

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher



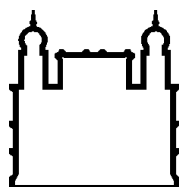
IFF

INSTITUTO NACIONAL | **FERNANDES FIGUEIRA**
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Sobrevivência e fatores de risco para mortalidade identificados ao diagnóstico na coorte de pacientes com fibrose cística do centro de referência do Rio de Janeiro (Brasil)

Laurinda Yoko Shinzato Higa

Rio de Janeiro
Setembro de 2011



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher



IFF

INSTITUTO NACIONAL | **FERNANDES FIGUEIRA**
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Sobrevivência e fatores de risco para mortalidade identificados ao diagnóstico na coorte de pacientes com fibrose cística do centro de referência do Rio de Janeiro (Brasil)

Laurinda Yoko Shinzato Higa

Tese apresentada à Pós - Graduação em Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora Prof. Dra Maria Virginia Marques Peixoto

Co-orientadora Prof. Valeska Lima Andreozzi

Rio de Janeiro
Setembro de 2011

Ficha catalográfica

H634s Higa, Laurinda Yoko Shinzato

Sobrevivência e fatores de risco para mortalidade identificados ao diagnóstico na coorte de pacientes com fibrose cística do centro de referência do Rio de Janeiro (Brasil) / Laurinda Yoko Shinzato Higa./ Rio de Janeiro, 2011
169f., il.: tab.

Tese (Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher) – Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ 2011

Orientador: Maria Virgínia Marques Peixoto

Coorientador: Valeska Lima Andreozzi

Bibliografia: f.130-140

1. Fibrose cística 2. Estudo de coortes 3. Análise de sobrevivência 4. Fatores de risco 5. Estimativa de Kaplan-Meier 6. Modelos de riscos proporcionais. I. Título.

CDD 22.ed; 616.37

Dedicatória

Aos queridos pacientes e familiares,
que aceitaram participar deste estudo;

Dedicatória

A estimada Dra Ludma Trotta Dallana,
pelo pioneirismo na assistência e pesquisa sobre a fibrose cística.

Agradecimentos

Ao Diretor do Instituto Fernandes Figueira, Dr Carlos Mauricio de Paulo Maciel,

Aos Professores e colegas da Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher,

Aos membros da Banca de Examinadores: Prof. Fernando Antonio de Abreu e Silva, Marília Sá Carvalho, Pedro Hernan Cabello Acero, Fábio Bastos Russomano,

Às suplentes da Banca: Prof Eloane Gonçalves Ramos e Vania de Matos Fonseca,

A orientadora: Prof. Maria Virginia Marques Peixoto, pela sabedoria, apoio e carinho incondicional em todas as etapas do estudo,

A co-orientadora: Prof. Valeska Lima Andreozzi pelo apoio na etapa de análise dos dados,

A Prof. Marília Sá Carvalho e ao Prof. José Dirceu Ribeiro pelas críticas e sugestões feitas na qualificação do projeto,

Aos gerentes de dois projetos de pesquisa, PCL06 do PDTSP (Fiocruz) e Pensa Rio (Faperj), respectivamente, Maria Virgínia Marques Peixoto e Pedro H. Cabello,

A Prof^a. Eloane Gonçalves Ramos na confecção e crítica/análise do banco de dados,

A Dra Ângela Maria Cascão, da Secretaria do Estado de Saúde do Rio de Janeiro por possibilitar o acesso ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) no RJ. A bolsista TecTec, Ana Claudia de Almeida, pelo levantamento dos óbitos na Secretaria,

Ao Paulo Roberto Mafra Boechat, pela decisão e capacidade de implantar o prontuário único no IFF durante a sua gestão na condição de diretor, em 1988, possibilitando a realização deste estudo,

A equipe do Departamento de Informação e Documentação do IFF, por ter facilitado o acesso aos prontuários,

A Dra Giselda Maria Kalil de Cabello, do Departamento de Genética Humana do Instituto Oswaldo Cruz, pela análise genética dos pacientes,

A Prof Elizabeth de Andrade Marques do Laboratório de Bacteriologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto pelos resultados de bacteriologia,

Aos colegas que atendem pacientes com FC da Policlínica Piquet Carneiro, Renato Prado Abelha, do Hospital dos Servidores do Estado, Daniela de Souza Paiva Borgli, e do Grupo Brasileiro de Estudos da FC pelos dados do desfecho dos ex-pacientes do IFF,

Ao chefe do Departamento de Patologia Clínica Jânio Alves Cordeiro e a Rosilda Penha dos Santos, pelos testes do suor,

As mestres Priscila Jordaim Schwan e Cecília Athayde Moreira de Aboim Aranha, à bolsista Paula Marques pela participação nas etapas de cópias de prontuários e coleta de dados, e ao Igor Shinzato Higa na etapa da digitação dos dados,

Aos chefes e equipes do Departamento de Pediatria Dr Antonio Flavio Vitarelli Meirelles, de Cirurgia Pediátrica Dr Paulo Roberto Mafra Boechat, de Nutrição Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves, da Unidade de Pacientes Graves Dra Zina Maria Almeida de Azevedo, dos Departamentos de apoio ao diagnóstico, e demais colegas profissionais de diferentes áreas e setores que cuidam dos pacientes com FC,

Aos colegas do Serviço de Pneumologia: Tânia Wrobel Folescu, Renato Farme D'Amoed, Izabela Rocha Sad e Gilberto Vasques Cava (*in memoriam*) e à secretária Alice Takitani por terem colaborado na concretização deste estudo.

Dedico às famílias Guensei e Matsu Shinzato, e Shoichi e Haru Higa,
Ao Paulo Teruo, aos meus filhos Roberta, Fabiana, Igor Shinzato Higa, e

Aos netinhos Eduarda, Carolina e Felipe.

Resumo

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença genética, de transmissão autossômica recessiva, que compromete múltiplos órgãos, que apresenta curso crônico e progressivo sendo considerada potencialmente letal.

Objetivos: Estimar a sobrevivência dos pacientes com FC e os fatores de risco associados à redução no tempo de sobrevivência.

Métodos: Tratou-se de uma coorte aberta de casos diagnosticados entre 01/01/1990 e 10/10/2009 no Centro de Referência em FC do RJ, CRFC-RJ, Brasil na qual se analisou a sobrevivência global e fatores de risco associados com a sobrevida dos pacientes. O período de risco iniciou-se na idade ao diagnóstico e terminou na idade quando ocorreu o óbito por FC, a perda de seguimento ou o fim do estudo. Os fatores analisados foram: sexo, motivo da suspeita diagnóstica, genótipo, número de órgãos comprometidos, estado nutricional, colonização bacteriana, reposição enzimática e década do diagnóstico. As curvas de sobrevivência foram estimadas pelo método Kaplan-Meier, ajustadas para truncamento à esquerda e para dados censurados à direita. A seguir, as *hazard ratios* (HR) foram estimadas pelo modelo de Cox, utilizando o processo de contagem, tendo a idade como escala de tempo e avaliadas pelo teste de razão de verossimilhança, e os modelos comparados pela análise de resíduos.

Resultados: A população (n=177) apresentou o predomínio do sexo feminino (56%) e a idade mediana ao diagnóstico foi 14 meses. A idade mediana de sobrevivência foi 20,8 anos. Após o diagnóstico 81% sobreviveram até cinco anos; 70% até 10 anos e 61% até 14,5 anos. O modelo explicou 19,9% dos efeitos e incluiu seis covariáveis: colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, isolada e associada (HR = 10,30; IC95% = 2,41-43,97), por *Staphylococcus aureus* (HR=4,50; IC95% = 0,93-1,85), por outras bactérias (HR=3,38; IC95% = 0,92-1,32), sexo feminino (HR=1,95; IC95% = 0,96-3,96), estado nutricional \leq p5 (HR=1,94; IC95% = 0,94-3,98) e diagnóstico na década de 1990 (HR=4,34; IC95% = 1,50-12,52).

Conclusão: Este estudo de coorte de 177 pacientes com FC mostrou uma idade mediana de sobrevivência de 20,8 anos dos pacientes no CRFC-RJ. Foram confirmados os efeitos das covariáveis que, presentes ao diagnóstico, se associaram a maior mortalidade. A intervenção nestas covariáveis promoverá a recuperação nutricional, a erradicação da *Pseudomonas aeruginosa* ou o adiamento da colonização crônica, dessa forma aumentando a sobrevivência.

Palavras-chave: fibrose cística, coortes, análise de sobrevivência, fatores de risco, estimativa de Kaplan-Meier, modelos de riscos proporcionais.

Abstract

Introduction: Cystic Fibrosis (CF) is a rare genetic disease, of autosomal recessive transmission, with multiple organ involvement, progressive course and potentially lethal.

Objective: To study the CF patients survival and to find the factors associated with.

Methods: In an open cohort of cases diagnosed between 01/01/1990 and 10/10/2009 in a CF reference center in Rio de Janeiro, we analyzed global survival and risk factors associated with the survival of CF patients. The at-risk period started at the age of CF diagnosis and ended at age of death, loss of follow-up or end of the study. The factors analyzed were gender, presentation mode, genotype, number of involved organs, nutritional state, bacterial colonization, enzyme replacement and decade of diagnosis. Survival curves were estimated by Kaplan-Meier (KM) adjusted for left truncation and right censored data. Hazard ratios (HR) were estimated by Cox model using counting process approach with age as time scale and evaluated by likelihood ratio test. Model diagnostic was conducted by residuals analysis.

Results: The majority of the population (n=177) was female (56%) and during the study the median age at diagnosis was 14 months. The median survival was of 20.8 years. After diagnosis, 81% survived up to 5 years, 70% up to 10 and 61% up to 14.5. The model explained 19.9% of the effects and included six covariates: *Pseudomonas aeruginosa* colonization, isolated or associated (HR = 10.30; 95%CI = 2.41-43.97), for *Staphylococcus aureus* (HR = 4.50; CI_{95%} = 0.93-1.85), for other bacteria (HR = 3.38; CI_{95%} = 0.92-1.32), for female gender (HR = 1.95; CI_{95%} = 0.96-3.96), for nutritional state \leq p5 (HR = 1.94; CI_{95%} = 0.94-3.98), and for diagnostic decade (HR = 4.34; CI_{95%} = 1.50-12.52).

Conclusion: The strength of risk factors found at diagnosis was evident in the prognosis besides indicating that interventions may reduce morbidity by nutritional recovery and by *Pseudomonas aeruginosa* eradication thus increasing survival.

Key words: cystic fibrosis, cohort, survival analysis, risk factors, Kaplan-Meier estimate, proportional hazards models.

Lista de Figuras

Figura 2.1 Representação esquemática da estrutura da CFTR. Adaptado de Sheppard e Welsh, 1999.....	10
Figura 5.1: Linha de tempo para cada paciente da coorte de FC na escala de tempo do ano calendário, onde a interrupção da linha por um quadrado simboliza a censura e por um x simboliza o óbito. Em A o início da linha é a data de nascimento e o término a data do desfecho, e área sombreada em cinza corresponde ao período entre 01/01/90 e 09/10/2009; em B o início da linha é a data do diagnóstico e o término a data do desfecho. CRFC – RJ janeiro/1990 a outubro/2009.....	68
Figura 5.2: Trajetórias individuais dos pacientes da coorte de FC onde o período de observação tem início na idade ao diagnóstico e termina com a idade ao desfecho, a interrupção da linha simboliza a censura e interrupção da linha marcada com x simboliza o óbito. CRFC – RJ janeiro/1990 a outubro/2009.....	69
Figura 5.3 - Curva de sobrevivência (linha cheia) com os respectivos intervalos de confiança de 90% (linhas tracejadas) desde a idade ao diagnóstico para a corte de pacientes com FC (n=177) do CRFC RJ: Estimação por Kaplan-Méier. No eixo das abscissas a idade dos pacientes e nas ordenadas a probabilidade de sobrevivência. Os degraus na curva representam a ocorrência de óbitos e os traços verticais as censuras.....	70
Figura 5.4: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=177) do CRFC RJ, estratificada por sexo: Estimação por Kaplan-Meier.....	74
Figura 5.5: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=176) do CRFC RJ, estratificada pela categoria que motivou o diagnóstico: Estimação por Kaplan-Meier.....	74
Figura 5.6: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=176) do CRFC RJ, estratificada pelo número de órgãos e sistemas comprometidos: Estimação por Kaplan-Meier.....	75
Figura 5.7: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=158) do CRFC RJ, estratificada pela	75

reposição enzimática: Estimação por Kaplan-Meier.....	
Figura 5.8: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=172) do CRFC RJ, estratificada pelo isolamento bacteriano da via aérea: Estimação por Kaplan-Meier.....	76
Figura 5.9: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=172) do CRFC RJ estratificada pelo perfil de isolamento bacteriano da via aérea em cinco categorias: Estimação por Kaplan-Meier.....	76
Figura 5.10: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=172) do CRFC RJ estratificada pelo perfil de isolamento bacteriano da via aérea em quatro categorias: Estimação por Kaplan-Meier.....	77
Figura 5.11: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=171) do CRFC RJ, estratificada por três categorias de estado nutricional: Estimação por Kaplan-Meier.....	77
Figura 5.12: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=171) do CRFC RJ, estratificada por duas categorias de estado nutricional (2): Estimação por Kaplan-Meier.....	78
Figura 5.13: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=177) do CRFC RJ, estratificada pela década de realização do diagnóstico: Estimação por Kaplan-Meier.....	78
Figura 5.14: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=140) do CRFC RJ, estratificada pela classe da mutação encontrada nos dois alelos na análise do genótipo: Estimação por Kaplan-Meier.....	79
Figura 5.15: Gráficos dos resíduos de Schoenfeld do modelo de Cox com as covariáveis sexo, colonização bacteriana, avaliação nutricional abaixo do percentil 5 e década de diagnóstico para a sobrevivência desde o diagnóstico da coorte de pacientes com FC do CRFC-RJ.....	82

Lista de Tabelas

Tabela 2.1 - Manifestações iniciais apresentados pelos 20 096 pacientes que fazem parte do Registro Nacional de Pacientes da <i>Cystic Fibrosis Foundation</i> no ano de 1995	19
Tabela 5.1: Distribuição das características demográficas e da doença, no momento do diagnóstico, nos pacientes com FC da coorte do CRFC-RJ, jan/1990 a out/2009.....	71
Tabela 5.2: Tabela 5.3: Estimativas por Kaplan-Meier da mediana de sobrevida (IC90%) segundo as covariáveis desde a idade ao diagnóstico para os pacientes com FC da coorte do CRFC-RJ, jan/1990-out/2009.....	72
Tabela 5.3: Estimativas por Kaplan-Meier da mediana de sobrevida (IC90%) segundo as covariáveis desde a idade ao diagnóstico para os pacientes com FC da coorte do CRFC-RJ, jan/1990-out/2009.....	73
Tabela 5.4: Análise univariada dos fatores associados ao óbito na coorte de pacientes com FC, CRFC-RJ, janeiro/1990 a outubro/2009, <i>Hazard Ratio</i> do modelo de riscos proporcionais de Cox, p valor da covariável, do teste de Wald e R^2 explicativo.....	80
Tabela 5.5 Análise multivariada dos fatores associados ao óbito na coorte de pacientes com FC, CRFC-RJ (n=166), janeiro/1990-outubro/2009, estimativa dos coeficientes dos modelos de riscos proporcionais de Cox (<i>Hazard Ratio</i> – IC 95%). R^2 explicativo, teste da razão de verossimilhança, teste de Wald e teste de <i>score</i> . Comparação entre os modelos teórico e final pela ANOVA.....	81

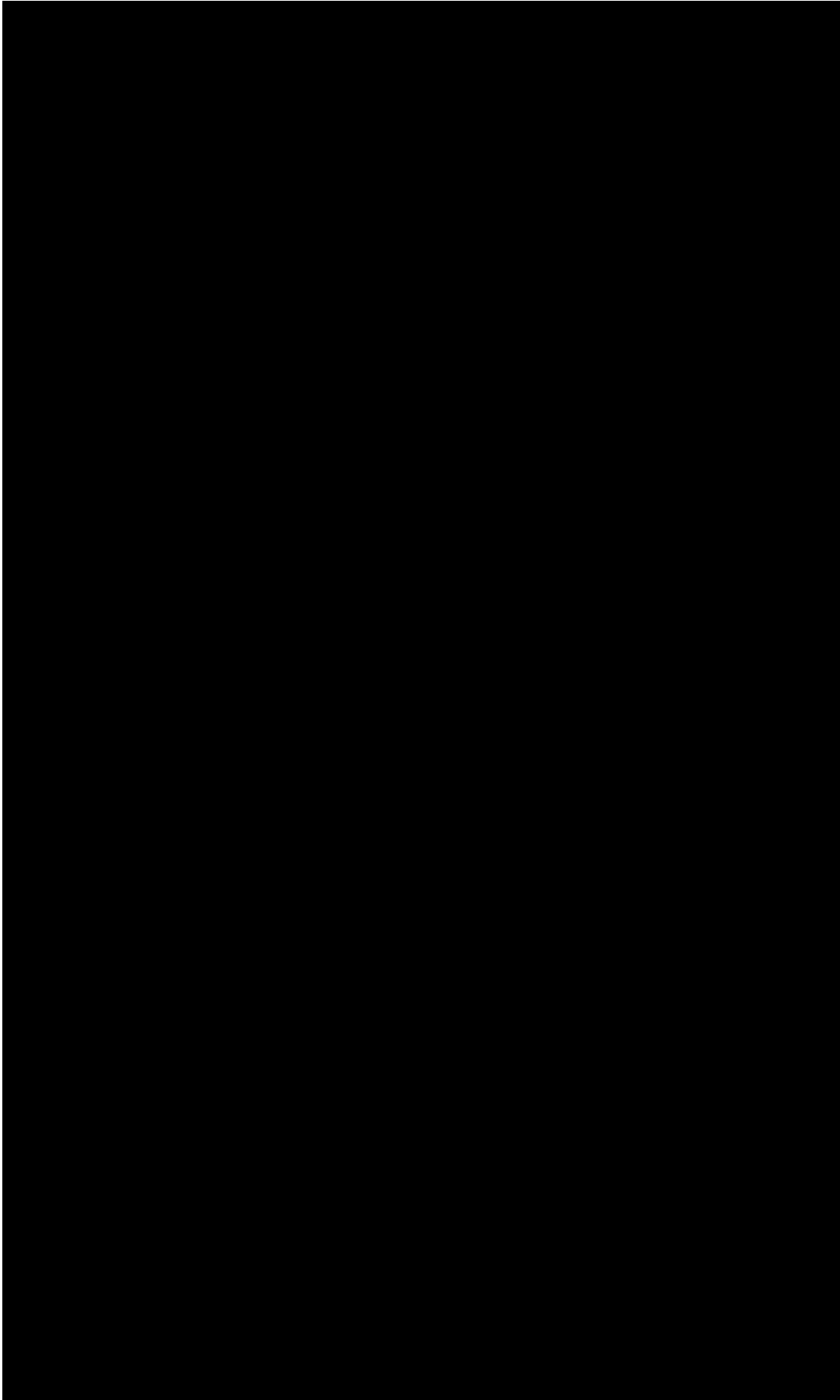
Lista de Siglas e Abreviaturas

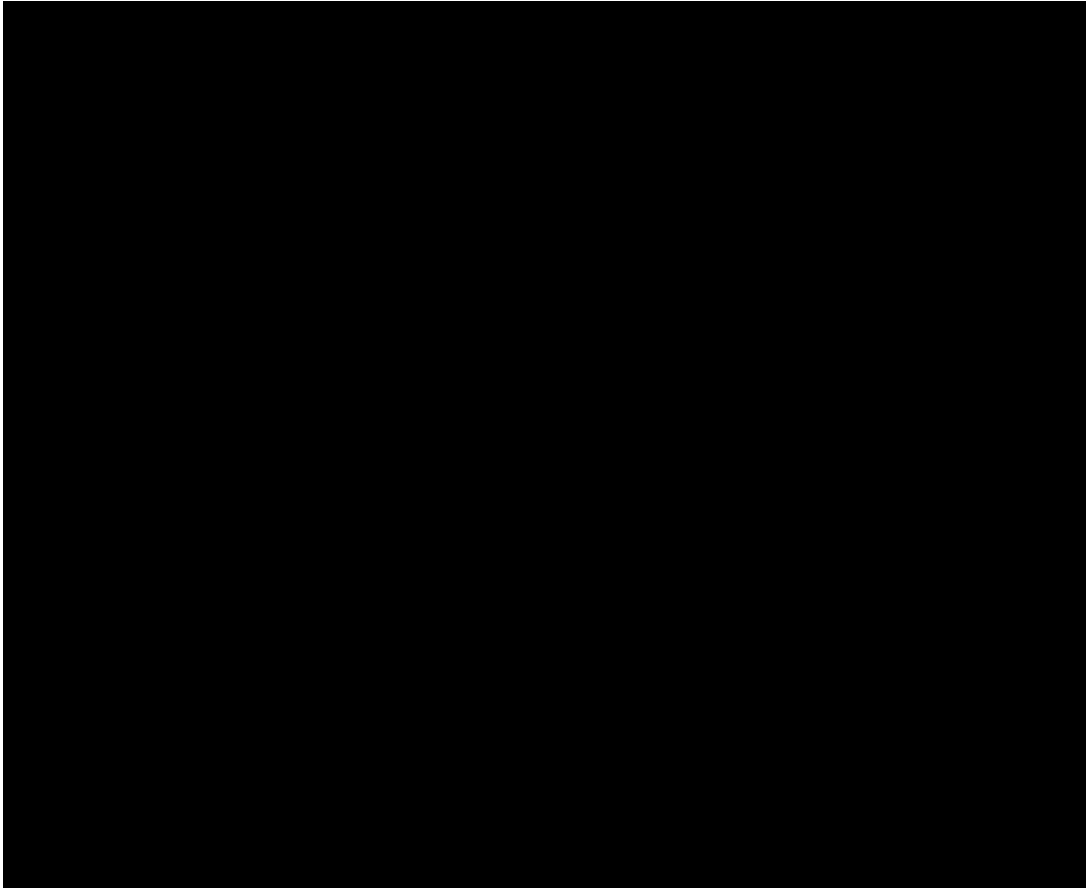
ACAM	Associação Carioca de Assistência à Mucoviscidose
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CFF	<i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
CFFPR	<i>Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry</i>
CID ₁₀	Código Internacional de Doenças, 10 ^a revisão
CPDR	<i>Canadian Patient Data Registry Report</i>
CRFC-RJ	Centro de Referência para Fibrose Cística no Rio de Janeiro
FC	Fibrose Cística
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GI	Gastrointestinal
HF	História Familiar
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HSE	Hospital dos Servidores do Estado
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IC	Intervalo de Confiança

IFF	Instituto Fernandes Figueira
IM	Íleo Meconial
IMC	Índice de Massa Corporal
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
IP	Insuficiência Pancreática
KM	Kaplan e Meier
MS	Ministério da Saúde
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PFH	Prova de Função Hepática
PTN	Programa de Triagem Neonatal
PPF	Prova de Função Pulmonar
PGSCM	Pós-Graduação da Saúde da Criança e da Mulher
REBRAM	Registro Brasileiro de Mucoviscidose
REGLAFQ	Registro Latino-Americano de Fibrosis Quística
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
TIR	Tripsina Imunoreativa
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	1
2	REFERENCIAL TEÓRICO	7
2.1	Fibrose cística: definição, genótipo, mutações, proteína CFTR	8
2.2	Expressão do fenótipo da FC	12
2.3	Diagnóstico e prognóstico.....	17
2.3.1	Histórico do diagnóstico e prognóstico	20
2.4	Atendimento no centro de referência, seguimento, tratamento	21
2.5	Estudos longitudinais da FC	26
2.5.1	Prognóstico e estudos de sobrevivência	26
2.5.2	Registros de FC	26
2.5.3	Tábuas de vida	28
2.5.4	A utilização do método de Kaplan-Meier e modelos de Cox	30
2.6	Modelo teórico	34
3	HIPÓTESES, OBJETIVOS E ASPECTOS ÉTICOS	36
3.1	Hipóteses	37
3.2	Objetivos	37
3.2.1	Objetivo geral	37
3.2.2	Objetivos específicos	37
3.3	Aspectos éticos	38
4	METODOLOGIA	39
4.1	Delineamento do estudo	40
4.2	Local do estudo	40
4.3	População de estudo	40
4.3.1	Base	40
4.3.2	Elegibilidade da população	41
4.3.3	Crterios de inclusão	41
4.3.4	Período de observação de pacientes com FC da coorte do CRFC-RJ	42
4.4	Variáveis do estudo de sobrevivência de pacientes com FC.....	43
4.4.1	Dados demográficos	44
4.4.2	Dados para a definição do diagnóstico	44
4.4.2.1	Teste do suor	44
4.4.2.2	Teste genético	45
4.4.3	Covariáveis	46
4.5	Banco de dados dos pacientes com FC	48
4.5.1	Construção do banco de dados	48
4.5.2	Coleta de dados	48
4.6	Análise de consistência	48
4.6.1	Fases iniciais e exploratórias	48
4.6.2	Transformação dos dados brutos	49





APRESENTAÇÃO

Este estudo encontra-se organizado no formato de tese, e segue as normas da Pós-Graduação da Saúde da Criança e da Mulher deste Instituto.

Os elementos pós-textuais compõem-se de um anexo o documento de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto e de três apêndices: 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, 2 - Artigo: “Expressão ao diagnóstico da Fibrose Cística em pacientes em seguimento no centro de referência do Rio de Janeiro antes da triagem neonatal”, e 3 - Logística do Atendimento dos pacientes com FC no CRFC-RJ.

O apoio recebido de projetos de pesquisa foi fundamental. Aliado à vontade do grupo, possibilitou que se desenvolvesse uma linha de pesquisa da FC no serviço de Pneumologia do Departamento de Pediatria do IFF da qual participaram mestrados e bolsistas. A primeira produção, sob a forma de artigo (Apêndice 2), é um estudo descritivo, que mostra o espectro da FC ao diagnóstico. Além da relevância clínica, tem sua importância como fonte geradora de hipóteses para estudos futuros, assim como mostrou a qualidade e o potencial de informações disponíveis. Foi feito, como dissertação de mestrado, por Priscila Jordaim Schwan, sob a orientação da Prof Maria Virginia Marques Peixoto, e sob minha co-orientação. Para o presente estudo tal dissertação foi essencial na seleção de variáveis que foram utilizadas na montagem do banco de dados, que em seguida foi utilizado para a segunda produção, que ora se materializa nesta tese.

Em ambas as produções, a colaboração dos pacientes e de seus responsáveis foi fundamental, assim como foram essenciais as parcerias feitas

com o Departamento de Genética Humana, do Instituto Oswaldo Cruz, com o Laboratório de Bacteriologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, e com colegas de profissão dedicados ao cuidado do paciente com FC.

1.1 Introdução

A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença genética, de transmissão autossômica recessiva, causada por uma mutação no gene responsável pela codificação de uma proteína reguladora da condutância transmembrana, ou seja, *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Ao tomar parte da composição da membrana das células epiteliais das glândulas exócrinas de órgãos específicos, a CFTR provoca a disfunção celular e o comprometimento multiorgânico (Wilschanski e Durie, 2007). Além do gene *CFTR*, acredita-se que outros genes secundários estejam envolvidos na doença (Drumm et al., 2005).

Nesta doença, o comprometimento nutricional ocorre como repercussão secundária, ou indireta dos órgãos nos quais se expressa a proteína CFTR, tal como o pâncreas, o intestino, pele, e os pulmões. Há ainda o efeito dos fatores externos e biossociais (Balmer et al., 2008) que podem contribuir no agravamento e na perpetuação da doença, sobretudo no estado nutricional (Pencharz e Durie, 2000) e nos pulmões (Gibson et al., 2003).

Desde a descrição inicial da FC, em material de necrópsia, realizada por Andersen DH em 1938 (apud Andersen DH, 1948), tem-se observado um aumento crescente na sobrevivência dos pacientes, mais recentemente estimada em 37,4 anos (CFFPR, 2009; Stern et al., 2008).

Este aumento na sobrevivência foi relacionado a vários fatores, tais como o diagnóstico precoce (Farrell et al., 2001; Grosse et al., 2006), o

tratamento e seguimento nos centros especializados (Frederiksen et al., 1996), o tratamento da desnutrição (Corey e Farewell, 1996), o tratamento da infecção precoce pela *P.aeruginosa* (Amin et al., 2011) e sua erradicação (Wood e Smyth, 2006), o diagnóstico de formas leves (Ahmed et al., 2003; De Boeck et al., 2006), a condição de suficiência pancreática (Gaskin et al., 1982), a aderência dos pacientes ao tratamento (Rosenfeld et al., 2011), o transplante pulmonar e hepático (George et al., 2011) e aos fatores relacionados a melhora das condições de vida em geral (Yankaskas et al., 2004).

No entanto, estudos internacionais têm mostrado que ainda vem ocorrendo atraso e complicações no diagnóstico (Jackson et al., 2010; Steinraths et al., 2008), como a desnutrição, os distúrbios metabólicos e a hospitalização (Accurso et al., 2005). Mesmo com a melhora da assistência, na identificação da doença a partir de sintomas há duas décadas não se vem observando redução no tempo do diagnóstico (Lai et al., 2005).

Tal qual nos estudos internacionais, no Brasil, um dos estudos descritivos realizado no CRFC-RJ verificou que, ao diagnóstico, a doença se caracterizou pela gravidade, traduzida na forma de apresentação, na necessidade de hospitalização, inclusive de cuidados intensivos, constando o atraso no diagnóstico (Apêndice 2). Semelhante achado foi verificado em dois estudos prévios nacionais (Alvarez et al., 2004; Reis et al., 2000). Além disso, o subdiagnóstico foi verificado após a implantação do Programa de Triagem Neonatal da FC no estado do Paraná (Santos et al., 2005).

Nesta doença complexa, em que há comprometimento simultâneo de múltiplos órgãos, em diferentes estágios de progressão, o estudo da duração

do tempo e dos fatores intervenientes até a ocorrência do desfecho é fundamental.

Estudou-se de forma sistemática a experiência de acompanhamento de uma coorte de pacientes com FC, por meio de modelos epidemiológicos e estatísticos, para estimar de forma precisa a sobrevivência dos pacientes com FC e a influência dos fatores de risco no curso e no desfecho desta doença.

Ao buscar comparabilidade na literatura, o estudo deparou-se com diferenças nos objetivos, na população, nas metodologias utilizadas, revelando o potencial de pesquisa que este material oferece.

1.2 Justificativa

Os participantes da *International Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis) Association*, em reunião com a Organização Mundial da Saúde (OMS), ressaltaram as questões relativas à FC quanto ao subdiagnóstico, ao óbito antes do diagnóstico, à carência de serviços assistenciais, à inexistência de serviços que dêem suporte às famílias, à distribuição precária de medicamentos, ao tratamento inadequado, à sobrevida reduzida dos pacientes e à falta de pesquisa básica nos países em desenvolvimento quando comparados aos países desenvolvidos (WHO, 1997).

As recomendações da OMS foram concentrar esforços nas necessidades, em particular, dos países em desenvolvimento, utilizando recursos no treinamento de profissionais que realizam diagnóstico e tratamento, implementar laboratórios nacionais e regionais para a identificação

das mutações mais frequentes na população, a fim de auxiliar o clínico no reconhecimento das variações que produzem dificuldade diagnóstica. Além disso, estabelecer registros nacionais de pacientes com a finalidade de identificar e estimar as necessidades do serviço, bem como monitorar a tendência da sobrevida. Enfim, apoiar a distribuição e a divulgação das informações nos países que fornecem dados sobre estes pacientes (WHO, 1997).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) através da Portaria nº 822, assinada em 6 de junho de 2001, institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) que investiga a fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias e a FC (MS, 2001). No momento, os estados de Paraná, Santa Catarina e Minas Gerais vêm implementando este programa com a inclusão da FC (Santos et al., 2005; Honório et al., 2006; Reis et al., 2006). Esta política, ao fomentar a implantação de programas de triagem para detecção dos casos suspeitos de FC, cria a demanda para a confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento dos casos diagnosticados.

Em 29 de junho de 2005 o Secretário de Atenção à Saúde (SAS) através da Portaria nº 338 reconheceu a gravidade do problema produzido pelo subdiagnóstico da FC, associada ao risco de óbito nos primeiros anos de vida e, conseqüentemente, a necessidade do diagnóstico precoce por meio da triagem neonatal. Reconheceu também a FC como a mais frequente das doenças genéticas graves, sendo estimada a existência de 2 000 pacientes com FC registrados com provável evolução crônica e necessidade de

acompanhamento clínico e do uso contínuo de medicamentos (Portaria nº 338, MS, 2005) e em 22 de dezembro desse ano constitui um centro de referência no Instituto Fernandes Figueira (Portaria nº 745, MS, 2005).

A constituição deste centro de referência é ao mesmo tempo um reconhecimento da qualidade do trabalho assistencial, que vem sendo realizado pela equipe que cuida dos pacientes com FC no IFF, e um desafio. Este desafio coloca claramente a demanda da produção científica e acadêmica sobre esta população de pacientes para que o IFF possa assumir seu papel como produtor de conhecimento aplicado em resposta às necessidades de saúde da população.

Vêm sendo conduzidos três projetos, dos quais faz parte o presente estudo. Um deles, denominado “Desenvolvimento e avaliação de tecnologias de diagnóstico da fibrose cística para o Sistema Único de Saúde”, recebeu o apoio financeiro da Fundação Oswaldo Cruz através do Programa de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde Pública (PDTSP). O segundo projeto, denominado “Desenvolvimento e avaliação de tecnologias de diagnóstico clínico e molecular da FC”, foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), no edital Pensa Rio. E o terceiro “Rastreamento completo de mutações no gene *CFTR* em pacientes fibrocísticos do Rio de Janeiro”, no edital MCT/CNPq/CT - Saúde Nº 57/2010.

