte defeituoso da proteína e uma redução na permeabilidade do canal de Cl⁻; Classe V – a CFTR conserva a função residual, ou seja, a produção ou o processamento da CFTR estão reduzidos; Classe VI – a estabilidade do da CFTR está reduzida; e Classe VII – não há a produção do RNA mensageiro e, portanto produção da CFTR. Dessa forma, o fenótipo dos pacientes varia de acordo com o percentual de disfunção produzida pela CFTR.²⁵

Com o aperfeiçoamento das técnicas de identificação genética, tem sido possível implementar programas de rastreio neonatal com um painel que inclui um espectro de mutações direcionado para a origem étnica e geográfica da população em questão. Para isso é necessário o conhecimento das principais mutações de cada grupo populacional, a fim de que seja alcançada a maior sensibilidade possível, e de que seja evitado um viés interno, ao excluir populações minoritárias.²⁶

Na última década a terapia genética surgiu como uma nova proposta terapêutica, direcionada principalmente a pacientes com a mutação p.Gly551asp, ou G551D. Neste caso, o QPIT passa a ter grande valor na mensuração do efeito terapêutico, confirmando o efeito biológico da droga Ivacaftor® (Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, MA) na ativação da CFTR das glândulas sudoríparas.²⁷⁻³⁰

b) Diferença de potencial nasal (DPN)

A medida da diferença de potencial nasal (DPN) é indicada principalmente em pacientes com testes do suor e análise genética inconclusivos.³¹ Por ser a única medida in vivo capaz de avaliar separadamente o transporte epitelial de Na⁺ e Cl⁻ ³²⁻³⁴, a DPN tem sido utilizada como

biomarcador em ensaios clínicos multicêntricos envolvendo drogas moduladoras, direcionadas ao defeito básico de transporte de íons da FC..^{35,36}

A premissa da DPN é que a anormalidade bioelétrica observada na cavidade nasal dos fibrocísticos reflete a das vias aéreas inferiores. Inicialmente, a voltagem máxima basal da diferença de potencial elétrico entre o epitélio nasal e a derme do antebraço é determinada. A seguir, a resposta elétrica da mucosa nasal à perfusão de drogas e soluções iônicas é captada e registrada. E posteriormente, verifica-se se as alterações características dos pacientes com FC estão presentes: hiperpolarização basal e ausência ou mínima resposta aos estímulos indiretos e diretos a secreção de Cl⁻.³⁷

c) Teste do suor quantitativo pela iontoforese com pilocarpina (QPIT)

A técnica de coleta do suor foi descrita por Gibson e Cooke em 1959¹⁶ e a titulação do Cl⁻, por Schales e Schales³⁸, em 1941. Desde então, o teste do suor é reconhecido como o teste de referencia no diagnóstico de FC.^{9,18,39,40}

O QPIT compreende etapas de estimulação, coleta, eluição e análise. Após estimular a sudorese com pilocarpina, coleta-se o suor em um papel filtro ou em gaze, procede-se a pesagem da amostra e, em seguida, a sua eluição em uma solução deionizada. O peso mínimo de suor coletado deve ser de 75 mg.^{16,40} A análise quantitativa do Cl⁻ é realizada mais comumente pela coulometria (35% das análises), por meio do cloridômetro. O eletrodo de íon seletivo e a colorimetria são alternativas para quantificar o Cl⁻ e cada um deles contribui com 25% dos testes mundialmente realizados.³⁹

Farrell et al. (2008)⁹ recomendam os seguintes cutoffs nos níveis de Cl⁻ para classificação dos resultados em três grupos: ≥ 60 mmol/L - teste positivo; entre 30-59 mmol/L - resultado intermediário; e < 30 mmol/L - teste negativo.

De qualquer forma é reconhecido que a maioria dos indivíduos com FC ainda é diagnosticada a partir da suspeita clínica. Cerca de 5-10% dos casos permanecem indefinidos, com testes do suor na faixa intermediária. Nestes, o diagnóstico pode ser esclarecido com o recurso de outros testes, tais como a identificação de mutações associadas à FC e a medida da DPN.^{9,17}

Apesar de ser o teste de referência para o diagnóstico de FC, o QPIT possui limitações, pois está sujeito a falhas tais como quantidade insuficiente para análise e contaminação ou evaporação da amostra do suor. Além disso, trata-se de um procedimento demorado, que envolve diversas etapas, estando sujeito a múltiplas fontes de variação e à alta dependência do operador. Para aumentar a acurácia, reduzindo principalmente a quantidade insuficiente de suor na coleta, o QPIT deve ser realizado em crianças com mais de duas semanas de vida e peso maior que 2 Kg.⁴⁰

Na tentativa de simplificar a coleta e a análise do suor, reduzindo as principais fontes de erro do QPIT, métodos alternativos de coleta, e também métodos alternativos de análise do suor têm sido introduzidos. Nesse contexto, destaca-se o teste do suor com medida da condutividade pelo sistema de coleta Macroduct®. Este teste vem sendo cada vez mais utilizado nos centros de referência por ser mais simples, mais prático, e por necessitar de amostras menores de suor para análise, o que é muito útil principalmente em lactentes.⁴¹⁻⁴⁴

A coleta do suor pelo sistema Macroduct® é realizada por um sistema fechado, reduzindo assim tanto a manipulação da amostra, quanto o risco de evaporação.^{9,40} Após a estimulação por um equipamento próprio e a posterior coleta de um volume mínimo de 15 µL de suor, um segundo aparelho

imediatamente analisa a condutividade da amostra obtida, considerando a equivalência de NaCl, expressa em mmol/L. A quantificação dos íons Cl⁻ e Na⁺ também pode ser determinada por outras técnicas bioquímicas.⁴⁴⁻⁴⁶ Estudos mostram que o Teste do suor com medida da condutividade é mais rápido, menos oneroso e com menor taxa de suor insuficiente, o que facilitaria o diagnóstico de FC e o seguimento por equipe treinada mais precocemente. Por estes motivos este teste vem sendo considerado como possível substituto ao QPIT nos centros de referência de FC.^{44,47,43,48-50}

1.3. Justificativa

Nos últimos cinco anos, foram propostas algumas modificações nos critérios diagnósticos. Farrell et al. (2008)⁹ exigem dois testes diagnósticos no lugar de um¹⁸ e a redução no *cutoff* de normalidade na dosagem do Cl⁻ no suor passando de < 40 para < 30 mmol/L de Cl⁻ em todos os lactentes menores que 6 meses como um ponto de corte específico. Além disso, Farrell et al. (2008)⁹ sistematizaram a indicação de cada teste diagnóstico (Figura 2).

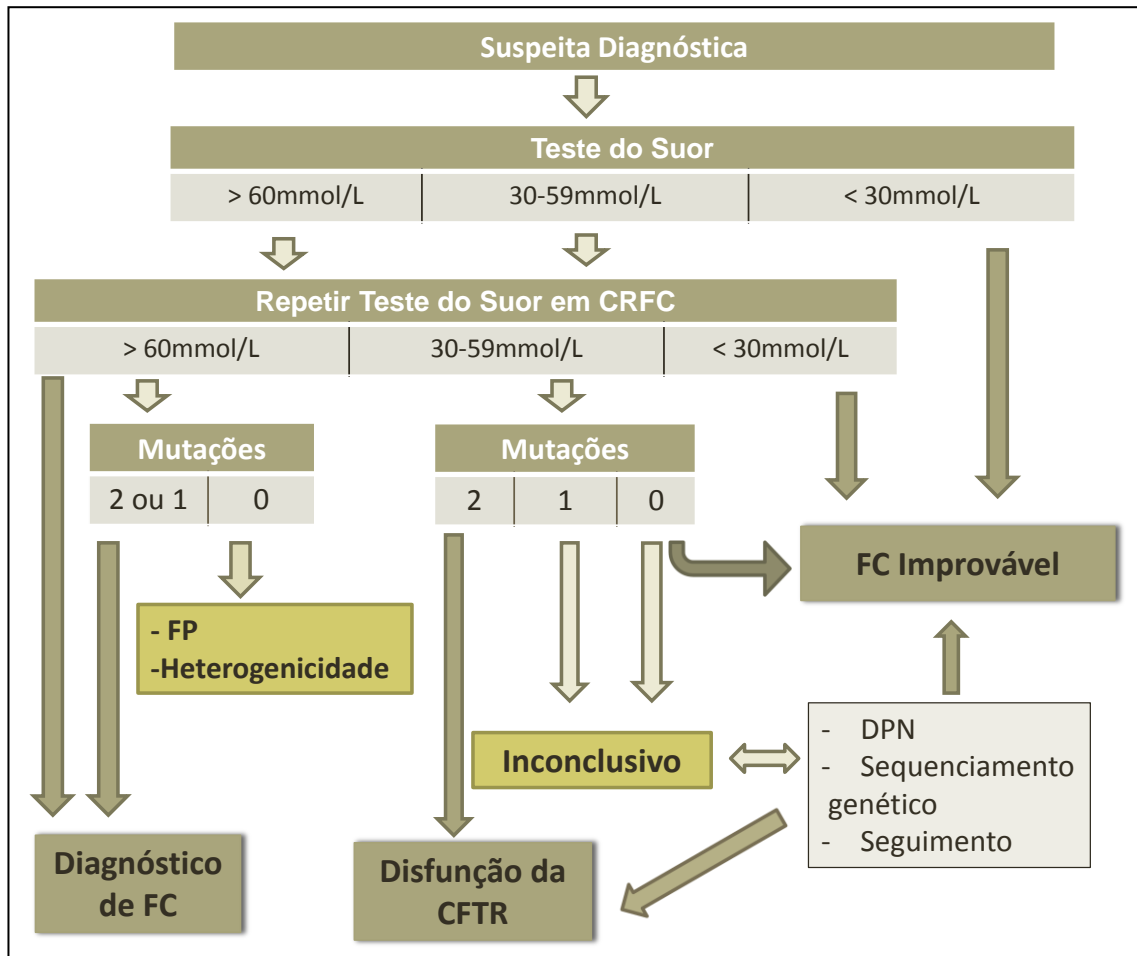


Figura 2- Algoritmo para investigação de FC (Traduzido e adaptado de Farrel et.al, 2008).⁹

A medida da condutividade no suor ainda é considerada apenas um teste de triagem, uma vez que ela estaria identificando o comportamento de outros íons além do Cl^- .^{40,51} Contudo, vários estudos vem demonstrando concordância entre os resultados de dosagens bioquímicas do suor coletado pelo método QPIT e os valores da condutividade ou de osmolaridade no suor.^{44,43,48-50,39,42}

Está descrito que inicialmente, durante a produção do suor e de outras secreções, um fluido isotônico é liberado no lúmen glandular. Após o processo de excreção, o fluido final se torna hipotônico^{52,53} e , na FC, devido à incapacidade total ou parcial dos ductos em reabsorver o NaCl , a concentração de sal no fluido final é de três a quatro vezes maior do que o

normal.¹¹ Isto se deve às estruturas envolvidas na FC com seus diferentes graus de impermeabilidade ao Cl^- ^{54,55} e à regulação indireta dos canais de Cl^- dependentes da CFTR (CFTR- Cl^-) pela concentração citoplasmática de K^+ . Diante da redução de K^+ intracelular, a entrada de Na^+ aumenta e, conseqüentemente a CFTR é desativada por uma fosfatase, impedindo a entrada do Cl^- . Por conseguinte, como o Na^+ não pode entrar sem um co-íon, o transporte de sal é interrompido.^{11,53,56} A maioria dos estudos não mostrou alterações significativas na excreção do HCO_3^- ou na medida do pH nas secreções.^{11,53,56} Dessa forma, entende-se que a FC é uma doença que envolve o transporte e metabolismo de vários íons, não somente do Cl^- , tornando a análise da condutividade um método aceitável para o diagnóstico da FC.

O centro de referência de FC do Rio de Janeiro, no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) é responsável pelo diagnóstico, seguimento e tratamento da população pediátrica do Rio de Janeiro. Tendo em vista que em 2012 o Rio de Janeiro foi habilitado a realizar a Triagem Neonatal da FC⁵⁷, a demanda de crianças encaminhadas para realização do teste do suor vem aumentando significativamente.