2.1 Fibrose cística: definição, genótipo, mutações, proteína CFTR

A Fibrose cística (FC) distribui-se universalmente apresentando variação na frequência das mutações segundo o continente, país, região, etnia (Bobadilla et al., 2002). A doença é mais frequente em caucasianos e descendentes de ancestrais do norte europeu. Nos Estados Unidos da América (EUA), país onde anualmente nascem 2 500 bebês com FC, estimou-se uma incidência de 1:3 200 entre os descendentes de caucasianos, de 1:15 000 entre os afro-americanos, de 1:31 000 entre os ásiio-americanos e de 1:9 200 nascidos vivos entre os hispânicos (Hamosh et al., 1998). No Reino Unido, foi estimada uma Incidência de 1:2 416 nascidos vivos, no período de 1968-1987 (Dodge et al., 1997).

Na Europa, há registro de 29 095 pacientes, sendo 8 027 do Reino Unido, 4 758 da Alemanha; 4 533 da França, 4 138 da Itália entre os 35 países que participam do registro europeu (Mehta et al., 2010). Na América do Norte, acham-se registrados 3 782 pacientes no Canadá (CPDR, 2009) e 26 477 pacientes nos EUA (CFFPR, 2009).

No Brasil, ao implementar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) com a inclusão da FC, o estado de Paraná produziu o primeiro dado de incidência da FC que foi de 1:9 520 nascidos vivos (Santos et al., 2005). Seguiram-se, as incidências de 1:8 776 nascidos vivos em Santa Catarina (Honório et al., 2006) e de 1:9 115 nascidos vivos em Minas Gerais (Reis et al., 2006). No Rio de Janeiro ela foi estimada em 1:6 902 nascidos vivos (Cabello et al., 1999).

A fibrose cística, ou mucoviscidose é definida como uma doença genética na qual ocorre uma alteração permanente no gene *CFTR*, que se localiza no braço longo do cromossoma 7, na região 7q31.2q31.3 e é constituída por 27 éxons. A principal mutação, DF508, ocorre por deleção do aminoácido fenilalanina no códon 508 (*Cystic Fibrosis Mutation Database*, 2011).

A CFTR, proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística, pertence à família das proteínas de transporte, denominadas de *ATP-Binding Cassette*, que tem como característica a utilização de energia proveniente da hidrólise do ATP, adenosina trifosfato, para realizar o transporte ativo das substâncias na membrana celular. A proteína, composta de 1 480 aminoácidos com peso molecular de 168 173 kDa, é uma glicoproteína que toma parte na constituição da membrana celular. Nela destacam-se dois domínios *membrane-spanning domains*, que formariam o poro do canal. Há ainda, dois domínios de ligação dos nucleotídeos, ou *nucleotide-binding domains*, que determinariam a modulação da abertura do canal e um domínio regulador, ou *regulatory*, que regularia a atividade no canal. Em ambas, as funções dependeriam da energia proveniente da adenosina monofosfato cíclico (Sheppard e Welsh, 1999) como ilustrado na Figura 2.1.

A disfunção dos canais de cloreto (Cl) da proteína CFTR produz a interrupção do transporte iônico trans-epitelial e, conseqüentemente, alterações funcionais nos órgãos onde há a expressão da CFTR, sendo responsável pela manifestação da doença no pâncreas, no intestino, no fígado, nas vias aéreas,

nas glândulas sudoríparas e nos vasos deferentes (Quinton, 1999; Sheppard e Welsh, 1999; Wilschanski e Durie, 2007).

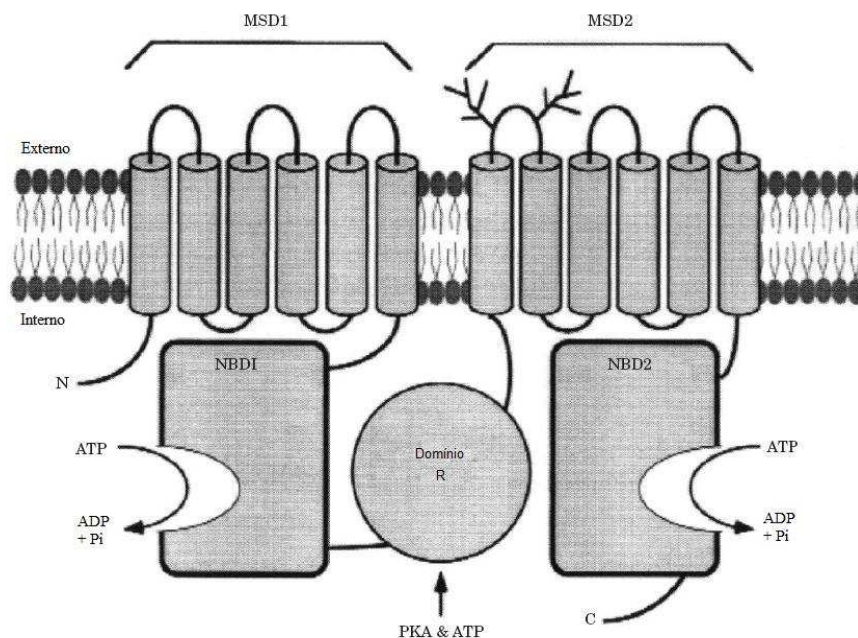


Figura 2.1 Representação esquemática da estrutura da CFTR. *membrane-spanning domains* (MSD1 e MSD2), *nucleotide-binding domains* (NBD1 e NBD2), domínio regulatório (R). Adaptado de Sheppard e Welsh (1999).

Tem sido atribuída à proteína CFTR uma série de outras funções celulares como a regulação negativa do transporte trans-epitelial de sódio, em particular do canal de sódio epitelial (Knowles et al., 1983; Kunzelmann et al., 2000), assim como a regulação dos canais de cloreto e de potássio, quando ativados pelo cálcio. Pode ainda exercer importantes funções na excitose e na formação de complexos moleculares na membrana plasmática (Rowe et al., 2005).

Desde 1989 quando foi descoberta a mutação DF508 pelos grupos dos pesquisadores Kerem et al. (1989), Riordan et al. (1989) e Rommens et al.

(1989) novas mutações relacionadas à FC vem sendo descritas, atualmente contabilizando 1 876 (*CF Mutation Database Consortium, 2011*).

Além das mutações da FC, acredita-se no envolvimento de determinantes genéticos secundários (Boyle, 2007; Drumm et al., 2005). Sugerindo que a expressão da doença nos pulmões dependeria também de genes modificadores. Entre eles, o polimorfismo no gene, fator de crescimento transformante β -1, ou seja, *transforming growth factor- β 1* (TGF- β 1), que foi associado recentemente à gravidade da doença broncopulmonar (Boyle, 2007).

As mutações relacionadas à FC acham-se agrupadas em cinco classes (Zielenski e Tsui, 1995). Nas mutações da classe I, a proteína CFTR não é sintetizada. Nas mutações da classe II o defeito se localiza no processamento e maturação da proteína CFTR, enquanto que nas mutações da classe III é na regulação do canal. Já nas mutações da classe IV existem defeitos na condução do Cl e na classe V, existe redução na síntese e função da proteína. Portanto, nas classes I, II, e III, a função da proteína CFTR encontra-se abolida, sendo portanto consideradas mutações graves. Já nas mutações das classes IV e V, persiste uma função residual da proteína CFTR, motivo pelo qual são consideradas mutações leves (Wilschanski et al, 1995). Esta classificação se traduz na função pancreática exócrina. Assim, os pacientes com as mutações das classes I, II e III exibem o fenótipo da insuficiência pancreática (IP) e aqueles com uma, ou duas mutações das classes IV e V exibem o fenótipo da suficiência pancreática (Castellani et al., 2008; Wilschanski et al., 1995; Zielenski, 2000).

A ausência, ou a redução da função no canal iônico da proteína CFTR é responsável pelo comprometimento de múltiplos órgãos, cuja intensidade também depende da especificidade fisiopatológica do órgão acometido. Tais diferenças podem ser explicadas parcialmente, como a dependência de cada órgão ao funcionamento do canal, ao efeito modulador da proteína CFTR em outros canais, à existência de canais iônicos alternativos, às características morfológicas dos dutos, como o diâmetro, o comprimento e as tortuosidades, assim como a presença de macromoléculas intraluminais. Estas por sua vez, poderiam obstruir dutos e glândulas quando precipitadas, conforme sugere a evidência patológica. Um outro efeito refere-se às características das secreções de muco nos brônquios e intestino que se tornam viscosas e espessas, as criptas apresentam-se distendidas como se estivessem obstruídas, decorrentes de alterações na bioquímica e nas propriedades fisiológicas das secreções (Wilschanski e Durie, 2007).

2.2 Expressão do fenótipo da FC

O fenótipo resulta da combinação de um componente clínico específico do órgão ou sistema afetado e de sua intensidade. Ambos dependem da idade de início da manifestação e da taxa de progressão no(s) órgão(s) acometido(s), e, finalmente, do tempo de doença no momento em que se faz a avaliação. Assim, algumas manifestações estão presentes logo após o nascimento e podem ser solucionadas por meio de intervenção cirúrgica, como o íleo meconial (IM), outras podem persistir ao longo da vida, como a IP exócrina, ou

níveis elevados de eletrólitos no suor, ou ainda apresentar uma evolução com progressão, como na doença pulmonar (Zielenski, 2000).

Dentro da complexidade geral da FC, é possível encontrar variação no comprometimento fisiopatológico entre pacientes que tem idade e/ou genética semelhantes. Esta variação costuma ser pequena quando se refere à doença nas glândulas sudoríparas e nos vasos deferentes. Ao contrário, a variação no comprometimento fisiopatológico pode ser grande quando se refere à doença no pâncreas exócrino e muito grande nos pulmões (Zielenski e Tsui, 1995).

O IM é a forma de apresentação mais precoce, que ocorre em 19,7% dos recém-nascidos com FC (Lai e tal., 2004). Além das mutações graves, associadas aos genes modificadores, pode se acrescentar a presença de fatores ambientais para explicar a variabilidade e a intensidade de complicações intestinais, tais como a síndrome da obstrução do intestino distal, ou *distal intestinal obstructive syndrome* (DIOS). A manifestação hepática, presente em 4,9% da população de FC, é mais freqüente nos pacientes que tem mutações das classes I, II ou III (Zielenski, 2000) e pode evoluir para a cirrose hepática com hipertensão portal.

Em geral, há uma boa associação entre as classes das mutações e a função pancreática exócrina (Kristidis et al., 1992; Wilschanski e Durie, 2007; Zielenski, 2000). Sugere-se que o pâncreas seja muito suscetível aos efeitos da perda da função do canal da proteína CFTR. Contribuem para torná-lo mais vulnerável à obstrução, a estrutura tortuosa dos ductos, a secreção com alta concentração de macromoléculas e a dependência do canal de Cl na manutenção do fluido. Nos pacientes com doença mais intensa, o processo

destrutivo que tem início intra-útero atinge a totalidade do órgão nos primeiros anos de vida (Wilschanski e Durie, 2007). A sequência da doença pode ser vista no estudo seguinte. Walkowiak e colaboradores pesquisaram a disfunção pancreática nos lactentes com FC, originários do PTN, que apresentavam mutações das classes I e II. A presença de esteatorréia foi caracterizada pela perda de gordura fecal de 4g/dia aos 3-4 meses, e de 2g/dia aos 6 e 12 meses de idade. Os valores da elastase-1 fecal acima de 200 µg/g foram considerados normais e valores de 100 µg/g foram utilizados para distinguir IP da suficiência pancreática nestas faixas etárias. Naqueles pacientes com mutações preditoras de IP, verificou-se que aos 3-4 meses de idade, 100% apresentavam elastase-1 fecal inferior a 200µg/g e 81,5%, esteatorréia. Aos seis meses, 100% apresentavam elastase-1 fecal inferior a 100µg/g e 96,3%, esteatorréia; e aos 12 meses a totalidade desses lactentes apresentaram IP. O estudo mostrou que a manifestação da IP ocorre em idade precoce nestes pacientes com mutação das classes grave (Walkowiak et al., 2005). Nos demais pacientes, embora seja anormal, o órgão conserva função suficiente (1-2%) a ponto de evitar a manifestação da síndrome da má-absorção, não necessitando portanto da reposição de enzimas pancreáticas nas refeições (Pencharz e Durie, 2000).

O sistema da glândula sudorípara não sofre os efeitos obstrutivos por não conter macromoléculas no material que secreta. As células glandulares são altamente dependentes da CFTR na modulação da concentração iônica das secreções, respondem pelos distúrbios hidroeletrolíticos que se manifestam ou tornam-se mais graves nos climas quentes, inclusive sob a forma de choque hipovolêmico (Wilschanski e Durie, 2007). O distúrbio

metabólico foi a manifestação inicial da FC e ocorreu no verão em crianças (n=77) com idade entre 3 e 14 meses, entre 1985 e 2004. Caracterizou-se pela hiponatremia, hipocloremia, associadas à alcalose metabólica em 16,8% das crianças (Ballesterro et al., 2006).

No aparelho respiratório a expressão da proteína CFTR é relativamente reduzida na superfície epitelial e consideravelmente maior nas glândulas submucosas. A ausência, ou alteração, estrutural e funcional do canal de Cl no epitélio respiratório produz um transporte iônico anormal, que se caracteriza pelo defeito combinado do transporte acelerado de sódio e falha de secreção de Cl, acarretando depleção do líquido na superfície da via aérea (Gibson et al., 2003; Kramer et al., 2006; Wilschanski e Durie, 2007). Então sobrevêm a desidratação da superfície luminal das células exócrinas e aumento na viscosidade do muco e alteração na depuração mucociliar, uma das principais componentes do mecanismo de defesa inato dos pulmões. A consequência é a formação de tampões de muco que provocam estase e obstrução das vias aéreas, dificultando a depuração das partículas suspensas no ar e dos agentes patogênicos. Os tampões de muco constituem sítios de infecção que, sendo persistente, mantém a resposta inflamatória aumentada às custas essencialmente de neutrófilos. Estes mecanismos agem de forma inter-relacionada e retroalimentam-se, sendo responsáveis, em última instância, pela maioria dos desfechos (Gibson et al., 2003; Kramer et al., 2006).

Desde o primeiro estudo sobre FC, eram normais os pulmões e brônquios de crianças que faleceram de obstrução intestinal no período

neonatal (Andersen, 1949). Este achado de normalidade na estrutura pulmonar foi corroborado mais tarde (Gibson et al., 2003).

Quase todos os pacientes desenvolvem a doença broncopulmonar, porém há uma grande variabilidade na idade de início, na taxa de progressão e na intensidade da doença, observada até entre os pacientes que são homozigóticos para uma determinada mutação. Um dos efeitos do gene da FC é aumentar a suscetibilidade às infecções pulmonares que tendem a ser crônicas, responsáveis pela lesão pulmonar (FitzSimmons, 1996), que se caracteriza pela progressão e culmina com a falência respiratória, a principal causa de morbimortalidade relacionada à FC (Emerson et al., 2002; FitzSimmons, 1993).

Acredita-se que fatores ambientais possam influenciar na intensidade da doença respiratória. Os pulmões constituem um dos órgãos que mais sofre a interação com o meio externo, entre eles, os agentes de infecção respiratória aguda, como os vírus respiratórios e bactérias comunitárias, responsáveis pela morbimortalidade por doença respiratória nos países em desenvolvimento, sobretudo nas crianças de idade inferior a cinco anos. O contato dos pulmões com poluentes que agem na resposta inflamatória mantendo-a permanentemente ativada, o espectro bacteriano da FC, principalmente *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) e complexo *Burkholderia cepacia* (*B.cepacia*), que por um mecanismo adaptativo conseguiram se integrar na fisiopatologia da lesão pulmonar. Além disso, os pulmões também sofrem as repercussões secundárias da FC, tal como a desnutrição e o refluxo gastroesofageano (Gibson et al., 2003). A compreensão da epidemiologia da

P.aeruginosa está sendo possível nos estudos de coortes de FC provenientes do PTN. O trabalho de Li et al. (2005) é o primeiro estudo longitudinal prospectivo que definiu o curso de *P.aeruginosa* em crianças com FC desde o nascimento. A *P.aeruginosa* não-mucóide foi adquirida com idade mediana de 1,0 ano (IC 95%: 0,6-1,5) e a mucóide, na idade mediana de 13,0 anos (IC 95%: 10,0-14,9). Em contraste, com o curto período de transição de cultura negativa para *P.aeruginosa* para positiva com *P.aeruginosa* não-mucóide, o período de transição das culturas positivas para as cepas não-mucóide para a mucóide foi relativamente longo, mediana de 10,9 anos (IC95%: 8,6-14,0) (Li et al., 2005). Os pacientes que são colonizados por *P.aeruginosa* apresentam menor função pulmonar e menor crescimento. A sua presença também está associada a maior morbidade, pois acelera o declínio da função pulmonar tornando a doença mais grave e aumentando o risco de hospitalização, e conseqüentemente requerendo tratamento em maior freqüência e complexidade (Elborn et al., 2009).

2.3 Diagnóstico e prognóstico

O horizonte clínico pode ser vislumbrado no momento em que a doença torna-se perceptível ao exame clínico e/ou através de exames complementares que permitem detectar as alterações esperadas na doença (Almeida e Rouquayrol, 1992).

Os primeiros diagnósticos da FC foram realizados em 1938 por Andersen com base no exame histopatológico de material proveniente de

necrópsia (apud Andersen, 1949). Anteriores ao estudo de Di Sant'Agnese e colaboradores (1953), havia o relato da ocorrência de episódios de prostração ao calor (Kessler e Andersen, 1951), de anormalidades eletrolíticas no suor (Darling et al., 1953). Di Sant'Agnese e colaboradores (1953) verificaram que os componentes Cl e Na são de 2 a 4 vezes mais elevados nos 43 pacientes com FC em relação ao grupo controle. Seguiram-se as diversas técnicas de coleta do suor até a estimulação da sudorese por meio eletro-químico utilizando uma solução de pilocarpina introduzida por Gibson e Cooke (1959), técnica esta recomendada até os dias atuais (De Boeck et al., 2006; Farrell et al., 2008; LeGrys et al., 2007).

A definição diagnóstica de FC segue a recomendação do consenso que foi proposto pela *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF). Ela requer a presença de, pelo menos, um desses critérios: manifestação clínica compatível com FC, presença de familiar com FC ou níveis elevados da tripsina imunorreativa no sangue, associado(s) a, pelo menos, um dos testes diagnósticos, como dois testes do suor, realizados em momentos diferentes, que apresentem níveis elevados de C; pela identificação de mutação(ões) da FC nos dois alelos, ou pela medida da diferença de potencial nasal (DPN) com padrão gráfico compatível com FC (Rosenstein e Cutting, 1998; Stern, 1997).

A distribuição da frequência dos sinais iniciais na população com FC do registro dos EUA pode ser vista (Tabela 2.1).

Tabela 2.1 - Manifestações iniciais apresentados pelos 20 096 pacientes que fazem parte do Registro Nacional de Pacientes da *Cystic Fibrosis Foundation* no ano de 1995

manifestações	Número	percentual
Sintomas respiratórios agudos ou persistentes	10141	50,5
atraso no crescimento físico/ desnutrição	8628	42,9
Esteatorréia/ fezes anormais	7024	35,0
Ileo meconial/ obstrução intestinal	3788	18,8
História familiar	3368	16,8
Distúrbio eletrolítico	1094	5,4
Prolapso retal	677	3,4
Triagem neonatal	459	2,3
Polipo nasal/ doença sinusal	404	2,0
Genótipo	242	1,2
Doença hepatobiliar	175	0,9
Diagnóstico prenatal	154	0,8
Outra	236	1,2
Desconhecida	380	1,9

Adaptação da tabela 1 (Rosenstein e Cutting, 1998)

Diante de testes do suor alterados, ou seja, que apresentam concentrações de Cl igual ou maior que 60 mEq/L, pode-se realizar a maioria dos diagnósticos, denominados de forma clássica ou típica da FC. No entanto, um percentual de pacientes apresenta valores de Cl na faixa intermediária, entre 30 e 59 mEq/L, nesta condição, a doença será definida por um outro teste diagnóstico, e a forma será não clássica ou atípica de FC (De Boeck et al., 2006; Farrell et al., 2008).

Em datas mais recentes foram publicados dois consensos sobre o diagnóstico de FC pelos grupos da Europa (De Boeck et al., 2006) e dos EUA (Farrell et al., 2008). Nestes dois, os critérios diagnósticos foram mantidos. Foi modificado o ponto de corte de igual ou maior que 30 mEq/L como positivo para lactentes com idade inferior a 6 meses. Uma outra modificação introduzida foi utilizar dois testes diagnósticos na definição da doença, a fim de evitar erro no diagnóstico. Nesses consensos, foi apresentado um diagrama para o uso racional de cada teste diagnóstico, o momento da indicação de cada um deles recomendando o seguimento dos casos indefinidos.

De uma maneira geral, o teste do suor detecta a apresentação multiorgânica, que cursa com insuficiência pancreática, em menor proporção os pacientes com suficiência pancreática e dificilmente capta a apresentação monossintomática, cujo acometimento habitualmente é considerado leve. Ao incluir a análise das mutações e/ou a medida da DPN, pode-se diagnosticar um espectro mais amplo da doença (De Boeck et al., 2006 ; Rosenstein et Cutting, 1998).

Mais recentemente, vem sendo reconhecido espectros de doença que embora estejam relacionados à CFTR não preenchem os critérios para o diagnóstico de FC (De Boeck et al., 2006).

2.3.1 Histórico do diagnóstico e prognóstico

Foi feita a suposição de que a doença FC tenha surgido cerca de 3 000 AC, tendo como possíveis causas as mutações genéticas, migração dos povos, e novas condições alimentares com base na revisão de documentos médicos

desde o primeiro relato de caso até os de Carl von Rokitansky em 1838. Havia o relato de que nas cerimônias antigas de purificação e prevenção ou tratamento dos sinais estranhos nas crianças, fazia parte do ritual lambar a fronte do recém-nascido e fazer o sinal da cruz. Ao perceber o gosto salgado, a criança era considerada enfeitiçada, em breve temia-se pela sua morte (Busch, 1990 apud Mishra et al., 2005 e Quinton, 2007).

Na história natural da FC, os recém-nascidos que nasciam com IM evoluíam para óbito por obstrução intestinal ou complicações cirúrgicas, e os lactentes, por desnutrição e/ou doença pulmonar. Muitas vezes o diagnóstico era histopatológico feito em material proveniente de necrópsia (Andersen, 1938 apud Andersen, 1949).

2.4 Atendimento no centro de referência, seguimento, tratamento

Diante de uma doença crônica, o tratamento tem como meta a redução da morbidade, melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevivência por meio de ações que visem a recuperação funcional através da reposição de enzimas eletrólitos, a prevenção e a recuperação da perda funcional e estrutural de órgãos afetados (Gibson et al., 2003; Smyth e Elborn, 2008).

Os centros de referência em FC estão estruturados segundo os padrões sugeridos pelos consensos europeus (Colombo e Littlewood, 2011; Elborn et al., 2009; Kerem et al., 2005) e norte-americano (Konstan et al., 1999).

Encontram-se disponíveis as padronizações estruturais e funcionais dos principais centros de referências internacionais (Kerem et al., 2005; Konstan et al., 1999), além dos dados nacionais de avaliação provenientes dos registros

nacionais dos pacientes que recomendam que o atendimento seja realizado por uma equipe multiprofissional e multidisciplinar especializada em clínicas e hospitais definidos, segundo a complexidade (CFFPR, 2009; CPDR, 2009; Royal Brompton Hospital, 2011).

O monitoramento é feito anualmente: quatro consultas clínicas, quatro culturas de secreção respiratória, esfregaço orofaríngeo ou escarro, dois testes de função pulmonar; vacinação contra influenza para quem tem idade acima de seis meses; avaliação dos níveis sanguíneos das vitaminas A, D e E, ou seja, das vitaminas lipossolúveis; teste de tolerância à glicose oral como teste de triagem para diabetes mellitus relacionada à FC na população acima de 10 anos de idade; avaliação das enzimas hepáticas ou teste de função hepática (CFFPR, 2009).

A avaliação pulmonar é feita periodicamente utilizando parâmetros clínicos, medidas da oximetria de pulso, perfil bacteriano na secreção respiratória – escarro na maioria das vezes -, prova de função pulmonar, radiografias e/ou tomografias computadorizada de tórax, sorologia anti *Aspergillus sp*, hemograma, bioquímica, entre outros (Koch e Hoiby, 2000). O monitoramento regular do componente infeccioso torna-se essencial para se conhecer os agentes patogênicos responsáveis pela colonização e infecção pulmonar. Além de auxiliar na escolha do esquema de antimicrobianos segundo a sensibilidade do(s) agente(s), possibilita a segregação dos pacientes durante o atendimento. Esta medida visa prevenir a propagação de bactérias de um grupo de pacientes para outro, reunidos segundo o perfil bacteriano que coloniza a via respiratória (Döring et al., 2000; Doring et al., 2004; Gibson et al., 2003).

O tratamento compreende a reposição de enzimas pancreáticas e de vitaminas lipossolúveis, a oferta de aporte nutricional que possibilite a recuperação e manutenção do adequado estado nutricional, assim como medidas que promovam a desobstrução, a antiinflamação, a prevenção de infecção respiratória aguda comunitária, a prevenção da exposição ao fumo, a prevenção da desidratação pela oferta de solução salina durante a estação quente, o tratamento específico de eventuais complicações (CFF, 2008; Elborn et al., 2009).

No pulmão, o tratamento deve compreender estratégias que atuem na obstrução e manutenção da permeabilidade das vias aéreas, brônquios e bronquíolos, no componente infeccioso e inflamatório. Utilizam-se recursos de técnicas respiratórias que estimulem o mecanismo de defesa do sistema respiratório como a tosse e facilitem a depuração mucociliar por meio de próteses, acrescidas de hidratação, aplicação de soro fisiológico na via aérea, alfa dornase, beta 2 agonistas (CF Trust, 2002), solução salina hipertônica a 7% (Elkins et al., 2006; Rosenfeld et al., 2011), entre outros.

Os agentes patogênicos relacionados à infecção pulmonar compreendem as bactérias usuais da FC: *S.aureus*, *H.influenzae*, *P.aeruginosa*, complexo *B.cepacia*, assim como os agentes emergentes: *S.maltophilia*, MRSA, micobactérias sp, *Aspergillus* sp, sendo frequente a infecção polimicrobina (Döring et al., 2000; Gibson et al., 2003).

Com o intuito da erradicação da *P.aeruginosa*, a intervenção precoce é recomendada aos pacientes que apresentam a colonização inicial pela *P.aeruginosa*. Por meio desta medida, tenta-se a erradicação ou, pelo menos, protela-se a colonização crônica bacteriana (Doring et al., 2004). Esta conduta

está indicada nos pacientes que durante o monitoramento bacteriano regular tenha o isolamento inicial da *P.aeruginosa* na cultura de secreção respiratória. Os esquemas de erradicação da colonização intermitente compreendem a administração de ciprofloxacina, pela via oral, associada ao colistimetato sódico, pela via inalatória. Durante e após o tratamento, o monitoramento é feito por meio de sinais clínicos, pelo escore, pelos parâmetros de função pulmonar e pelo resultado de culturas da SR (Hansen et al., 2008).

Uma vez caracterizada a condição da colonização crônica, a erradicação da bactéria torna-se difícil. O tratamento antimicrobiano deve ser instituído para reduzir a carga bacteriana nos pulmões, responsável pela inflamação secundária e perpetuação da lesão pulmonar. Diante da colonização e infecção crônicas pela *P.aeruginosa*, o paciente pode encontrar-se em exacerbação, momento em que se indica o tratamento em ambiente hospitalar ou na residência. Se a condição for de estabilidade clínica, o tratamento eletivo também deve ser feito com o paciente hospitalizado, periodicamente, a cada 3-4 meses (Konstan et al., 1999). Após a alta hospitalar, recomenda-se iniciar o tratamento de manutenção, com esquemas que intercalem períodos de suspensão (Flume et al., 2007).

No tratamento da exacerbação pulmonar, deve ser escolhido o local de tratamento, segundo a idade do paciente, aceitação e apresentação do fármaco, gravidade e esquema de tratamento. Usualmente necessitam de uso parenteral com 2-3 antimicrobianos, durante tempo médio de duas a três semanas (Flume et al., 2009; Gibson et al., 2003; Smyth e Elborn, 2008).

Associado ao componente infeccioso, torna-se importante o tratamento do componente inflamatório. Não há consenso na utilização dos

antiinflamatórios. No entanto, quando prescritos, utilizam-se antiinflamatórios do grupo de corticosteróides pela via inalatória ou outros como o ibuprofeno e a azitromicina pela via oral. Devido ao uso por tempo prolongado, recomenda-se o monitoramento da resposta clínica e de eventuais reações adversas.

Um antiinflamatório, a azitromicina, vem sendo pesquisado mais recentemente. Ainda não é consenso utilizá-lo na rotina. Além da atividade antimicrobiana, este fármaco tem a propriedade de reduzir a resposta inflamatória. Esta informação provém de estudos na panbronquiolite difusa (Kudoh et al., 1998). Pela semelhança entre esta e a FC, tem-se verificado efeito favorável como antiinflamatório (Hoiby, 1994). Necessita a mensuração do efeito terapêutico por meio de prova de função pulmonar (PFP) e do risco de efeito adverso por meio de avaliações seriadas, seja de culturas de escarro, ou de provas de função hepática (PFH).

Não há consenso em relação ao uso do Ibuprofeno, é utilizado em menos que 10% da população do estudo multicêntrico dos EUA e Canadá (Konstan et al., 1999). Os estudos de Konstan et al. demonstraram o efeito benéfico nos pacientes jovens, crianças e adolescentes, com doença pulmonar leve, definida por meio de parâmetros de prova de função pulmonar, na dose de 20-30 mg/kg/dia que requer o monitoramento do efeito terapêutico e de potenciais reações adversas com avaliação clínica, exames complementares, como hemograma e bioquímica sanguínea.

2.5 Estudos longitudinais da FC

2.5.1 Prognóstico e estudos de sobrevivência

O prognóstico se refere aos desfechos, em pessoas doentes. Pode incluir sofrimento, deficiência funcional, complicações ou morte. Com frequência, os clínicos podem fazer boas estimativas do prognóstico, de curta duração, utilizando a sua própria experiência. Há um grande interesse dos profissionais que os assistem, em conhecer determinados eventos clínicos principalmente aqueles que tratam de desfechos de saúde, em particular a morte. Diante de tal questão, os clínicos tentam entender, prever, interpretar e modificar. No entanto, eles não podem prescindir de pesquisas quando vários fatores acham-se envolvidos, no prognóstico, de longo prazo, ou quando estes se relacionam no prognóstico de forma complexa (Fletcher e Fletcher, 2006).

Fazendo um contrabalanço entre simplicidade e mais informação, o curso da doença pode ser sumarizado como uma taxa única, que tem os componentes básicos da incidência de eventos que surgem em uma coorte de pacientes. Sua limitação está em fornecer pouca informação, pois grandes diferenças no prognóstico podem ficar escondidas entre taxas sumárias semelhantes (Fletcher e Fletcher, 2006).

2.5.2 Registros Nacionais de Pacientes com FC

Entre os estudos que estimam a sobrevivência há aqueles que utilizaram os registros, onde se concentram as informações dos pacientes com FC em um único registro do país. Estes registros têm constituído bases de dados para

muitos estudos, nos quais se incluem os de sobrevivência e dos fatores de risco.

Os registros são empreendimentos financiados por organizações não governamentais, sem fins lucrativos, que tem objetivos bem definidos como produzir dados epidemiológicos e pesquisas, avaliar a assistência, e fornecer material informativo para os pais, pacientes, profissionais de saúde. Em função da organização, do sistema de saúde, dos profissionais interessados, dos recursos empregados, da cobertura populacional, os registros podem desempenhar papel fundamental. Há também uma preocupação constante dos organizadores no sentido aperfeiçoar o conhecimento sobre FC, de envolver cada vez um número maior de centros e melhorar a consistência dos dados.

A existência de registros médicos nacionais permite a realização de estudos com base populacional em alguns países (Fletcher e Fletcher, 2006). A exemplo dos registros do Canadá que contempla a quase totalidade dos pacientes com FC (CPDR, 2009), há os da Holanda com 98% (Slieker et al., 2005), EUA com 90% (CFFPR, 2009), Alemanha com 73,4% (Stern et al., 2007) e França com 63% (Bellis et al., 2007) dos pacientes.

Buzzetti e colaboradores (2009) argumentaram que as comparações intrarregistro entre os diferentes centros ou períodos podem fornecer importantes informações sobre as diferenças nas estratégias terapêuticas ou assistenciais, como realizar triagem ou não. Para cumprir este papel os registros necessitam atualizar o tipo de dado de acordo com a evolução do conhecimento médico e, em muitas situações de pesquisa, de ser integrado a outras bases de dados, tais como os registros oficiais de nascidos vivos e de óbitos (Dodge et al., 2007).

Os registros de FC se caracterizam por serem fontes de informação de uma doença que não é de notificação compulsória, conseqüentemente, podem não incluir todos os pacientes. O sub-registro ocorre quando doentes com FC são assistidos por um médico que não os registra e, o inverso ocorre nas situações onde se registra um paciente sem ter preenchido os critérios diagnósticos de FC (Dodge et al., 2007).

Na revisão feita por Buzetti e colaboradores (2009), a sobrevivência foi objeto de pelo menos 15 estudos, entre os quais, 9 deles produzidos utilizando o registro nacional de FC dos EUA, no período de 1993 a 2003. Além disso, incluíram o estudo de Kolberg (1982), que utilizou o registro nacional da Suécia, o estudo de Corey e Farewell (1996) no Canadá, estudos de Bossi et al. (1999) e Vivian et al. (2003) na Itália, Bellis et al. (2007) na França, Dodge et al. (2007) no Reino Unido e Stern et al. (2008) na Alemanha. Além desses, há ainda o estudo de Sliker et al. (2005), realizado na Holanda.

2.5.3 Análise de sobrevivência pelo método Tábua de Vida

Os países que dispõem de registro nacional vem utilizando o método da Tábua de Vida para a estimação da sobrevivência. Nesta abordagem, o início corresponde à data do nascimento, dado este proveniente da certidão de nascimento, independente da existência ou não do PTN. Com base na estimativa de incidência da FC, e nos óbitos ocorridos no período estima-se a probabilidade de sobrevivência, considerando uma população teórica de FC com incidência estável. Se a suspeita diagnóstica for feita pela manifestação da doença, estará sendo considerado e contabilizado no cálculo da sobrevivência

o período desde a data do nascimento, portanto anterior ao período de observação de fato.

A população é proveniente da coorte de nascimento, o intervalo é definido previamente, que pode ser anual como no Canadá e nos EUA, ou a intervalo mais amplo, a cada 3 anos na França, de acordo com o número de nascimentos no país (Bellis et al., 2007).

Estes resultados permitem a comparabilidade das tendências da sobrevivência em diferentes períodos de um mesmo país, ou entre países que utilizam este método. Ao comparar dois períodos de uma mesma coorte, o estudo de Bellis e colaboradores (2007) mostrou que houve mudanças na mediana de idade da sobrevivência que era de 28,1 anos no período de 1994-1996, aumentou para 36,4 anos no período de 2001-2003. A Tábua de Vida possibilita também estimar a esperança de vida.

Fizeram uso do método Tábua de Vida, quando o objetivo principal, e único, foi estimar a sobrevivência dos pacientes com FC, países como Canadá (CPDR, 2009), EUA (CFFPR, 2008; CFFPR, 2009; FitzSimmons, 1993), Reino Unido (Dodge et al., 2007; UK CF Database, 2004), França (Bellis et al., 2007), Holanda (Slieker et al., 2005), Dinamarca (Frederiksen et al., 1996).

Para os pacientes com FC a estimativa da idade mediana de sobrevivência foi de 46,6 anos em 2008 no Canadá, de 35,9 anos em 2008 e 2009 nos EUA, de 36,4 anos de 2001-2003 na França (Bellis et al., 2007).

Concomitante aos dados de sobrevivência outros indicadores como taxas brutas de óbito segundo o período e segundo a idade foram verificados. Na França, as taxas brutas de óbito por período foram 21,6 ‰ entre 1994-1996, 23,9 ‰ entre 1995-1997 e 15,8 ‰ entre 2001-2003. Verificou-se a

redução das taxas de óbito por idade ao comparar os períodos 1994-1996 e 2001-2003, a mortalidade de 7,0 ‰ caiu para 1,7 ‰ nas crianças de 0-4 anos e de 79,1 ‰ caiu para 27,0 ‰ para os adultos com 45-49 anos (Bellis et al., 2007).

2.5.4 A utilização do método de Kaplan-Meier e modelos de Cox

Na estimativa da sobrevivência, há estudos que utilizaram o método KM e o modelo de risco proporcionais de Cox para estimar os fatores de risco na mortalidade, em momentos diferentes do curso da doença, tais como ao diagnóstico e na indicação do transplante pulmonar.

Entre eles, citam-se o estudo de Stern e colaboradores (2008) que estimou a sobrevivência, utilizando o método KM onde a mediana da idade do óbito aumentou de 18,5 para 23,7 anos no período de 1995-2005. Consideraram como início a data do diagnóstico, a idade na escala do tempo. Em 2005 a taxa de mortalidade para todos os pacientes observados foi 1,1% e foi de 17,6% para os pacientes <18 anos de idade.

O estudo brasileiro de Oliveira e colaboradores (2002), realizado entre 1977 e 1997, foi semelhante na modelagem - o início da observação foi a data do diagnóstico e a duração de seguimento medida em meses - apesar de não conseguir estimar a mediana de sobrevivência.

O primeiro é um estudo populacional e, o segundo é restrito a um único centro com 127 pacientes. Ambos utilizaram a metodologia clássica, onde o início da observação é a data do diagnóstico, e o fim é a data do óbito ou da censura. Todavia dados prevalentes foram incluídos, sem haver referência se houve truncamento a esquerda nos dados da coorte.

Anterior ao estudo de Oliveira e colaboradores (2002), tendo em comum a população com FC do mesmo centro (n=111), o estudo de Reis e colaboradores (1998), foi feito entre 1970-1994, quando 55% dos diagnósticos eram feitos após 3 anos de idade. Na análise da sobrevivência pelo método KM, incluiu dados prevalentes, o início foi a data de nascimento, a escala do tempo foi idade em anos. Apesar de não conseguir estimar a idade mediana de sobrevivência, forneceu a média da idade ao óbito que foi de 12,6 (0,4) anos.

Em data mais recente, há mais um estudo brasileiro de sobrevivência em FC (Alvarez et al., 2004), realizado no período de 1990-2000. Incluiu a população (n=104) de um CR em FC, diagnosticada com a mediana de idade de 2 anos e 4 meses. Na análise de sobrevivência pelo método KM, o início foi a data do diagnóstico, o fim, a data do óbito e a duração do tempo em meses. Obteve o tempo mediano de sobrevivência de 18 anos e 4 meses desde o diagnóstico. Possivelmente dados prevalentes foram incluídos no estudo.

No estudo de Corey e Farewell (1996), foram avaliadas a sobrevivência e as variáveis demográficas, diagnósticas e clínicas na sobrevivência. Incluiu 3 795 pacientes com FC do registro CPDR, entre 1970-1989. Foram feitas as curvas de KM para sexo, idade ao diagnóstico, IM, período calendário, regiões do Canadá. O tempo de morte ou censura foi definido em idade em anos. Muitos não foram observados desde o nascimento durante o período do estudo. Para cada período de análise, a idade de início de um indivíduo foi considerada como sendo a idade no primeiro dia de janeiro do ano de observação para aquele indivíduo. Foi idade zero para os nascidos no período de análise e diagnosticados antes de um ano. Para analisar os efeitos das variáveis demográficas e clínicas na mortalidade, utilizou o modelo de Cox. A

idade ao diagnóstico foi dividida em cinco categorias, a categoria de referência foi diagnóstico na idade inferior a 6 meses. O diagnóstico feito entre 6 meses e 2 anos foi associado com maior risco de mortalidade, provavelmente devido ao atraso no diagnóstico. Em contrapartida, diagnóstico tardio foi associado com menor risco. No modelo univariado sexo, peso, VEF₁, *P.aeruginosa* e *B.cepacia* foram todos significantes. Nos modelos multivariados, o efeito do VEF₁ permaneceu associado aos preditores e consistente com a impressão clínica de que a doença pulmonar é a principal causa de mortalidade na FC. No modelo com duas variáveis, peso e sexo, o efeito deste ficou reduzido, com perda de significância, o que sugeriu que a maior mortalidade no sexo feminino pode ser explicada pela manutenção de peso ruim. No modelo com três variáveis, sexo, peso, e VEF₁, o efeito do sexo foi recuperado e o de peso foi desprezível (Corey e Farewell, 1996).

No estudo de Lai et al. (2004) foram investigados os fatores de risco na redução da idade da sobrevivência utilizando dados clínicos apresentados no momento do diagnóstico, segundo o motivo que levou a investigação da FC, pela manifestação de IM, pela triagem neonatal, pela história familiar ou pela manifestação outra diferente do IM. Neste estudo, utilizou a análise não paramétrica de KM. A idade de entrada foi à que correspondeu à idade da primeira consulta documentada. O modelo de risco proporcional de Cox para dados truncados à esquerda e censurados à direita. Ao utilizar a base de dados do CFFPR, demonstrou associações com significância estatística entre a apresentação inicial da doença, respiratória e gastrointestinal, foi associada ao maior risco de sobrevivência reduzida, o grupo do sexo feminino no risco de morte e na aquisição de *P.aeruginosa* (Lai et al., 2004). Estes autores

verificaram que os pacientes com genótipo DF508/DF508 têm maior risco de morrer e de adquirir mais cedo *P. aeruginosa* se comparados com os genótipos leves, contendo mutação da classe IV ou V, em um ou ambos os alelos (Lai et al., 2004).

No segundo estudo de Lai e colaboradores (2005), no período acima, população (N=27 692), além das variáveis consideradas no estudo anterior, incluiu: sexo, ano calendário do diagnóstico, utiliza análise de forma semelhante ao seu estudo anterior, além disso, ao fazer a análise de pacientes que entram na coorte a partir de 1986 os autores estão considerando dados incidentes.

Reconhecia-se que a medida da função pancreática, sabidamente era importante como um dado prognóstico, mas esta informação não se encontrava disponível no registro (Corey e Farewell, 1996).

No estudo de O'Connor et al. (2002), realizado no período de 1982-1998, com a população com FC (N= 30 469), incluiu a apresentação ao diagnóstico e os estratos: assintomático, respiratório, gastrointestinal, respiratório e gastrointestinal, obstrução intestinal, raça/etnia, sexo, idade ao diagnóstico, genótipo, e renda familiar. Fez a análise da sobrevivência pelo método KM, comparou com o teste *log-rank*, e usou o modelo de Cox.

No estudo de coorte (N=31 012) de Kulich et al. (2003), realizado no período de 1985-1999, foram avaliadas as variáveis sexo feminino, idade ao diagnóstico e ano calendário e utilizadas a idade na escala do tempo.

O método KM da análise de sobrevivência também foi utilizado para eventos intermediários, como aquisição de *P.aeruginosa*, desnutrição, sintomas respiratórios, aparecimento de morbidade identificada ao diagnóstico (De

Monestrol et al., 2010), aquisição de *P.aeruginosa* (Lai et al., 2005; O'Connor et al., 2002).

Foi utilizado para estimar a sobrevivência quando fosse detectado o declínio funcional pulmonar, medido pelo VEF₁ aquém de 30% do previsto (Kerem et al., 1992; George et al., 2011). E quando da indicação do transplante pulmonar em crianças (Liou et al., 2007). Há inúmeros estudos que avaliam os riscos de óbito neste estágio da doença, cuja revisão foge ao escopo do estudo.

2.6 Modelo teórico

O agrupamento foi feito segundo os mecanismos envolvidos na doença, as características do paciente e os pressupostos de que os potenciais fatores de risco atuariam no tempo de doença desde a idade ao diagnóstico até a idade da ocorrência do evento óbito.

As variáveis foram agrupadas em cinco blocos:

I Características do paciente: idade, sexo;

II Características genéticas da doença: classes das mutações, e classificação em classes grave e leve;

III Características do diagnóstico:

III.1 O que motivou o diagnóstico: pela triagem neonatal, história familiar de FC; manifestação de IM e outras manifestações diferentes de IM (Artigo: Expressão fenotípica da FC ao diagnóstico);

III.2 Testes utilizados no diagnóstico: teste do suor e classificação das formas de FC em clássica e não clássicas segundo os valores do cloreto;

III.3 Idade ao diagnóstico na distinção de diagnóstico precoce ou tardio;

III.4 Idade ao diagnóstico traduzindo o estágio da doença;

III.5 Períodos do diagnóstico e tratamento

IV Características ao diagnóstico do fenótipo primário, e/ou secundário:

IV.1 Número de sítio(s) acometido(s): assintomático (zero), monoorgânico ou multiorgânico/multivisceral (\geq dois);

IV.2 Sítio(s) acometido(s): intestinal sob a forma de IM ou DIOS, pâncreas na condição de insuficiência pancreática exócrina, estado nutricional - desnutrição, metabólico - distúrbio hidroeletrolítico, hematológico - anemia; pulmonares, e colonização bacteriana da via aérea.

V Características assistenciais: PTN da FC, programa de diagnóstico e testes utilizados, programa de tratamento e seguimento, acesso aos recursos terapêuticos de alto custo como enzimas pancreáticas, antibióticos inalados, fluidificadores de secreção etc.

3.1 Hipóteses

A sobrevivência global dos pacientes com FC da coorte do CRFC-RJ é inferior à sobrevivência encontrada nos centros de referência dos países desenvolvidos.

Os fatores detectados ao diagnóstico como o sexo feminino, o diagnóstico por sintomas, maior número de órgãos comprometidos, a indicação de reposição enzimática, a colonização bacteriana da via aérea por *Pseudomonas aeruginosa*, a desnutrição, as mutações da classe grave e a época de diagnóstico estão associados a menor sobrevivência.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo geral

Estimar a sobrevivência e os fatores de risco associados à redução no tempo de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico na coorte de pacientes com fibrose cística no Centro de Referência em FC do Instituto Fernandes Figueira, Unidade da Fiocruz do Rio de Janeiro.

3.2.2 Objetivos específicos

- descrever a população com FC: dados demográficos - sexo, idade ao diagnóstico e ao término do estudo; frequência dos desfechos e de fatores de risco para redução da sobrevida;

- estimar a sobrevivência global e segundo as covariáveis desde a idade ao diagnóstico pelo método de Kaplan-Meier;
- estimar a razão de risco de óbito desde a idade ao diagnóstico segundo os fatores de risco pelo modelo de Cox.

3.3 Aspectos éticos

O parecer final de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IFF se encontra no Anexo 1 e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no Apêndice 1.

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, da sobrevivência de uma coorte aberta e dinâmica, que constitui uma amostra de conveniência de base hospitalar.

4.2 Local do estudo

Este estudo foi realizado no Centro de Referência para FC (CRFC-RJ) do Instituto Fernandes Figueira (IFF), Unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro. Este centro foi reconhecido pela Portaria 745 do Ministério da Saúde em 22 de dezembro de 2005 (MS, 2005).

4.3 População de estudo

4.3.1 Base

A base populacional foi constituída a partir de um censo de pacientes das especialidades que atendem os possíveis casos de FC, tais como Pneumologia, Nutrição e Genética pela consulta às agendas e planilhas que vêm sendo utilizadas para a marcação de consultas e para a avaliação da produção ambulatorial, também no arquivo nosológico das internações desde 1988. Recorreu-se também aos cadastros de solicitação e prescrição de medicamentos excepcionais da FC que vem sendo realizadas pelos médicos dos Serviços de Pneumologia e Nutrição e são entregues à Farmácia do IFF, e,

posteriormente, à Secretaria de Estado de Saúde (SES) do RJ para assegurar o acesso aos recursos terapêuticos. A fim de ampliar a cobertura dessa base foram também utilizadas as informações contidas nos registros que eram enviados ao *Registro Latino-Americano de Fibrosis Quística* (REGLAFQ) (Macri et al., 1991), ao Registro Brasileiro de Mucoviscidose (Reis e Damaceno, 1998) e as relações de pacientes da Associação Carioca de Assistência a Mucoviscidose (ACAM).

Efetou-se ainda a consulta aos colegas para dispor de informação sobre o seguimento atual, perda ou óbito dos pacientes atendidos no Hospital de Servidores do Estado e dos pacientes entre 18 e 20 anos, que por atingir o limite de idade da assistência no IFF, foram referidos para seguimento no Hospital Universitário Pedro Ernesto. Por último, foram realizados contatos via eletrônica com outros centros de referência de outros estados.

4.3.2 Elegibilidade da população

Foi considerado elegível todo paciente que fosse referido e/ou encaminhado ao serviço com a suspeita de FC, ou com teste do suor alterado ou com o diagnóstico de FC feito previamente em serviço externo.

4.3.3 Critérios de inclusão

A entrada dos pacientes no estudo obedeceu a critérios homogêneos, definidos, de forma clara, e aplicáveis a toda população, que foram:

I – Preencher os critérios de diagnóstico da FC propostos pela *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) que exigem a presença de pelo menos uma das três características: I.1.a manifestação compatível com a doença; I.1.b valores elevados da tripsina imunorreativa (TIR) no teste da triagem neonatal; I.1.c história familiar de FC; obrigatoriamente associada(s) a pelo menos um dos testes diagnósticos positivos: 1.2.a testes do suor, 1.2.b identificação da mutação da FC e 1.2.c medida da diferença de potencial nasal (Rosenstein e Cutting, 1998; Stern, 1997). Tais critérios foram objeto de revisão no capítulo 2.

II - Possuir informação documentada em prontuário do IFF ou em outras fontes documentais referentes ao momento do diagnóstico - datas das consultas, datas e resultados dos testes diagnósticos.

III – Possuir idade inferior a 20 anos por ocasião do diagnóstico de FC.

4.3.4 Período de observação dos pacientes com FC da coorte do CRFC-RJ

Para estudar a sobrevivência foi fundamental a definição do tempo de observação para cada paciente e, portanto, a escolha de uma data de início e uma data de fim para o seguimento. A entrada na coorte foi caracterizada pelo diagnóstico da FC, portanto, a data de início do estudo corresponderia à data do diagnóstico. Todavia, o diagnóstico de FC é um processo que pode se estender além das consultas iniciais se os resultados dos testes diagnósticos se situarem em áreas de incerteza, como o nível de Cl na faixa limítrofe, a identificação de mutação em apenas um alelo (De Boeck et al., 2006; Farrell et al., 2008) ou se houver suspeita da presença de condições clínicas que podem falsear os resultados do teste do suor (Stern, 1997). A exploração destas

variáveis revelou que a data do teste do suor antecede a data da consulta de primeira vez e que, nessa ocasião, se decide habitualmente assumir o diagnóstico de FC. Esta conduta na definição do diagnóstico pode ser comprovada indiretamente pela conduta tomada pelo clínico, como a indicação da reposição enzimática e o tratamento da infecção bacteriana com antimicrobianos específicos para os agentes relacionados à FC. Portanto, a data da primeira consulta ou do primeiro teste do suor positivo foi escolhida como a data de início do estudo. Nos estudos de sobrevivência em FC não foram encontradas referências sobre a definição da data do diagnóstico.

A data do término do período de observação correspondeu à data do óbito ou da censura. A data do óbito foi aquela recuperada nas principais fontes documentais que foram consultadas e serão detalhadas adiante. Para os censurados, aqueles pacientes que não haviam sofrido o evento, a data fim do estudo foi considerada a data da última consulta ou do último contato do paciente com o CRFC-RJ por ocasião do acesso aos medicamentos excepcionais.

4.4 Variáveis do estudo de sobrevivência de pacientes com FC

O espectro de sintomas, relativo à expressão fenotípica ao diagnóstico, que poderia constituir em fatores de risco para a redução do tempo da sobrevivência foi objeto de revisão da literatura. Na seleção foram considerados os mecanismos da fisiopatologia e dos fundamentos clínicos, que foram explicitados anteriormente no modelo teórico (Capítulo referencial

teórico, item 2.6), que foi construído para um estudo de sobrevivência de pacientes com FC.

4.4.1 Dados demográficos

Constituídos de data do nascimento, sexo, e local de residência (código de endereçamento postal, município, estado) que foram coletados do exame clínico, e/ou da folha de rosto do prontuário e/ou certidão de nascimento, Sistema de Cartão e/ou CPF.

4.4.2 Dados para a definição do diagnóstico

Nos critérios de inclusão (item 4.3.3) ficou estabelecido que para entrar na coorte o paciente com FC deveria apresentar resposta positiva a um dos dois testes diagnósticos a seguir.

4.4.2.1 Teste do suor

Compreende as etapas da estimulação da sudorese pela pilocarpina (Gibson e Cooke, 1959), coleta em papel de filtro, análise do cloreto pela colorimetria e de sódio pelo fotômetro de chama. Os íons são medidos em mEq/L e a massa do suor em mg.

Além dos resultados disponíveis nos prontuários, outras fontes foram consultadas para a obtenção dos resultados. Recorreu-se às planilhas dos resultados dos testes do suor do Departamento de Patologia Clínica (IFF). Foram considerados apenas

os testes do suor que fossem expressos em valores numéricos, adotando-se os pontos de corte segundo o consenso da CFF (Rosenstein e Cutting, 1998) e estudo de Farrell_e Koscik (1996) para lactentes.

4.4.2.2 Teste genético

As amostras de sangue periférico foram encaminhadas para o Laboratório de Genética Humana do Instituto Oswaldo Cruz para genotipagens dos pacientes. A detecção de mutações no gene *CFTR* foi realizada utilizando-se das técnicas de amplificação do DNA pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e suas diversas estratégias (PCR-heteroduplex, PCR-RFLP, PCR alelo-específico, PCR com mutagênese dirigida) e de digestão com enzimas de restrição. Para mutações raras e ainda não descritas foram utilizados métodos de rastreamento de polimorfismos e sequenciamento automático (Cabello et al., 2005). A análise genética considerou para cada paciente um par de cromossomas com os respectivos alelos. Considerou-se como positivo todo teste que identificasse a mutação relacionada à FC em ambos os alelos dos cromossomas. Na maioria dos estudos, a mutação DF508 é a primeira mutação a ser investigada e analisada devido a sua maior prevalência na população de FC e por ser referência para gravidade. O paciente foi classificado segundo a mutação DF508 em homo ou heterozigótico, e para outras mutações ou para aquelas ainda não definidas.

4.4.3 Covariáveis

Dentre os potenciais fatores de risco identificados ao diagnóstico e associados à mudança no tempo de sobrevivência, já descritos no capítulo 2, o sexo feminino, a suspeita diagnóstica, o número de órgãos comprometidos, a manifestação da doença nos órgãos e sistemas, a IP, a colonização e isolamento bacteriano, a desnutrição, década do diagnóstico de 1990, o genótipo das classes grave foram escolhidos pela sua simplicidade e a disponibilidade no período de observação. As fontes utilizadas e a discriminação das variáveis se encontram a seguir.

A covariável suspeita diagnóstica correspondeu ao motivo ou à justificativa da suspeita de FC feita pela: 1) triagem neonatal (*screening*); 2) história familiar de FC (HF), 3) íleo meconial (IM) ou 4) outros sintomas ou sinais da FC, diferentes do IM (Lai et al., 2004; 2005).

A covariável manifestação correspondeu aos órgãos e sistemas afetados pela FC no momento do diagnóstico. Foi coletada de forma não excludente: 1) gastrointestinal (GI); 2) respiratório (resp); e 3) outros órgãos e sistemas, tais como repercussões no estado nutricional e metabólico (Lai et al., 2004).

A covariável estado nutricional resultou da colocação de dados demográficos e antropométricos no programa NutStat do Epi Info versão 3.4.1 que forneceu os percentis de peso para idade para os menores de dois anos e os percentis do índice de massa corporal (IMC) para os maiores de dois anos segundo as curvas de referência do CDC (CDC, 2007). As informações utilizadas pelo programa foram: 1) data de nascimento; 2) sexo; 3) medida de peso em kg e 4) medida da estatura (altura ou comprimento) em cm que foram

tomadas na data do diagnóstico, com auxílio de instrumentos conforme recomendação técnica (WHO, 1995). Embora a classificação por percentis ou pelo escore Z do programa WHO Anthro, baseado em curvas populacionais recomendadas pela WHO, estivesse disponível ela não foi utilizada pela necessidade de comparação com os dados anteriormente publicados de coortes de FC (WHO, 2008).

As covariáveis colonização e isolamento bacteriano, utilizando culturas padronizadas (Gilligan et al., 2006), resultou da cultura de espécimes de secreção respiratória: escarro, aspirado traqueal, ou *swab* de orofaringe realizada na época do diagnóstico admitindo um intervalo máximo de seis meses. Este poderia ser desconhecido, negativo, ou positivo. Quando positivo, poderia apresentar de forma não excludente: 1) flora microbiota; 2) *S. aureus*; 3) *H. influenzae*; 4) *P. aeruginosa*; 5) complexo *B. cepacia* e 6) outras bactérias.

A covariável reposição pancreática foi uma *proxy* da caracterização da existência de insuficiência pancreática que constitui a manifestação das mutações da classe grave (*severe*), para a qual, habitualmente, a terapia de reposição enzimática é recomendada, recurso que foi utilizado em vários estudos (CFFPR, 2009; FitzSimmons, 1993; Vanscoy et al., 2007).

A covariável década de diagnóstico foi utilizada como uma *proxy* do tempo calendário ou efeito de período visando à tradução dos vários efeitos dos avanços tecnológicos no diagnóstico e no tratamento, e das políticas sociais que, por fornecer acesso aos medicamentos de alto custo, influenciaram nos processos terapêuticos da coorte.

4.5 Banco de dados dos pacientes com FC

4.5.1 Construção do banco de dados

Na fase que antecedeu a coleta, foi preparado um formulário que possibilitou a coleta padronizada e sistematizada dos dados. Como medidas que assegurassem a confidencialidade do paciente, foram removidos os números do prontuário e os nomes tanto dos pacientes quanto de suas mães, permanecendo apenas o identificador IdPaciente, sexo na sua versão final.

4.5.2 Coleta de dados

Os dados foram coletados com o preenchimento de um formulário em papel que foi objeto de revisões, modificações e adequações aos objetivos do projeto.

4.6 Análise de consistência

4.6.1 Fases iniciais e exploratórias

Conferência de preenchimento e análise de consistência de datas para a transformação em variáveis para análise de sobrevivência.

4.6.2 Transformação dos dados brutos

Na primeira fase descritiva e exploratória foi utilizado o estimador não paramétrico de sobrevivência Kaplan-Meier (KM) para representar graficamente a curva de sobrevivência global com os intervalos de confiança associados, e as curvas de sobrevivência para cada estrato das covariáveis e para suas diferentes estratificações. Esta análise preliminar objetivou a busca de combinações com importância clínica, apresentasse base fisiopatológica e por último o aumento do tamanho amostral de algumas categorias rarefeitas discriminadas a seguir.

A covariável manifestação admitia: 1) gastrointestinal (GI); 2) respiratório (resp); e 3) outras. Estes estratos foram reagrupados em 1) gastrointestinal (GI); 2) respiratório (resp); 3) GI e Resp; 5) GI e outras; 6) resp e outras; 7) GI e resp e outras, que na variável número de órgãos foram recombinações segundo o a contagem do número de órgãos acometidos: 1) um ou nenhum; 2) dois; 3) três ou mais.

A avaliação do estado nutricional originalmente estimada em percentis(p) de peso para idade para os menores de dois anos e os percentis do (IMC) para os maiores de dois anos.

As novas variáveis: a) em 3 estratos recebeu o agrupamento dos percentis em ≤ 05 , $>05-50$, >50 e b) em 2 estratos recebeu o agrupamento dos percentis em ≤ 05 ou >05 (Lai e Shoff, 2008).

A colonização bacteriana foi agrupada nas seguintes formas: resultados negativos e de flora microbiota compuseram um grupo (negativo/flora microbiota). A bactéria complexo *B. cepacia* foi agrupada junto com outras bactérias (outras) passando a nova variável Isolamento bacteriano a conter 5

estratos: 1) negativo e flora microbiota; 2) *S. aureus*; 3) *P. aeruginosa*; 4) *P. aeruginosa* + *S. aureus*; 5) outras bactérias.

Aqueles que possuíam no mesmo espécime associação de *S. aureus* e *P. aeruginosa* foram agrupados aos que possuíam *P. aeruginosa* isoladamente (*P. aeruginosa* e *S. aureus* + *P. aeruginosa*) e a nova variável Isolamento bacteriano passou a conter 4 estratos: 1) negativo e flora microbiota; 2) *S. aureus*; 3) *P. aeruginosa* e *P. aeruginosa* + *S. aureus*; 4) outras bactérias.

O genótipo positivo foi todo teste que identificou a mutação relacionada à FC em ambas as fitas do DNA. O paciente foi classificado como homozigótico ou heterozigótico para a mutação DF508 e as mutações foram classificadas do ponto de vista funcional em classes grave, leve e desconhecida quando não houve a identificação de mutação em um alelo (Zielenski, 2000; Castellani et al., 2008).

Foi realizada análise descritiva das 12 variáveis categóricas, estimada pelas frequências e respectivos percentuais.

4.7 Modelagem do estudo

4.7.1 Desfecho

O desfecho, ou falha é o evento que marca o término do tempo de observação (Carvalho et al., 2005). O evento de interesse do estudo é o óbito devido à FC. Para os óbitos ocorridos no IFF, a data de ocorrência era recuperada dos documentos da instituição: prontuário, livro de registro de óbito, terceira via da Declaração de Óbito. Todos os óbitos de pacientes com FC, residentes do Estado do Rio de Janeiro, ocorridos tanto na instituição como

aqueles ocorridos em local externo ao IFF, mas no Estado do RJ, foram recuperados no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) na SES do RJ disponíveis desde 1993.

Além da busca pelos dados de identificação - nome, nome da mãe, data de nascimento, local de residência – também foi feita a busca pelos CID-10 da FC: E84, E84.0, E84.1, E84.8 e E84.9 (www.datasus.gov.br/CID10/v2008/cid10.htm).

Para verificar se o evento óbito estava relacionado à FC, a data e as causas da morte foram revistas e foi analisada a consistência dos dados provenientes da Declaração de Óbito da SES do RJ, do livro de registro de óbitos do Departamento de Informação e Documentação do IFF, além das anotações em prontuário médico. Por exemplo, no SIM havia óbitos codificados com o CID da FC em idosos que muito dificilmente estariam relacionados à FC.

Estes procedimentos possibilitaram a recuperação de um número de indivíduos/óbitos que, após cruzamento de informações, só foram incluídos no estudo, se preenchessem os critérios de elegibilidade e inclusão documentados (ver item 4.3.3).

4.7.2 Censura

Para os indivíduos elegíveis que foram censurados à direita (não apresentaram ocorrência do desfecho de interesse), o final do período de observação considerado foi uma das seguintes datas:

- fim do estudo; ou
- última consulta registrada no prontuário ou informada por via eletrônica por Centro de Referência de outro estado; ou
- último contato com o CRFC-RJ para ter acesso aos medicamentos excepcionais; ou
- óbito, para aqueles óbitos por causa não relacionada à FC.

Por exemplo, dois pacientes que possuíam FC e Aids, cujo óbito foi relacionado à comorbidade foram considerados censura na data do óbito.

4.7.3 Período do estudo da sobrevivência e truncamento

A informação de seguimento estava disponível desde 1988, data que coincide com a implantação do prontuário único e do sistema de informação ambulatorial e de internação do IFF. Todavia, para o período entre 1988 e 1990 não foi possível recuperar os registros de óbito, tanto no IFF como no SIM. Este fato caracteriza a presença de truncamento à esquerda, pois para este período não se tem informação do desfecho de interesse e somente dos pacientes que sobreviveram pelo menos até 01/01/1990 (Carvalho et al., 2005). Portanto, optou-se por iniciar o período do estudo em 01/01/1990. Por razões de comparabilidade com a literatura existente, também optou-se por incluir apenas os diagnósticos novos de FC, ou seja, os casos incidentes durante o período de estudo que foi finalizado em 10/10/2009.

4.7.4 Escala de tempo

Dois fatores orientaram a escolha da idade como escala do tempo. O primeiro foi interpretabilidade do fenômeno que estava sendo estudado. Desta maneira é impossível interpretar a sobrevivência global e os efeitos dos fatores de risco para óbito em uma coorte assistencial desde a idade em que o diagnóstico foi feito e as intervenções terapêuticas iniciadas (Lai et al., 2004). O segundo fator deve-se ao fato de que a idade, quando se estudam doenças crônicas, já estaria incluída na modelagem (Lamarca et al., 1998; Kulich et al., 2003). O período em risco se iniciou na idade ao diagnóstico e finalizou na idade do óbito ou da censura. A data inicial foi resultado da diferença entre a data do diagnóstico e a data do nascimento e idade final foi o resultado da diferença entre a data do desfecho e a data do diagnóstico.

4.8. Análise exploratória dos dados

A análise exploratória dos dados foi elaborada através das curvas de sobrevivência estimadas pelo método não paramétrico de Kaplan-Meier (KM) ajustado para dados com truncamento à esquerda e censura à direita. Este método permitiu estimar a idade mediana de sobrevivência global e segundo os fatores de risco detectados no momento do diagnóstico. O estimador de KM gera uma função escada que salta em cada tempo onde ocorre um evento. O tamanho desse salto depende do número de pacientes em risco - os novos e os que permanecem em observação. Essa função é em escada assume-se que

o risco se mantém constante até a ocorrência do próximo evento (Carvalho et al., 2005).

Na análise dos gráficos de Kaplan-Meier foram verificadas características, tais como inexistência de entrelaçamento, paralelismo e manutenção das distâncias entre curvas, que sugerissem a existência de proporcionalidade do efeito das covariáveis na sobrevivência (Carvalho et al., 2005).

Em geral, o teste de *log-rank* para avaliar a proporcionalidade das curvas de sobrevivência entre os estratos é utilizado quando se faz a análise de sobrevivência da duração do período em observação, a forma clássica da análise de sobrevivência. Este estudo considerou o truncamento à esquerda, sendo a dimensão temporal definida não como na forma clássica (duração), mas com um par de variáveis que se modificam com o tempo, a data do início e a data do fim da observação para cada sujeito. Esta abordagem é conhecida como processo de contagem. Neste caso, o teste estatístico equivalente ao *log-rank* para avaliar a proporcionalidade das curvas, é o teste de *score*. Este também se encontra implementado em *The R Project for Statistical Computing* (<http://www.r-project.org/>). Se alguma variável não atender ao pressuposto de proporcionalidade de risco nesta análise preliminar, deve ser utilizada com cuidado na modelagem multivariada.

As curvas de sobrevivência global e para cada covariável e as tabelas correspondentes foram estimadas pela função *Survfit* do pacote *survival* do R. É de ressaltar que os intervalos de confiança de 95% para o tempo de sobrevivência mediano nem sempre puderam ser calculados.

4.9 Modelagem multivariada

As razões de risco, ou *hazard ratios* foram estimadas pelos modelos de regressão semiparamétricos de Cox estendidos, adotando a abordagem do processo de contagem com a idade como escala do tempo.