A implementação de uma técnica diagnóstica mais simples e rápida poderia implicar em um menor desgaste para o paciente e sua família, além de maior economia e produtividade para o Serviço responsável. A investigação diagnóstica poderia ser realizada de maneira mais breve e em um número maior de suspeitos. Desse modo o centro de referência seria capaz de proporcionar um tratamento precoce, com possível redução da morbidade e de

aumento da sobrevivência e da qualidade de vida dos portadores desta rara doença.

Os estudos em população referida para a realização do QPIT tem maior probabilidade de identificação de pacientes doentes se comparados aos estudos populacionais. Portanto, as propriedades dos testes diagnósticos devem ser analisadas comparativamente nestas diferentes situações para embasar a escolha da tecnologia a ser adotada após a o esquema de Triagem Neonatal adotado no Brasil (TIR/TIR).

Capítulo 2.

2.1. Hipótese

Existe evidência na literatura de que o teste do suor pela análise da condutividade tem sensibilidade e especificidade adequadas para o diagnóstico de Fibrose Cística.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo Geral

Reunir evidência científica para afirmar que o teste do suor pela análise da condutividade é acurado e preciso para o diagnóstico de Fibrose Cística.

2.2.2. Objetivos Específicos

- Identificar, selecionar e sintetizar melhor evidência científica existente na literatura médica acerca da acurácia do o Teste do suor pela medida da condutividade no diagnóstico da Fibrose Cística.
- Descrever os artigos excluídos e os motivos de sua exclusão.
- Descrever a sensibilidade e especificidade do teste do suor pela medida da condutividade.

Capítulo 3

ARTIGO

Revisão Sistemática e Metanálise sobre o Teste do suor pela medida da condutividade no diagnóstico de Fibrose Cística – uma alternativa em países em desenvolvimento?

3.1. Resumo

A dosagem do íon cloreto no suor é o teste de referência no diagnóstico da Fibrose Cística, apesar de sua complexidade operacional, dependência do operador e fontes potenciais de erro. Embora a Fibrose Cística possua um amplo espectro de manifestações associadas às mais de 2000 mutações relacionadas à proteína CFTR, nos fluxogramas de diagnóstico, os valores do cloreto frequentemente são analisados de forma dicotômica, em indivíduos saudáveis e em pacientes com doença clássica. A busca de pacientes em risco pelos programas de triagem neonatal tem gerado um aumento progressivo de lactentes encaminhados para esclarecimento diagnóstico de FC, tornando necessária a introdução de novos testes diagnósticos para a Fibrose Cística. Por sua vez a medida da condutividade no suor, embora rápida e eficaz, ainda é considerada teste de triagem por expressar a osmolaridade dos íons presentes no suor.

Objetivos: Identificar, selecionar e sintetizar a melhor evidência científica existente acerca da acurácia do teste do suor pela análise da condutividade no diagnóstico da Fibrose Cística.

Método: Revisão sistemática e metanálise, com base nas diretrizes da *Cochrane* e no PRISMA de estudos publicados até março de 2016, com comprovada qualidade metodológica segundo o AMSTAR, STARD e QUADAS-2.

Resultados: De 1377 estudos recuperados pela busca inicial apenas 18 preencheram os critérios de inclusão. A análise da qualidade excluiu 11 por não preencherem os pré-requisitos qualitativos necessários para prosseguir na avaliação das propriedades diagnósticas. Para os sete estudos, foram estimadas sensibilidade geral de 97.3%, (IC95% 90.2-99.3%, p valor < 0.001) e especificidade geral de 99% (IC95% 96.3-99.7%, p valor < 0.001). Em seguida, os 7 artigos foram agrupados segundo o ponto de corte diagnóstico adotado para a medida da condutividade. Os estudos com *cutoff* >90mmol/L sugerem propriedades de um teste para uso diagnóstico, com uma sensibilidade de 96.4 % (IC95% de 84-99.3 %, p valor < 0.001) e especificidade geral estimada de 99.4% (IC95% de 93.7-100%, p valor < 0.001). Dois artigos com ponto de corte >80 mmol/L foram considerados homogêneos, apresentando sensibilidade de 98.9% (IC 95% 92.5- 99.8%) e especificidade de 97.3 % (IC 95% 92.8-99 %).

Conclusão: Apesar da heterogeneidade das populações estudadas o teste do suor pela medida da condutividade tem propriedades que o caracterizam como um teste diagnóstico para a Fibrose Cística. Tal evidência merece destaque nos países que ainda não dispõe de uma retaguarda para a triagem neonatal, com ampla oferta de exames genéticos ou com um painel de mutações de cobertura populacional adequada.

*** Palavra-chave:**

Fibrose Cística
Diagnóstico
Teste do Suor
Condutividade
Diagnóstico - teste

3.2. Abstract

The dosage of the chloride ion in sweat is the reference test for the diagnosis of cystic fibrosis, despite its operational complexity, operator dependence and potential sources of error. Although the CF has a wide range of manifestations associated with more than 2000 mutations related to CFTR protein in diagnostic flowcharts often the chloride values are described and analyzed in a dichotomous way, in healthy subjects and in patients with classic disease. The search for patients at risk for neonatal screening programs has generated a progressive increase of infants referred for diagnosis of CF clarification. Therefore, it is necessary to introduce new diagnostic tests for cystic fibrosis. In turn, the measurement of conductivity in sweat, although rapid and effective, is still considered a screening test for expressing the osmolarity of the ions present in sweat.

Method: Systematic review and meta-analysis, based on the guidelines of the Cochrane and PRISMA studies published up to March 2016, with proven methodological quality according to AMSTAR, STARD and QUADAS-2.

Results: From 1377 studies retrieved by the initial search only 18 met the inclusion criteria. The quality analysis excluded 11 that did not meet the qualitative prerequisites necessary to continue the evaluation of diagnostic properties. For seven studies were estimated overall sensitivity of 97.3% (95% CI 90.2-0.99.3%, p value <0.001) and overall specificity of 99% (95% CI 96.3-99.7%, p value <0.001).

In an attempt to summarize the findings, 7 articles were grouped as the conductivity cutoff. Even heterogeneous, studies with cutoff > 90mmol / L suggested sensitivity and specificity of a test for diagnostic use, with an estimated sensitivity of 96.4% (95% CI 84-99.3%, p value <0.001) and specificity of 99.4 % (95% CI 93.7-100%, p value <0.001).

Two articles in > 80 mmol / L cutoff were homogeneous, with sensitivity of 98.9% (95% CI 92.5- 99.8%) and specificity of 97.3% (95% 92.8-99%).

Conclusion: Despite the heterogeneity of the populations studied the sweat test for conductivity measurement has properties that characterize it as a diagnostic test for Cystic Fibrosis. Such evidence should be highlighted in countries that still does not have a rear for newborn screening, with wide range of genetic tests or a panel of adequate population coverage of mutations.

Key words:

Cistic Fibrosis

Diagnostic

Sweat test

Conductivity

3.3. Introdução

Os algoritmos para a definição diagnóstica^{1,2} da Fibrose Cística (FC) variam de acordo com a epidemiologia, as características genéticas e étnicas da doença mas principalmente com o patamar de desenvolvimento tecnológico dos países e suas regiões.³⁻⁶ Onde o mapeamento do perfil de mutações da FC ainda se encontra distante de uma de um percentual aceitável de cobertura populacional e onde a oferta deste tipo de teste para a identificação dos alelos ainda é muito restrita, os programas de Triagem Neonatal se defrontam com a dificuldade de definição diagnóstica e, subsequentemente, com a necessidade de realização repetitiva de testes do suor. Tais testes pretendem atingir a definição diagnóstica precoce da Fibrose Cística (FC), todavia ao final do processo ainda persiste uma grande parcela de testes na faixa indeterminada.^{1,2}

O Teste do suor quantitativo pela iontoforese com pilocarpina (QPIT) é considerado o teste referência para o diagnóstico de FC e, quando realizado com a técnica correta possui boa acurácia.^{2,7-9} Porém, frequentemente está sujeito a falhas tais como quantidade insuficiente para análise, contaminação ou evaporação da amostra do suor.^{9,10} Repetidamente o QPIT é referido na literatura como um procedimento demorado, com diversas etapas, sujeito a múltiplas fontes de variação e com alta dependência do operador.^{8,11-16} Métodos alternativos de coleta e análise do suor têm sido pesquisados na tentativa de simplificar os processos e reduzir as principais fontes de erro do QPIT.^{11-15,17-21} Entre eles destaca-se o teste do suor com medida da condutividade.¹¹⁻¹⁶ Estudos evidenciam que este é um teste mais rápido, menos oneroso e apresentar menor taxa de suor insuficiente, e argumentam

que agiliza o diagnóstico de FC e adianta o seguimento do paciente por equipe treinada mais precocemente.¹³⁻¹⁵ Contudo, a medida da condutividade ainda é reconhecida ², apenas como teste de triagem, uma vez que ela estaria identificando o comportamento de outros íons além do Cl^- .^{9,10,22}

Na produção do suor e de outras secreções, inicialmente, um fluido isotônico é liberado no lúmen glandular. Após o processo de excreção, o fluido final se torna hipotônico.^{23,24} Na FC, devido à incapacidade total ou parcial dos ductos em reabsorver o NaCl , a concentração de sal no fluido final é de três a quatro vezes maior do que o normal.²⁵ Isto se deve a graus de impermeabilidade ao Cl^- das estruturas envolvidas na FC^{26,27} e a regulação indireta dos canais de Cl^- dependentes da CFTR (CFTR- Cl^-) pela concentração citoplasmática de K^+ . Diante da redução de K^+ intracelular, a entrada de Na^+ aumenta e, conseqüentemente a CFTR é desativada por uma fosfatase, impedindo a entrada do Cl^- . Por conseguinte, como o Na^+ não pode entrar sem um co-íon, o transporte de sal é interrompido.^{24,25,28} A maioria dos estudos não mostrou alterações significativas na excreção do HCO_3^- ou na medida do pH nas secreções.^{24,25,28} Dessa forma, entende-se que a FC é uma doença que envolve o transporte e metabolismo de vários íons, não somente do Cl^- .

Em paralelo, estudos vem demonstrando concordância entre os resultados de dosagens bioquímicas do suor coletado pelo QPIT e os valores da condutividade ou de osmolaridade do suor obtida pelo sistema de coleta Macroduct®.^{11,13-16,21}

O presente estudo pretendeu rever na literatura o desempenho do Teste do suor com medida da condutividade e verificar se este é acurado e preciso para o diagnóstico de FC.

3.4. Metodologia

3.4.1 Construção da pergunta do estudo

As etapas da revisão sistemática da literatura disponível até março de 2016 seguiram as recomendações do grupo *Cochrane*^{29,30} do PRISMA-P *statement*³¹.

A construção da pergunta da pesquisa teve por base o mnemônico PIRO (*Population – Index test – Reference standard – Outcome*) e a pergunta: “O Teste do suor com medida da condutividade tem desempenho semelhante ao QPIT no diagnóstico de FC?” orientou a busca e a identificação dos artigos²⁹⁻³²

3.4.2 Estratégias de busca

As buscas foram iniciadas no MEDLINE e, a seguir foram consultadas a *Cochrane Library* e a EMBASE, consideradas as fontes mais abrangentes na localização de estudos. Outras bases de busca como LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e SCOPUS, também foram pesquisadas. As teses e dissertações nacionais foram localizadas nos bancos o Portal de Teses e Dissertações em Saúde Pública da Biblioteca Virtual em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Bases vinculadas a instituições de ensino superior e pós-graduação, como o Banco de Teses da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), as Bibliotecas Digitais das Universidades de São Paulo (USP) e Campinas (UNICAMP) também foram consultadas.

Os estudos foram procurados no MEDLINE através do PUBMED e no EMBASE utilizando-se termos relacionados ao tema, que poderiam ser

encontrados no título ou no resumo do artigo, além de termos MeSH (*Medical Subject Heading*). Foram empregados três conjuntos de termos, conforme o mnemônico PIRO, desconsiderando o P (população). Os filtros de população de estudo não foram aplicados para ampliar o número de artigos que atendessem às três condições acima estabelecidas. A estratégia utilizada foi: 1ª. etapa: Identificação de estudos sobre Fibrose Cística: #1 "*cystic fibrosis*" ; #2 *mucoviscidosis*; #3 (#1 OR #2). 2ª. etapa: Identificação de estudos sobre teste do suor; #4 *pilocarpine*; #5 "*sweat test*"; #6 "*Chlorides/analysis*"[mesh]; #7 (#4 OR #5 OR #6). 3ª. etapa: Identificação de estudos sobre Teste do suor com medida da condutividade ; #9 "*Electric Conductivity*"[Mesh]; #10 Macroduct; #11 "*sweat conductivity*"; #12 (#9 OR #10 OR #11); 4ª. etapa: Identificação de estudos que atendam as três condições acima: # 12 OR #7 AND #3.

Para prevenir a perda de artigos no tema, uma busca mais ampla seguindo a estratégia "Fibrose cística AND teste do suor" foi escolhida para as bases LILACS, SciELO e SCOPUS, a partir da Biblioteca Virtual de Saúde, uma vez que não havia descritores (DeCs) mais específicos. Posteriormente, foi realizada a busca de novos artigos a partir das referências bibliográficas dos estudos incluídos.

3.4.3. Seleção dos artigos

Os estudos foram identificados e incluídos por uma busca e inclusão ampliada, sem filtros de periódicos, idiomas e tipos de estudo. Os três principais critérios para inclusão foram: evidências sobre o desfecho, ou seja, o diagnóstico em fibrose cística, evidências sobre a realização do teste referência (QPIT) e do teste índice (Teste do suor com medida da condutividade).

Foram excluídos pela leitura de títulos, resumos e quando necessário pela leitura integral os artigos que não contemplaram os métodos e/ou objetivos desta revisão sistemática: revisões, opiniões de especialistas, cartas e relatos de caso, além de artigos publicados antes de 1959, ano da descrição do QPIT³³.

3.4.4. Elaboração do formulário estruturado

Com base na bibliografia preconizada^{30,32,34,35} foi produzido um formulário estruturado (material complementar ao artigo) com quinze questões cuja finalidade foi avaliar objetivamente a qualidade dos estudos e coletar os dados descritivos e os resultados de cada artigo.

As questões (Figura 3.2.) elaboradas visaram avaliar possíveis fontes de viés: de espectro (questões 3 e 4), de seleção (questões 1,2 e 3), informação (questões 7 e 10), de classificação errônea (questões 5, 8, 9 e 15), de verificação parcial (questões 6 e 9) e de exclusão de dados (questões 12, 13 e 14).

Um estudo piloto foi realizado por quatro especialistas, dentre eles três na temática de diagnóstico e um em método, para definir, esclarecer e tornar consistentes os conceitos utilizados no formulário. Para tal o formulário foi aplicado sequencialmente em dez artigos sorteados dentre aqueles previamente selecionados para a leitura integral, sendo necessárias três versões para modificação de itens até que a versão final de consenso fosse alcançada.

3.4.5 Análise da qualidade dos artigos e de suas propriedades diagnósticas

A autora principal realizou o cegamento das informações de identificação de cada estudo: periódico, autores, instituição, título, resumo, abstract e referências. Três avaliadores familiarizados com tema do estudo aplicaram o formulário a cada um dos dezoito artigos selecionados e numerados.

3.4.6. Análise da qualidade dos artigos – Banco de dados e confecção de gráficos

Na análise de qualidade optou-se por trabalhar com a avaliação de consenso de dois ou três especialistas. Não houve situações de três opiniões diferentes. O programa EXCEL foi utilizado nas etapas exploratórias e nas análises apresentadas graficamente.³⁰

Concluída esta etapa, os artigos que não haviam preenchido os critérios de qualidade considerados obrigatórios pelo grupo - realização do QPIT e do Teste do suor com medida da condutividade, análise do Cl⁻ no suor e uso do sistema Macroduct®- foram descritos em separado.

3.4.7. Análise das propriedades diagnósticas

A seguir, os artigos foram avaliados quanto a sensibilidade e especificidade da medida da condutividade no suor, sendo excluídos desta etapa aqueles que não informaram estas propriedades diagnósticas. Os dados coletados foram inseridos no *Open Meta Analyst* (<http://www.cebm.brown.edu/openmeta/download.html>) para a análise das propriedades diagnósticas do Teste do suor com medida da condutividade, por artigo^{29,32,34}, e posteriormente, para análise estatística.

Em seguida, as amostras foram analisadas quanto ao seu grau de heterogeneidade, através do Teste Q de Cochrane para avaliar se os resultados dos diferentes artigos poderiam ser agrupados e resumidos em uma meta-análise. A heterogeneidade é confirmada quando o p calculado é $< 0,01$.

3.5. Resultados

A busca inicial forneceu um total de 1377 estudos. Após a seleção por títulos e resumos, procedeu-se à leitura na íntegra dos 42 restantes, dos quais 26 prosseguiram para esta etapa por possuírem apenas o seu título nas bases. Ao final da leitura, foram selecionados 17 artigos^{11-15,19,21,36-45} e uma tese para a coleta de dados¹⁶ (Figura 3.1).

3.5.1. Análise da qualidade dos artigos

A análise da qualidade dos artigos (Figura 3.2) verificou que em nenhum estudo a amostra foi aleatória e menos de 25% (4/18)^{12,14,37,45} dos estudos possuíam amostra representativa da população.

Em 77% dos estudos (14/18)^{11,13,15,16,19,21,36-42}, o QPIT foi realizado em toda a população estudada, enquanto o Teste do suor com medida da condutividade o foi em 90% deles^{11,13-16,19,21,36,38-45}. Todos os estudos descreveram adequadamente a técnica utilizada. Quase metade (8/18)^{11,12,15,19,37,40,42,45} dos artigos não conseguiu definição diagnóstica em todos os indivíduos. Resultados intermediários de ambos os testes foram descritos em 84% (15/18)^{11-16,19,21,36,38,40-44} dos estudos.

A maior parte dos estudos (13/18)^{13-16,19,36-43} descreveu perdas durante a realização dos testes, a maioria motivada por suor insuficiente, sendo que apenas um terço deles (5/18)^{11,13,16,36,39} analisaram essas perdas. O cegamento esteve presente na minoria dos estudos, tanto para o Teste do suor com medida da condutividade (6/18)^{11,14,21,37,41,45}, quanto para o QPIT (5/18)^{11,14,21,41,45}.

Um total de 11 artigos foram excluídos na etapa de análise de qualidade, estando estes de fora, portanto da análise das propriedades diagnósticas da

medida da condutividade no suor (Quadro 3.1). Optou-se por excluir dois artigos^{11,44} (10% - 2/18) nos quais as propriedades diagnósticas da condutividade não eram de fato o objeto do estudo. Um terceiro⁴² e um quarto¹⁹ (10% - 2/18) se concentraram na discussão dos testes com valores intermediários. Este último se absteve de analisar a sensibilidade e a especificidade do Teste do suor com medida da condutividade¹⁹. Em um quinto¹² artigo, o eletrólito dosado no suor, no teste referência, era apenas o Na⁺. Estes cinco estudos^{11,12,19,42,44} foram excluídos porque os resultados apresentados não permitiram a análise das propriedades diagnósticas da medida da condutividade no suor. Foram enviados e-mails para os autores solicitando a liberação dos dados brutos, porém ainda não obtivemos resposta. Foram excluídos também artigos onde o teste índice (10% - 2/18)^{12,37} e/ou o teste referência (23% - 4/18)^{12,37,43,44} não foram realizados em todos os indivíduos. Um oitavo artigo¹³ (5% - 1/18) fez ambos os testes, todavia utilizou o valor de Cl⁻ > 70mmol/L como ponto de corte para o diagnóstico de FC. Mais três outros artigos^{38,39,41} (17% - 3/18) não foram incluídos na análise devido exclusivamente a diferenças técnicas entre métodos, neles o Teste do suor com medida da condutividade foi realizado pelo método Nanoduct®.

3.5.2. Análise das propriedades diagnósticas do Teste do suor com medida da condutividade

Sete artigos^{14–16,21,36,40,45} preencheram os requisitos necessários para prosseguirem na análise das propriedades diagnóstica da medida da condutividade no suor (Figura 3.3). A quantidade de exames realizados por estudo variou entre centenas, com destaque para o de Lezana et al.¹⁴ que

avaliou 3834 indivíduos. Em quatro artigos^{14,15,36,40} não houve resultados falso positivos, destes, três^{15,36,40} também não apresentaram falso negativos.

A análise demonstrou que as amostras estudadas são heterogêneas entre si, uma vez que o Teste Q de Cochrane para sensibilidade e especificidade resultou em $p = 0,004$ e $p < 0,001$, respectivamente. Por este motivo, a análise das propriedades diagnósticas utilizou o modelo de Efeitos Aleatórios que estimou, para os sete estudos, a sensibilidade geral em 97.3%, com IC95% de 90.2-99.3% e p valor < 0.001 e a especificidade geral em 99%, com IC95% de 96.3-99.7% e p valor < 0.001 .

A sensibilidade e a especificidade da medida da condutividade no suor, em cada estudo, com seus respectivos intervalos de confiança estão no quadro 3.2. O artigo com *cutoff* de $>50\text{mmol/L}$ ⁴⁰ foi excluído da análise de sensibilidade e especificidade. Baseado na análise estatística da heterogeneidade entre os estudos, optou-se também por agrupar os artigos segundo suas faixas de *cutoff* ($>80\text{mmol/L}$ e $>90\text{mmol/L}$) para construção do forest-plot (Figura 3.3).

Posteriormente, calculou-se a sensibilidade e especificidade geral, segundo o ponto de corte. O conjunto de quatro artigos com *cutoff* $>90\text{mmol/L}$ ^{14-16,21} apresentou sensibilidade estimada de 96.4 % com IC95% de 84-99.3 %, com p valor < 0.001 . A especificidade estimada para este grupo foi de 99.4%, com IC95% de 93.7-100% e p valor < 0.001 . O teste Q de Cochrane para este grupo indicou heterogeneidade entre os estudos ($p < 0,01$).

Os dois artigos com *cutoff* $>80\text{mmol/L}$ ^{36,45} apresentaram sensibilidade estimada de 98.9%, com IC95% de 92.5-99.8 % e p valor < 0.001 . A especificidade estimada para este *cutoff* foi de 97.3 %, com IC 95% de 92.8-99 % e p valor < 0.001 . Os artigos são homogêneos tanto para sensibilidade

quanto para especificidade (Teste Q de Cochrane com $p = 0.47$ e $p = 0.26$, respectivamente).

3.6. Discussão

O QPIT é o teste de referência no diagnóstico da Fibrose Cística, contudo, foi descrito e analisado inicialmente apenas em indivíduos saudáveis e em pacientes com doença severa^{33,46}. Estudos populacionais realizados no Brasil a partir de indivíduos encaminhados pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal, evidenciam uma incidência calculada de FC de 1:10000 nascidos vivos^{37,47}. De acordo com evidências de estudos populacionais brasileiros, dos indivíduos que são submetidos à triagem neonatal para FC no SUS, 0,1% serão encaminhados para realização do QPIT após duas TIR alterada.^{37,45} Neste contexto, no Brasil, onde há mais de 2 830 000 nascidos vivos/ ano⁴⁸, com uma população miscigenada e com perfil demográfico de população jovem, estima-se que sejam realizados 28 300 QPIT/ ano^{37,47}, sem contar com a demanda de pacientes encaminhados devido a sintomas clínicos e/ou história familiar pela atenção básica ou pelo sistema de saúde complementar. Diante dessa quantidade de testes, do espectro variado da FC e tendo em vista que o QPIT é um teste de execução complexa, que apresenta inúmeras fontes potenciais de erro, torna-se necessário introduzir um método de efetividade semelhante ou superior ao QPIT no fluxograma diagnóstico da FC.