No R, a função *coxph* estima o modelo de Cox que inicialmente incluíam apenas uma covariável. Para estes, o programa fornece os parâmetros (coeficientes) de regressão para cada estrato da covariável, o erro padrão, o valor da estatística de Wald (z e p valor) para hipótese nula do parâmetro da regressão ser igual a zero e os respectivos intervalos de confiança. Além disso, para cada modelo de riscos proporcionais de Cox a saída do programa também fornece o R^2 que expressa a variabilidade do modelo, os testes da razão de verossimilhança, de Wald e o teste do *score* (R versão 2.10.1, 2009).

4.9.1 Comparação de modelos

Na comparação de modelos ou da seleção de variáveis foi utilizado o teste da razão de verossimilhança definida como

$$RV = 2 \times (l_{maior} - l_{menor})$$

em que L_{menor} e L_{maior} são respectivamente o logaritmo da função de verossimilhança do modelo com menos covariáveis e o logaritmo da função de verossimilhança do modelo com mais covariáveis. Este teste exige que os modelos sejam aninhados e que tenham o mesmo número de observações. A estatística de teste RV, sob a hipótese nula de que as covariáveis adicionais do modelo maior não são significativas, segue uma distribuição quiquadrado com

o número de graus de liberdade igual a diferença do número de covariáveis dos modelos.

4.9.2 Diagnóstico dos modelos de regressão

A etapa de diagnóstico dos modelos de regressão de Cox consistiu em uma avaliação global da qualidade do ajuste do modelo e da análise de resíduos.

a) Medida global de ajustamento

A estatística *deviance* (D) foi utilizada como medida global de ajustamento e é obtida pela fórmula

$$D = 2 \times (l_{saturado} - l_{modelo})$$

Em que l_{modelo} e $l_{saturado}$ são respectivamente o logaritmo da função de verossimilhança do modelo com as covariáveis e o logaritmo da função de verossimilhança do modelo saturado. Este teste, sob a hipótese nula de que o modelo é adequado, segue uma distribuição quiquadrado com o número de graus de liberdade igual ao número de variáveis do modelo (Carvalho et al., 2005).

b) Resíduos de Schoenfeld para verificar a proporcionalidade,

c) Resíduos martingale verificar a forma funcional da covariável e para verificar a ocorrência de indivíduos atípicos, ou *outliers*, no modelo (Carvalho et al., 2005).

5.1 Análise exploratória

As primeiras explorações foram feitas com a população elegível considerando para cada paciente o tempo desde a data de nascimento e desde a data do diagnóstico até a data do desfecho tendo como escala de tempo o ano calendário cuja representação gráfica pode ser visualizada respectivamente nas Figuras 5.1A e 5.1B. Nesta etapa, foi observado que entre 1988 e 1990 não havia registro de óbitos, ocasionando um truncamento à esquerda em 01/01/90.

A trajetória individual dos pacientes com FC da coorte de sobrevivência com diagnósticos incidentes pode ser vista na Figura 5.2. A entrada em diferentes idades e os diferentes períodos de observação caracterizaram uma coorte aberta e dinâmica. Cada paciente está representado por uma linha que tem início, fim, dimensão temporal própria e a sinalização da ocorrência do desfecho. Ao escolher a idade como a escala de tempo, a idade de início foi a idade do paciente ao diagnóstico e a data fim, a idade do paciente no momento em que ocorreu o óbito ou a censura. Ao projetar o início da linha no eixo das abscissas pode ser vista a idade da entrada na coorte - calculada pela diferença entre a data do diagnóstico e a data de nascimento - e ao projetar no eixo das abscissas o término da linha pode ser vista a idade ao final do período de observação. Nas ordenadas, o número de linhas representa o número de pacientes da coorte. A coorte foi composta por 177 pacientes com FC, acompanhados no IFF. No período de observação ocorreram 40 óbitos ou desfechos relacionados à FC. Os 137 restantes foram censurados devido à perda de seguimento ou por permanecerem vivos ao término do estudo.

5.2 Análise descritiva

Os 177 pacientes da coorte de FC tiveram seus diagnósticos assumidos de 15 de janeiro de 1990 até 01 de setembro de 2009 e foram acompanhados até 09 de outubro de 2009. Esta população, na ocasião do diagnóstico, apresentava uma mediana de idade de 14 meses (mínima um dia; máxima 18,5 anos) e média de 3,57 anos (DP=4,53), sendo 56% (99/177) do sexo feminino. Estas e as outras características clínicas referentes ao diagnóstico e intervenções podem ser vistas na Tabela 5.1.

Identificou-se mutação para FC em dois alelos em 47,10%(66/140) e em um alelo em 33,6% (47/140). Não houve identificação de mutação para FC em 19,3%(27/140) dos pacientes. A mutação DF508/DF508 foi encontrada em apenas 25% (35/140) de todos os pacientes, em 53%(35/66) dos classificados. E em 63,6% se forem incluídos todos os pacientes homo e heterozigóticos para a mutação DF508. Embora em 47/140 já tenha sido identificada uma mutação, a ausência da identificação da mutação no alelo correspondente, não permitiu classificá-los, tal como os 27/140 nos quais as mutações ainda não foram identificadas nos dois alelos, totalizando aqueles sem classificação em 52,85%(74/140). Entre aqueles que podem ser classificados 41,42%(58/140) pertenceram à classe grave, e 5,70%(8/140) à classe leve (Tabela 5.1). Entre os classificados tornou-se evidente a alta proporção de pacientes com mutações da classe grave 88,7% (58/66), comparada à mutação da classe leve 12%(8/66).

5.3 A sobrevivência pelo estimador de Kaplan-Meier

A curva de sobrevivência global estimada pelo KM, Figura 5.3, sofre um declínio mais acentuado nos primeiros anos, onde ocorreram mais eventos, seguida por um declínio gradual até em torno de 20 anos, quando se retifica pela ausência de eventos. A mediana de idade da sobrevivência global da população de FC foi de 20,8 anos, o limite inferior do IC de 90% foi de 16,5 e o limite superior não pode ser estimado.

A estimação não paramétrica da função de sobrevivência para as observações censuradas foi calculada pelo estimador KM e na Tabela 5.2 podem ser visualizadas as colunas referentes: ao tempo da observação, ao número de pacientes que estavam sob risco de sofrer o evento, a ocorrência do evento, a função de sobrevivência seguida pelas colunas com os respectivos erros-padrão e limites inferior e superior do IC de 90% para cada probabilidade. Na medida em que o tempo avança o número de pacientes em risco modifica, aumentando ou diminuindo, de acordo com a entrada na coorte de novos pacientes e/ou com perdas pela ocorrência do evento ou censura. Verifica-se, tanto na Tabela 5.2 como na Figura 5.2, que o número de pacientes em risco aumenta nos primeiros cinco anos e decresce nas idades subsequentes, mostrando que o diagnóstico é mais frequente nas menores idades. Na Tabela 5.2, pode-se verificar que a idade mínima na qual se espera que 81% dos pacientes sobreviveram é cinco anos; 70% é 10 anos e 61% é 14,5 anos.

A presença das covariáveis que contribuíram para a determinação da sobrevivência foi explorada isoladamente. As curvas de KM segundo os estratos de interesse para cada covariável (Figura 5.4 a Figura 5.14) foram comparadas em gráficos distintos, nos quais junto às curvas, a legenda dispõe

o número de observações e o número de eventos disponíveis em cada categoria da covariável, e o valor do teste de *score*.

A mesma função que forneceu a representação gráfica para o objeto sobrevivência que foi criado pela função *Surv*, foi submetida à outra função *survfit* e forneceu os resultados com o número de observações, os tempos de valores de sobrevivência medianos, os respectivos IC de 90% que podem ser visualizadas na Tabela 5.3. Foram obtidas 14 medianas pontuais e, apenas em cinco, as medianas foram acompanhadas dos respectivos IC. Estas limitações poderiam ser explicadas pelo fato de que para algumas categorias a sobrevivência é sempre superior à posição mediana, ou seja, sobrevivem na categoria mais de 50% dos pacientes. Também porque para algumas categorias do estudo se observou um número muito reduzido de eventos e/ou pacientes.

A curva de sobrevivência para os pacientes com FC do sexo masculino encontra-se abaixo da curva do feminino nos cinco primeiros anos. Nos anos seguintes, ela entrelaça na curva do feminino e daí adiante cursam paralelamente e se mantém muito próximas. Os eventos tornam-se raros a partir de 15 anos (Figura 5.4). O p valor do teste de *score* para a diferença entre as curvas foi de $p=0,124$. Na Tabela 5.3, o tempo de sobrevivência mediano para o sexo feminino foi de 18,5 anos sem, no entanto, permitir a estimativa do limite superior do IC. Para o sexo masculino não foi possível obter informação semelhante.

Na Figura 5.5, a curva da categoria diagnóstica triagem neonatal desce um degrau uma única vez, pois apresenta um único evento, mantendo-se plana no período seguinte. A curva da categoria história familiar tem maior declínio

devido à existência de três eventos. Na curva da categoria do íleo meconial, os quatro eventos provocam uma queda acentuada no início, para depois tornar-se plana. Finalmente, na categoria diagnóstica outros sintomas, as quedas se sucedem devido ao grande número de eventos, que se tornam raros ao final do estudo. O *p* valor do teste de *score* foi de $p=0,149$. Foi possível estimar o tempo de sobrevida mediano de 18,5 anos somente para a categoria diagnóstica outros sintomas, sem incluir o limite superior do IC (Tabela 5.3).

A proporção de eventos que ocorreram nos pacientes que apresentaram comprometimento de dois e três órgãos foi maior do que naqueles com um órgão. Embora muito próximas, principalmente nos primeiros cinco anos, quando havia mais eventos (Figura 5.6), as curvas de sobrevivência dos pacientes com dois e três órgãos comprometidos não se cruzaram e tiveram inclinação diferente da curva dos que tinham apenas um órgão comprometido, mas estatisticamente a hipótese de semelhança das curvas não foi rejeitada (p valor=0.564). Foi possível estimar apenas o tempo de sobrevida mediano de 16,7 anos para três órgãos comprometidos, e os limites inferiores dos IC das categorias (Tabela 5.3).

No estrato que fez reposição de enzimas, a curva sofre um declínio gradual durante 20 anos (Figura 5.7). Esta covariável foi desconhecida para muitos pacientes ($n=19$) e no estrato que não fez reposição enzimática ocorreu apenas um evento. O teste *score* não mostrou diferença entre as curvas (p valor=0,435). O tempo de sobrevida mediano no estrato que fez reposição foi estimado em 20,83 anos. Para ambos, só foram estimados os limites inferiores dos IC (Tabela 5.3).

Na colonização respiratória (Figura 5.8), a curva do estrato negativa sofreu duas deflexões, mantendo-se plana o tempo todo. A curva do estrato positiva apresentou declínio gradual durante a maior parte do tempo, tornando-se plana ao final da observação. Não se observou cruzamento entre as curvas e a hipótese de semelhança entre elas foi rejeitada (p valor $<0,10$). Na Tabela 5.3, o tempo de sobrevida mediano dos pacientes que apresentaram colonização da via aérea positiva foi de 14,5 anos (IC 90% 11,1 a 19,1).

Ao abrir a categoria do estrato positiva por bactéria, a sobrevivência continuou sendo melhor para aqueles com cultura negativa. Tendo esta como referência, a sobrevivência dos pacientes com colonização isolada por *S. aureus* foi menor. No entanto, a sobrevivência dos colonizados por *S. aureus* ainda foi melhor do que a sobrevivência dos pacientes colonizados pela *P. aeruginosa*, seja de forma isolada ou associada à *S. aureus* (Figura 5.9). Com exceção da curva de outras bactérias, as outras três curvas não se cruzam e se mantêm distantes. Tendo como referência a curva da cultura negativa, a distância se acentua no grupo de culturas positivas para *S. aureus*, e mais ainda para *P. aeruginosa*. Na Figura 5.10, os estratos que contêm a *P. aeruginosa*, de forma isolada ou associada à *S. aureus*, foram agrupados. Em ambas as Figuras, a hipótese de proporcionalidade das curvas foi rejeitada (p valor $<0,10$).

Para a covariável Isolamento bacteriano com 5 e 4 estratos, foi possível estimar as medianas de sobrevivência dos pacientes colonizados pelas bactérias *S. aureus* e *P. aeruginosa*, esta última de forma isolada ou concomitante à *S. aureus*. Na Tabela 5.3, o reagrupamento com 4 estratos faz com que no grupo colonizado pela *P. aeruginosa* a estimativa da mediana da

sobrevivência de 11,1 anos (IC 90% 8,30-16,7) não seja tão menor quanto com 5 estratos, no qual a *P. aeruginosa* isolada alcançou 9,67 anos (IC 90% 5,01-16,70), mas se mantenha diferente dos 20,8 anos (IC 90% 14,51-NA) alcançados pelo grupo colonizado por *S. aureus* isoladamente.

Na Figura 5.11, pode ser observado que, conforme a classificação do estado nutricional caminha para os percentis menores que indicam desnutrição, as curvas de sobrevivência se afastam por maior número de eventos e a hipótese nula de proporcionalidade é rejeitada (p valor $< 0,02$) e na Tabela 5.3, esta estratificação permite apenas estimar o tempo mediano de 14,5 (IC 90% 10,5-28,5) anos de sobrevivência para os pacientes com percentil ≤ 5 . Na Figura 5.12, outro agrupamento reúne todas as categorias acima do percentil 5. A diferença entre as curvas se acentua e a hipótese de proporcionalidade é rejeitada com p valor (0,007) ainda menor. Com estas duas categorias é possível estimar o tempo de sobrevida mediano, de 14,5 anos (IC 90% 10,8-28,4) para os pacientes que apresentaram estado nutricional no percentil ≤ 05 (Tabela 5.3).

Na Figura 5.13, pode ser visualizado um menor número de eventos para os pacientes que foram diagnosticados na década 2000-2009 em comparação à década anterior 1990-1999. Após o cruzamento bem no início, as curvas mantêm um distanciamento que é estatisticamente significativo (p valor $< 0,015$). O tempo de sobrevida mediano dos pacientes que foram diagnosticados na década de 1990 foi de 18,5 anos (IC 90% 11,3-NA), não foi possível estimar o tempo de sobrevida mediano para a década de 2000 (Tabela 5.3).

Também não foi possível estimar os tempos de sobrevida medianos segundo a classe de mutação e as curvas de sobrevivência mostraram que a

curva da classe desconhecida assumiu uma posição confundidora impedindo que se conclua pela diferença de inclinação entre as curvas das classes grave e leve (Figura 5.14). O teste estatístico não rejeita a hipótese de igualdade das curvas ($p=0,51$).

5.4 Modelos semiparamétricos de Cox

Inicialmente foi estimado um modelo para cada covariável isoladamente. Na Tabela 5.4, podem ser visualizadas as estimativas dos coeficientes, o p valor do teste de Wald com a hipótese nula do coeficiente ser igual a zero para cada estrato da covariável e o R^2 que pode ser compreendido como o poder explicativo do modelo.

Na Tabela 5.4, está indicada para cada covariável a categoria de referência para a estimativa do risco. Os valores dos coeficientes com significância estatística ($p<0,05$) foram: ter colonização respiratória positiva; ser colonizado pelas bactérias *S. aureus*, *P. aeruginosa* isolada ou concomitante; ter avaliação nutricional percentil ≤ 5 , em relação à maior que 5 e década do diagnóstico 1990-1999. Ao admitir um valor de $p<0,20$, os coeficientes do sexo feminino, das categorias diagnóstica íleo meconial e outros sintomas devem ser considerados. O maior poder explicativo foi da colonização bacteriana ($R^2=0,118$), seguido do percentil ≤ 5 na avaliação nutricional ($R^2=0,05$), da década de diagnóstico ($R^2=0,04$) e das categorias diagnósticas ($R^2=0,035$) e do sexo ($R^2=0,014$).

O passo seguinte foi fazer um modelo de Cox tendo por base o modelo teórico dos fatores de risco para a redução do tempo de sobrevivência desde o diagnóstico para pacientes com FC.

O modelo teórico, saturado, incluiu oito covariáveis (Tabela 5.5). Duas se destacaram: a covariável *P. aeruginosa* e *P.aeruginosa* + *S. aureus* e a covariável década diag 1990, com razão de risco (HR) altos, respectivamente, de 10,47(IC 95% 2,43-45,17) e 4,27(IC 95% 1,48-12,36), e IC que não incluíram a unidade, além de p valores <0,05.

As covariáveis sexo feminino, *S. aureus* e $\text{Nutri} \leq \text{percentil}5$ apresentaram valores limítrofes de p (<0,10), coeficientes importantes e intervalos de confiança que incluíram a unidade, mas diante de sua significância clínica foram consideradas.

Quanto ao poder explicativo, este modelo teórico explicou 20,1% da variabilidade dos dados.

Diante dos resultados anteriores, foi proposto o modelo final, no qual foram incluídas seis covariáveis (Tabela 5.5). Duas delas se sobressaíram, as covariáveis *P. aeruginosa* e *P. aeruginosa* + *S. aureus* e década diag 1990 que mantiveram as razões de risco altos, respectivamente, de 10,30(IC 95% 2,41-43,97) e 4,34(IC 95% 1,50-12,52), e intervalos de confiança um pouco mais estreitos que não incluíram a unidade, com p valores <0,05 semelhantes.

Outras duas covariáveis apresentaram melhora do desempenho no modelo final. A covariável sexo feminino apresentou valor de p que diminuiu de 0,06733 para 0,06417, o risco do sexo feminino aumentou muito pouco 1,94 (IC 95% 0,95-3,95) para 1,95 (IC 95% 0,96-3,96). A razão de risco para a

colonização com *S. aureus* aumentou de 4,33(IC 95% 0,88-21,28) para 4,50(IC 95% 0,93-21,85) e os IC continuaram incluindo a unidade.

A covariável Nutri \leq percentil5 apresentou pequena variação, a razão de risco diminuiu de 1,99(IC 95% 0,96-4,16) para 1,94(IC 95% 0,94-3,98) e o valor de p aumentou de 0,065 para 0,07187.

O modelo final explicou 19,9% da variabilidade dos dados, valor este que é praticamente igual ao do modelo teórico.

5.5 Diagnóstico do modelo escolhido

5.5.1 Análise de resíduos

A proporcionalidade de risco de cada covariável no modelo final foi demonstrada pelos gráficos dos resíduos de Schoenfeld (Fig 5.13), que se distribuíram igualmente ao longo do tempo. Em quatro das seis covariáveis, ou sejam, Isolamento bacteriano (*P. aeruginosa*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*, *S. aureus*), avaliação nutricional no percentil \leq 5 e década de 1990, a linha horizontal situou-se dentro dos intervalos de confiança em todo período do estudo, o que demonstrou que o efeito das covariáveis foi constante, dentro dos IC. Por meio da avaliação dos resíduos *deviance*, detecta-se pontos atípicos.

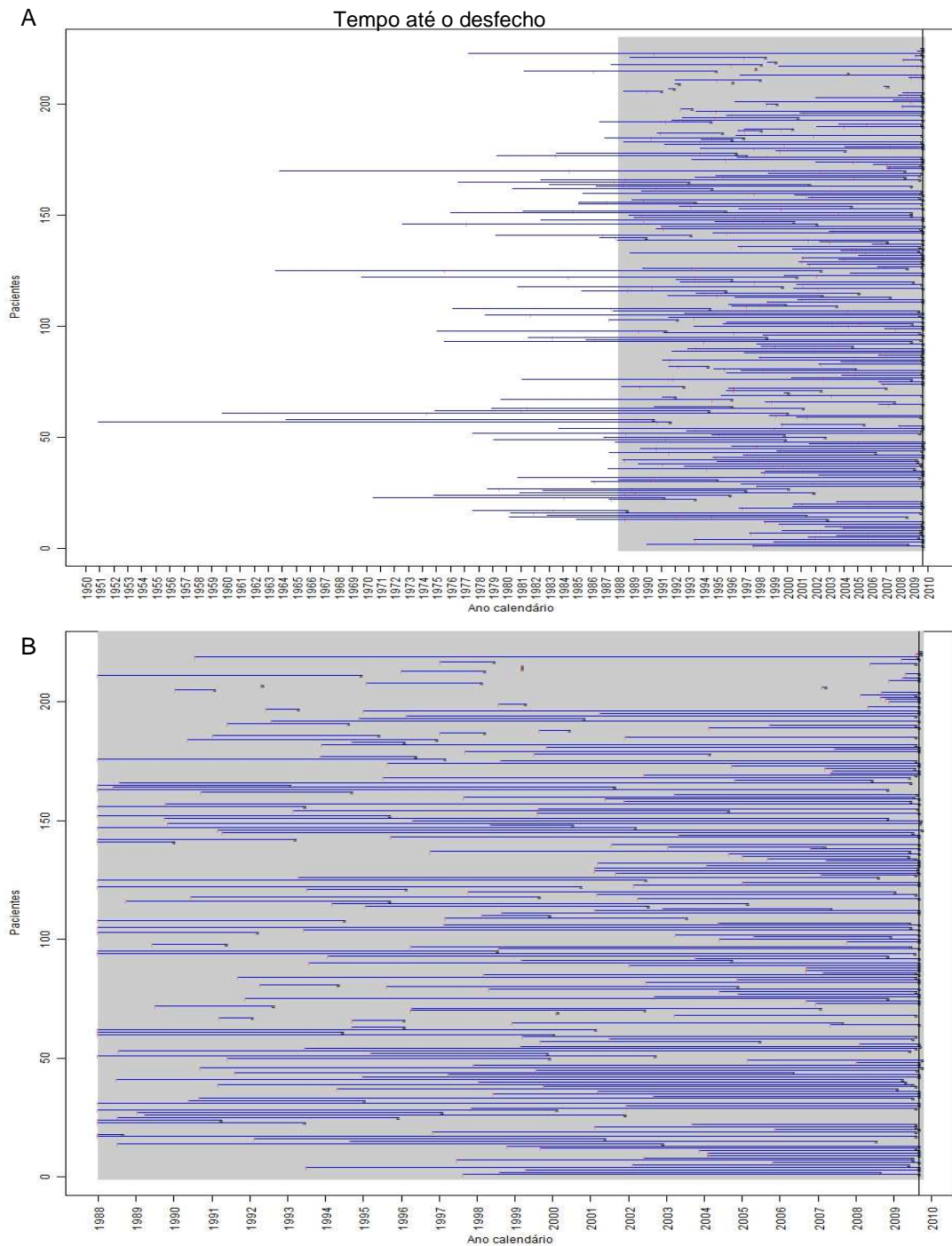


Figura 5.1: Linha de tempo para cada paciente da coorte de FC na escala de tempo do ano calendário, onde a interrupção da linha por um quadrado simboliza a censura e por um x simboliza o óbito. Em A o início da linha é a data de nascimento e o término a data do desfecho, e área sombreada em cinza corresponde ao período entre 01/01/90 e 09/10/2009; em B o início da linha é a data do diagnóstico e o término a data do desfecho. CRFC – RJ janeiro/1990 a outubro/2009.

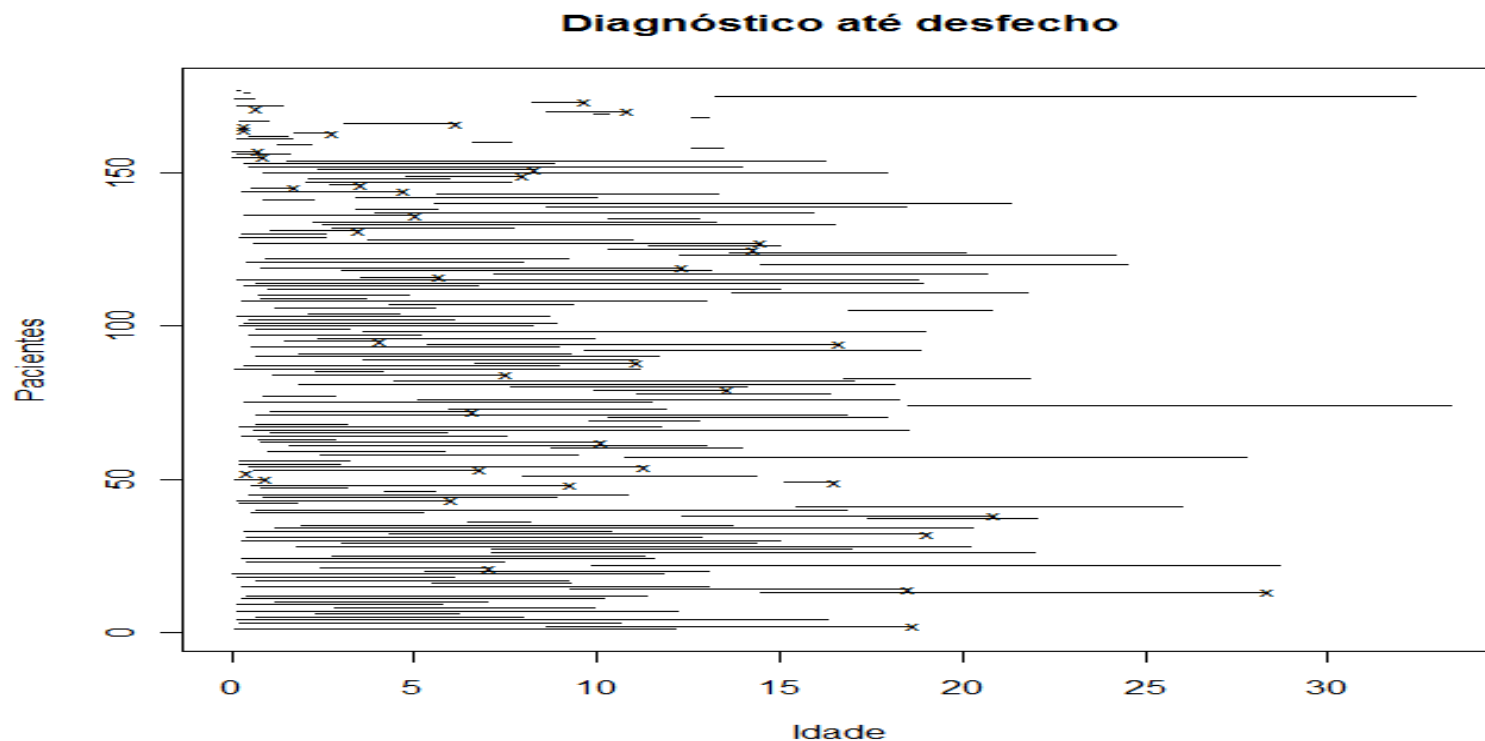


Figura 5.2: Trajetórias individuais dos pacientes da coorte de FC onde o período de observação tem início na idade ao diagnóstico e termina com a idade ao desfecho, onde a interrupção da linha simboliza a censura e interrupção da linha marcada com x simboliza o óbito com a. CRFC – RJ, janeiro/1990 a outubro/2009

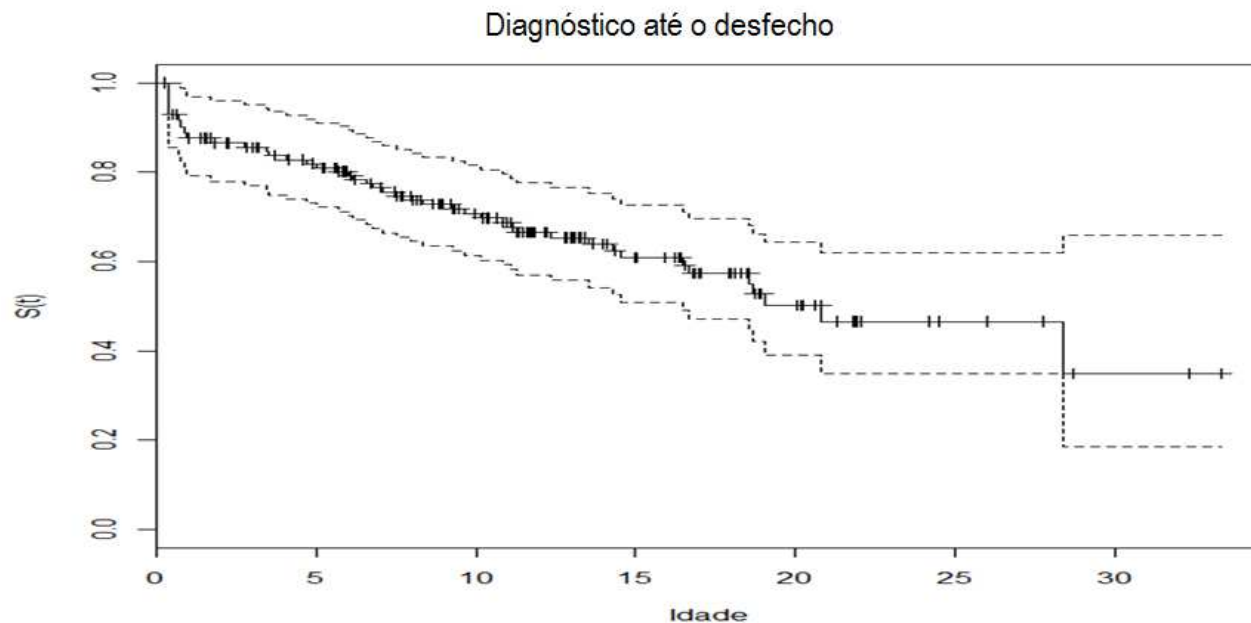


Figura 5. 3 - Curva de sobrevivência (linha cheia) com respectivos intervalos de confiança de 90% (linhas tracejadas) desde a idade ao diagnóstico para a corte de pacientes com FC ($n=177$) do CRFC RJ: Estimação por Kaplan-Meier. No eixo das abscissas a idade dos pacientes e nas ordenadas a probabilidade de sobrevivência. Os degraus na curva representam a ocorrência de óbitos e os traços verticais as censuras x

Tabela 5.1: Distribuição das características demográficas e da doença, no momento do diagnóstico, nos pacientes com FC da coorte do CRFC-RJ, jan/1990 a out/2009.

	n	%
Sexo (177)		
masculino	78	44
feminino	99	56
Categoria diagnóstica (176)		
triagem neonatal	14	8
história familiar	22	12
ileo meconial	14	8
outros sintomas	126	72
Manifestação(ões) (175)		
gastrointestinal (GI)	4	2
respiratório (Resp)	7	4
GI & Resp	75	43
GI & Outras	5	3
Resp & Outras	2	1
GI & Resp & Outras	82	47
Número de órgãos e (175) sistemas comprometidos		
um órgão	11	6
dois órgãos	82	47
tres órgãos	82	47
Reposição enzimática (158)		
sim	142	90
não	16	10
Colonização respiratória (172)		
negativa	44	26
positiva	128	74
Isolamento bacteriano (172) em 5 estratos		
negativo/flora microbiota	44	26
<i>S.aureus</i>	36	21
<i>P.aeruginosa</i>	56	33
<i>S.aureus</i> + <i>P.aeruginosa</i>	20	12
outras bactérias	16	9
Isolamento bacteriano (172) em 4 estratos		
negativo/flora microbiota	44	26
<i>S.aureus</i>	36	21
<i>Pa</i> / <i>S.aureus</i> + <i>Pa</i>	76	44
outras bacterias	16	9
Avaliação nutricional (171) em 3 estratos		
> percentil 50	20	12
> percentil 05 - percentil 50	63	37
< ou igual percentil 05	88	51
Avaliação nutricional (171) em 2 estratos		
> percentil 05	83	49
< ou igual percentil 05	88	51
Décadas do diagnóstico(177)		
2000-2009	81	46
1990-1999	96	54
Genótipo (140)		
Classe leve	8	6
Classe desconhecida	74	53
Classe grave	58	41

Tabela 5.2: Tabela Kaplan Meier estimativa da função de sobrevivência para a coorte de pacientes com FC (n=177) do CRFC-RJ de jan/1990 a out/ 2009.

tempo	em risco	eventos	sobrevivência	erro padrão	intervalo	confiança 90%
	n	n			lim inf	lim sup
0.364	40	1	0.975	0.0247	0.928	1.000
0.378	43	1	0.952	0.0329	0.890	1.000
0.386	42	1	0.930	0.0392	0.856	1.000
0.682	64	1	0.915	0.0412	0.838	0.999
0.767	66	1	0.901	0.0428	0.821	0.989
0.841	69	1	0.888	0.0441	0.806	0.979
0.95	73	1	0.876	0.0452	0.792	0.969
1.700	80	1	0.865	0.0459	0.780	0.960
2.749	91	1	0.856	0.0464	0.769	0.952
3.458	91	1	0.846	0.0468	0.759	0.943
3.523	91	1	0.837	0.0472	0.749	0.935
4.071	93	1	0.828	0.0476	0.740	0.927
4.701	94	1	0.819	0.0479	0.730	0.918
5.005	93	1	0.810	0.0482	0.721	0.910
5.703	93	1	0.802	0.0484	0.712	0.902
5.988	89	1	0.793	0.0487	0.703	0.894
6.146	86	1	0.783	0.0490	0.693	0.886
6.595	85	1	0.774	0.0493	0.683	0.877
6.768	85	1	0.765	0.0495	0.674	0.869
7.080	83	1	0.756	0.0498	0.664	0.860
7.482	84	1	0.747	0.0500	0.655	0.852
7.973	80	1	0.737	0.0502	0.645	0.843
8.296	77	1	0.728	0.0505	0.635	0.834
9.257	72	1	0.718	0.0508	0.625	0.825
9.673	69	1	0.707	0.0511	0.614	0.815
10.136	69	1	0.697	0.0514	0.603	0.805
10.812	68	1	0.687	0.0517	0.593	0.796
11.094	64	1	0.676	0.0519	0.582	0.786
11.269	63	1	0.665	0.0522	0.571	0.776
12.331	55	1	0.653	0.0527	0.558	0.765
13.539	45	1	0.639	0.0534	0.542	0.753
14.278	42	1	0.624	0.0543	0.526	0.740
14.505	41	1	0.608	0.0551	0.509	0.726
16.501	35	1	0.591	0.0562	0.491	0.712
16.652	33	1	0.573	0.0572	0.471	0.697
18.530	25	1	0.550	0.0594	0.445	0.680
18.667	25	1	0.528	0.0609	0.421	0.662
19.050	20	1	0.502	0.0634	0.392	0.643
20.830	14	1	0.466	0.0682	0.350	0.621
28.372	4	1	0.349	0.1131	0.185	0.659

Tabela 5.3: Estimativas por Kaplan-Meier da mediana de sobrevida (IC90%) segundo as covariáveis desde a idade ao diagnóstico para os pacientes com FC da coorte do CRFC-RJ, jan/1990-out/2009.