Na revisão sistemática, optou-se por uma seleção de estudos ampla, que não restringisse, portanto, o resultado quantitativo. Após verificar que 18 estudos estavam direcionados ao tema de interesse, a primeira dificuldade encontrada foi identificar um processo de amostragem que garantisse a representatividade da população estudada. Foram encontrados artigos que

estudaram populações diferentes entre si, tanto em relação à idade, quanto em relação à prevalência e à forma de seleção da amostra. Apesar de 95% (17/18) descreverem adequadamente os critérios de seleção da sua amostra, esta nunca foi aleatória. Foi considerada representativa em 45% (4/18)^{12,14,37,45}; naqueles três estudos onde os pesquisadores trabalharam com coortes de nascidos vivos^{12,37,45} e no estudo de Lezana et al.¹⁴ Desta forma, devido a dificuldade de recrutamento, a maioria dos estudos analisou amostras de conveniência, o que pode ter levado a prevalências artificiais e superestimadas.

Dos quatro estudos que realizaram o Teste do suor com medida da condutividade em pacientes encaminhados para o QPIT, incluindo pacientes que passaram pela triagem neonatal, apenas dois poderiam ser classificados como populacionais^{14,45}. Lezana et. al (2003)¹⁴ avaliaram um *n* significativo (3834), tendo selecionado estes indivíduos a partir somente da suspeita clínica de FC. O segundo estudo foi o de Domingos et. al (2015)⁴⁵, composto por pacientes encaminhados pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal. Apesar de possuir um *n* menor (534), esta amostra pode ser considerada representativa da população de nascidos vivos do estado do Paraná, uma vez que a triagem neonatal é universal e o autor apresentou o fluxo dos pacientes desde o primeiro teste, sendo possível estimar a incidência da FC. Idealmente, seria necessário um estudo com recrutamento prospectivo acerca do diagnóstico de FC, doença rara, o que implicaria em longo período de tempo para realização de um estudo prospectivo até que um *n* necessário e suficiente para análise dos testes fosse alcançado. Para que esta limitação fosse controlada, alguns estudos optaram por utilizar indivíduos com o diagnóstico de FC e indivíduos controle^{15,36,40}, todos oriundos de centros de referência, o que

pode gerar um viés de seleção. Incluindo somente pacientes sabidamente doentes, com a clínica de FC clássica, pode haver uma subestimação dos resultados e do número de pacientes com o teste do suor na faixa intermediária. Além disso, nestes locais, uma vez que o status diagnóstico já é conhecido, o cegamento dos técnicos é dificultado, o que pode ser confirmado quando em apenas 33% e 28% dos estudos houve cegamento dos técnicos respectivamente em relação aos resultados do Teste do suor com medida da condutividade e QPIT. Naqueles pacientes sabidamente doentes, mas com QPIT intermediário ou negativo, pode ter havido um maior empenho em demonstrar um teste qualitativamente e quantitativamente adequado e com resultado coerente com a clínica.

Dos artigos analisados qualitativamente, 84% descreveram resultados intermediários e 55% apresentaram tempo de seguimento suficiente para definição diagnóstica. Isto evidencia a complexidade diagnóstica da doença que pode estar ligada à restrição de opções de ferramentas diagnósticas e em muitos lugares, principalmente nos países em desenvolvimento, à indisponibilidade dos testes alternativos (sequenciamento genético e DPN).

Dos 18 estudos, 67% descrevem e 28% analisam suas perdas. A maioria destas foi devido a volume de suor insuficiente. Uma vez que estamos frente a pacientes provenientes da triagem neonatal, e portanto ainda muito novos, pode ter havido um subdiagnóstico. Os países que elaboram e publicam diretrizes para o manejo dos pacientes com FC^{1,2} incluem a pesquisa genética como alternativa para elucidação diagnóstica. Sugerem que na triagem neonatal seja realizada a pesquisa de FC a partir de um primeiro painel de mutações direcionado para a população envolvida. Recomendam ainda que no

fluxo de diagnóstico um painel mais extenso ou ainda o sequenciamento genético do gene CFTR seja incluído no esclarecimento diagnóstico. Nos EUA, a triagem neonatal para FC, considerada universal, foi responsável por 63.4% dos casos diagnosticados em 2014. Calcula-se que 97.4% desta tenha realizado a genotipagem e destes, 86.5% apresentam pelo menos uma mutação p.Phe508del. O CFPR-CFF (2014)⁴⁹ referiu ainda que após a introdução da pesquisa desta mutação o percentual de pacientes que realizam o teste do suor está reduzindo. Em 20 anos, o percentual de registro de pacientes por ano que realizam o QPIT para o diagnóstico de FC caiu em torno de 95% para 75%, sendo esta queda maior no grupo de pacientes homocigotos para a p.Phe508del.⁴⁹ Na União Européia, a cobertura da triagem neonatal para FC atinge cerca de 70% da população. Descreve-se que 98.2% dos pacientes realizam o estudo genético e destes, 90% tem a mutação p.Phe508del identificada⁵⁰.

Na revisão sistemática, foram encontrados quatro estudos realizados no Brasil e um no México, países onde a triagem neonatal a partir de um painel de mutações e o sequenciamento genético não estão universalmente disponíveis. No México, a implementação da triagem neonatal estava prevista para 2015. O diagnóstico de FC neste país vem sendo realizado a partir da suspeita clínica seguida do teste do suor⁵¹. Pressupõe-se que o perfil genético desta população seja heterogêneo, devido ao histórico de miscigenação, dificultando a escolha de um painel com boa abrangência⁵². Calcula-se que um painel composto de 4 mutações (p .F508del, p.G542X, p.N1303K, p.R553X e p.G551D), identificaria apenas 50% dos doentes, sendo a p.F508del responsável por 44.6%⁵³. No Brasil, país igualmente miscigenado, onde a triagem neonatal para FC já está

em andamento, estima-se que a pesquisa da mutação p.Phe508del identifique apenas 47% dos doentes, valor próximo ao encontrado no México⁴. Segundo um estudo realizado no Paraná, um painel composto por 25 mutações identificaria 88.4% dos alelos rastreados, sendo a p.Phe508del responsável por 45.5%⁵. Outro estudo realizado em Minas Gerais em 111 pacientes com o diagnóstico de FC a partir da triagem neonatal, relata que um painel composto por 7 mutações identificaria 74.1% dos alelos investigado⁶. Portanto, é difícil estabelecer um painel que apresente uma boa sensibilidade no diagnóstico de FC nas populações miscigenadas, não sendo o método genético a opção ideal a ser incorporada nos algoritmos diagnósticos dos centros de referência em FC. Desta forma, torna-se necessária a inclusão de outros testes de mesma efetividade nos algoritmos diagnósticos de FC.

Os artigos incluídos obrigatoriamente utilizaram o QPIT para definir quais indivíduos teriam o diagnóstico de FC. Todavia, durante a análise ficou evidente que as populações de estudo foram definidas de forma diversa. O processo de seleção da população de referência e dos controles a partir de uma mesma base implicou em probabilidades muito distintas de doença, ou seja, prevalências que variaram muito. Em Domingos et al. (2015)⁴⁵, cuja população com suspeita diagnóstica foi proveniente da TIR alterada, a prevalência encontrada foi de 16,8%. Considerando que esta população provém da coorte de nascidos vivos, a incidência estimada na população em geral seria de 1: 9 520. Enquanto que Lezana et al. (2003)¹⁴ demonstra uma prevalência de 7% se partirmos de uma suspeita clínica e Mattar et al. (2014)²¹ calcula 3.2% de prevalência em uma população com suspeita não definida. Essa variabilidade de prevalências não permite uma análise conjunta de

valores preditivos, optou-se então por avaliar a sensibilidade e a especificidade do Teste do suor com medida da condutividade.

O artigo de Rose et al. (2009)⁴⁰ introduz a medida da condutividade no suor como teste diagnóstico, porém, utiliza o ponto de corte >50 mmol/L, valor definido apenas como triagem diagnóstica⁹ e, desta forma, discordante de todos os outros estudos. Os demais estudos se dividem entre os pontos de corte >80 e >90mmol/L. Por definição, testes de triagem são mais sensíveis^{29,32}, não específicos. Avaliando os resultados, os valores da sensibilidade do Teste do suor com medida da condutividade nos artigos selecionados variaram de 97.0 – 99.5% e os da especificidade de 92.4 – 100%. O teste de heterogeneidade dos estudos evidenciou que eles são heterogêneos entre si. Utilizando o método analítico para estudos heterogêneos, foram encontradas sensibilidade de 97.3%, com IC 95% de 90.2% - 99.3%, e especificidade de 99% com IC 95% de 96.3% - 99.7%. Sendo assim, independentemente da heterogeneidade dos estudos entre si, este teste tende a ser mais específico, apresentando portanto as propriedades adequadas para ser considerado como teste diagnóstico.

O estudo que realizou a condutividade em mais indivíduos foi o de Lezana et al.(2003)¹⁴. Este artigo incluiu pacientes referidos do sistema de saúde público e privado, com suspeita clínica de FC. O valor de corte escolhido para o diagnóstico foi ≥ 90 mmol/L, com sensibilidade de 99,5%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 99,97%. Atualmente este estudo é utilizado como referência na construção do algoritmo diagnóstico no México⁵¹, onde o teste do suor com medida da condutividade é considerado como teste diagnóstico. Outro estudo incluído⁴⁵, apresentou para um valor de corte

>80mmol/L, uma sensibilidade de 100% e especificidade de 96,7%, VPP de 86.5% e VPN de 100%, em uma população encaminhada a partir da triagem neonatal. Estes dois estudos^{14,45}, realizados em amostras representativas da população alvo, mais uma vez apresentam o Teste do suor com medida da condutividade como teste com propriedades de um teste diagnóstico da doença, não só de triagem.

Ao separar os estudos segundo o *cutoff* utilizado, verificamos que houve homogeneidade apenas entre os estudos com ponto de corte >80mmol/L para o teste do suor com medida da condutividade^{36,45}, sendo possível calcular e confiar em uma medida resumo para estes dois artigos. Para o ponto de corte em questão, encontrou-se uma sensibilidade de 98.9% com IC 95% de 92.5-99.8%, especificidade de 97.3% com IC 95% de 92.8 - 99.0%, com 14 falso positivos, e nenhum falso negativo. Mesmo heterogêneos, os estudos com *cutoff* > 90mmol/L também sugerem propriedades de um teste para uso diagnóstico, com uma sensibilidade estimada de 96.4 % (IC95% de 84-99.3 %, p valor < 0.001) e especificidade estimada de 99.4% (IC95% de 93.7-100%, p valor < 0.001).

O cenário de complexidade do diagnóstico da FC ocorre em virtude do amplo espectro da doença, o que se confirma pelo alto percentual de estudos que descreveram valores de Cl⁻ na faixa intermediária que reforçam a afirmativa de que as ferramentas disponíveis para o diagnóstico definitivo da FC ainda são restritas. É reconhecido que a maioria dos indivíduos com FC ainda é diagnosticada a partir da suspeita clínica. Cerca de 5-10% dos casos permanecem indefinidos, com testes do suor na faixa intermediária. Nestes

pacientes, o diagnóstico pode ser esclarecido com o recurso de outros testes, tais como a análise genética do gene CFTR.^{1,2}

A fim de evitar a análise de resultados enviesados, optou-se pela exclusão dos artigos que não contemplaram as questões do formulário acerca da qualidade dos testes. Um dos artigos¹³ de maior ($n=287$) amostra não pode ser incluído na análise, por ter adotado o ponto de corte $>70\text{mmol/L}$ para o QPIT, valor este divergente daqueles preconizados pelas diretrizes^{2,8,9}. A perda de estudos com n significativo pode ter restringido a análise final das propriedades diagnósticas, por contribuir com a dificuldade em gerar resultados homogêneos e valores finais mais precisos.

Conclui-se que o Teste do suor com medida da condutividade é um teste com sensibilidade e especificidade superiores a 95%. Dado que se trata de um teste de boa acurácia, pode ser considerado, portanto, como uma ferramenta extremamente importante em nosso meio, onde uma ferramenta adicional poderia auxiliar o QPIT na elucidação diagnóstica.

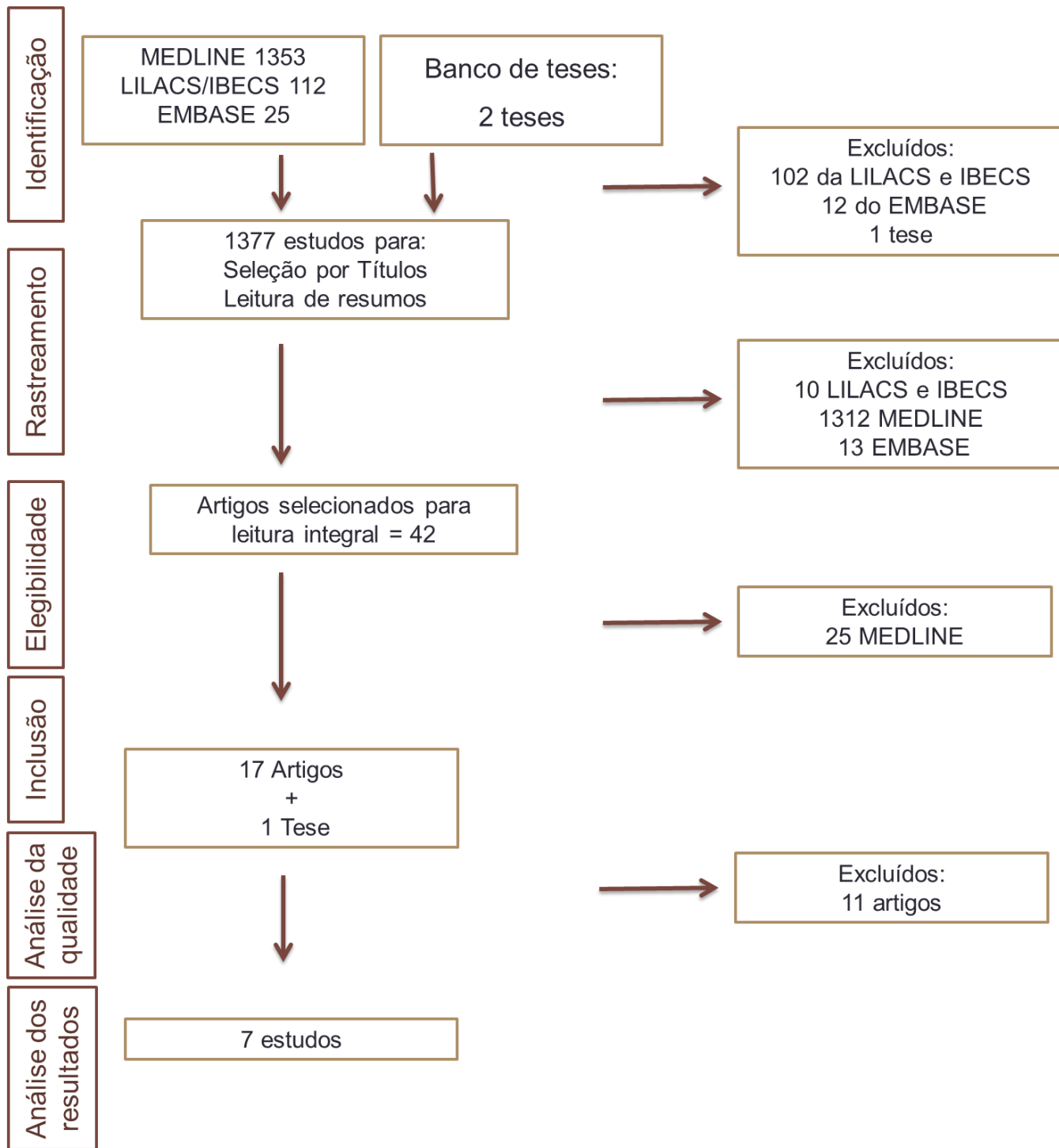


Figura 3.1. Algoritmo de resultados da seleção e análise dos estudos

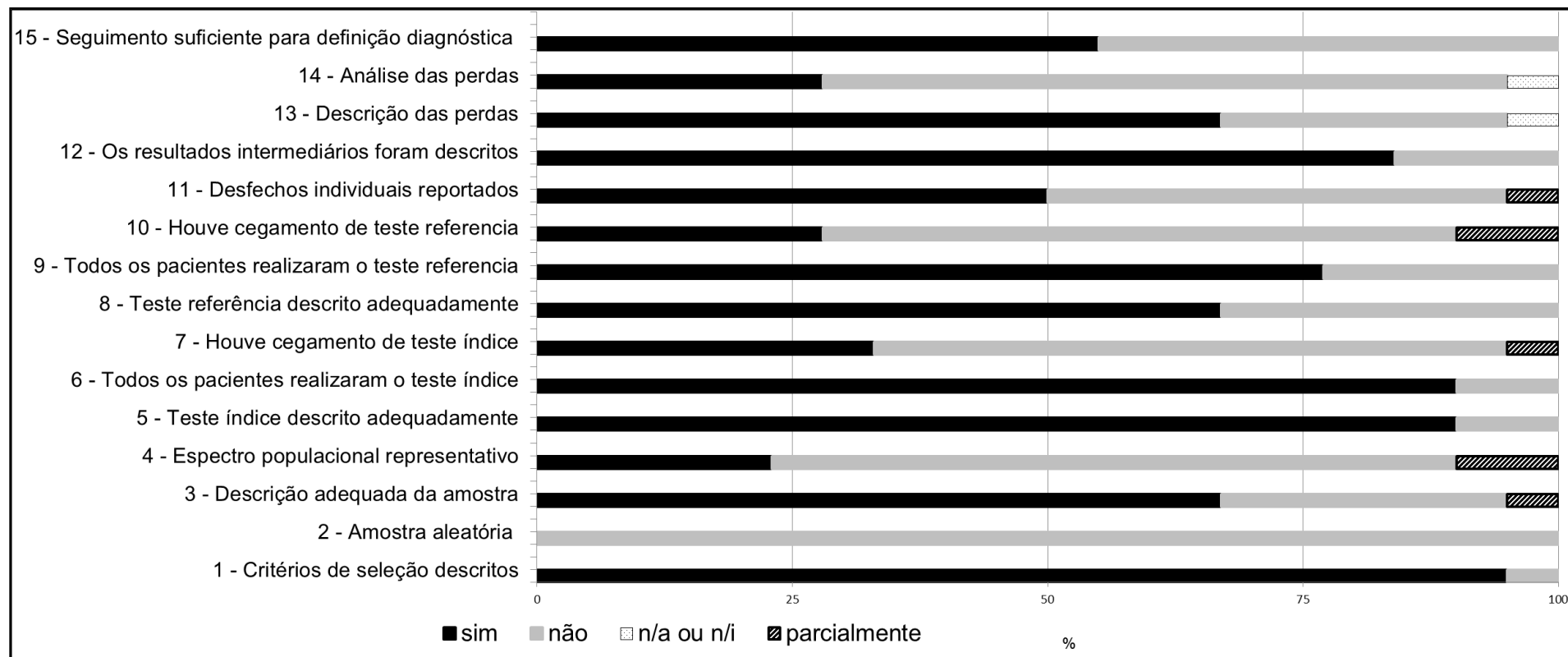


Figura 3.2. Representação gráfica da análise de qualidade, em percentual de artigos (n=18), segundo os itens contemplados no julgamento dos avaliadores²⁹⁻³².

Quadro 3.1. Características descritivas e resultados dos artigos excluídos da análise das propriedades diagnósticas do teste do suor pela condutividade.

Autores Ano	n	Teste referência	FC	Teste Índice	VP	FN	Sens %	IC 95%	FP	VN	Esp %	IC 95%	Exclusão por:
Hammond et al., 1994	1090	QPIT	93	Macroduct® Condutividade	-	-	-	-	-	-	-	-	Analisa a concordância entre testes
Riedi et al., 2000	206	Dosagem do Na ⁺ no suor	31	Macroduct® Condutividade	-	-	-	-	-	-	-	-	Mede o Na ⁺ ao invés do Cl ⁻
Heeley et al., 2000	211	QPIT + Genética + clínica	57	Dosagem de Na ⁺ , osmolaridade e -Macroduct® Condutividade	-	-	-	-	-	-	-	-	Avalia poder discriminativo. Inclui indivíduos com valor de Cl ⁻ intermediário
Mastella et al., 2000	287	QPIT	103	Macroduct® Condutividade	93	10	89.9	82.5 - 94.4	0	184	99.7	95.8 - 100	Analisa o ponto de corte >70mmol/L
Santos et al., 2005	4028	-	48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Não avalia a sens e a esp do Condutividade
Losty et al., 2006	100	QPIT + genética + clínica + Elastase	42	Macroduct® Condutividade e Nanoduct®	-	-	-	-	-	-	-	-	Analisa indivíduos com valor de Cl ⁻ intermediário
Desax et al., 2008	946	QPIT + genética	46	Nanoduct® Condutividade	-	-	-	-	-	-	-	-	Avalia o método Nanoduct® e taxa de suor insuficiente.
Sands et al., 2010	525	QPIT + genética	46	Nanoduct® Condutividade	44	0	98.9	84.6 - 99.9	11	470	97.5	95.8 - 98.7	Avalia o método Nanoduct®
Cinel et al., 2012	134	QPIT + Genética + clínica + DPN	59	Macroduct® Condutividade	-	-	92.9	-	-	-	100	-	Analisa indivíduos com valor de Cl ⁻ intermediário e FC com QPIT negativo.
Nguyen- Khoa et al., 2012	1007	-	146	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Avalia a qualidade analítica de diferentes técnicas.
Sezer et al., 2013	2664	-	17	Nanoduct® Condutividade	-	-	-	-	-	-	-	-	Analisa resultados dos testes em vigência de distúrbio metabólico.

N: população; FC: Fibrose Cística; VP: verdadeiro positivo; FN: falso negativo; Sens: sensibilidade; IC: intervalo de confiança. FP: falso positivo; VN: verdadeiro negativo; Esp: especificidade; QPIT: *quantitative pilocarpine iontophoresis test*; Na⁺: sódio; Cl⁻: cloreto; DPN: medida da diferença de potencial nasal.

Quadro 3.2.- Características descritivas e resultados dos artigos incluídos na análise das propriedades diagnósticas do teste do suor pela condutividade.

Autores	N	FC	Prev %	Indivíduos					Ponto de corte Condu	VP	FN	Sens %	IC 95%	FP	VN	Esp %	IC 95%
				FC	Controle	Suspeita Clínica	Suspeita pela TIR+	Suspeita não especificada									
Lezana et al. 2003 ¹⁴	3834	294	7.6			X			90	293	1	99.5	97.5 - 99.9	0	3540	100	99.8 – 100
Barben et al. 2005 ³⁶	94	21	22.3	X	X				80	21	0	97.7	72.3 - 99.9	0	73	99.3	90.1 – 100
Rose et al. 2009 ⁴⁰	102	52	50.9	X	X				50	52	0	99.1	86.6 - 99.9	0	50	99	86.2 – 99.9
Mattar et al. 2010 ¹⁵	102	52	50.9	X	X				90	52	0	99.1	86.6 - 99.9	0	50	99	86.2 – 99.9
Aranha et al. 2011 ¹⁶	129	37	28.6	X		X			90	33	4	89.2	74.5 - 95.9	7	85	92.4	84.9 – 96.3
Mattar et al. 2014 ²¹	738	24	3.2					X	90	21	3	87.5	67.6 - 95.9	3	711	99.6	98.7 – 99.9
Domingos et al. 2015 ³	534	90	16.8					X	80	90	0	99.5	91.8 - 100	14	430	96.7	94.6 – 99.8

N: população; FC: Fibrose Cística; Prev: Prevalência; TIR: Triagem pela Tripsina imunorreativa; Condu: teste do suor pela condutividade; VP: verdadeiro positivo; FN: falso negativo; Sens: sensibilidade; IC: intervalo de confiança; FP: falso positivo; VN: verdadeiro negativo; Esp: especificidade; .