Covariáveis	n	óbito	mediana sobrevida	IC 90%		
				inf	sup	
Sexo (177)	masculino	78	13	NA	14,50	NA
	feminino	99	27	18,50	14,30	NA
Motivo da suspeita (176)	triagem neonatal	14	1	NA	NA	NA
	história familiar	22	3	NA	NA	NA
	manifestação ileo meconial	14	4	NA	0,95	NA
	outras	126	32	18,50	11,27	NA
Número de órgãos comprometidos (175)	um órgão e sistema	11	2	NA	0,36	NA
	dois órgãos e sistemas	82	17	NA	18,53	NA
	tres órgãos e sistemas	82	21	16,70	13,54	NA
Reposição enzimática (158)	não	16	1	0,68	0,68	NA
	sim	142	29	20,83	18,53	NA
Colonização da via aérea (172)	negativa	44	2	NA	NA	NA
	positiva	128	38	14,50	11,10	19,10
Isolamento bacteriano (172)	negativo/flora microbiota	44	2	NA	NA	NA
	outras bactérias	16	3	NA	0,38	NA
	S.aureus	36	8	20,83	14,51	NA
	P.aeruginosa	56	22	9,67	5,01	16,70
	S.aureus & P.aeruginosa	20	5	16,50	13,54	NA
Isolamento bacteriano (172)	negativo/flora microbiota	44	2	NA	NA	NA
	outras bactérias	16	3	NA	0,38	NA
	P.aeruginosa/ S.aureus + P.aeruginosa	76	27	11,10	8,30	16,70
	S.aureus	36	8	20,80	14,51	NA
Avaliação nutricional (171)	> p 50	20	1	NA	NA	NA
	> p 5 - p 50	63	10	NA	19,10	NA
	< ou igual p 5	88	27	14,50	10,50	28,49
Avaliação nutricional (171)	> p 5	83	11	NA	NA	NA
	< ou igual p 5	88	27	14,50	10,80	28,40
Décadas do diagnóstico (177)	1990	96	35	18,50	11,30	NA
	2000	81	5	NA	13,50	NA
Genótipo (140)	classe leve	8	2	NA	18,50	NA
	classe desconhecida	74	6	NA	28,40	NA
	classe grave	58	6	NA	NA	NA

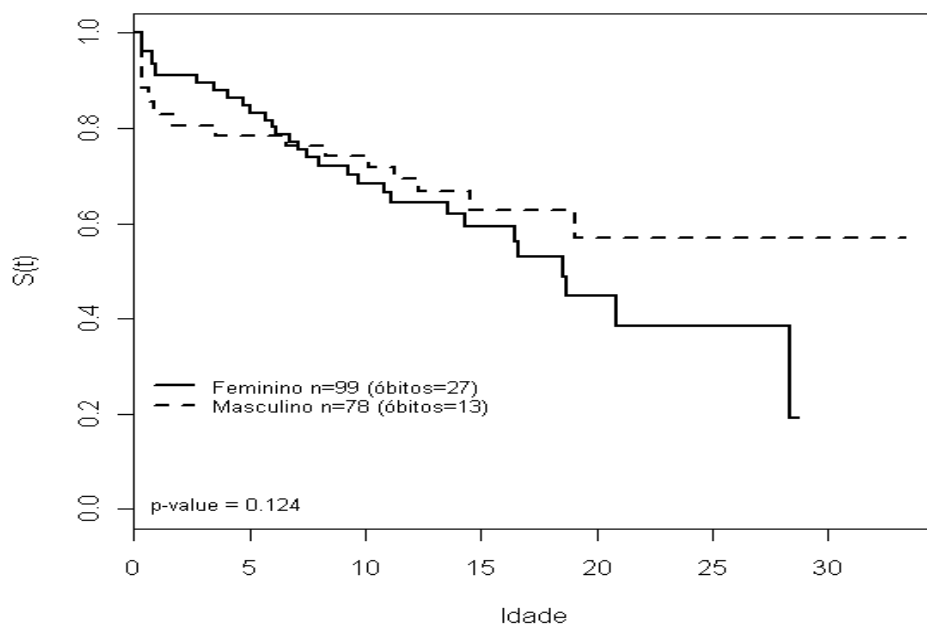


Figura 5.4: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC ($n=177$) do CRFC RJ, estratificada por sexo: Estimação por Kaplan-Meier.

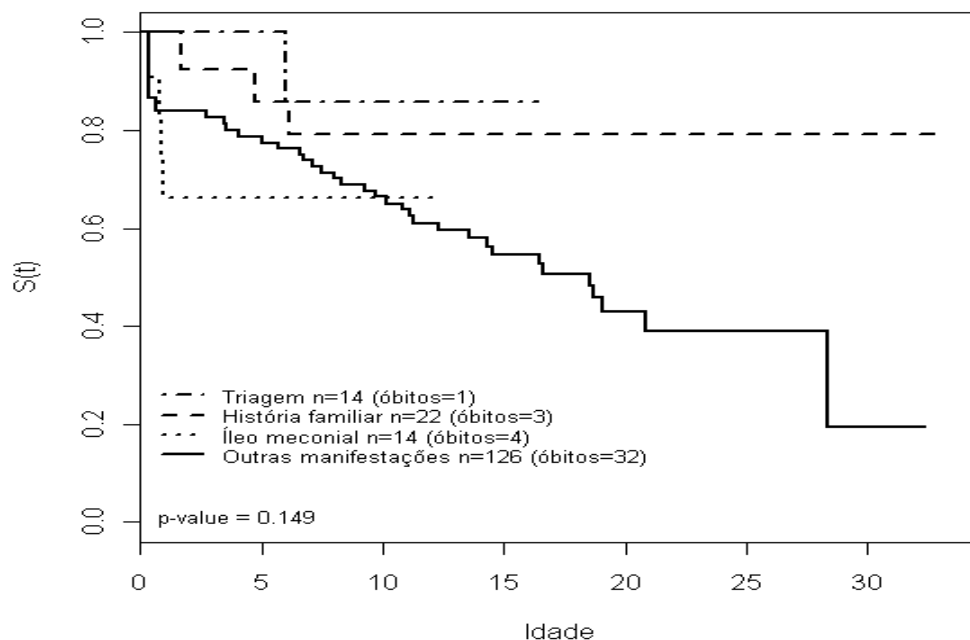


Figura 5.5: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC ($n=176$) do CRFC RJ, estratificada pela categoria que motivou o diagnóstico: Estimação por Kaplan-Meier.

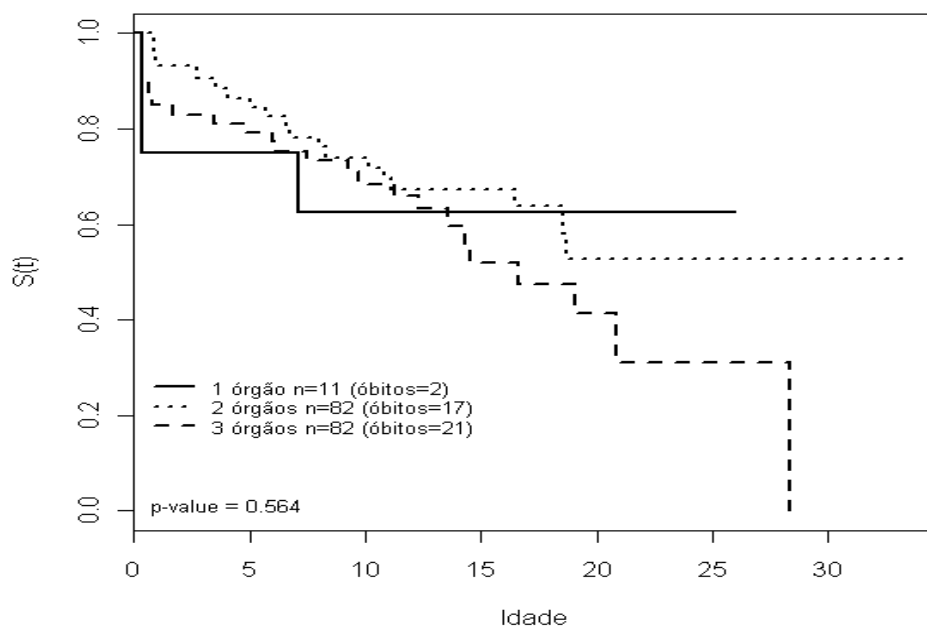


Figura 5.6: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=176) do CRFC RJ, estratificada pelo número de órgãos e sistemas comprometidos: Estimação por Kaplan-Meier.

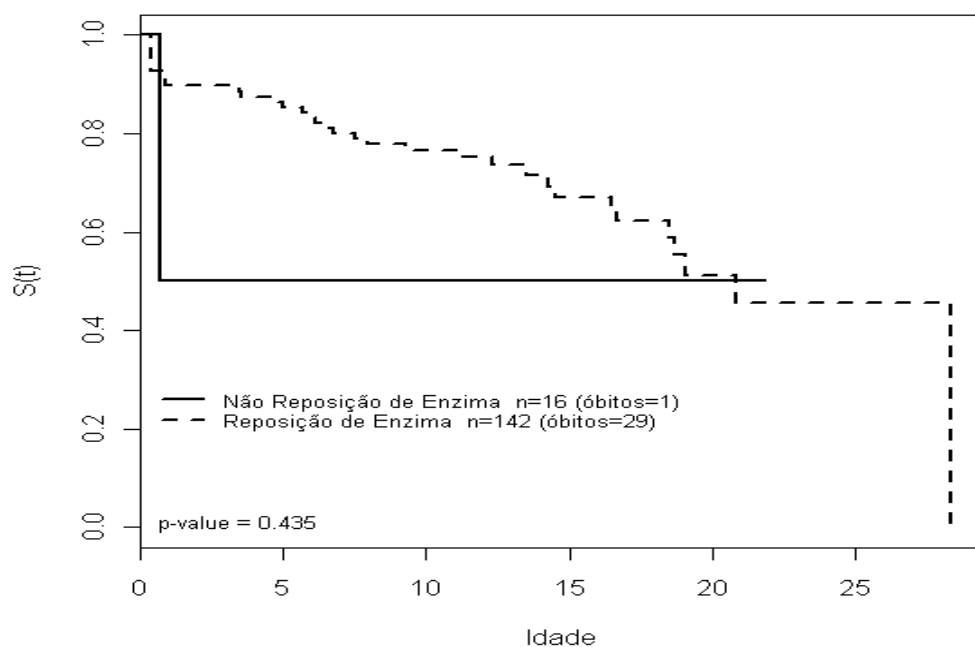


Figura 5.7: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=158) do CRFC RJ, estratificada pela reposição enzimática: Estimação por Kaplan-Meier.

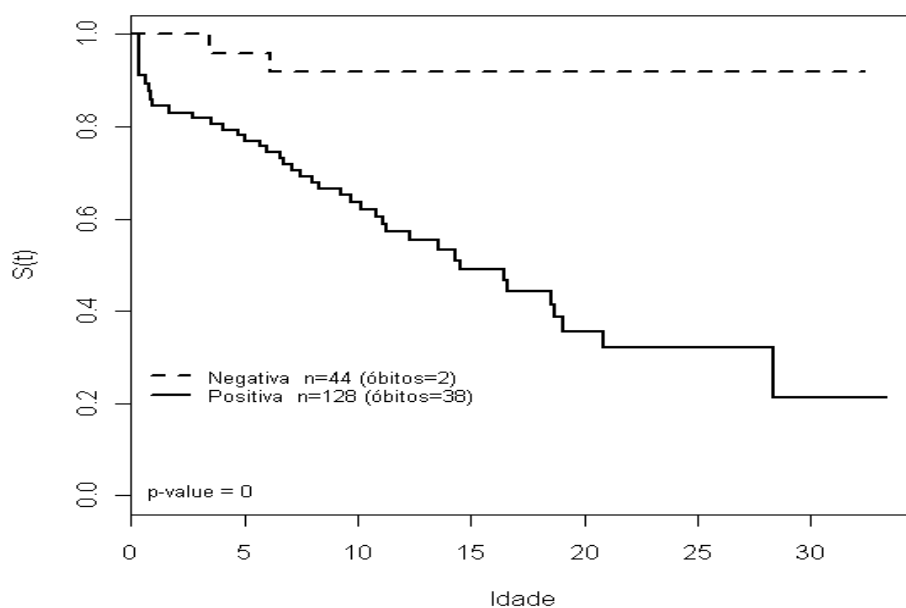


Figura 5.8: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC ($n=172$) do CRFC RJ, estratificada pelo isolamento bacteriano da via aérea: Estimação por Kaplan-Meier.

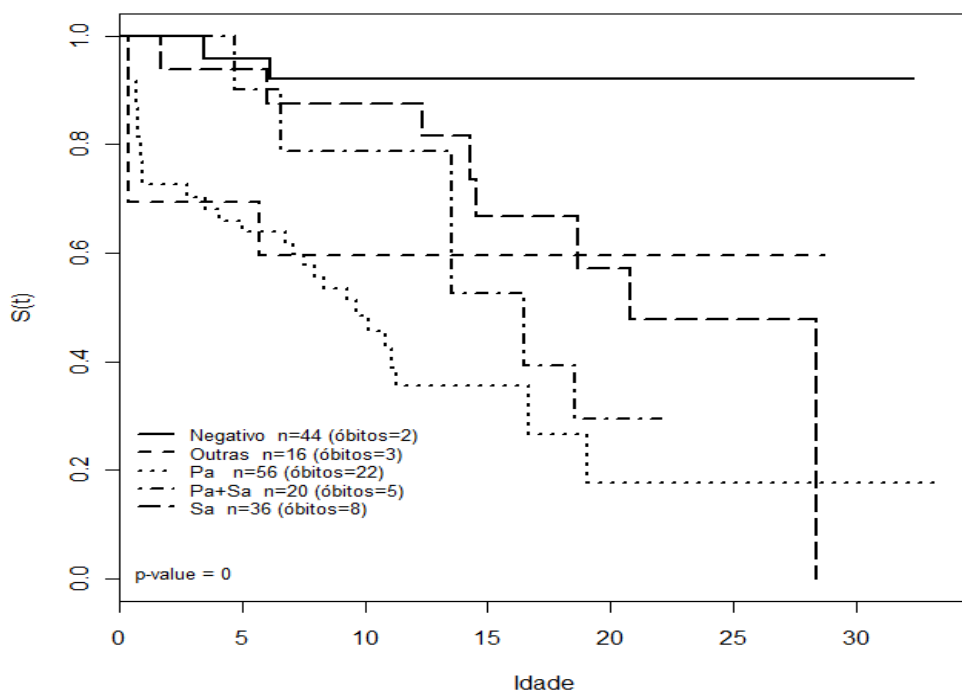


Figura 5.9: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC ($n=172$) do CRFC RJ estratificada pelo perfil de isolamento bacteriano da via aérea em cinco categorias: Estimação por Kaplan-Meier.

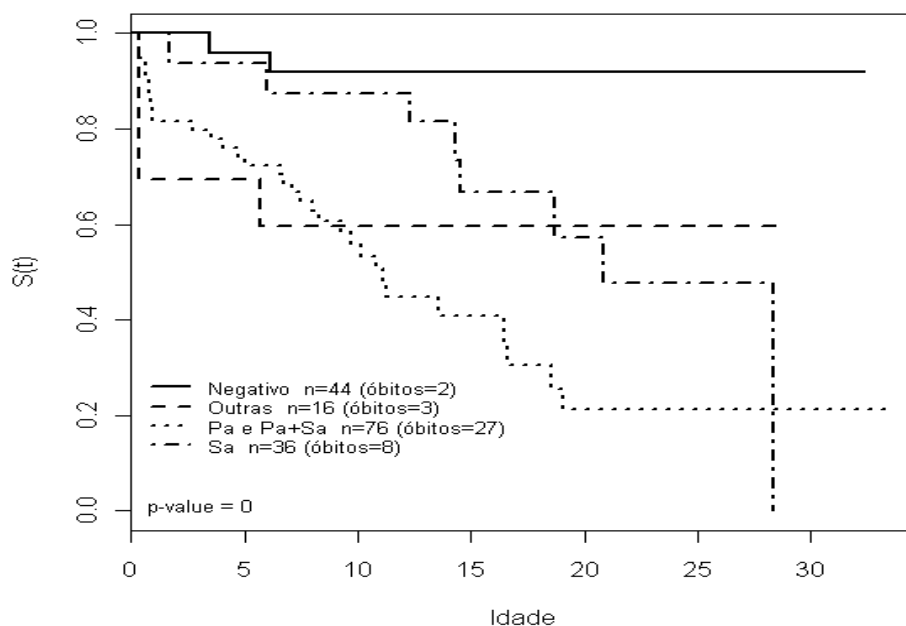


Figura 5.10: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=172) do CRFC RJ estratificada pelo perfil de isolamento bacteriano da via aérea em quatro categorias: Estimação por Kaplan-Meier.

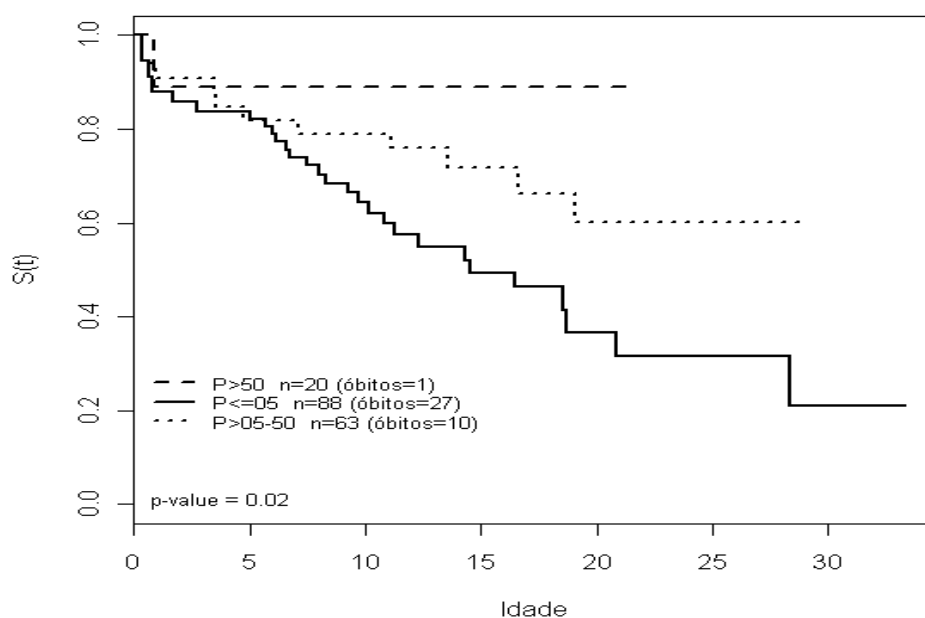


Figura 5.11: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=171) do CRFC RJ, estratificada por três categorias de estado nutricional: Estimação por Kaplan-Meier.

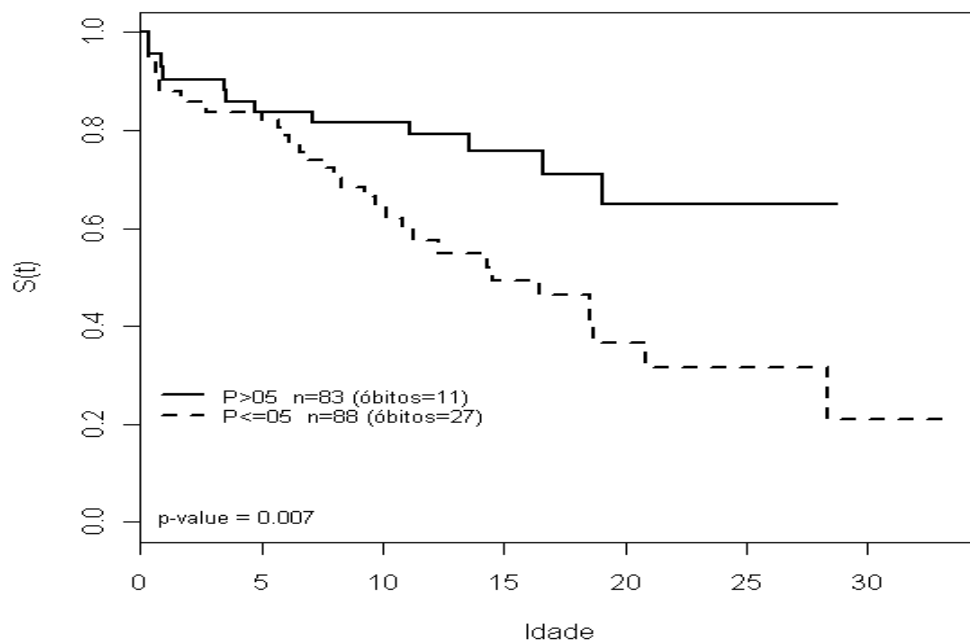


Figura 5.12: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC ($n=171$) do CRFC RJ, estratificada por duas categorias de estado nutricional (2): Estimação por Kaplan-Meier.

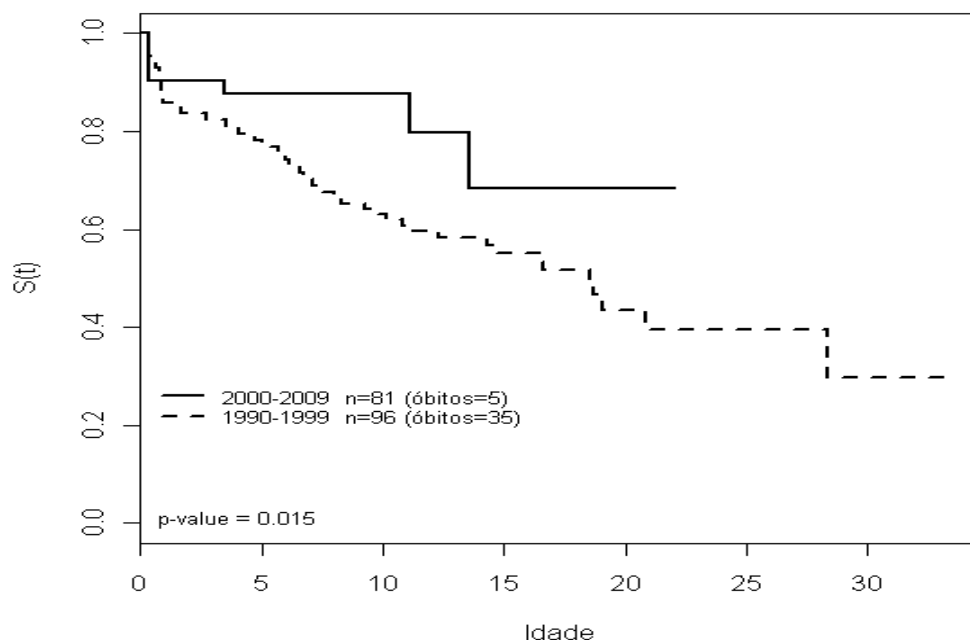


Figura 5.13: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC ($n=177$) do CRFC RJ, estratificada pela década de realização do diagnóstico: Estimação por Kaplan-Meier

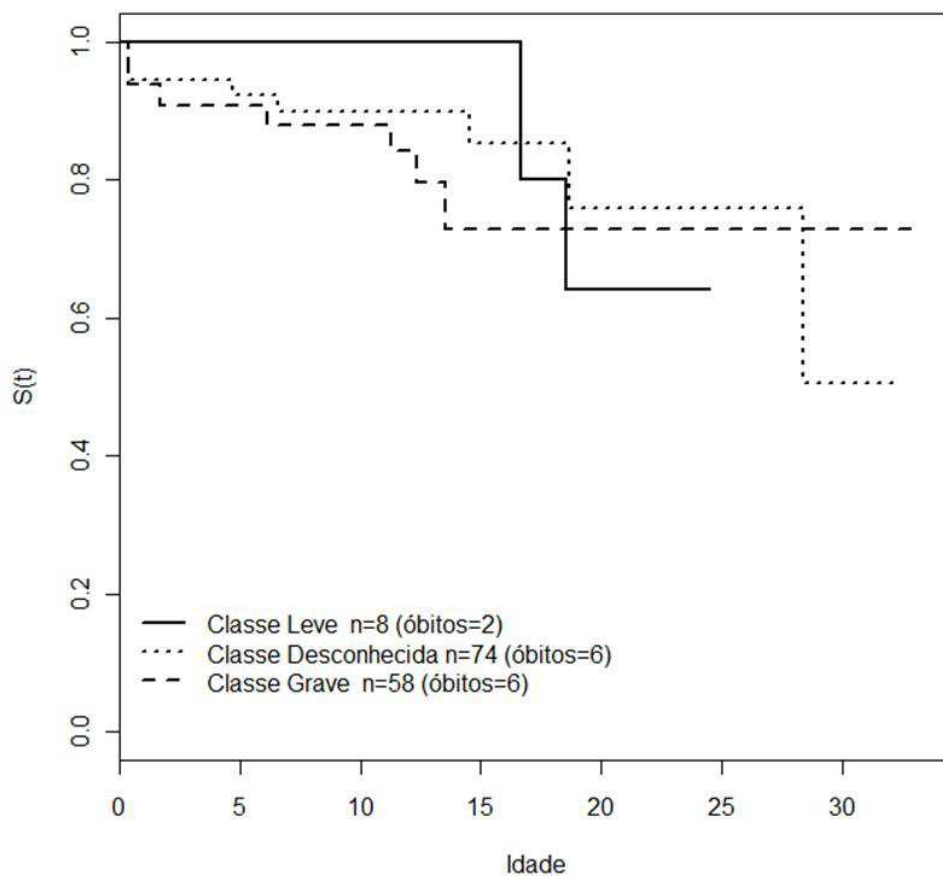


Figura 5.14: Curva de sobrevivência desde a idade ao diagnóstico para a coorte de pacientes com FC (n=140) do CRFC RJ, estratificada pela classe da mutação encontrada nos dois alelos na análise do genótipo: Estimação por Kaplan-Meier

Tabela 5.4: Análise univariada dos fatores associados ao óbito na coorte de pacientes com FC, CRFC-RJ, janeiro/1990 a outubro/2009, *Hazard Ratio* do modelo de risco proporcionais de Cox, p valor da covariável, do teste de Wald e R² explicativo.

Covariável (n)	Categorias	Hazard Ratio	p valor covariável	p valor Wald	R ²
Sexo (177)	masculino †				
	feminino	1,67	0,128	0,13	0,014
Categoria diagnóstica (176)	triagem neonatal †				
	história familiar	1,5509	0,707	0,1919	0,035
	ileo meconial	5,2607	0,138		
	outros sintomas	4,0845	0,172		
Número de órgãos (175)	um órgão e sistema †				
	dois órgãos e sistemas	1,3345	0,701	0,5679	0,007
	tres órgãos e sistemas	1,7764	0,439		
Reposição enzimática (158)	não †				
	Sim	2,1856	0,446	0,4459	0,005
Colonização respiratória (172)	negativa †				
	Positiva	8,431	0,003	0,003	0,091
Isolamento bacteriano (172)	negativo/flora microbiota †				
	outras bacterias	5,0372	0,078	0,003	0,118
	<i>P.aeruginosa</i> / <i>S.aureus</i> + <i>P.aeruginosa</i>	11,4675	0,0009		
	<i>S.aureus</i>	5,2224	0,037		
Avaliação nutricional (171)	> percentil 50 †				
	> percentil 5 - percentil 50	2,945	0,3036	0,0322	0,05
	< ou igual percentil 5	6,367	0,0695		
Avaliação nutricional (171)	> percentil 5 †				
	< ou igual percentil 5	2,546	0,0096	0,0096	0,042
Décadas do diagnóstico (177)	2000-2009 †				
	1990-1999	3,0985	0,0203	0,0203	0,038
Genótipo (140)	classe leve †				
	classe desconhecida	0,3824	0,276	0,5254	0,009
	classe grave	0,5566	0,511		

† - categoria de referencia

Tabela 5.5 Análise multivariada dos fatores associados ao óbito na coorte de pacientes com FC, CRFC-RJ (n=166), janeiro/1990- outubro/2009, estimativa dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox (*Hazard Ratio* – IC 95%). R² explicativo, teste da razão de verossimilhança, teste de Wald e teste de score. Comparação entre os modelos teórico e final pela ANOVA.

Modelo teórico					
Covariável	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
Sexo Feminino	0.66295	1.94051	0.36237	1.829	0.06733 .
Dois órgãos/sistemas	-0.32406	0.72320	0.78454	-0.413	0.67956
Três ou + órgãos/sist	-0.09538	0.90903	0.76890	-0.124	0.90128
Outras bactérias	1.21072	3.35591	0.92992	1.302	0.19293
Pa e Pa+Sa	2.34865	10.47142	0.74579	3.149	0.00164 **
Sa	1.46621	4.33278	0.81194	1.806	0.07095 .
Nutri<=Percentil 5	0.69121	1.99614	0.37438	1.846	0.06485 .
Década diag 1990	1.45234	4.27309	0.54170	2.681	0.00734 **
	exp(coef)	exp(-coef)	lim inf.95	lim sup.95	
Sexo[T.Feminino]	1.9405	0.5153	0.9538	3.948	
Dois órgãos/sistemas	0.7232	1.3827	0.1554	3.366	
Três ou + órgãos/sist	0.9090	1.1001	0.2014	4.103	
Outras bactérias	3.3559	0.2980	0.5423	20.766	
Pa e Pa+Sa	10.4714	0.0955	2.4276	45.168	
Sa	4.3328	0.2308	0.8824	21.276	
Nutri<=Percentil 5	1.9961	0.5010	0.9583	4.158	
Década diag 1990	4.2731	0.2340	1.4779	12.355	
R ² = 0.201 (max possível = 0.834)					
Teste da Razão de Verossimilhança = 37.27 com 8 gl, p=1.028e-05					
Teste de Wald = 27.29 com 8 gl, p=0.0006299					
Teste de Score (logrank) test = 33.04 com 8 gl, p=6.054e-05					
Modelo final					
Covariável	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
Sexo Feminino	0.6682	1.9508	0.3610	1.851	0.06417 .
Outras bactérias	1.2194	3.3853	0.9222	1.322	0.18607
Pa e Pa+Sa	2.3318	10.2968	0.7406	3.148	0.00164 **
Sa	1.5048	4.5034	0.8057	1.868	0.06180 .
Nutri<=Percentil 5	0.6611	1.9369	0.3673	1.800	0.07187 .
Década diag 1990	1.4668	4.3354	0.5411	2.711	0.00671 **
	exp(coef)	exp(-coef)	lim inf.95	lim sup.95	
Sexo Feminino	1.951	0.51261	0.9614	3.958	
Outras bactérias	3.385	0.29540	0.5554	20.634	
Pa e Pa+Sa	10.297	0.09712	2.4115	43.967	
Sa	4.503	0.22206	0.9284	21.845	
Nutri<=Percentil 5	1.937	0.51630	0.9429	3.979	
Década diag 1990	4.335	0.23066	1.5011	12.521	
R ² = 0.199 (max possível= 0.834)					
Teste da Razão de Verossimilhança = 36.76 com 6 gl, p=1.960e-06					
Teste de Wald = 27.11 com 6 gl, p=0.0001378					
Teste de Score (logrank) = 32.49 com 6 gl, p=1.314e-05					
Anova(modelo teórico, modelo final, teste="Quiquadrado")					
Análise de Deviance					
Modelo saturado: ~ Sexo + Número de órgãos + Isolamento bacteriano + Avaliação Nutricional+ Década do diagnóstico					
Modelo final:~ Sexo + Isolamento bacteriano + Avaliação nutricional+ Década do diagnóstico					
loglik	χ^2	Df	P(> Qui)		
1 -130.359					
2 -130.612	0.5059	2	0.777		
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1					

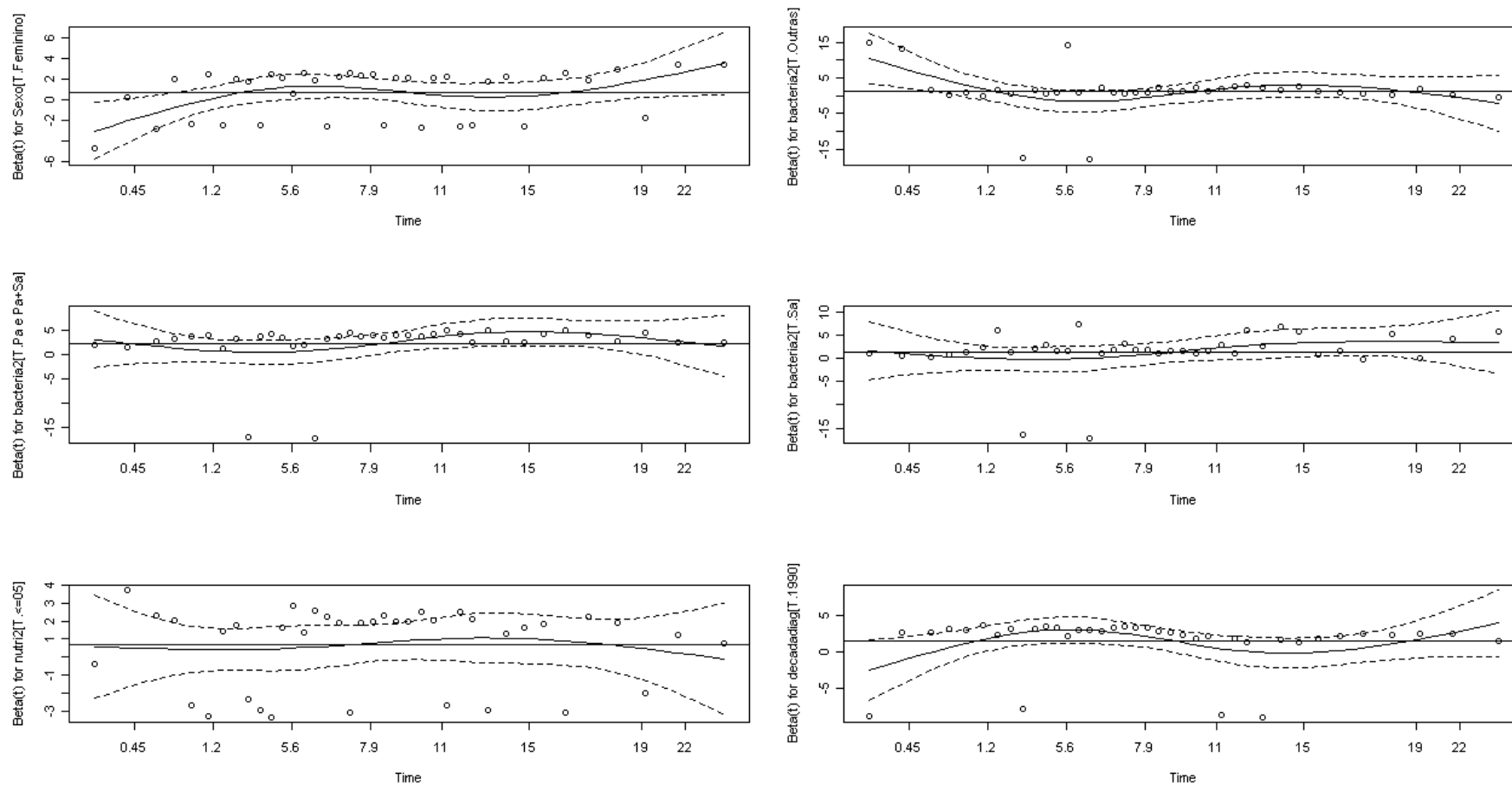


Figura 5.15: Gráficos dos resíduos de Schoenfeld do modelo de Cox com as covariáveis sexo, colonização bacteriana, avaliação nutricional abaixo do percentil 5 e década de diagnóstico para a sobrevivência desde o diagnóstico da coorte de pacientes com FC do CRFC-RJ.