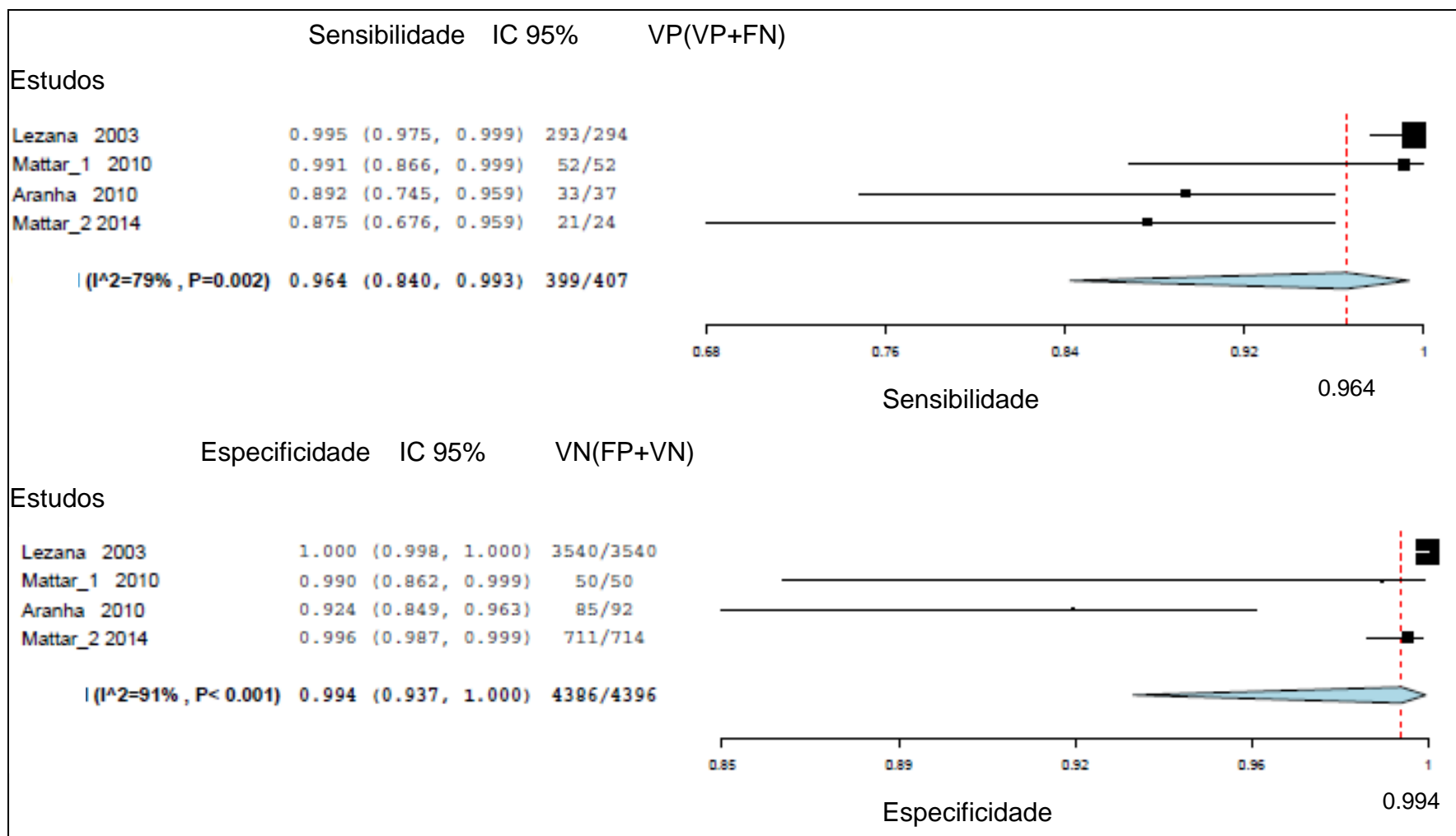


Figura 3. 3. - Forest-Plot dos valores de sensibilidade e especificidade do Teste do suor pela análise da condutividade nos artigos de Lezana et al. (2003), Mattar et al. (2010), Aranha (2011) e Mattar et al. (2014) que utilizaram o ponto de corte > 90mmol/L de Cl⁻ para a definição de exame positivo para Fibrose Cística.

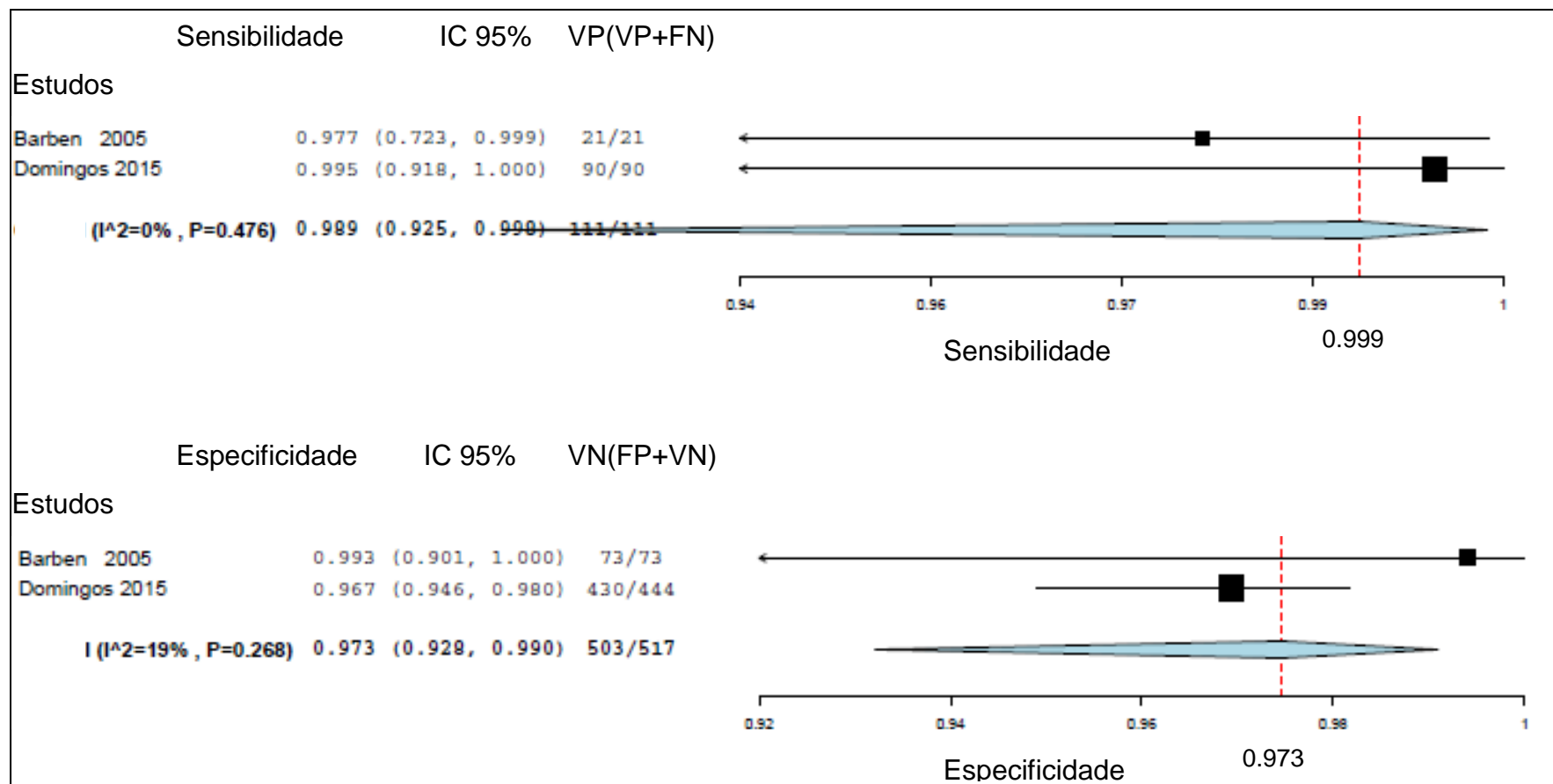


Figura 3.4 - Forest-Plot dos valores de sensibilidade e especificidade do Teste do suor pela análise da condutividade nos artigos de Barben et al.(2005) e Domingos et al.(2015) que utilizaram o ponto de corte > 80mmol/L de Cl⁻ para a definição de exame positivo para Fibrose Cística

3.7 Bibliografia

1. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. julho de 2006;61(7):627–35.
2. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* [Internet]. agosto de 2008 [citado 3 de maio de 2016];153(2):S4–14. Recuperado de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347608003983>
3. Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. junho de 2002;19(6):575–606.
4. Cabello GMK, Cabello PH, Otsuki K, Gombarovits ME, Llerena JC, Fernandes O. Molecular analysis of 23 exons of the CFTR gene in Brazilian patients leads to the finding of rare cystic fibrosis mutations. *Hum Biol*. fevereiro de 2005;77(1):125–35.
5. Faucz FR, Gimenez J, Ramos MD, Pereira-Ferrari L, Estivill X, Raskin S, et al. Cystic fibrosis in a southern Brazilian population: characteristics of 90% of the alleles. *Clin Genet*. setembro de 2007;72(3):218–23.
6. Perone C, Medeiros GS, del Castillo DM, de Aguiar MJB, Januário JN. Frequency of 8 CFTR gene mutations in cystic fibrosis patients in Minas Gerais, Brazil, diagnosed by neonatal screening. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica Al*. fevereiro de 2010;43(2):134–8.
7. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. abril de 1998;132(4):589–95.
8. Chiriano A, Massie J, Scott S, Robins H, Angeles E, Doery JCG, et al. (AACB Sweat Testing Working Party). Sweat Electrolytes Program Circular. RCPA Quality Assurance Programs Pty Limited: RCPA Quality Assurance Programs. In 2012.
9. Association for Clinical Biochemistry & Laboratory Medicine. Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Investigation of Cystic Fibrosis in the UK - An Evidence Based Guideline [Internet]. 2014 [citado 5 de março de 2016]. Recuperado de: <http://www.acb.org.uk/docs/default-source/committees/scientific/guidelines/acb/sweat-guideline-v2-1.pdf>
10. Collie JTB, Massie RJ, Jones OAH, LeGrys VA, Greaves RF. Sixty-five years since the New York heat wave: Advances in sweat testing for cystic fibrosis: Advances in Cystic Fibrosis Sweat Chloride Testing. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. fevereiro de 2014 [citado 3 de maio de 2016];49(2):106–17. Recuperado de: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.22945>
11. Hammond KB, Turcios NL, Gibson LE. Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr*. fevereiro de 1994;124(2):255–60.
12. Riedi CA, Zavadniak AF, Silva DC, Franco A, Filho NA. [Comparison of conductivity with sodium determination in the same sweat sample]. *J Pediatr (Rio J)*. dezembro de 2000;76(6):443–6.

13. Mastella G, Di Cesare G, Borruso A, Menin L, Zanolla L. Reliability of sweat-testing by the Macroduct collection method combined with conductivity analysis in comparison with the classic Gibson and Cooke technique. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. agosto de 2000;89(8):933–7.
14. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, Aldana RS, Furuya MEY. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cyst Fibros [Internet]*. março de 2003
15. Mattar ACV, Gomes EN, Adde FV, Rodrigues JC. Comparison between classic Gibson and Cooke technique and sweat conductivity test in patients with and without cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J) [Internet]*. 10 de fevereiro de 2010;0(0).
16. Aranha CA, Almeida AC, Higa LS, Santos RP, Meirelles AFV, Sad IR, et al. 29 Reliability and validity study of the sweat conductivity test in a reference center in Rio de Janeiro. *J Cyst Fibros [Internet]*. junho de 2011 [citado 3 de maio de 2016];10:S8. Recuperado de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199311600507>
17. Carter EP, Barrett AD, Heeley AF, Kuzemko JA. Improved sweat test method for the diagnosis of cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. outubro de 1984;59(10):919–22.
18. Denning CR, Huang NN, Cuasay LR, Shwachman H, Tocci P, Warwick WJ, et al. Cooperative study comparing three methods of performing sweat tests to diagnose cystic fibrosis. *Pediatrics*. novembro de 1980;66(5):752–7.
19. Heeley ME, Woolf DA, Heeley AF. Indirect measurements of sweat electrolyte concentration in the laboratory diagnosis of cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. maio de 2000;82(5):420–4.
20. Kabra SK, Kabra M, Gera S, Lodha R, Sreedevi KN, Chacko S, et al. An indigenously developed method for sweat collection and estimation of chloride for diagnosis of cystic fibrosis. *Indian Pediatr*. novembro de 2002;39(11):1039–43.
21. Mattar ACV, Leone C, Rodrigues JC, Adde FV. Sweat conductivity: An accurate diagnostic test for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros [Internet]*. setembro de 2014 [citado 3 de maio de 2016];13(5):528–33.
22. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Cystic Fibrosis Foundation. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr*. julho de 2007;151(1):85–9.
23. Cage GW, Dobson RL. Sodium secretion and absorption in normal subjects and patients with cystic fibrosis. In: *Research on Pathogenesis of Cystic Fibrosis*. Bethesda: MD: National Institutes of Health; 1964. p. p. 67–79. (edited by di Sant’Agnese PA.).
24. Bijman J, Quinton PM. Lactate and bicarbonate uptake in the sweat duct of cystic fibrosis and normal subjects. *Pediatr Res*. janeiro de 1987;21(1):79–82.
25. Quinton PM. Cystic fibrosis: lessons from the sweat gland. *Physiol Bethesda Md*. junho de 2007;22:212–25.
26. Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, Fischer N, Gatzky JT, Boucher RC. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science*. 9 de setembro de 1983;221(4615):1067–70.
27. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 3 de fevereiro de 1983;301(5899):421–2.
28. Quinton PM. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. julho de 1990;4(10):2709–17.

29. Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: [Internet]. [citado 5 de fevereiro de 2016]. Recuperado de: <http://dta.cochrane.org/handbook-dta-reviews>
30. Leeflang MMG, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PMM, Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann Intern Med*. 16 de dezembro de 2008;149(12):889–97.
31. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* [Internet]. 2015 32.
33. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. março de 1959;23(3):545–9.
34. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 18 de outubro de 2011;155(8):529–36.
35. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 7 de janeiro de 2003;138(1):W1–12.
36. Barben J, Ammann RA, Metlagel A, Schoeni MH. Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* [Internet]. fevereiro de 2005;146(2):183–8.
37. Santos GPC, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. [Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: evaluation 30 months after implementation]. *J Pediatr (Rio J)*. junho de 2005;81(3):240–4.
38. Losty HC, Wheatley H, Doull I. The evaluation of a novel conductometric device for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem*. setembro de 2006;43(Pt 5):375–81.
39. Desax M-C, Ammann RA, Hammer J, Schoeni MH, Barben J, On behalf of the Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Nanoduct® sweat testing for rapid diagnosis in newborns, infants and children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* [Internet]. março de 2008;167(3):299–304.
40. Rose JB, Ellis L, John B, Martin S, Gonska T, Solomon M, et al. Does the Macroduct® collection system reliably define sweat chloride concentration in subjects with intermediate results? *Clin Biochem* [Internet]. agosto de 2009;42(12):1260–4.
41. Sands D, Ołtarzewski M, Nowakowska A, Zybert K. Bilateral sweat tests with two different methods as a part of cystic fibrosis newborn screening (CF NBS) protocol and additional quality control. *Folia Histochem Cytobiol* [Internet]. 13 de novembro de 2010;48(3).
42. Cinel G, Dođru D, Yalçın E, Özçelik U, Gürçan N, Kiper N. Sweat conductivity test: can it replace chloride titration for cystic fibrosis diagnosis? *Turk J Pediatr*. dezembro de 2012;54(6):576–82.
43. Nguyen-Khoa T, Borgard J-P, Marchand M, Sitruk-Khalfon D, Feuillet M-N, Feldmann D, et al. [Analytical quality of assays and comparison of procedures for the sweat test]. *Ann Biol Clin (Paris)*. fevereiro de 2012;70(1):5–12.

44. Sezer. Nanoduct Sweat Conductivity Measurements in 2664 Patients: Relationship to Age, Arterial Blood Gas, Serum Electrolyte Profiles and Clinical Diagnosis. *J Clin Med Res* [Internet]. 2013
45. Domingos MT, Magdalena NIR, Cat MNL, Watanabe AM, Rosário Filho NA. Sweat conductivity and coulometric quantitative test in neonatal cystic fibrosis screening. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. novembro de 2015 [citado 3 de maio de 2016];91(6):590–5.
46. Schales O, Schales SS. A SIMPLE AND ACCURATE METHOD FOR THE DETERMINATION OF CHLORIDE IN BIOLOGICAL FLUIDS. *J Biol Chem* [Internet]. 1 de setembro de 1941;140(3):879–84. Recuperado de: <http://www.jbc.org/content/140/3/879.short>
47. NUPAD - Núcleo de Ações e Pesquisas em Apoio Diagnóstico-Faculdade de Medicina, UFMG. - Faculdade de Medicina, UFMG. Programa de Tiagem Neonatal de Minas Gerais [Internet]. Acesso em : http://www.nupad.medicina.ufmg.br/?page_id=2657
48. DATASUS - Ministério da Saúde. Informações de saúde(TABNET) [Internet]. Ministério da Saúde; [citado 4 de janeiro de 2016]. Acesso em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=1139862>
49. CFPR-CFF: Cystic Fibrosis Patient Registry 2014 [Internet]. Acesso em: <https://www.cff.org/2014-Annual-Data-Report/>
50. European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. ECFSPR; 2013 Acesso em: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/images/ECFSPR_Report2013_02.2016.pdf
51. Lezana Fernández JL, Aldana Vergara RS, Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, Academia Mexicana de Pediatría. Fibrosis quística: guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. México: Intersistemas : Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax : Asociación Mexicana de Fibrosis Quística : Academia Mexicana de Pediatría; 2008.
52. Yokoyama E, Lezana JL, Viguera-Villaseñor RM, Rojas-Castañeda J, Saldaña-Álvarez Y, Orozco L, et al. [Genotype-phenotype correlation in a sample of Mexican patients with cystic fibrosis]. *Rev Investig Clínica Organo Hosp Enfermedades Nutr.* dezembro de 2013;65(6):491–9.
53. Chávez-Saldaña M, Yokoyama E, Lezana JL, Carnevale A, Macías M, Viguera RM, et al. CFTR allelic heterogeneity in Mexican patients with cystic fibrosis: implications for molecular screening. *Rev Investig Clínica Organo Hosp Enfermedades Nutr.* dezembro de 2010;62(6):546–52.
54. Legrys VA, McColley SA, Li Z, Farrell PM. The need for quality improvement in sweat testing infants after newborn screening for cystic fibrosis. *J Pediatr.* dezembro de 2010;157(6):1035–7.

Capítulo 4.

4.1 Considerações finais

Um possível desdobramento para este estudo seria o retorno de cada um dos autores contactados, inclusive com os dos artigos excluídos na análise da qualidade, propondo-lhes a recuperação dos dados brutos, ou seja. os valores originais de condutividade e de CI de todos os indivíduos que compuseram as amostras dos artigos selecionados. A partir destes dados se construiria outra metanálise, para obtenção de maior precisão na escolha de um novo ponto de corte que fosse o mais sensível e o mais específico, a partir de uma curva ROC para o diagnóstico de FC.

Adicionalmente, estando em posse das características clínicas de cada indivíduo seria possível também avaliar os pontos de corte em função da apresentação da doença: suficiência ou insuficiência pancreática e desordens relacionadas à CFTR.

4.2 Bibliografia

1. WHO. World Health Organization Website. Available from: <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html#CF>
2. Santos GPC, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. [Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: evaluation 30 months after implementation]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005 Jun;81(3):240–4.
3. NUPAD - Núcleo de Ações e Pesquisas em Apoio Diagnóstico- Faculdade de Medicina, UFMG. - Faculdade de Medicina, UFMG. Programa de Tiagem Neonatal de Minas Gerais [Internet]. [cited 2015 Aug 12]. Available from: http://www.nupad.medicina.ufmg.br/?page_id=2657
4. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1073–80.
5. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev*. 1999 Jan;79(1 Suppl):S3–22.
6. Darling RC, Disant'agnese PA, Perera GA, Andersen DH. Electrolyte abnormalities of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas. *Am J Med Sci*. 1953 Jan;225(1):67–70.
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. Shwachman H, Leubner H, Catzel P. Mucoviscidosis. *Adv Pediatr*. 1955;7:249–323.
9. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* [Internet]. 2008 Aug [cited 2016 May 3];153(2):S4–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347608003983>
10. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Mar 1;173(5):475–82.
11. Quinton PM. Cystic fibrosis: lessons from the sweat gland. *Physiol Bethesda Md*. 2007 Jun;22:212–25.
12. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl*. 2003 Feb 22;361(9358):681–9.
13. Van Heyningen R, Weiner JS. A comparison of arm-bag sweat and body sweat. *J Physiol*. 1952 Apr;116(4):395–403.
14. Gorvoy JD, Acs H, Stein ML. The hazard of induction of sweating in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*. 1960 Jun;25:977–82.

15. Misch KA, Holden HM. Sweat test for the diagnosis of fibrocystic disease of the pancreas; report of a fatality. *Arch Dis Child*. 1958 Apr;33(168):179–80.
16. 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.
17. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006 Jul;61(7):627–35.
18. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998 Apr;132(4):589–95.
19. Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW, Hoffman G, Parad RB, et al. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):e495–518.
20. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control*. 2004 Oct 15;53(RR-13):1–36.
21. Wilcken B, Wiley V, Sherry G, Bayliss U. Neonatal screening for cystic fibrosis: a comparison of two strategies for case detection in 1.2 million babies. *J Pediatr*. 1995 Dec;127(6):965–70.
22. Waters DL, Dorney SF, Gaskin KJ, Gruca MA, O'Halloran M, Wilcken B. Pancreatic function in infants identified as having cystic fibrosis in a neonatal screening program. *N Engl J Med*. 1990 Feb 1;322(5):303–8.
23. CFMDB Statistics. Cystic Fibrosis Mutation Database [Internet]. [cited 2016 Feb 5]. Available from: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>
24. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2008 May;7(3):179–96.
25. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016 Apr [cited 2016 May 3]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260016000230>
26. Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002 Jun;19(6):575–606.

27. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med*. 2010 Nov 18;363(21):1991–2003.
28. Durmowicz AG, Witzmann KA, Rosebraugh CJ, Chowdhury BA. Change in sweat chloride as a clinical end point in cystic fibrosis clinical trials: the ivacaftor experience. *Chest*. 2013 Jan;143(1):14–8.
29. Leonard A, Leal T, Lebecque P. [Mucoviscidosis: CFTR mutation-specific therapy: a ray of sunshine in a cloudy sky]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2013 Jan;20(1):63–73.
30. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1663–72.
31. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S86–102.
32. Middleton PG, House HH. Measurement of airway ion transport assists the diagnosis of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2016 May 3];45(8):789–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.21253>
33. De Boeck K, Derichs N, Fajac I, de Jonge HR, Bronsveld I, Sermet I, et al. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2011 Jun [cited 2016 May 3];10:S53–66. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156919931160009X>
34. Rowe SM, Clancy JP, Wilschanski M. Nasal Potential Difference Measurements to Assess CFTR Ion Channel Activity. In: Amaral MD, Kunzelmann K, editors. *Cystic Fibrosis* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2011 [cited 2016 May 3]. p. 69–86. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-117-8_6
35. Rowe SM, Liu B, Hill A, Hathorne H, Cohen M, Beamer JR, et al. Optimizing Nasal Potential Difference Analysis for CFTR Modulator Development: Assessment of Ivacaftor in CF Subjects with the G551D-CFTR Mutation. Boyaka PN, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Jul 26 [cited 2016 May 3];8(7):e66955. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0066955>
36. Lubamba B, Dhooche B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem* [Internet]. 2012 Oct [cited 2016 May 3];45(15):1132–44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000991201200269X>
37. Leal T, Lebacq J, Lebecque P, Cumps J, Wallemacq P. Modified Method to Measure Nasal Potential Difference. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2003 Jan 27 [cited 2016 May 3];41(1). Available from:

<http://www.degruyter.com/view/j/cclm.2003.41.issue-1/cclm.2003.011/cclm.2003.011.xml>