6.1 Dados descritivos

6.1.1 Sexo, idade, suspeita e manifestação clínica ao diagnóstico

Nesta coorte houve predomínio do sexo feminino (56%). O sexo masculino respondeu por 44% da população (N=177), diferente dos 61% (77/127) observados em MG (Oliveira et al., 2002) e também dos 53,2% do registro dos EUA (Lai et al., 2004). A idade mediana de 14 meses (1 dia–18,54 anos) ao diagnóstico e a média de 3,57 anos (DP 4,53) foram superiores à mediana de idade de 6,0 meses e a média de 3 anos e 11 meses (DP 6,67 anos) no período de 1986-2000 por Lai et al.(2004).

O diagnóstico é considerado precoce, se feito após 2 meses de idade (Sims et al., 2007), seja pela manifestação de IM, pela TN, ou pelo reconhecimento de outras manifestações neste intervalo. O tempo decorrido desde o nascimento até o diagnóstico pode ser um potencial fator prognóstico.

O'Connor et al. (2002), com base nos dados do CFFPR no período de 1982 a 1998, ao incluir 30 469 pacientes, encontraram ampla variação na idade ao diagnóstico, uma mediana de idade de 0,5 ano (0,45-6,1), igual à mediana de idade de 6 meses obtida ao utilizar o mesmo registro de pacientes, período de observação mais longo, de 1986-2000, a população do estudo (N = 27 703).

Relacionando a idade do diagnóstico com a suspeita de FC, esta foi menor nos grupos de IM (0,5 mês) e de triagem pré-natal/neonatal (0,8 mês) e foi maior no grupo diagnosticado pelos sintomas aos 9,7 meses (Lai et al., 2004).

Já Lai et al. (2005) referiram que nos grupos de IM e TN acima de 50% foram diagnosticados antes de um mês, e acima de 75% antes de 3 meses de idade. Em contrapartida, menos do que 20% dos pacientes no grupo sintoma foram diagnosticados antes de 3 meses, e quase metade após um ano de idade. Entre os pacientes cuja suspeita diagnóstica foi pelo sintoma, 13% tinham uma HF positiva; a mediana da idade ao diagnóstico foi significativamente menor ($p < 0,0001$) no grupo que tinha HF positiva (7,3 meses) comparado com o grupo que não tinha HF positiva (10,0 meses), indicando que a existência de uma HF tenha facilitado o diagnóstico de FC.

6.1.2 Análise Molecular

A influência do genótipo na sobrevida deve ser confrontada com a discussão do genótipo apresentada no artigo sobre a expressão da FC (Apêndice 2) no qual a análise molecular identificou mutação em ambos os alelos em 42% e em um alelo em 39% da população que se submeteu ao teste genético. Neste estudo de coorte de sobrevida, por se tratar de seguimento de duas décadas, a realização com regularidade do teste genético só ocorreu no CRFC-RJ desde 2005, obtendo-se o resultado da genética em 79% dos pacientes com FC, quando se identificou mutação em ambos os alelos em 47%, e em um alelo em 33,6%. Os testes genéticos foram realizados menos frequentemente em épocas anteriores ao período de observação. Aqui temos dois problemas. O primeiro se refere à coleta de um fator prognóstico em tempo calendário tão tardio para a janela temporal de observação. Mas como esta variável não muda no tempo ela foi mantida na análise - o genótipo de

uma pessoa não se altera. O segundo problema é que foi verificado que, entre os pacientes que não tinham feito este teste, apenas 16%(6/37) continuavam em seguimento, 73%(27/37) foram a óbito, e estes dados faltantes na variável foram retirados automaticamente da análise de dados pela rotina do KM e do Cox. Neste caso pode-se aventar a possibilidade de um viés por dados prevalentes. A análise de sobrevivência ficou limitada a apenas 13 óbitos prejudicando a estimativa da mediana, e dos IC, para as categorias de genótipo, mesmo quando se considerou apenas as classes graves e leves das mutações.

Não foi utilizada a metodologia de KM ou Cox para estudar esta questão em duas coortes de pacientes que têm em comum apenas o período de 2007 a 2009. Todavia, as frequências das mutações foram comparadas na coorte de sobrevida com a da coorte do artigo de expressão, respectivamente, com 140 e 107 observações para a covariável genótipo. Onde foi identificada mutação em dois alelos o percentual de homozigóticos para DF508 foi 53%(35/66) e de 55,5%(25/45), heterozigóticos para a mutação DF508 foi de 34,8%(23/66) e 37,8%(17/45) respectivamente para as coortes de sobrevida e expressão. A proporção de pacientes com mutação ainda não identificada foi semelhante, e ocorreu uma pequena elevação da proporção, de 33,6 para 39,5%, de pacientes com mutação identificada em apenas um alelo. Tais proporções não sugerem que tenham morrido seletivamente aqueles com genótipo da classe grave.

Cabello et al. (2005) já reconheciam em nossa população diferenças genéticas na prevalência da mutação DF508 e de mutações consideradas raras. Mesmo que parciais, o resultado da análise genética desta coorte mostrou elevada

frequência (88,7%) de mutações pertencentes funcionalmente às classes graves, com destaque a 53% de DF508 homozigóticos e de 34,8% de DF508 heterozigóticos, taxas estas que são superiores àquelas encontradas entre os pacientes do Canadá que tinham informação genética no registro (n=3 499), de 48,8% com a mutação DF508/DF508, 38,3% com uma mutação DF508, totalizando 88,9% com pelo menos uma mutação DF508 (CPDR, 2009).

Ficou também evidente no presente estudo a correlação genótipo–fenótipo verificada pela apresentação da doença ao diagnóstico, e pela conseqüente conduta clínica de se indicar a reposição enzimática em 93,1%(54/58) dos pacientes com mutações da classe grave e apenas em 37% (3/8) da classe leve.

6.2 Sobrevivência

A comparabilidade dos resultados depende do modelo de análise da sobrevivência, geralmente escolhido em função da estrutura dos dados e da definição do período de observação. A abordagem de processo de contagem nesta análise destacou diferenças metodológicas.

6.2.1 Definição do período e do modelo

Os critérios adotados para a definição desta coorte, tais como diagnóstico, datas do início do período de observação, do óbito ou da censura foram homogêneos e estendidos a toda a população de estudo. Inicialmente, realizou-se um levantamento a partir de uma relação de pacientes com FC em

seguimento no ano de 1988 no IFF (Fig 5.1 A). Se esta data fosse escolhida como o início do período de observação da coorte, seriam incluídos apenas os pacientes que estavam vivos, pois o dado de mortalidade só estava disponível a partir de 1990, portanto haveria um período de observação que estaria sendo contabilizado onde não seriam incluídos os óbitos, pelo desconhecimento deste desfecho. Provavelmente alguns pacientes que teriam sofrido o evento pertenceriam à população do estudo. Tal opção metodológica produziu um truncamento à esquerda ao deixar de incluir pacientes em acompanhamento em virtude de não se dispor da informação sobre os pacientes que faleceram anteriormente. Se isto não fosse feito resultaria em uma estimativa mais longa do tempo de sobrevivência, em torno de 30 anos, claramente enviesada. (Buzetti et al., 2009; Carvalho et al., 2005; Klein e Moeschberger, 2003).

Por este motivo, optou-se por iniciar o período de observação da sobrevida em 1990 (Fig 5.1B) e incluir no estudo apenas os diagnósticos novos de FC, ou seja, de casos incidentes. Evitou-se o viés de aumento de sobrevida pela seleção apenas dos casos prevalentes, considerando necessária a inclusão dos óbitos desde a data de início do estudo. Utilizou-se o modelo mais indicado para casos de truncamento à esquerda e de censura à direita e trabalhou-se sob a ótica do processo de contagem. Ao invés de trabalhar com período de tempo trabalhou-se com data início e data fim.

Mesmo no estudo de Stern et al. (2008) que utilizou a análise de sobrevivência tal rigor não foi observado implicando em tempos de sobrevida mais longos, em torno de 14 anos. Este viés nos estudos de seguimento de FC foi discutido por Buzetti et al. (2009) evidenciando que a seleção apenas dos pacientes vivos numa determinada data implica em viés de sobrevivência, uma

vez que os sujeitos, de uma população de referência, que morreram antes do ponto de corte não foram incluídos, não permitindo uma correta estimativa da sobrevivência (Klein e Moeschberger, 2003).

6.2.2 Diferenças metodológicas

Entre os estudos de seguimento de FC há os estudos de coortes de nascimento no Reino Unido (Dodge et al., 2007), na França (Bellis et al., 2007), entre outros, que consideram a data de nascimento como a data de início do estudo. Por se tratar de uma doença genética, determinada na concepção, este seria um forte argumento para a escolha da data de nascimento. No entanto, a escolha da data de nascimento pressupõe que se conheça para toda a população de nascidos vivos a fração de exposição, ou seja, onde a cobertura da triagem neonatal seja próxima de 100% identificando a população com FC. E onde também se disponha de um registro confiável de mortalidade. Os estudos que escolheram a data de nascimento sem preencher os requisitos mencionados incorporaram um período de observação, compreendido entre a data do nascimento e a data do diagnóstico que contribui para enviesar o estimador e aumentar a sobrevida.

Quando o objetivo principal, e único, foi estimar a sobrevida dos pacientes com FC, países como Canadá (CPDR, 2008), EUA (CFFPR, 2008; 2009), Reino Unido (Dodge et al., 2007), França (Bellis et al., 2007) utilizaram a análise de sobrevida pelo método tábua de vida.

Os estudos dos registros de FC realizados nos EUA (CFFPR, 2009) Canadá (CPDR, 2009) e no Reino Unido (UKCFS, 2004) trabalharam com a

metodologia de tábua de vida e consideraram a data de início como a data do nascimento. A partir dos dados sobre a idade ao diagnóstico dos EUA (Farrell et al., 2005) pode-se argumentar que diante um diagnóstico precoce, feito pela TN numa idade mediana de 6,9 semanas (3,6 - 14,4), este intervalo pode ter pouca influência na sobrevida e o erro assumido seria pequeno. No entanto se o diagnóstico for feito pelos sintomas onde a mediana é de 22 meses (5,4 - 329,9), o longo intervalo aumentaria o tempo de sobrevivência.

Além disso, alguns países, entre eles, Canadá reconhecem que a inclusão de pacientes com formas leves da doença possa ter contribuído para favorecer a taxa de sobrevida, na ordem de grandeza de 1,8 ano (CPDR, 2009).

Principalmente em relação a doenças menos prevalentes e crônicas, os dados dos registros dos especialistas e da sociedade civil, como o CFFPR, tornaram-se uma alternativa aos dados oficiais de saúde. Conseqüentemente, algumas de suas características têm que ser discutidas tais como a notificação anual voluntária, não obrigatória de casos novos, e, em seguimento, as diferenças nos conjuntos de dados, nas referências de dados de crescimento, e no momento da avaliação que dificultam as comparações intrarregistro entre os diferentes centros ou períodos. Embora estes possam fornecer importantes informações sobre as diferenças nas estratégias terapêuticas ou opções, como realizar triagem neonatal ou não (Buzzetti et al., 2009).

Existe uma evidente melhora da sobrevida que pode ser atribuída ao aumento do número e aumento na média da idade dos pacientes nos registros. Todavia, Buzetti et al. (2009) argumentaram que tal achado, que teoricamente estaria relacionado ao aumento da prevalência da doença, pode estar

relacionado não apenas ao aumento da sobrevivência, mas ao uso mais ampliado dos registros e a uma mudança na distribuição dos grupos de idade dos pacientes dentro dos registros, (que pode estar correlacionado ao aumento dos diagnósticos novos pelo PTN) e pela inclusão de formas leves diagnosticadas nos adultos.

6.2.3 A idade como escala de tempo

A decomposição do tempo em coorte, idade e período, é essencial para a correta implementação e interpretação dos modelos de sobrevida. Nestes, a dimensão duração ou tempo de seguimento é a mais tradicionalmente utilizada para estimar a sobrevivência e a HR associada aos fatores em estudo. Entretanto, é cada vez mais frequente a utilização do tempo calendário, possibilitando o controle do efeito período e de outros fatores relacionados ao desenho do estudo (Carvalho et al., 2005).

A idade, por si, geralmente está associada à sobrevida e aos fatores de risco de interesse. Sabe-se que biologicamente vários fatores de risco são influenciados pela idade portanto, a idade pode atuar como um modificador de efeito ou como um fator de confusão (Lamarca et al., 1998).

Lamarca et al. (1998) sugeriram uma abordagem alternativa ao considerar a idade como escala do tempo. Tal abordagem foi adotada nesta coorte onde as curvas de KM e o modelo de Cox tem a idade como escala de tempo por possibilitar uma maior interpretabilidade e compreensão. Ao considerar a idade como tempo calendário, estimou-se primariamente o efeito da idade ao diagnóstico sobre a mortalidade tal como Lai et al. (2004). Esta

abordagem permitiu fazer inferências individuais para idades de diagnóstico específicas, ou seja, a probabilidade de sobrevida foi estimada para um indivíduo com x anos de idade ao diagnóstico ao invés de um indivíduo que passou um período y de observação na coorte do estudo (Lamarca et al., 1998). Para as situações de coortes de centros de referência constituídas a partir do diagnóstico esta opção metodológica tende a fornecer uma interpretação mais compreensível (Lamarca et al., 1998).

Outra vantagem desta abordagem é uma interpretação da mortalidade mais simples, livre do efeito de confusão da idade, levada em consideração na estimativa do tempo de sobrevida. De fato, as curvas de sobrevida com este método são mais semelhantes àqueles descritos na mortalidade da população geral (Lamarca et al., 1998).

6.2.4 A sobrevivência desde a idade ao diagnóstico

Tendo a idade como escala de tempo estimou-se pelo KM uma idade mediana de sobrevivência de 20,8 anos no período de 1990-2009. Ressalvadas as diferenças metodológicas, esta mediana é comparável às medianas de 18 anos para o ano de 1980 (CFFPR, 2009), de 19 anos no Reino Unido, no período de 1977-1985 (BPAWPCF, 1988), de 21 anos em Boston, EUA, no período de 1972-1981 (Corey et al., 1988), de 24,9 anos para o ano de 1983 no Canadá (CPDR, 2008). Porém a idade mediana deste estudo é muito inferior às idades medianas de sobrevida de 46,6 anos em 2008, no Canadá (CPDR, 2009), de 37,4 anos em 2008, e de 35,9 anos em 2009, nos EUA

(CFFPR, 2008; 2009) e de 28,1 para o período de 1994-1996 e 36,4 anos para o período de 2001-2003, na França (Bellis et al., 2007).

Stern et al. (2008), utilizando a idade como escala do tempo e o método KM, estimaram uma idade mediana de idade sobrevida de 37,4 anos no período de 1995 a 2005 na Alemanha. Todavia, esta pode ter sido superestimada em função do viés de seleção ao incluir casos prevalentes (Carvalho et al., 2005).

6.3 Influência dos fatores de risco na sobrevivência estimada pelo KM e no modelo de Cox univariado

Vários estudos utilizaram o método KM como etapa que antecedeu o modelo de riscos proporcionais de Cox, entre eles os de Corey e Farewell (1996), O'Connor et al. (2002), Oliveira et al. (2002), Lai et al. (2004) e Lai et al. (2005), Stern et al. (2008).

6.3.1 Sexo feminino

Para o sexo feminino a idade mediana de sobrevivência foi de 18,5 anos e inferior à idade mediana de sobrevivência global. As curvas de KM, embora mostrem diferença nos primeiros cinco anos após o diagnóstico, foram semelhantes ($p=0,124$) para o restante do tempo. Tal achado é distinto da diferença significativa encontrada entre as curvas no estudo de O'Connor et al. (2002).

Na análise univariada de Cox, a covariável sexo feminino apresentou uma HR de 1,67, porém sem alcançar significância estatística ($p=0,128$). Este valor foi superior aos valores de 1,30 (1,16-1,47) e de 1,27 (1,14-1,41) encontrados, respectivamente, por O'Connor et al. (2002) e por Lai et al. (2004). Apenas Stern et al., (2008) referem não ter encontrado maior risco para o sexo feminino.

6.3.2 Suspeita diagnóstica

Nesta coorte o número de observações e de eventos nas categorias de suspeita diagnóstica TN, HF, IM foi limitado não permitindo a estimativa das medianas de sobrevivência. As curvas de KM se entrecruzam e apenas a curva da categoria diagnóstico por outros sintomas se diferencia, porém sem alcançar significância estatística ($p=0,149$). Nesta categoria foi estimada uma idade mediana de sobrevivência de 18,5 anos, inferior à idade mediana de sobrevivência global.

Estudos de registros do CFFPR, no período de 1986-2000 com $n=27\,703$ estimaram os riscos de óbito de acordo com as categorias de suspeita ao diagnóstico. Tendo como categoria de referência a TN estes foram de 1,8 (1,27-2,56) para o grupo de IM, e de 1,76 (1,24-2,48) para o grupo de suspeita pela presença de sintomas. O grupo de HF apresentou um risco levemente maior de óbito (Lai et al., 2004). Nesta coorte, foram estimadas HR de maior magnitude, respectivamente de 1,55 para HF, de 5,26 para IM e de 4,08 para outros sintomas, porém sem significância estatística ($p=0,19$).

6.3.3 Manifestações em órgãos e sistemas

Nesta coorte, todos os pacientes apresentavam comprometimento de algum órgão, com destaque ao acometimento simultâneo respiratório e gastrointestinal (90%). A análise das curvas de KM segundo o número de órgãos comprometidos foi limitada porque nas categorias de um e dois órgãos o número de observações e/ou de eventos eram reduzidos, sendo possível estimar apenas a mediana de sobrevivência para a categoria de três ou mais órgãos que foi 16,7 também inferior à idade mediana da sobrevida global.

Na análise univariada, tendo como referência um órgão, os pacientes com dois e, com três ou mais órgãos comprometidos apresentaram uma HR respectivamente de 1,33 e, 1,7, sem no entanto ter significância estatística ($p=0,57$). O'Connor et al. (2002) verificaram HR superiores a 1 e crescentes na medida em que aumentava o número de órgãos afetados, todas significativas. Resultados no mesmo sentido foram verificados por Lai et al.,(2004) ao considerar como referência o acometimento em dois órgãos específicos - respiratório e gastrointestinal, onde outro tipo de manifestação, quando foi isolada, funcionou como fator de proteção $HR=0,54$ (0,37-0,71).

6.3.4 Reposição enzimática

A ocorrência de apenas um evento entre os 17 pacientes que não fizeram reposição enzimática prejudicou a comparabilidade das curvas de KM. A idade mediana de sobrevivência de quem faz reposição enzimática foi igual à global. Na análise univariada, o grupo que fez reposição enzimática apresentou

uma HR=2,18 vezes maior para óbito, mas sem significância estatística ($p = 0,446$), achado que foi superior a HR=1,3 (1,0-1,8;p NS) encontrada por Rosenfeld et al. (1997). No entanto, quando testada no modelo multivariado de Cox com mais 4 fatores de risco, a reposição enzimática foi associada a uma HR=1,7 (1,0-2,8).

6.3.5 Colonização e isolamento bacteriano na via aérea

Os pacientes que apresentaram cultura positiva, na secreção respiratória inicial, apresentaram uma idade mediana de sobrevivência de 14,5 anos (IC90%: 11,10-19,10), muito inferior à idade mediana de sobrevivência global do estudo. Tendo como referência a colonização negativa, os pacientes que apresentaram cultura positiva apresentaram uma HR=8,4 ($p < 0,003$).

Os resultados deste estudo mostraram um percentual elevado de colonização bacteriana comparado aos da coorte de Emerson et al. (2002), que incluiu crianças com idade mediana de 4 meses, que faziam parte do registro CFFPR ($n = 3\ 323$) em 1990 e na secreção respiratória, foram isoladas as bactérias *S.aureus* em 28%, *H.influenzae* em 13%, *P.aeruginosa* em 22% e *B.cepacia* <1%, resultados estes não mutuamente exclusivos.

Depois de classificar as culturas segundo as bactérias, Emerson et al (2002) seguiram os pacientes por 8 anos e verificaram que a infecção por *P.aeruginosa* apresentou maior efeito negativo no prognóstico. Os pacientes, com outros, ou nenhum patógeno, apresentaram semelhantes ou melhor desfecho. Também na coorte deste estudo, o grupo colonizado por *S.aureus* apresentou idade mediana de sobrevivência semelhante à global, porém no

grupo colonizado por *P.aeruginosa*, de forma isolada ou associada, idade mediana da sobrevivência foi quase a metade da global, de 11,5 anos.

Na coorte de Emerson et al (2002) os pacientes com *P.aeruginosa*, com ou sem outros patógenos da FC, apresentaram pior sobrevida e desfechos clínicos: ter uma ou mais hospitalizações por FC comparada com nenhuma com HR de 4,1 (IC95%:2,8-6,1), peso menor que 5ºpercentil comparado com peso maior que 50ºpercentil com HR 3,9 (IC95%:2,1-7,3). Nesta coorte todos os três grupos de bactérias apresentaram um risco 11,46 vezes maior de óbito, com significância estatística ($p=0,0009$) para quem tivesse isolamento de *P.aeruginosa*, de forma isolado ou concomitante ao *S.aureus*, risco 5,2 vezes maior ($p=0,037$) para quem apresentasse isolamento de *S.aureus* isolado. O grupo outras bactérias apresentou risco aumentado, mas com valor de p limítrofe ($p=0,078$).

6.3.6 Avaliação nutricional

Para o período de 1972-1981, Corey et al. (1988) verificaram que a altura no sexo masculino dos pacientes de Boston (percentil 33) foi significativamente inferior a dos pacientes de Toronto (percentil 42) nas idades de 10-15 e 20-25 anos. No sexo feminino as diferenças foram maiores, as pacientes de Toronto apresentavam altura próxima do percentil 44 e as de Boston em torno do percentil 33. Em Boston, as pacientes do sexo feminino eram significativamente mais baixas ($p<0,0010$), nas idades entre 5 e 20 anos, não havendo diferença abaixo nem acima destas faixas de idade. A diferença

encontrada na idade mediana de sobrevivência entre os sexos neste estudo e em Toronto pode ser explicada pelas diferenças na desnutrição.

Uma desnutrição com indicador abaixo do percentil 5 correspondeu a uma HR=2.55 no modelo univariado e uma HR=1.94(0.94-3,97) no multivariado. Ambas foram próximas da HR=2,9 (IC95%: 1,2-7,0) para desnutrição e da HR=1,7 (IC95% 1,0-2,8) para IP do modelo multivariado de Rosenfeld et al. (1997). Mas foram superiores a HR=1,57 (1,10-2,26) encontrada por Lai et al. (2005) mesmo naqueles pacientes que tinham comprometimento nutricional como sintoma inicial. E quando no modelo foi incluído o sintoma respiratório mesmo havendo um aumento da HR para 1,66 (IC95%:1,16-2,38).

Talvez a principal explicação para estes resultados tenha sido a abordagem na dieta e na reposição de enzimas pancreáticas, radicalmente diferente entre as clínicas de Toronto e Boston (Corey et al.,1988). Em Toronto desde 1970, recomendava-se uma dieta com alto teor de gordura, e de calorias, acrescidas de reposição enzimática com 20 a 30 cápsulas por refeição, enquanto em Boston a dieta era com baixo teor de gordura, alto teor de caloria com menos cápsulas de enzimas em cada refeição. Esta restrição constituía o padrão de tratamento de outras clinicas de FC da América do Norte. É possível que as diferenças nos regimes de tratamento tenham contribuído para o melhor crescimento, e uma vantagem de 10 anos na sobrevida dos pacientes, de 30 anos, de Toronto em relação a sobrevida de 21 anos de Boston.

Na Dinamarca, o efeito das mudanças introduzidas na nutrição e no tratamento antimicrobiano durante décadas foi avaliado. Verificou-se que todos

os pacientes com FC apresentavam altura normal, embora conseguissem atingi-la um pouco mais tarde do que os controles saudáveis. O peso foi menor que o alcançado pelos pacientes saudáveis no sexo masculino acima de 15 e no sexo feminino acima de 10 anos de idade. O IMC foi próximo a 98% do normal nos pacientes mais jovens, e declinou para 90% no adulto masculino e para 83% no adulto feminino com FC. Neste país, o crescimento normal dos pacientes com FC também foi conseguido por meio da oferta de uma dieta não restritiva e reposição de enzimas pancreáticas ajustada segundo necessidades individuais, sem a utilização de alimentação por sonda ou nutrição parenteral (Nir et al., 1996). Entretanto, redução no peso e no IMC ocorreu nos pacientes acima de 15 anos de idade. Nir et al. (1996) referiram a necessidade de estudos prospectivos controlados para precisar se o estado nutricional comprometido seria devido à infecção ou se a ingestão calórica inadequada provocaria doença pulmonar mais agressiva.

6.3.7 Década de 1990

Para a década de 1990 a idade mediana de sobrevivência, estimada em 18,50 anos, foi próxima à mediana da idade de sobrevivência global. Tendo como referência a década de 2000, os pacientes diagnosticados na década de 1990 apresentaram um risco 3,09 vezes maior de óbito ($p = 0,02$).

O efeito de período relacionado ao tempo calendário neste trabalho foi traduzido pelas décadas onde, não apenas foi feito o diagnóstico, mas principalmente foram realizadas as intervenções que influenciaram na sobrevida.

No estudo de Corey e Farewell, (1996) O efeito do tempo calendário na sobrevivência foi significativamente melhor no período mais recente de 5 anos, ou seja, 1985-1989, um $HR=0,65(0,54-0,77)$, comparado ao período de 1970-1974. Este efeito se manteve no modelo múltiplo, no entanto, houve um efeito de interação significativo da década com a região, devido à acentuada mudança na mortalidade em uma das regiões analisadas nesse período.

Lai et al. (2004) verificaram que o efeito de coorte, decrescente na mortalidade, foi consistente por três décadas, comparando-as 1990-1980-1970. Argumentam que nas coortes mais recentes existe um aumento proporcional dos diagnósticos feitos pela TN.

Em Copenhagem, Dinamarca, as mudanças devido ao tempo foram comparadas por meio da regressão de Poisson. A resposta consistiu de taxas de mortalidade tendo como variáveis explicativas períodos (anos 1974-1978, 1979-1983, 1984-1988, 1989-1993), sugerindo que o período tinha uma influência na mortalidade ($p<0,0001$), sobretudo nos períodos iniciais que foram incluídos no estudo (Frederiksen et al., 1996).

Kulich et al. (2003) com metodologia muito semelhante a da coorte do CRFC-RJ, estimou a mortalidade específica à idade ao diagnóstico (escala de tempo idade) e, também ajustada, por sexo e por idade, por uma função de alisamento usando uma função polinomial cúbica e verificaram melhora acentuada na sobrevida. O risco de óbito em 1999 expresso como percentual de mortalidade 1985 foi 39% para os pacientes de 2 a 5 anos de idade, 30% para pacientes de 6-10 anos e 55% para os pacientes de 11 a 15 anos de idade. No entanto para idades inferiores a 2 anos houve um aumento de 127%, embora o número de óbitos nesta faixa etária não tenha alcançado

significância. Os autores referiram não haver melhora na sobrevida dos pacientes entre 16 e 20 anos.

6.3.8 Genótipo

Os resultados encontrados na análise univariada tendo como referência o genótipo classificado como mutação leve foram para classe grave $HR=0,56(0,10-3,20)$ e para classe desconhecida $HR=0,38(0,07-2,15)$ com alguns pontos em comum com os achados de Lai et al. (2004) onde as mutações graves diferentes de DF508 ($HR=0,76$) foram menos protetoras do que as mutações leves ($HR=0,51$) tendo como referência o genótipo DF508/DF508. Todavia foram completamente diversos dos achados encontrados nos modelos de O'Connor et al. (2002). onde foram obtidas uma $HR=1,36(1,19-1,55)$ para o genótipo DF508/DF508, e uma $HR=1,40(1,15-1,71)$ para o genótipo outra/outra tendo como referência o genótipo DF508/outra mutação.

De qualquer forma o número mínimo de observações para a análise das outras covariáveis no modelo multivariado foi de 166, e só estavam preenchidas 140 com o genótipo. O número reduzido de pacientes, e eventos, que apresentou critério diagnóstico de FC pela genética, acrescido de valores HR indicando proteção, inclusão de valor nulo no IC e p valores altos não recomendavam a inclusão desta covarável no modelo multivariado. Tal fato também ocorreu no estudo de Rosenfeld et al. (1997), onde o genótipo foi incluído no modelo inicial, mas não fez parte do modelo multivariado final.

Nesse estudo, não se considerou a função das mutações diferentes de DF508, já no estudo de Lai et al. (2004), foram considerado ambos, a mutação DF508 e a função da CFTR, mostrando estar adequado ao estudo. No entanto, o genótipo DF508/DF508, considerado padrão da classe grave, foi escolhido como a categoria de referência.

6.4 Modelo de Cox multivariado da FC

O modelo teórico, que foi apresentado no item 2.6 do capítulo 2 (página 34), mostrou o mecanismo da doença na FC, desde o genótipo à expressão fenotípica, das possibilidades terapêuticas, do curso crônico e progressivo.

Na seleção dos fatores de risco, utilizou-se variáveis que haviam sido objeto de estudos prévios, que fossem simples e estivessem disponíveis no momento do diagnóstico desde 1990 até 9 de outubro de 2009.

Embora não tenha sido mostrado no capítulo de resultados, o primeiro modelo multivariado de Cox, tendo por base o modelo teórico, incluiu 12 variáveis - sexo, três categorias de suspeita diagnóstica, reposição enzimática, 2 níveis de número de órgãos comprometidos, 3 níveis de colonização bacteriana, avaliação nutricional inferior ao quinto percentil e década de diagnóstico. Se considerasse este modelo inicial seriam incluídos apenas 149 pacientes. Diante desta redução de pacientes para análise, dos p valores e das HR e respectivos IC, foram retiradas do modelo as variáveis categoria de suspeita diagnóstica e reposição enzimática.

No segundo modelo multivariado de Cox, tendo por base ainda o modelo teórico, foram incluídas 8 variáveis. A variável - número de órgãos

comprometidos com dois níveis comportou-se como fator de proteção, contrariamente ao esperado. Além disso, o IC incluiu a unidade e os p valores foram muito altos, respectivamente de 0,679 e de 0,901, não recomendando a sua manutenção no modelo final.

No modelo final foram incluídas 6 variáveis sendo que a colonização bacteriana tinha três níveis. Neste modelo, algumas HR alcançaram maior magnitude e alguns p valores se aproximaram de 0,05. Mesmo com esta redução, apesar de valores de HR expressivos 4 variáveis incluíram a unidade no IC – sexo, colonização por outras bactérias, colonização por *S.aureus* e avaliação nutricional inferior ao quinto percentil. Destas duas apresentaram p valores de 0,06, uma de 0,07 e colonização por outras bactérias p valor de 0,18. Tais números sugerem que se a amostra fosse maior, talvez as estimativas do IC da HR não incluíam a unidade.