38. Schales O, Schales SS. A SIMPLE AND ACCURATE METHOD FOR THE DETERMINATION OF CHLORIDE IN BIOLOGICAL FLUIDS. *J Biol Chem* [Internet]. 1941 Sep 1;140(3):879–84. Available from: <http://www.jbc.org/content/140/3/879.short>
39. Chiriano A, Massie J, Scott S, Robins H, Angeles E, Doery JCG, et al. (AACB Sweat Testing Working Party). Sweat Electrolytes Program Circular. RCPA Quality Assurance Programs Pty Limited: RCPA Quality Assurance Programs. In 2012.
40. Association for Clinical Biochemistry & Laboratory Medicine. Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Investigation of Cystic Fibrosis in the UK - An Evidence Based Guideline [Internet]. 2014 [cited 2016 Mar 5]. Available from: <http://www.acb.org.uk/docs/default-source/committees/scientific/guidelines/acb/sweat-guideline-v2-1.pdf>
41. Lezana Fernández JL, Aldana Vergara RS, Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, Academia Mexicana de Pediatría. Fibrosis quística: guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. México: Intersistemas : Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax : Asociación Mexicana de Fibrosis Quística : Academia Mexicana de Pediatría; 2008.
42. Mattar ACV, Leone C, Rodrigues JC, Adde FV. Sweat conductivity: An accurate diagnostic test for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros* [Internet]. 2014 Sep [cited 2016 May 3];13(5):528–33. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199314000046>
43. Mastella G, Di Cesare G, Borruso A, Menin L, Zanolla L. Reliability of sweat-testing by the Macroduct collection method combined with conductivity analysis in comparison with the classic Gibson and Cooke technique. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2000 Aug;89(8):933–7.
44. Hammond KB, Turcios NL, Gibson LE. Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1994 Feb;124(2):255–60.
45. Legrys VA, McColley SA, Li Z, Farrell PM. The need for quality improvement in sweat testing infants after newborn screening for cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2010 Dec;157(6):1035–7.
46. Laguna TA, Lin N, Wang Q, Holme B, McNamara J, Regelman WE. Comparison of quantitative sweat chloride methods after positive newborn screen for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Aug;47(8):736–42.
47. Riedi CA, Zavadniak AF, Silva DC, Franco A, Filho NA. [Comparison of conductivity with sodium determination in the same sweat sample]. *J Pediatr (Rio J)*. 2000 Dec;76(6):443–6.

48. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, Aldana RS, Furuya MEY. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2003 Mar [cited 2016 May 3];2(1):1–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199302001467>
49. Mattar ACV, Gomes EN, Adde FV, Rodrigues JC. Comparison between classic Gibson and Cooke technique and sweat conductivity test in patients with and without cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2010 Feb 10 [cited 2016 May 3];0(0). Available from: http://www.jped.com.br/conteudo/Ing_resumo.asp?varArtigo=2045&cod=&idSecao=1
50. Aranha CA, Almeida AC, Higa LS, Santos RP, Meirelles AFV, Sad IR, et al. 29 Reliability and validity study of the sweat conductivity test in a reference center in Rio de Janeiro. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2011 Jun [cited 2016 May 3];10:S8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199311600507>
51. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Cystic Fibrosis Foundation. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr*. 2007 Jul;151(1):85–9.
52. Cage GW, Dobson RL. Sodium secretion and absorption in normal subjects and patients with cystic fibrosis. In: *Research on Pathogenesis of Cystic Fibrosis*. Bethesda: MD: National Institutes of Health; 1964. p. 67–79. (edited by di Sant’Agnese PA.).
53. Bijman J, Quinton PM. Lactate and bicarbonate uptake in the sweat duct of cystic fibrosis and normal subjects. *Pediatr Res*. 1987 Jan;21(1):79–82.
54. Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, Fischer N, Gatzky JT, Boucher RC. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science*. 1983 Sep 9;221(4615):1067–70.
55. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 1983 Feb 3;301(5899):421–2.
56. Quinton PM. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 1990 Jul;4(10):2709–17.
57. Ministerio da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde (MS/SAS). Portaria n 983 de 27 de dezembro de 2011. [Internet]. [cited 2016 Feb 5]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2011/prt0983_27_12_2011.html

Material Complementar

Formulário de coleta de dados e de resultados

REVISÃO SISTEMÁTICA DE TESTE DIAGNÓSTICO

FICHA CLÍNICA -

ID do artigo: Dupla checagem

1. A doença investigada é a Fibrose Cística?

SIM NÃO N doentes: _____

Critérios para definição da doença:

Genética: _____ QPIT(Quinton et al.,2015) Seguimento Outro: _____

Espectro da doença:

FC clássica FC não clássica Não informado

2. População estudada:

Doentes x controle Suspeita Diagnóstica Outra: _____

N Doentes: _____ N Doentes: _____ N Doentes: _____

N Controle: _____ N ã doentes N ã doentes: _____

Espectro da população:

Suspeita devido a Triagem neonatal Suspeita indefinida

Suspeita por manifestação clínica Pacientes FC do CR

Suspeita por historia familiar Pacientes ã FC do CR diagnostico

3. Critérios de inclusão _____

4. Critérios de exclusão: _____

5. Foi realizada a análise da condutividade no suor? SIM NÃO

6. Metodologia do TSCo:

Estimuladores: Iontoforese c/ pilocarpina em gaze Iontoforese c/ pilocarpina em gel Outra: _____

Coletores: Gaze/papel filtro Coletor Macroduct Coletor Nanoduct Outra: _____

Quantificação: Peso Volume Outra: _____

Quantidade mínima de suor: _____ Tempo de coleta: _____

Cut off: Teste negativo _____ Teste positivo _____

Obs: _____

7. Padrão Referencia

Genética QPIT Seguimento Misto QPIT + Clinica+ DNA Outro: _____

Obs: _____

8. Se QPIT, qual foi a metodologia?

Estimuladores: Iontoforese c/ pilocarpina em gaze Iontoforese c/ pilocarpina em gel Outra: _____

Coletores: Gaze/papel filtro Coletor Macroduct Coletor Nanoduct Outra: _____

Quantificação: Peso Volume Outra: _____

Quantidade mínima de suor: _____ Tempo de coleta: _____

Análise do cloreto: Cloridometro Coulometria Outra: _____

Cut off: Teste negativo _____ Teste positivo _____

Obs: _____

4. Houve problemas de classificação equivocada? (*miss classification bias*)

SIM NÃO Não se aplica Não foi informado

Obs: _____

Total de pacientes no estudo: _____ Total de pacientes incluídos nas análises _____

5. Desenho do estudo: Transversal Longitudinal

Obs: _____

6. Exames realizados no mesmo dia?

SIM NÃO Não foi informado

Se SIM, foi coletada apenas uma amostra?

SIM NÃO – Tempo decorrido entre exames: _____ Não foi informado

Obs: _____

7. Os pacientes se mantiveram no mesmo grupo de entrada?

SIM NÃO Não se aplica Não foi informado

Obs: _____

8. Metodologia:- Questões:

Critérios de seleção foram descritos? SIM NÃO PARCIALMENTE

Amostra aleatória SIM NÃO PARCIALMENTE

Descrição adequada da amostra SIM NÃO PARCIALMENTE

Espectro populacional representativo? SIM NÃO PARCIALMENTE

Teste índice descrito adequadamente? SIM NÃO PARCIALMENTE

Todos os pacientes realizaram o teste índice? SIM NÃO PARCIALMENTE

Houve cegamento de teste índice? SIM NÃO PARCIALMENTE

Teste referência descrito adequadamente? SIM NÃO PARCIALMENTE

Todos os pacientes realizaram o teste referencia? SIM NÃO PARCIALMENTE

Houve cegamento de teste referencia? SIM NÃO PARCIALMENTE

Desfechos individuais reportados? SIM NÃO PARCIALMENTE

Os resultados indefinidos ou intermediários foram descritos? SIM NÃO PARCIALMENTE

Descrição das perdas SIM NÃO PARCIALMENTE

Análise das perdas? SIM NÃO PARCIALMENTE

Seguimento suficiente para definição diagnóstica? SIM NÃO PARCIALMENTE

15. Tabela 2 x 2: n/a (cutoff : _____)

	Doentes	Ñ Doentes	Total
TSCo +			
TSCo -			
Total			

16. Dados originários da tabela 2 X 2 para fazer a tabela de resultados a: n/a - _____

Propriedade	Estimador	DP ($\sqrt{p(1-p)/n}$)	N	Lim Inf IC95%	Lim Sup IC95%
Prevalencia					
Verd Pos					
Verd Neg					
FP					
FN					
Sens					
Especificidade					
VPP					
VPN					

REVISÃO SISTEMÁTICA DE TESTE DIAGNÓSTICO

ID do artigo:

FICHA CLÍNICA

Base

Lingua:

Revista:

Ano/ Doi.

PMID:

Autor:

País(es) onde o estudo foi realizado:

Nome do revisor

Dupla checagem

Apêndice

Notas Metodológicas

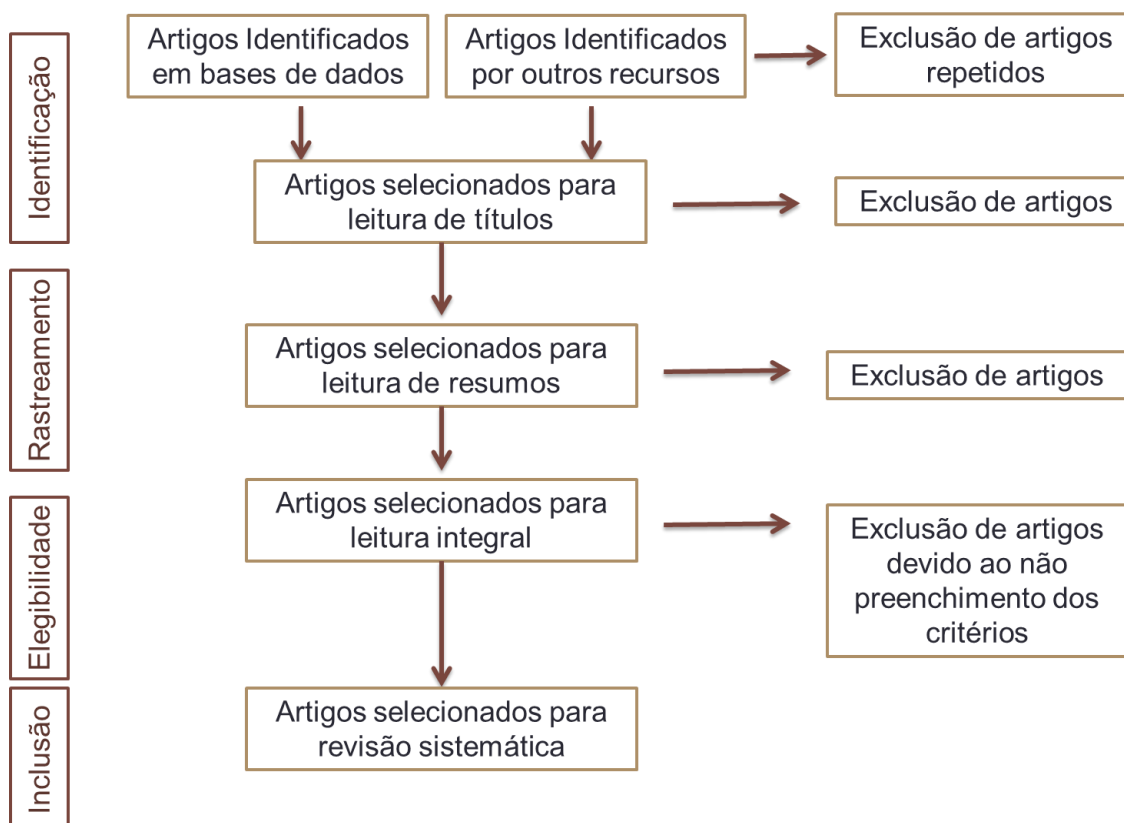


Figura 1 - Metodologia da Revisão Sistemática (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*)

O QUADAS-2 é uma ferramenta para avaliação da qualidade de estudos sobre acurácia de testes diagnósticos incluídos em revisões sistemáticas/meta-análises, baseadas em evidências. Trata-se de um questionário composto por itens que devem ser respondidos com “sim”, “não” ou “incerto”, e traz ainda instruções para o usuário explicando o significado, as situações em que não se aplica e como optar por uma das respostas para cada item. Essa proposta foi utilizada neste estudo como base para estruturação do formulário para avaliação da qualidade dos estudos selecionados através dos critérios de inclusão.