De qualquer forma este modelo com 6 variáveis foi o mais parcimonioso. A análise de *deviance* mostrou um bom ajuste. A análise de resíduos de Schoenfeld mostrou que para todas as variáveis a estimativa do coeficiente situou-se dentro dos intervalos de confiança em todo o período temporal do estudo, respeitando os pressupostos de proporcionalidade. Se o R^2 for considerado, este modelo explica 20% da variabilidade dos dados tal como o modelo com 8 variáveis.

Principalmente, o modelo final confirma os achados anteriores e destaca o papel da infecção bacteriana e da tecnologia disponível, no momento do diagnóstico, ambos com maior magnitude de risco do que em estudos numericamente mais expressivos como os dos registros.

Numa outra coorte brasileira de 127 pacientes em Minas Gerais (Oliveira et al., 2002) outros fatores de risco foram significativos, tais como o peso ao nascer menor do que 3 kg com HR=5 (IC95% 1,7-15; p=0,004), idade ao diagnóstico menor ou igual a 3 meses com HR=13 (IC95% 4,5-37; p<0,001) e escore de Shwachman-Kulczycki menor de 70 com HR=7 (IC95% 2,2-22; p<0,001). Excluindo a idade, que teve outro tratamento, embora não constasse das referências da área na coorte do CRFC-RJ, o peso ao nascer não se mostrou relacionado a pior sobrevida.

Uma crítica que pode ser feita referente às variáveis clínicas deste estudo, teria sido a sua simplificação no processo de modelagem, portanto, reduzindo a complexidade da doença traduzindo-a pela contagem de órgãos e ou de sítios acometidos.

É provável que a colonização bacteriana da via aérea tenha tal magnitude (HR de 10,29; 4,50 e 3,38) por estar traduzindo o efeito da doença pulmonar no risco de óbito, o que é compatível com a informação universal de que a doença pulmonar foi a principal causa de morbimortalidade na FC, nos EUA responsável por 78,1% dos óbitos (FitzSimmons, 1993), e continua sendo no Canadá (CPDR, 2009), nos EUA. Neste país, o estudo de Nick et al. (2010), ao comparar as causas de óbito utilizando as informações do banco de dados do CFF *Registry*, referente ao período de 1992 a 2007, verificou que tanto na categoria de pacientes diagnosticados na infância quanto na categoria de diagnóstico na idade adulta, os pacientes morreram de insuficiência respiratória em 75% e 76%, respectivamente e de complicações relacionadas ao transplante em 12% e 9%, respectivamente.

A definição da doença pelo critério clínico, acrescida de exames complementares além de aumentar a consistência da informação, pode traduzir o estágio da doença pulmonar. Um dos exames complementares, que se utiliza com freqüência, nos estudos da FC, é a avaliação da função pulmonar feita pela espirometria (Marostica et al., 2002; Mayer et al., 2008). No entanto, assim como nos centros internacionais, no Rio de Janeiro este teste só tem sido feito com crianças acima de 5 ou 6 anos de idade. De qualquer forma seria de pouca utilidade tendo em vista que a idade mediana do diagnóstico foi de 14 meses. Uma alternativa seria o uso da tomografia computadorizada de tórax, feita com alta resolução. Por meio desta, seria possível definir os padrões de imagem e possibilitar quantificá-los. Estes padrões de imagem poderiam ser introduzidos no modelo (Davis et al., 2007; Martinez et al., 2005; Sanders et al., 2011).

Na avaliação da má-absorção, existem várias limitações para se medir a esteatorréia, algumas impostas pelo paciente, outras pelo laboratório. Em data mais recente, encontra-se disponível a dosagem da enzima elastase pancreática realizada nas fezes (Walkowiak et al., 2002). Ao estimar os estágios de progressão da doença pancreática, seria uma variável a ser incluída no modelo, futuramente.

Além disso, em paralelo com o dado clínico, deveriam ser incluídos marcadores bioquímicos e/ou moleculares que traduzissem os efeitos da insuficiência pancreática e da desnutrição, assim como as sorologias anti-*P.aeruginosa*. Outros marcadores no escarro, tais como a elastase, a interleucina-8 e a contagem de neutrófilos correlacionam com a gravidade da doença (Mayer-Hamblett et al., 2007).

Deparou-se com um grande desafio a ser enfrentado devido à diversidade do espectro de mutações que caracteriza nossa população requerendo recursos diagnósticos mais complexos para que o genótipo pudesse ser incluído no modelo.

6.5 Limitações

Embora de tamanho muito pequeno se comparado aos estudos dos registros internacionais multicêntricos de FC, esta é a maior coorte de sobrevivência estudada no Brasil apesar de se ter restrito, pela exigência do prontuário, aos pacientes de um único centro de referência – CRFC-RJ, não incluindo outros pacientes com FC do Estado do Rio de Janeiro.

Foi incluída a maioria das variáveis com valor prognóstico para a sobrevida, que mostraram significância estatística nos estudos prévios. Todavia, a distribuição desigual entre as categorias das variáveis “suspeita diagnóstica”, “número de órgãos e sistemas comprometidos”, “reposição enzimática” e “genótipo” resultou em dados esparsos que não permitiram a estimação das medianas, o cálculo dos intervalos de confiança das curvas e não alcançaram significância estatística nos modelos de Cox.

As variáveis clínicas ganhariam maior consistência se associadas às variáveis provenientes de provas de função pulmonar e/ou de imagem pulmonar, que embora façam parte da rotina do serviço não puderam ser incluídas nesta primeira abordagem.

6.6 Conclusão

Este estudo de coorte de 177 pacientes com FC mostrou uma idade mediana de sobrevivência de 20,8 anos no centro de referência para FC no Rio de Janeiro no período de 1990 a 2009. É o primeiro dado de sobrevivência dos pacientes com FC do RJ. É também o primeiro estudo brasileiro que utiliza dados incidentes, em vez de dados prevalentes, e trabalha com a idade ao diagnóstico como escala de tempo nos modelos da análise de sobrevivência.

A idade mediana de sobrevivência desta coorte foi inferior às idades medianas estimadas pelos centros de referência dos países desenvolvidos, considerando o tempo desde o nascimento. A idade mediana da coorte do CRFC-RJ se aproxima da mediana sobrevida da coorte de Campinas embora esta tenha sido estimada pela duração do período de seguimento, entre 1990 a 2000 (Alvarez et al., 2004).

Houve predomínio de pacientes do sexo feminino. A forma de apresentação pelos sintomas, com dois ou mais órgãos comprometidos foi a que prevaleceu na suspeita do diagnóstico. Proporções elevadas da coorte apresentaram insuficiência pancreática, colonização pela *P.aeruginosa*, comprometimento nutricional, e mutações da classe grave. Estes indicadores evidenciaram o acentuado acometimento pela doença no momento do diagnóstico.

Foram confirmados os efeitos do sexo feminino, da colonização da via aérea pelas bactérias *P.aeruginosa*, de forma isolada ou concomitante a *S.aureus*, da desnutrição, e do diagnóstico na década de 1990. Estas covariáveis, identificadas no momento do diagnóstico, se associaram a maior

mortalidade pela análise das curvas de sobrevivência pelo método Kaplan-Meier e, principalmente, nos modelos univariado e multivariado de riscos proporcionais de Cox.

Os estudos dos principais registros de FC têm o objetivo essencial de estimar a tendência da sobrevida das coortes de nascimento no tempo calendário. Estes estudos populacionais vêm sendo mantidos há décadas e mostram preocupação no aprimoramento da cobertura da população dos registros e na consistência dos dados. Vêm mantendo a mesma metodologia de análise incorporando o tempo desde o nascimento, que permite a comparação intra e inter-registro. A mediana da idade de sobrevivência no presente estudo encontra-se bem aquém daquelas apresentadas pelos principais registros internacionais, como os EUA, Canadá, Reino Unido, Alemanha, França, entre outros. No entanto, ressalta-se nesses estudos a incorporação de dados prevalentes, sem a análise adequada para tal, introduzindo um viés metodológico que afeta e conseqüentemente acarreta um aumento da sobrevivência. A idade da sobrevivência mediana da coorte do CRFC-RJ se aproxima da mediana da coorte de Campinas que considerou o tempo de seguimento em vez de idade. Portanto, considera-se que a interpretação destes dados depende da metodologia de análise de sobrevivência e do tempo calendário envolvido.

Neste estudo, evidenciou-se que esteve associada a menor sobrevida a forma grave de apresentação da FC, estimada pela elevada proporção de pacientes que apresentavam acentuado comprometimento nutricional e colonização da via aérea por bactérias consideradas agressivas aos pulmões.

O diagnóstico pelas manifestações foi feito tardiamente em torno dos 14 meses. Uma excelente alternativa seria a estratégia já proposta pelo Ministério

da Saúde de identificar os casos de FC pela TN. Nos casos de boa cobertura populacional do programa, não haveria o sub-diagnóstico. Ademais já foi comprovado que se o diagnóstico for feito antes de 3 meses de vida, diminui sensivelmente a mortalidade (Lai et al., 2005).

O estudo mostrou que é possível modificar o curso da doença a favor dos pacientes intervindo nos fatores de risco que foram identificados no estudo desde o diagnóstico. É factível manter um bom estado nutricional tal como recuperá-lo. É factível erradicar a *P.aeruginosa*, ou protelar o estado de colonização crônica, indicando a antibioticoterapia e segregando os pacientes durante o atendimento. É factível assegurar aos pacientes sob risco modalidades de seguimento que avaliem e intervenham mais intensivamente de acordo com sexo. É factível melhorar ou reduzir o declínio da função de cada órgão comprometido através de uma dinâmica assistencial mais agressiva ou mais conservadora.

É recomendável:

- prosseguir com a pesquisa investigando outros fatores de risco, para ampliar o poder explicativo do modelo;
- prosseguir na análise de sobrevivência com técnicas mais adequadas, por sua vez mais complexas, tentando incorporar as mudanças das variáveis ao longo do tempo (estado nutricional, colonização bacteriana, função pulmonar, escore tomográfico) e os riscos competitivos;
- incorporar os fatores de risco psicossociais através de pesquisa interdisciplinar trabalhando com os outros profissionais destas áreas conexas;
- propor ao Registro Brasileiro da FC a inclusão de variáveis que permitam a análise da sobrevida no banco atual para que com a participação

de mais centros/serviços se disponha de um banco de dados onde a análise de fatores de risco menos prevalentes possa alcançar significância estatística;

- tornar disponível esta metodologia para centros que tem interesse em realizar semelhante estudo para fins de comparabilidade;

- disponibilizar os resultados deste estudo e facilitar a compreensão da importância do tempo no diagnóstico, no curso da doença até o desfecho para Associação Carioca de Assistência Mucoviscidose, pacientes e cuidadores.

Para o Centro de referência em FC do Rio de Janeiro é recomendável:

- incorporar outros testes diagnósticos para captar todas as formas de FC;

- introduzir o teste da elastase pancreática dosada nas fezes na rotina da caracterização da função pancreática;

- avaliar a função pulmonar em crianças com idade inferior a 6 anos;

- capacitar os cuidadores: na compreensão da doença, prevenção da infecção, no cuidado referente ao tratamento diário: - fisioterapia respiratória, dieta e reposição enzimática; - oferta de soluções hidroeletrólíticas, - administração de medicamentos pelas principais vias; e esclarecer que está disponível o acesso ao aconselhamento genético para pais, pacientes que têm familiar com FC.

Ficou também evidente que a disponibilização de medicamentos excepcionais, formalizada em torno do ano 2000, foi fundamental para o aumento da sobrevivência dos pacientes diagnosticados na década de 2000, em relação à década anterior. No entanto, ainda se faz necessário garantir o fornecimento contínuo e ininterrupto dos medicamentos pela SES do RJ, e

prosseguir na organização da rede integrada de assistência a FC dentro do Sistema Único de Saúde, composta de um Centro de Referência em FC e outros serviços de referência, com profissionais especializados e protocolos de atendimento e de tratamento, sujeito a sistema de avaliação periódica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;147(3S):S37-41.

Ahmed N, Corey M, Forstner G, Zielenski J, Tsui LC, Ellis L, Tullis E, Durie P. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut* 2003;52(8):1159-64.

Almeida Filho N, Rouquayrol MA. História Natural das Doenças. In: Introdução à Epidemiologia. Editora Guanabara Koogan 4ª edição, 2006.

Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:371-9.

Amin R, Lam M, Dupuis A, Ratjen F. The effect of early *Pseudomonas aeruginosa* treatment on lung function in pediatric cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(6):554-8.

Andersen DH. The present diagnosis and therapy of cystic fibrosis of the pancreas. *Proc R Soc Med* 1949;42(1):25-32.

www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC2081085/pdf/procrsmed00613-0029.pdf

acesso em 21/10/2010

Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease – A clinical and pathologic study. *Am J Dis Child* 1938;56:341-99.

Ballesteros Y, Hernandez MI, Rojo P, Manzanares J, Nebreda V, Carbajosa H et al. Hyponatremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis. *Pediatr Emergence Care* 2006;22(11):725-7.

Balmer DF, Schall JI, Stallings VA. Social disadvantage predicts growth outcomes in preadolescent children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008 Nov;7(6):543-50.

Bellis G, Cazes MH, Parant A, Gaimard M, Travers C, Le Roux E, Ravilly S, Rault G. Cystic fibrosis mortality trends in France. *J Cyst Fibros* 2007;6(3):179–86.

Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002;19(6):575-606.

Bossi A, Battistini F, Braggion C, et al. Registro Italiano FC: 10 anni di attività. *Epidemiol Prev* 1999;23:5–16.

Boyle MP. Strategies for identifying modifier genes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(1):52–7.

BPAWPCF - British Paediatric Association Working Party on Cystic Fibrosis. Cystic fibrosis in the United Kingdom 1977–85. an improving picture. *BMJ* 1988;297:1599–602.

Busch R. On the history of cystic fibrosis. *Acta Univ Carol Med (Praha)* 1990;36(1-4):13-5.

Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, Marinelli I, Messori B, Neri AS, Raia V, Furnari ML, Mastella G. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8(4):229-37.

Cabello GM, Moreira AF, Horovitz D, Correia P, Santa Rosa A, Llerena J Jr, Greg J, Grody W, Degraive WM, Fernandes O, Cabello PH. Cystic fibrosis: low frequency of DF508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. *Hum Biol* 1999;71(2):189-96.

Cabello GM, Cabello PH, Otsuki K, Gombarovits ME, Llerena Jr 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*. 2005;77(1):125-35.

Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. In: *Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde*. Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, 2005, 1ª edição.

Castellani C., Cuppens H., Macek Jr 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* 2008;7(3):179–96.

CDC, 2007 <http://www.who.int/childgrowth/en/> acesso em 21/10/2010

CFFPR - Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2008 <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/2008-Patient-Registry-Report.pdf> acesso em 21/10/2010.

CFFPR - Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2009 <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/2009-Patient-Registry-Report.pdf> acesso em 21/10/2010.

CF Trust. UK CF Registry Annual Data Report 2008. www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/cfregistryreports/UK_CF_Registry-Annual_Data_Report_2008.pdf acesso em 20/10/2010.

CID-10 <http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm> acesso em 20/10/2010

Colombo C e Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. *J Cyst Fibros* 2011;10(S2):S7–S15.

Corey M, McLaughlin FJ, Williams M e Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41(6):583-91.

Corey M e Farewell V. Derminants of mortality from cystic fibrosis in Canada 1970–1989. *Am J Epidemiol* 1996;143(10):1007–17.

CPDR - Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2009
<http://www.cysticfibrosis.ca/en/publications/CanadianCFPatientStatistics.php>
acesso em 05/09/2011.

Cystic Fibrosis Mutation Database.
<http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html> acesso em 21/10/2010

Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Qaqish BF et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(9):943–50.

De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M, Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61(7): 627–35.

De Monestrol I, Klint A, Sparén P e Hjelte L. Age at diagnosis and disease progression of cystic fibrosis in an area without newborn screening. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25(3):298-305.

Di Sant’Agnese PA, Darling RC, Perera GA e Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* 1953;2:549-63.

Dodge JA, Morison S, Lewis PA, Coles EC, Geddes D, Russell G et al. Incidence, population, and survival of cystic fibrosis in the UK, 1968-95. UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee. *Arch Dis Child.* 1997;77(6):493-6.

Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J* 2007;29(3):522–6.

Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, Touw DJ. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;16(4):749-67.

Doring G, Hoiby N and Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004;3(2):67-91.

Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zou F et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353(14):1443-53.

Elborn JS, Hodson M, Bertram C. Implementation of European standards of care for cystic fibrosis — provision of care. *J Cyst Fibros* 2009;8(5):348–55.

Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, Belousova EG, Xuan W, Bye PTP, National Hypertonic Saline in Cystic fibrosis

(NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354(3): 229-40.

Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B e Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonol* 2002;34(2):91–100.

Farrell PM e Kosciak RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996;97(4):524-8.

Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Kosciak RE, Bruns WT, et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(14):963-9.

Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, Hoffman G, Laessig RH, Splaingard ML. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*. 2001;107(1):1-13.

Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, LeGrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW, Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of Cystic Fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008;153(2):S4- S14.

FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993;122(1):1-9.

Fletcher RH, Fletcher SW. In: *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 4ª edição, Porto Alegre, Artmed, 2006; 288 p.

Flume PA, Brian P. O'Sullivan, Karen A. Robinson, Christopher H. Goss, Peter J. Mogayzel, Jr., Donna Beth Willey-Courand et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957–69.

Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:802–8.

Frederiksen B, Lanng S, Koch C, Høiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(3):153-8.

Fogarty A, Hubbard R, e Britton J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. *Chest* 2000;117(6):1656 –60.

Gaskin K, Gurwitz D, Durie P, Corey M, Levison H, Forstner G. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *J Pediatr* 1982;100(6):857-62.

George PM, Banya W, Pareek N, Bilton D, Cullinan P, Hodson ME, Simmonds NJ. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011;342:d1008

Gibson LE e Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis *Pediatrics* 1959; 23(3):545-9.

Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(8):918-51.

Gilligan PH, Kiska DL, Appleman MD. Cystic Fibrosis Microbiology. In: Appleman MD. Cumulative techniques and procedures in clinical microbiology. Washington, DC: ASM Press; 2006. p.1-36.

Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr*. 2006;149(3):362-6.

Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr* 1998;132(2):255-9.

Hansen CF, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J Cyst Fibros* 2008;7(6):523-30.

Hodson ME. Treatment of cystic fibrosis in the adult. *Respiration* 2000;67(6):595-607.

Honório LFO; Ludwig Neto N; Barbosa et al. Avaliação da triagem neonatal para fibrose cística no estado de Santa Catarina. Tema livre. I Congresso Brasileiro de Fibrose Cística, SP. *J Bras Pneumol* 2006;32(S1):S1-S16.

Hoiby N. Diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis: East meets West. *Thorax* 1994;49(6):531-2.

Jackson A, Foley L, Daly L, Fitzpatrick P, Harrington M, Zhou S, and Kelleher C. Delayed Cystic Fibrosis Presentation in Children in the Absence of Newborn Screening. *Ir Med J*. 2010;103(4):113–6.

Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245(4922):1073-80.

Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijrman H, Consensus committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibros* 2005;4(1):7-26.

Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326(18):1187-91.

Klein JP e Moeschberger ML. In: Survival analysis: techniques for censored and truncated data. Springer Science – Business Media, Inc. 2003, Nova York (EUA), 2ª edição.

Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, Fischer N, Gatzky JT, Boucher RC. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science* 1983;221(4615):1067-70.

Koch C e Hoiby N. Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Respiration* 2000;67(3):239-47.

Kollberg H. Incidence and survival curves of cystic fibrosis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1982;71(2):197–202.

Konstan MW, Butler SM; Schidlow DV, Morgan WJ, Julius JR, Johnson CA. Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Patterns of medical practice in cystic fibrosis: part I. Evaluation and monitoring of health status of patients. Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonol* 1999;28(4):242-7.

Konstan MW, Butler SM, Schidlow DV, Morgan WJ, Julius JR, Johnson CA. Patterns of medical practice in cystic fibrosis: part II. Use of therapies. Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999;28(4):248-54.

Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui LC, Durie P. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet* 1992;50(6):1178- 84.

Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1829-32.

Kulich M, Rosenfeld M, Goss CH, Wilmott R. Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003;142(6):631-6.

Kunzelmann K, Schreiber R, Nitschke R, Mall M. Control of epithelial Na⁺ conductance by the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 2000;440:193–201

Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, Farrell PM. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2004;159(6):537-46.

Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr*. 2005;147(3 S):S57-63.

Lai HJ e Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):161-6.

Lamarca R, Alonso J, Gómez G, Muñoz A. Left-truncated data with age as time scale: an alternative for survival analysis in the elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1998 Sep;53(5):M337-43.

LeGrys VA, Yankaskas JR, Qutittell LM, Marshall BC, e Peter J. Mogayzel PJ. Diagnostic Sweat Testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines. *J Pediatr* 2007;151:85-9

Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, Collins J, Rock MJ, Splaingard ML. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA* 2005;293(5):581-8.

Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2143-52.

Macri CN, de Gentile AS, Manterola A, Tomezzoli S, Reis FC, Largo Garcia I, Lezana Fernandez JL. Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: preliminary communication. *Pediatr Pulmonol* 1991;10(4):249-53.

Marostica PJ, Weist AD, Eigen H, Angelicchio C, Christoph K, Savage J, Grant D, Tepper RS. Spirometry in 3 to 6 year-old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):67-71.

Martinez TM, Llapur CJ, Williams TH, Coates C, Gunderman R, Cohen MD, Howenstine MS, Saba O, Coxson HO, Tepper RS. High-resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(9):1133-8.

Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Accurso FJ, Kronmal RA, Konstan MW, Burns JL, Sagel SD, e Ramsey BW. Association between pulmonary function and sputum biomarkers in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(8):822-8.

Mayer OH, Jawad AF, McDonough J, Allen J. Lung function in 3-5 year-old children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43(12):1214-23.

Mehta G, Macek Jr M, Mehta N, European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros* 2010;9(S2):S5-S21.

Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) 2001. Manual de Procedimentos do Sistema de Informações sobre Mortalidade 2001. pp 15-34. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/sis_mortalidade.pdf acesso em 21/10/2010

Ministério da Saúde. Portaria GM/MS no 822/GM em 06 de junho de 2001. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm> acesso em 26 de junho de 2007.

Ministério da Saúde. Portaria nº 338 de 29 de junho 2005 <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/PT-338.htm> acesso em 26 de junho de 2007.

Ministério da Saúde. Portaria nº 745 de 22 de dezembro de 2005. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/Pt-745.htm> acesso em 26 de junho de 2007.

Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev* 2005;26(4):135-53.

Morgan WJ, Butler SM, Johnson CA, Colin AA, FitzSimmons SC, Geller DE et al. Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis: Design and Implementation of a Prospective, Multicenter, Observational Study of Patients With Cystic Fibrosis in the U.S. and Canada. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:231-41

Nick JA, Chacon CS, Brayshaw SJ, Jones MC, Barboa CM, St. Clair CG et al. Effects of gender and age at diagnosis on disease progression in long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5):614-26.

Nir M, Lanng S, Johansen HK, e Koch C. Long-term survival and nutritional data in patients with cystic fibrosis treated in a Danish centre. *Thorax* 1996; 51(10):1023-27.

O'Connor GT, Quinton HB, Kahn R, Robichaud P, Maddock J, Lever T, Detzer M, Brooks JG; Northern New England Cystic Fibrosis Consortium. Case-mix adjustment for evaluation of mortality in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33(2):99-105.

Oliveira MC, Reis FJ, Oliveira EA, Colosimo EA, Monteiro AP, Penna FJ. Prognostic factors in cystic fibrosis in a single center in Brazil: a survival analysis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34(1):3-10.

Pencharz PB e Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis and its treatment. *Clin Nutr* 2000;19(6):387-94.

Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev* 1999;79(S1):S3-S21.

Quinton PM. Cystic fibrosis: lessons from the sweat gland. *Physiology (Bethesda)* 2007;22:212-25.

R versão 2.10.1 disponível em <http://www.r-project.org>, acesso em 14/12/2009.

Reis FJ, Camargos PA, Rocha SF. Survival analysis for cystic fibrosis in Minas Gerais State, Brazil. *J Trop Pediatr* 1998;44(6):329-31.

Reis FJC e Damaceno N. Fibrose cística. *J Pediatr (Rio J)* 1998;74(S 1):S76-S94.

Reis FJC, Oliveira MCL, Penna FJ, Oliveira MGR, Oliveira EA, Monteiro APAF. Quadro clínico e nutricional de pacientes com fibrose cística: 20 anos de seguimento no HC-UFMG. *Rev Assoc Med Brasil* 2000;46(4):325-30.

Reis, F; Melo, SO; Vergara, AS. Programa de triagem neonatal para fibrose cística de Minas Gerais (PETN-FC): aspectos clínicos e laboratoriais. Tema livre. I Congresso Brasileiro de Fibrose Cística, São Paulo. *J Bras Pneumol* 2006;32(S1):S1-S16.

Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245(4922):1066-73.

Rommens JM, Lannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245(4922):1059–65.

Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, e Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol* 1997;145(9):794-803.

Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, Smith A, Montgomery AB, Ramsey B. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;139(3):359-65.

Rosenfeld M, Davis S, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, Johnson R, McNamara S, Jensen R, Barlow C, Ratjen F. Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: short-term tolerability, adherence, and safety. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(7):666-71.

Rosenstein BJ e Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998;132(4):589-95.

Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis - mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2005;352(19):1992-2001.

Royal Brompton Hospital (RBHT). Clinical Guidelines: Care of children with cystic fibrosis. 2011.

www.rbht.nhs.uk/childrencf acesso em 01/09/2011

Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(3):240-4.

Schwan PJ. Expressão ao diagnóstico da fibrose cística em pacientes em seguimento no centro de referência do Rio de Janeiro [Dissertação de Mestrado] Rio de Janeiro: Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, 2010. Orientação: Peixoto MVM e co-orientação Higa LYS.

Sheppard DN e Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev* 1999;79(1 S):S23-S45.

Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A; UK CF Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007;119(1):19-28.

Slieker MG, Uiterwaal CS, Sinaasappel M, Heijerman HG, van der Laag J, van der Ent CK. Birth prevalence and survival in cystic fibrosis: a national cohort study in the Netherlands. *Chest*. 2005;128(4):2309-15.

Smyth A e Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3 Management. *Thorax* 2008;63(2):180-4.

Steinraths M, Vallance HD, Davidson AG. Delays in diagnosing cystic fibrosis: can we find ways to diagnose it earlier? *Can Fam Physician*. 2008;54(6):877-83.

Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997;336(7):487-91.

Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P, German Cystic Fibrosis Quality Assessment Group. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995–2006. *Eur Respir J* 2008;31(1):29–35.

UK CF Database Cystic Fibrosis Trust. Annual Data Report 2004. <http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/cfregistryreports/AnnualReport2004.pdf> acesso em 20/10/2010.

UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Group. The Burkholderia cepacia complex: suggestions for prevention and infection control. http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/C_Burkholderia_cepacia_Sep_2004.pdf acesso em 20/10/2010.

UK Cystic Fibrosis Trust Nutritional Working Group. 2002. Nutritional management of cystic fibrosis http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/C_3500Nutritional_Management.pdf acesso em 21/10/2010

UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis – 3rd edition. 2009 http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Antibiotic_treatment_for_Cystic_Fibrosis.pdf acesso em 21/10/2010.

Vanscoy LL, Blackman SM, Collaco JM, Bowers A, Lai T, Naughton K et al. Heritability of lung disease severity in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(10):1036-43.

Viviani L, Padoan R, Giglio L, Bossi A. Registro Italiano FC: Che Cosa E' Cambiato Nell'ultimo Decennio. *Epidemiol Prev* 2003;27:91–6.

Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Cade A, Kashirskaya N, Piotrowski R, Strzykala K, Kouniou M, Pogorzelski A, Sands D, Kapranov N. Fecal elastase-1 cut-off levels in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002;1(4):260–4.

Walkowiak J, Sands D, Nowabowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig KH, Milanowski A. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(2):199-201.

Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H e Durie PR. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr* 1995;127:705-10

Wilschanski N e Durie PR. Patterns of GI in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut* 2007;56(8):1153-63.

WHO Technical Report Series No. 854. Geneva: World Health Organization, 1995 [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_854_\(annexes\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_854_(annexes).pdf)

WHO. Implementation of cystic fibrosis services in developing countries: memorandum from a Joint WHO/ICF(M) A meeting. *Bull World Health Organ* 1997;75(1):1-10.

WHO. Training course on child growth assessment. Geneva, WHO, 2008. http://www.who.int/childgrowth/training/module_b_measuring_growth.pdf

Wood DM e Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (1):CD004197.

Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004;125(1S):1S-39S.

Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000;67(2):117-33.

Zielenski J e Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet* 1995;29:777-807.

Anexo

Anexo 1 Folha de Rosto de Aprovação do Projeto

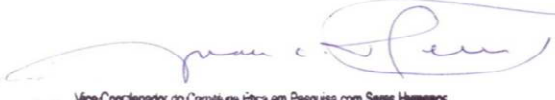
Andamento do Projeto

http://portal2.saude.gov.br/sisnep/cep/extrato_projeto.cfm?VCOD=...

Andamento do projeto - CAAE - 0091.0.008.000-10				
Título do Projeto de Pesquisa				
Sobrevida e fatores de risco associados ao óbito desde a idade ao diagnóstico na coorte de pacientes com fibrose cística do centro de refer Rio de Janeiro (Brasil)				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na C
Aprovado no CEP	08/12/2010 10:26:46	31/01/2011 15:06:13		
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Ori
3 - Protocolo Pendente no CEP	20/12/2010 14:44:12	Folha de Rosto	0091/10	CEF
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	08/12/2010 10:24:17	Folha de Rosto	FR393549	Pes
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	08/12/2010 10:26:46	Folha de Rosto	0091.0.008.000-10	CEF
4 - Protocolo Aprovado no CEP	31/01/2011 15:06:13	Folha de Rosto	0091/10	CEF

[Voltar](#)

APROVADO
 Válido Até 30/03/2011
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
 Telefone: 2552-8491 / 2554-1700 r. 1730


 Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Apêndices

Apêndice 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa **“Sobrevivência e fatores de risco para mortalidade identificados ao diagnóstico na coorte de pacientes com fibrose cística do centro de referencia do Rio de Janeiro (Brasil)”**.

Este projeto tem como objetivos pesquisar o tempo de sobrevivência dos pacientes com FC e o efeito dos fatores de risco na sobrevivência.

Para desenvolvê-lo, precisamos dispor de informações que estão registradas nos prontuários. Vamos coletar dados referentes ao diagnóstico, seguimento/acompanhamento e tratamento. Tanto a identidade quanto o número do prontuário do paciente correspondente serão do conhecimento exclusivo do pesquisador, pois eles serão substituídos por um código identificador. Assim, quando os dados forem analisados e for apresentado o resultado final, o que vai aparecer será o código de identificação da pesquisa.

Sendo assim, a participação de seu filho na pesquisa é muito importante, sem a qual não se conseguirá atingir os objetivos. Enfatizamos que será garantido ao participante o anonimato da identidade e o compromisso da utilização das informações contidas nos prontuários exclusivamente para fins de pesquisa. Esclarecemos que na condição de paciente ou de responsável pelo mesmo, sua participação é voluntária, o que significa que o(a) sr(a) tem plena autonomia para decidir se participa ou não do estudo e que pode desistir em qualquer momento. Nessa condição, será assegurado que não haverá prejuízo ou interferência na assistência desta instituição.

Eu, _____, declaro estar esclarecido sobre o conteúdo apresentado neste documento.

assinatura do responsável

assinatura da pesquisadora

Esta pesquisa encontra-se registrado no CEP do IFF: cepiff@iff.fiocruz.br e telefone: 25541730

Apêndice 2: Artigo – “Expressão ao diagnóstico da fibrose cística em pacientes em seguimento no centro de referência do Rio de Janeiro antes da triagem neonatal”

A 2.1 Resumo

Objetivo: Analisar as manifestações e o tempo até o diagnóstico de fibrose cística antes da implantação da triagem neonatal.

Métodos: Estudo descritivo, transversal, inserido numa coorte de pacientes com fibrose cística.

Resultados: Nos 109 pacientes houve predomínio de sexo feminino, cor branca e de residentes do RJ (97%). A rede pública respondeu pela maioria das referências. As medianas de idade de início de sintomas, de diagnóstico e do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foram respectivamente de 1,7, 14 e 11 meses. O íleo meconial e a síndrome edema, anemia e hipoproteinemia foram diagnosticados em 10 pacientes cada. Foi indicada a reposição enzimática para 89,5%. Estavam desnutridos 54,1% dos <2 anos e 44,2% dos >2 anos. As manifestações pulmonares foram freqüentes e com sinais de cronicidade. A secreção respiratória foi positiva (76,5%): para *S.aureus* (41%) e *P.aeruginosa* (53%) inclusive nos lactentes. Havia antecedente de internação em 64% e 47% necessitaram de hospitalização no diagnóstico. A genotipagem (98%) identificou mutação em ambos os alelos (42%) e em um alelo (39%).

Conclusão: A expressão foi compatível com a forma clássica da fibrose cística. A análise genética além de diagnosticar mais 7 pacientes, identificou mutações das classes graves, que podem explicar as complicações desta doença. Todavia suspeita-se que o atraso possa também ter contribuído para a gravidade. A promoção de ações para aumentar a suspeita diagnóstica e a implantação do programa de triagem neonatal são estratégias para prevenir a morbimortalidade através do diagnóstico precoce da fibrose cística.

Palavras-chave: fibrose cística, expressão, diagnóstico, mutações.

A 2.2 Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença genética produzida por uma fração das 1870 mutações descritas no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* – *CFTR*¹. Tais mutações são agrupadas em cinco classes, segundo os defeitos funcionais da proteína CFTR, e categorizadas em graves e leves². A prevalência das mutações difere entre grupos étnicos, demográficos e continentes^{3,4} e os mecanismos fisiopatogênicos – a partir do CFTR e de fatores gênicos secundários podem determinar a variabilidade na manifestação fenotípica².

O fenótipo é a expressão da proteína CFTR na membrana das células epiteliais da pele, intestino, pâncreas exócrino, fígado, trato genital masculino onde produz alterações funcionais, estruturais e manifestações de doença². Além disso, fatores externos podem influir na modulação dos efeitos, de modo desfavorável, no estado nutricional, metabólico e/ou pulmonar^{2,5}. Entre eles destacam-se: aporte nutricional inadequado, condições ambientais, infecções respiratórias agudas⁶ e colonização pela *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*)⁷.

O espectro e a intensidade das manifestações variam segundo situação e época do diagnóstico. Habitualmente o lactente é assintomático ou levemente acometido quando o diagnóstico é feito pela Triagem Neonatal (TN)⁵. Na situação de diagnóstico feito pelas manifestações, o reconhecimento da doença é determinado pela capacidade do clínico para suspeitar de FC e pelas características assistenciais, com destaque para a disponibilidade de recursos

diagnósticos⁸. As conseqüências do atraso no diagnóstico⁹ são as formas clínicas graves, e no pior dos cenários, aumento da mortalidade.

O estágio do conhecimento da doença e do sistema de saúde vão contextualizar as definições de atraso no diagnóstico. O diagnóstico considerado precoce¹⁰ é usualmente feito pela TN. Em contrapartida na situação de diagnóstico feito pelas manifestações, existem várias definições de atraso que vão de quatro meses a dois anos^{5,9-11}. No Brasil em apenas cinco estados (Paraná¹², Santa Catarina, Minas Gerais, São Paulo e Espírito Santo) a população pode ter acesso ao diagnóstico precoce pela TN, apesar de decorridos 10 anos da instituição do Programa Nacional de Triagem Neonatal no âmbito do SUS¹³.

Cabe caracterizar a expressão da FC em um país com grande extensão territorial, diferenças étnicas, ausência de registros e de programa assistencial específico, e sobretudo, com baixa cobertura de TN. O objetivo deste estudo foi fazer uma análise descritiva das manifestações da FC e do tempo até o diagnóstico no estado do Rio de Janeiro antes da implantação da TN.

A 2.3 Material e métodos

Trata-se de um estudo seccional, retrospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, cujo critério de elegibilidade foi pertencer à coorte de pacientes com FC e freqüentar o Centro de Referência do Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz do Rio de Janeiro (CRFC-RJ), no período entre 01/01/2008 e 01/09/2009.

O critério de inclusão foi ter FC segundo o consenso diagnóstico que também especifica os valores de referência do cloreto (Cl) no teste do suor (TS) e os critérios genéticos^{8,14,15}.

Os motivos que conduziram à investigação diagnóstica foram TN, história familiar e manifestações⁸. As manifestações da FC representaram condições, patologias, transtornos, distúrbios, síndromes, sintomas e/ou sinais clínicos^{8,14-16}. Foram descritas características demográficas, forma de entrada e origem da referência para o CRFC-RJ, expressão clínica e nutricional, níveis de Cl no suor, análise das mutações, bacteriologia da secreção respiratória, além de variáveis assistenciais relacionadas à intensidade da morbidade. Foram incluídas outras variáveis reconhecidas como complicações da FC⁹: percentis baixos dos indicadores antropométricos -estatura para idade (E/I), peso para idade (P/I), peso para estatura (P/E), distúrbio hidroeletrólítico, edema e hipoproteinemia, *P.aeruginosa* na via aérea, hospitalizações e internações de longa permanência.

Para caracterizar a expressão respeitou-se o período de diagnóstico, um intervalo de até seis meses entre as datas do primeiro atendimento e dos resultados de exames¹⁷. O tempo até o diagnóstico foi considerado o período entre o início dos sintomas e a idade ao diagnóstico, esta última foi estratificada para o estudo da frequência da colonização bacteriana¹¹, com ênfase no primeiro ano de vida⁹.

Na avaliação antropométrica foram aferidos o peso e a estatura segundo as normas da OMS¹⁸. Nos pacientes <2 anos foram utilizados os índices de P/E e E/I, e considerados desnutridos aqueles com P/E < 10ºpercentil, e com baixa estatura aqueles com E/I < 5ºpercentil. O índice de massa corporal (IMC)

foi calculado pelo quociente da massa corporal pela altura ao quadrado (kg/m^2). Os pacientes >2 anos foram considerados desnutridos quando o IMC para idade foi <10^o percentil.

A insuficiência pancreática (IP) exócrina foi estimada pela reposição de enzimas pancreáticas¹¹, diante da suspeita clínica da síndrome de má-absorção e da repercussão desta no estado nutricional.

A colonização da via aérea foi caracterizada pelo isolamento de bactéria no primeiro espécime de secreção respiratória de cada paciente utilizando métodos padronizados para FC¹⁹. As culturas positivas foram agrupadas de acordo com a(s) bactéria(s) isolada(s).

As amostras de sangue periférico foram encaminhadas para o Laboratório de Genética Humana do Instituto Oswaldo Cruz onde foram realizadas as genotipagens dos pacientes. A detecção de mutações no gene *CFTR* foi realizada utilizando-se as técnicas de amplificação do DNA pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e suas diversas estratégias (PCR-heteroduplex, PCR-RFLP, PCR alelo-específico, PCR com mutagênese dirigida) e digestão com enzimas de restrição. Para mutações raras e ainda não descritas foram utilizados métodos de rastreamento de polimorfismos e sequenciamento automático⁴. As mutações foram distribuídas em classes e categorizadas em graves e leves^{2,20}.

Estes dados foram transcritos dos prontuários, conforme foram registrados por ocasião da avaliação clínica e laboratorial e armazenados em banco de dados do programa Microsoft Access 2000. Para o cálculo dos percentis utilizou-se o programa NutStat do EpiInfoTM versão 3.4.1²¹, que foi também utilizado para exploração gráfica e análise estatística. Na análise

descritiva, foram utilizadas as medidas de posição, de tendência central e variabilidade das variáveis contínuas e frequência absoluta e relativa para as variáveis discretas.

A 2.4 Resultados

As características dos 109 pacientes são apresentadas na Tabela 1. Houve predomínio do sexo feminino, da cor branca, 97% residiam no estado do RJ e 45,9% no município do RJ. A rede pública foi responsável pela maioria das referências, destacando-se a procedência de hospitais universitários e hospitais pediátricos 28,4% (31/109). Metade dos pacientes foi encaminhada para a realização de TS, 1/5 para a Pneumologia e 1/6 para internação.

Pelo TS foram incluídos 93 pacientes com valores de $Cl \geq 60$ mmol/L, 13 com valores entre 30 e 60 mmol/L, 9 dos quais incluídos por ter idade ≤ 6 meses, e 4 por apresentarem critério genético, que também possibilitou incluir mais 2 com valores de $Cl < 30$ mmol/L e 1 com valor desconhecido. No período do estudo foram realizados 15 diagnósticos novos.

O teste genético contribuiu para o diagnóstico em 7 pacientes. A genotipagem realizada em 98% (107/109) forneceu o diagnóstico para 42,1% (45/107), onde a mutação DF508 foi encontrada em 93,3% (42/45). Verificou-se o predomínio de DF508/DF508 em 55,5% (25/45), seguido de DF508/outra mutação em 37,8% (17/45). Dentre estas, destacam-se a DF508/G542X (8,8%), DF508/3120+1G→A (6,6%) e DF508/Y1092X (4,4%), além de outras combinações. As combinações entre as mutações, consideradas graves, das classes I, II e III foram encontradas em 93% (42/45),

Somente 3 pacientes apresentaram a mutação da classe IV, leve, em combinação com as classes I e II. Permaneceram sem definição (57,9%), por apresentarem mutação em apenas um alelo (39,2%) ou nenhuma (18,7%) (Tabela1).

Na Figura1 pode ser visualizada a distribuição da idade do início de sintomas e do diagnóstico, e o tempo até o diagnóstico. Cinquenta e nove por cento (64/109) dos diagnósticos foram feitos até 2 anos e 94,5%(103/109) até 10 anos de idade. A mediana de idade do início dos sintomas foi de 1,7 meses, a mediana de idade ao diagnóstico foi de 14 meses resultando em uma mediana de tempo até o diagnóstico de 12,4 meses.

A expressão ao diagnóstico da FC é apresentada na Tabela 2. O íleo meconial (IM) ocorreu em 10 pacientes, dos quais 7 não tinham história familiar, embora história familiar isolada estivesse presente em outros 6 pacientes. A TN detectou 12 casos, dos quais apenas 1 tinha história familiar. As manifestações motivaram a suspeita de FC em 80%(87/109).

Dos 10 pacientes com IM, 8 foram submetidos à cirurgia, e, 5 destes, apresentaram complicações no pós-operatório, 4 tiveram sepse e 1 necessitou de nova cirurgia. A mediana do tempo de permanência hospitalar foi de 29 dias (4 a 105), e a média de 42,6 dias (DP 33) e não houve óbito.

O distúrbio hidroeletrolítico ocorreu em 38,5%, entre estes, um caso de síndrome pseudo-Bartter evoluiu favoravelmente, enquanto que a síndrome de edema, anemia e hipoproteinemia ocorreu em 9,5% dos pacientes (Tabela 2).

Na historia patológica pregressa respiratória, os sintomas e as doenças sugeriam eventos agudos e recorrências destes, ou diagnósticos específicos como tuberculose e pólipos nasais. Ao diagnóstico as evidências de

comprometimento pulmonar foram elevadas e 1/3 já apresentava sinais de cronicidade e gravidade (Tabela2).

As culturas de secreção respiratória realizadas em 96,3%(105/109), com exclusão de 7 por estarem fora do período diagnóstico, foram negativas em 6,0%(6/98). Na Figura 2.A pode-se visualizar o espectro de bactérias encontrado para cada faixa etária e na Figura 2.B a distribuição dos indivíduos com cultura positiva ao diagnóstico segundo o número e tipo de bactéria.

Houve tratamento hospitalar anterior em 64,2% (70/109), 10% (7/70) em UTI, e a taxa de hospitalização foi elevada no primeiro ano de vida (63,3%). Por ocasião do diagnóstico, 46,8%(51/109) dos pacientes necessitaram de tratamento hospitalar: 34 por doença respiratória, 17 por desnutrição, 9 por desidratação e 3 por sepse. Destes pacientes 51% (26/51) tinham idade <12 meses. A mediana do tempo de permanência hospitalar foi de 18 dias (1 a 373) e ocorreram 3 óbitos.

A 2.5 Discussão

O reconhecimento da FC permanece na esfera clínica e o TS ainda ocupa lugar privilegiado no algoritmo diagnóstico, mesmo considerando a ampliação do conhecimento e a revisão dos critérios diagnósticos ocorridos nos últimos 10 anos^{8,14,15}. O TS foi de extrema utilidade ao confirmar o diagnóstico de FC em 93,6% dos pacientes. Resultados falso-negativos são decorrentes da limitação do TS e/ou das condições clínicas⁸. Confirmou-se que diante de síndrome clínica sugestiva, resultados negativos não devem ser aceitos como definitivos. O consenso recomenda utilizar dois testes diagnósticos diferentes

para aumentar a consistência e reduzir o desconforto produzido pelos erros de diagnóstico^{8,14}. O teste genético adicional, realizado em série, foi indispensável ao acrescentar 7 casos à coorte de pacientes.

A análise genética identificou mutações consideradas raras na população brasileira⁴ e internacional como a S4X descrita em libaneses e eslovenos, e a mutação 3120+1G→A em afro-americanos, árabes³. Entretanto, persistem lacunas no diagnóstico em virtude da identificação da mutação em apenas um, ou em nenhum, dos alelos, o que requer a ampliação do número e tipo de mutações, buscando um painel diagnóstico específico para a população do RJ, quer seja para fins de terapia gênica ou para a correção da disfunção da CFTR.

O IM constituiu a apresentação mais precoce em 17,3% daqueles diagnosticados por manifestações nos EUA⁹. Nos estudos brasileiros, o IM foi a apresentação de 7% em Belo Horizonte²² e de 5,8% em Campinas²³. O maior percentual de IM encontrado neste estudo (9,5%) pode ser devido à assistência neonatal cirúrgica do IFF. Todavia diante da gravidade desta casuística supõe-se que parcela dos pacientes com IM no RJ possa ter falecido desta condição antes do diagnóstico e da cirurgia.

A má-absorção (85,3%) mostrou que a avaliação clínica deve ser valorizada porque motivou a reposição enzimática em 89%, dado semelhante ao observado nos EUA¹¹. A presença de mutações das classes graves nos alelos corroborou a IP.

Accurso et al.⁹ que introduziram explicitamente as complicações da FC encontraram o distúrbio hidroeletrólítico e síndrome de edema, anemia e

hipoproteinemia em 5%, enquanto neste estudo estas ocorreram respectivamente em 38,5% e 9,5% dos pacientes.

Nos EUA²⁴ encontrou-se uma prevalência de desnutrição de 1,3 a 2,8 vezes maior nos diagnosticados por manifestações, sobretudo nos lactentes. No CFFPR, 26% e 33% dos pacientes ≤ 1 ano estavam abaixo do p3 nos índices E/I e P/I⁹. Proporções mais elevadas foram encontradas nos pacientes ≤ 2 anos desta pesquisa, onde 68,8% e 87,5% estavam abaixo do p5 para E/I e P/I respectivamente. Entre os >2 anos, 43,2% apresentavam IMC abaixo do 10ºpercentil. A anorexia, a sobrecarga metabólica e os efeitos catabólicos decorrentes da inflamação, da infecção pulmonar e da hospitalização agravaram a desnutrição nesta população.

A manifestação respiratória em 86,3% dos pacientes foi também a principal apresentação em Minas Gerais(87%)²² e em Campinas (89,4%)²³. Ressalte-se que nesta coorte mais da metade dos pacientes tinha idade inferior a 2 anos. Os resultados evidenciam que diante das doenças respiratórias agudas, prevalentes em nosso país, que evoluem de forma não habitual, ou, diante de sintomas respiratórios persistentes, seja considerada a necessidade de se investigar a existência de doença de base^{6,15} desde a tuberculose até FC.

A negatividade das culturas (23,5%) foi semelhante aos estudos de Alvarez et al (20%)²³ e Sagel et al (27,9%)²⁵ embora muito inferior ao de Reis et al (61%)²². Dentre as 76,5% culturas positivas a infecção por *P.aeruginosa* (53%) foi igual ao do estudo de Sagel et al. (53%)²⁵, superior ao de Reis et al (14%)²² e inferior ao de Alvarez et al (76%)²³. A infecção pelo *S.aureus*, (41%) foi inferior a Alvarez et al (80%)²³, mais elevada do que em Reis et al (26%)²² e

em Sagel et al (24%)²⁵ onde esteve associada ao aumento da resposta inflamatória.

Nas faixas etárias <1 ano e entre 2 e 5 anos, a infecção por *P.aeruginosa* se situou em torno de 45% sendo quase o dobro daquelas verificadas no registro da CFF¹¹ e em Rosenfeld et al (18%)²⁷ (Figura 2-A). No registro da CFF¹¹ a infecção por *H.influenzae* ocorreu em cerca de 22% dos <1 ano contrastando com o número reduzido encontrado nesta pesquisa que pode estar relacionado à antibioticoterapia prévia e às técnicas de transporte e isolamento.

Ao analisar pelo número de bactérias por espécime (figura 2-B) nas infecções monobacterianas 51%(50/98) houve predomínio do *P.aeruginosa* em 60%(30/50), seguido de *S.aureus* em 34%(17/50). Sagel et al²⁵ verificaram que o número de patógenos isolados e, especificamente que, a concomitância de *P.aeruginosa* e *S.aureus* produziram efeito aditivo nas concentrações dos marcadores inflamatórios pulmonares. Tal efeito pode estar ocorrendo nos pacientes onde se encontrou a associação de *S.aureus* com *P.aeruginosa* (13/25); *S.aureus* com *c.B.cepacia* (3/25) e *P.aeruginosa* com *c.B.cepacia* (2/25), com pior repercussão nos 28%(7/25) colonizados por 3 bactérias.

A mediana de tempo até o diagnóstico de 12,4 meses, foi menor do que as verificadas em Belo Horizonte (31meses)²² e Campinas (25 meses)²³. Muito semelhante à mediana estimada nos EUA nos diagnósticos pela manifestação (14,5 meses)⁹. Todavia, foi superior às medianas de 6 e 5 meses encontradas em Vancouver²⁸ e Estocolmo⁵. É possível que o espectro da apresentação clínica e a não inclusão da FC entre as hipóteses no diagnóstico diferencial tenham contribuído para o atraso no diagnóstico.

Junto a este atraso, a presença de mutações graves, das classes I, II, e III, que se caracterizam pela alto grau de disfunção da CFTR^{2,20} se traduziu na elevada frequência de acometimento nutricional, metabólico, pulmonar e de complicações. Um achado importante foi o número elevado de pacientes referidos que foram hospitalizados antes do diagnóstico, inclusive em UTI, após terem sido submetidos a vários tratamentos ambulatoriais. Além disso, 46,6% dos referidos para atendimento ambulatorial foram hospitalizados por ocasião do diagnóstico, confirmando a gravidade já reconhecida⁹. Diante da evidente morbidade apresentada pelos pacientes seria razoável suspeitar que outras crianças pudessem ter falecido antes do diagnóstico de FC.

Amostras de conveniência de coortes de seguimento de centros de referencia tendem a agregar pacientes mais graves, tendo em vista que os centros prestam assistência de referência em nível secundário e terciário. O registro de dados das consultas, em formulários padronizados, pode ter atenuado o viés de aferição, encontrado nos estudos que coletam dados de registros prévios.

Após a mudança de paradigma resultante dos programas de TN as principais medidas de prevenção da morbimortalidade são a realização do diagnóstico até dois meses de idade⁵, a avaliação de fatores prognósticos e as intervenções. Os consensos e artigos relacionados a TN recomendam investigação clínica dos potenciais órgãos acometidos e das suas repercussões sistêmicas e a utilização dos recursos de imagem e laboratoriais para tal²⁹. Após o período da TN determinadas manifestações têm alta probabilidade de ser FC - IM, insuficiência pancreática, distúrbios hidroeletrólíticos, pólipos nasais, infecção respiratória por *P.aeruginosa* e

B.cepacia. Outras manifestações são sugestivas, mas não específicas, requerendo a inclusão de FC entre as hipóteses diagnósticas no raciocínio clínico, e investigação exaustiva visando excluir ou confirmar o diagnóstico⁸.

Este estudo mostrou que o CRFC-RJ do IFF funcionou como unidade de referência da rede de serviços de saúde. O maior contingente (58,7%) foi referido por hospitais públicos, entre eles destacam-se os hospitais pediátricos e universitários que, por possuir profissionais qualificados e dispor de mais recursos para investigação diagnóstica, suspeitam de FC com maior frequência.

A análise de mutação genética possibilitou captar pacientes sintomáticos que não tinham sido diagnosticados pelo TS. A mediana de idade ao diagnóstico foi menor do que a de outros estudos brasileiros. Este tempo até o diagnóstico foi devido à apresentação da doença, majoritariamente por manifestação e com maior frequência de complicações: desnutrição, colonização por *P.aeruginosa* e internações. No momento do diagnóstico houve dificuldade no reconhecimento da manifestação da FC, o que pode ter provocado atraso e maior morbidade. O baixo encaminhamento da rede básica contrastou com elevado da rede hospitalar especializada requerendo a promoção de ações que aumentem a suspeita diagnóstica de FC. Centros de referência devem ampliar o espectro de avaliação a função da CFTR com a introdução de outros testes diagnósticos e da análise de mutações, a fim de captar tanto as formas clássicas quanto as não clássicas da FC.

Esta análise descritiva permitiu levantar relações entre as condições do paciente no momento do diagnóstico e seu prognóstico que poderão ser

modeladas estatisticamente procurando quantificar associações entre os fatores de risco e a sobrevida da FC.

A 2.6 Referências bibliográficas

1. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium (CFGAC) Cystic Fibrosis Mutation Database, 2011.
<http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html> acesso em 04/04/2011.
2. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000;67(2):117-33.
3. Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations – correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.*2002;19(6):575-606.
4. Cabello GM, Cabello PH, Otsuki K, Gombarovits ME, Llerena JC Jr, 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.* 2005;77(1):125-35.
5. Monestrol I, Klint A, Sparen P, Hjeite L. Age at diagnosis and disease progression of cystic fibrosis in an area without newborn screening. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(3):298-305.
6. Wang EEL, Law BJ, Robinson JL, Dobson S, Jumaah S, Stephens D et al. PICNIC (Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada) Study of the role of age and respiratory syncytial virus neutralizing antibody on respiratory syncytial virus illness in patients with underlying heart and lung disease. *Pediatrics* 1997;99(3):1-5.
7. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):918-51.
8. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J et al. and on behalf of the Diagnostic Working Group. Algorithms Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61;627-35.
9. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S37-41.
10. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe

- malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*. 2001;107(1):1-13.
11. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual data report 2009. <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/Patient-Registry-Report.-2009.pdf> acesso em 10/3/2011.
 12. Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosario NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *J Pediatr.(Rio J)* 2005;81(3):240-4.
 13. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS no 822/GM em 06 de junho de 2001. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm> acesso em 26 de junho de 2007.
 14. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998;132(4):589-95
 15. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys RA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, and Campbell PW. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 2008;153:S4-S14.
 16. Wallis C. Diagnostic aspects of cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A, editores. *Cystic Fibrosis*. Hodder Arnold of Hodder Education and a member of the Hodder Headline Group. London: Edward Arnold (publishers) Ltd; 2007. p. 99-108.
 17. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms H, Hodson M et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(1):1-12.
 18. WHO. Training course on child growth assessment. Geneva, WHO, 2008
http://www.who.int/childgrowth/training/module_b_measuring_growth.pdf acesso em 04/04/2011.
 19. Gilligan PH, Kiska DL, Appleman MD. Cystic Fibrosis Microbiology. In: Appleman MD. *Cumulative techniques and procedures in clinical microbiology*. Washington, DC: ASM Press; 2006. p.1-36.
 20. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui L-C, Corey M, Levison et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr* 1995;127:705-10.
 21. Centers for Disease Control and Prevention EpiInfo™ version 3.4.3
 22. Reis FJC, Oliveira MCL, Penna FJ, Oliveira MGR, Oliveira EA, Monteiro

- AP. Quadro clínico e nutricional de pacientes com fibrose cística: 20 anos de seguimento no HC-UFMG. Rev. Assoc. Med. Bras. 2000;46(4):325-30.
23. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. J Pediatr (Rio J) 2004;80(5):371-9.
 24. Lai HC, Kosorok MR, Sondel SA, Chen ST, FitzSimmons SC, Green CG et al. Growth status in children with cystic fibrosis based on the Nutritional Cystic Fibrosis Patient Registry data: evaluation of various criteria used to identify malnutrition. J Pediatr. 1998;132(3 Pt 1):478-85.
 25. Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Wagener JS et al. Impact of *Pseudomonas* and *Staphylococcal* infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. J Pediatr 2009;154(2):183-8.
 26. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2002;34(2):91-100.
 27. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara s, Emerson J, Burns JL, Castille R et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2001;32(5):356-66.
 28. Steinraths M, Vallance HD, Davidson AG. Delays in diagnosing cystic fibrosis: can we find ways to diagnosis it earlier? Can Fam Physician. 2008;54(6):877-83.
 29. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. J Pediatr 2009;155:S73-93.

A 2.7 Tabelas e figuras

Tabela 1. Características demográficas, assistenciais e das mutações do gene CFTR dos pacientes do Centro de Referência do Rio de Janeiro, 2008 a 2009 (n=109).

		n	%
Sexo	feminino	60	55,0
	masculino	49	45,0
Cor	branca	63	57,8
	não branca	46	42,2
Local de residencia	município RJ	50	45,9
	região metropolitana RJ	39	35,8
	outros municípios RJ	17	15,6
	Minas Gerais	3	2,8
Primeiro atendimento no IFF	teste do suor	55	50,5
	pneumologia	22	20,2
	internação	17	15,6
	outras especialidades	14	12,8
	outro	1	0,9
Origem da referência	rede pública	64	58,7
	hospital universitário	27	42,2
	hospital municipal	17	26,6
	hospital federal	8	12,5
	rede básica de saúde	6	9,4
	hospital estadual	4	6,3
	rede conveniada SUS	2	3,1
	rede privada	26	23,9
desconhecida	19	17,4	
Mutações (n=107)	mutação em 2 alelos	45	42,1
	DF508 / DF508	25	55,5
	DF508 / Outra	17	37,8
	Outra / Outra	3	6,7
	mutação em 1 alelo	42	39,2
	DF508 / NI*	28	66,7
	Outra / NI*	14	33,3
	NI* em dois alelos	20	18,7
Classe das mutações (n=45)	classe I/ classe I		
	3120G+1G→A / 3120G+1G→A	1	2,2
	S4X / S4X	1	2,2
	classe I/ classe IV		
	G542X / R334W	1	2,2
	classe II/ classe I		
	DF508 / 2184del A	1	2,2
	DF508 / 3120G+1G→A	3	6,6
	DF508 / G542X	4	8,8
	DF508 / Y1092X	2	4,4
	DF508 / W1282X	1	2,2
	DF508 / S4X	1	2,2
	classe II/ classe II		
	DF508 / DF508	25	55,5
	DF508 / A561E	1	2,2
	classe II/ classe III		
	DF508 / G85E	1	2,2
	DF508 / N1303K	1	2,2
classe II/ classe IV			
DF508 / R334W	1	2,2	
DF508 / R347P	1	2,2	

NI – Mutação não identificada.

Tabela 2. Expressão clínica e nutricional da FC ao diagnóstico nos pacientes do Centro de Referência do Rio de Janeiro, 2008 a 2009 (n=109).

	n	%
Apresentação clínica geral		
Ileo meconial	10	9,2
Síndrome de obstrução intestinal distal	5	4,6
Prolapso retal	4	3,7
Síndrome de má-absorção	93	85,3
Diarréia	58	53,2
Fezes de aspecto oleoso	51	46,8
Fezes que bóiam	44	40,4
Distensão abdominal	35	32,1
Dor abdominal	28	25,7
Insuficiência pancreática	97	89,0
Suor salgado	16	14,7
Distúrbio hidroeletrólítico	42	38,5
Síndrome de edema, anemia e hipoproteinemia	10	9,2
Avaliação nutricional – idade ≤ 2 anos		
P/E* < p10	35	54,7
P/E p10 - 25	8	12,5
P/E > p25	15	23,4
P/I † < p5	56	87,5
E/I ‡ < p5	44	68,8
Sem informação	1	
Avaliação nutricional – idade > 2 anos		
IMC § < p10	19	43,2
IMC p10 - 25	10	22,7
IMC > p25	15	34,1
Respiratório: história patológica progressiva		
Tosse	78	71,6
Dispnéia	51	46,8
Bronquiolite	28	25,7
Sibilância recorrente	32	29,4
Pneumonia	71	65,1
Pneumonia de repetição	31	28,4
Tratamento para tuberculose	7	6,4
Sinusite	19	17,4
Polipo nasal	6	5,5
Respiratório: apresentação ao diagnóstico		
Tosse	94	86,3
Tosse produtiva	44	40,4
Dispnéia	81	74,3
Ausculta alterada	71	65,1
Estertores	67	61,5
Sibilos	48	44,0
Deformidade torácica	34	31,2
Baqueteamento digital	32	29,4
Sinusite	22	20,2

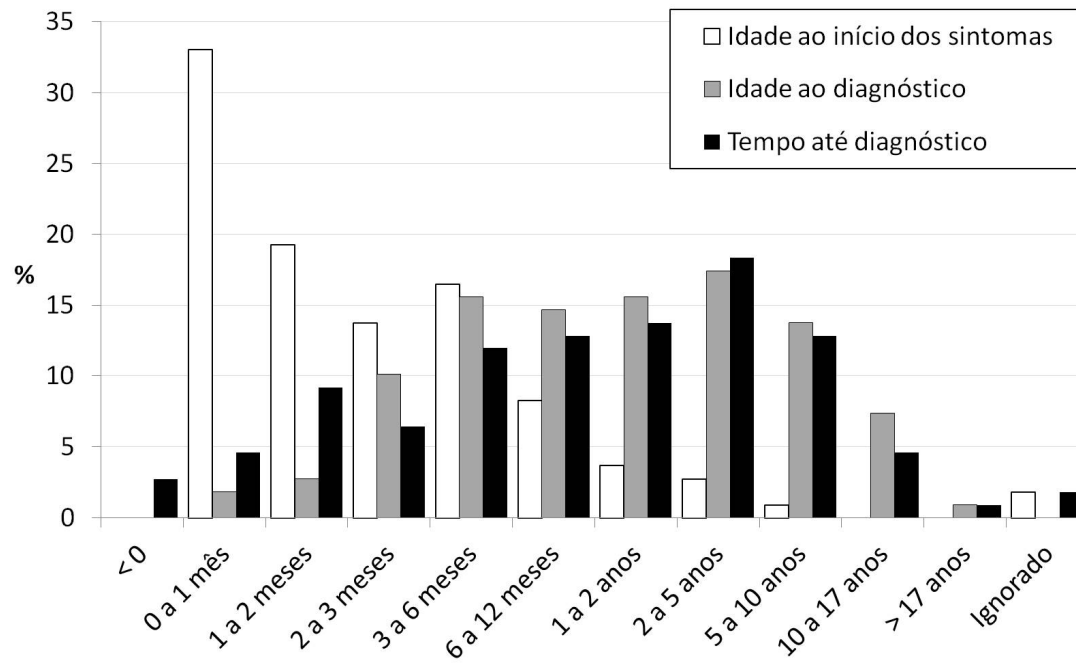
* P/E - Peso para estatura

† P/I - Peso para idade

‡ E/I - Estatura para idade

§ IMC - Índice de massa corporal

Figura 1. Distribuição de idade ao início dos sintomas, idade ao diagnóstico e tempo até o diagnóstico dos pacientes do Centro de Referência em Fibrose Cística do Rio de Janeiro, 2008 a 2009.



Apêndice 3 Logística da assistência à Fibrose Cística no Instituto Fernandes Figueira, Centro de Referência para o diagnóstico, tratamento e seguimento dos pacientes com até 18 anos de idade no Rio de Janeiro (CRFC-RJ)

O serviço se estrutura a fim de possibilitar a entrada de pacientes segundo a demanda para que todos os pacientes com FC tenham acesso ao tratamento e seguimento em um centro especializado. Estas ações tem como meta principal a redução da morbimortalidade causa por esta doença.

Um determinado paciente é encaminhado ao serviço de Pneumologia e/ou Nutrição de uma unidade hospitalar ou de clínica privada ou internamente dos Departamentos de Cirurgia Pediátrica, Pediatria, Neonatologia, Genética, ou Departamento de Patologia Clínica.

Habitualmente o paciente é referido para realizar teste do suor, com a suspeita clínica de FC ou com o diagnóstico de FC previamente estabelecido. Outros motivos incluem, por exemplo, a investigação de pneumopatias crônicas, as apresentações de obstrução intestinal no período perinatal, de déficit pômbero-estatural, de bronquiolite e/ou pneumonia aguda acompanhada de insuficiência respiratória aguda, entre outros.

A assistência compreende uma etapa inicial do diagnóstico, a etapa seguinte do tratamento e a etapa do seguimento/monitoramento do paciente com FC. Ela é considerada complexa, por envolver equipe e recursos tecnológicos.

O atendimento no IFF, CRFC-RJ, desde a consulta de primeira vez segue a recomendação para a prevenção de contaminação bacteriana, feita

pela segregação dos pacientes segundo a colonização bacteriana da via aérea (Festini et al., 2006). Para que seja possível obter resultado isso é preciso programação e atualização regulares de toda a logística de marcação. A reavaliação do agendamento por grupos ocorre a cada trimestre, salvo condições especiais individuais que indiquem trocas emergências de grupos. Os pacientes são agendados para as consultas ambulatoriais, inclusive fisioterapia respiratória, de acordo com o grupo bacteriológico a que pertence. A segregação baseia-se nos resultados de escarros mais recentes (colhidos a cada trimestre) e a troca de grupo segue regras específicas para cada tipo de bactéria e leva em consideração a proposta terapêutica atual individualizada para cada paciente. Os seguintes grupos são formados: complexo *B.cepacia* (cBc), MRSA, *P.aeruginosa* (Pa) crônica, *S.aureus* (Sa), negativo (flora saprófita normal) e erradicação de Pa, além de suas combinações: cBc+MRSA, erradicação+cBc, erradicação+MRSA.

Marcação da consulta de primeira vez no serviço de Pneumologia:

- Pré-requisitos para ser atendido: ter teste(s) do suor e ou da tripsina imunorreativa alterado(s) e ter resultado da cultura de secreção respiratória.
- Orientação ao responsável: no dia da consulta trazer documentos de identificação do paciente: registro de nascimento, comprovante de residência, cartão do SUS, CPF, - de cuidado: cartão da criança; de referência e atendimento anterior como o encaminhamento médico, além de exames laboratoriais e de imagens, resumos de alta e receitas médicas prévias.

Consultas iniciais: Pneumologia e Nutrição

Usualmente, na consulta de primeira vez, o paciente já vem com pelo menos um teste do suor positivo ou duvidoso, um resultado de cultura de secreção respiratória (SR) e a(s) justificativa(s) do encaminhamento.

A(s) primeira(s) consultas são realizadas para verificar se o paciente possui critérios diagnósticos da FC e ou de outra doença pulmonar. Inicialmente consiste de uma avaliação clínica ampla, e resultados de exames complementares.

Os exames complementares iniciais são realizados para avaliar os sítios comprometidos e sua intensidade:

Nutricional/Metabólico/Hematológico:

- função pancreática – dosagem de gordura nas fezes, da elastase fecal
- parasitológico de fezes
- marcadores inflamatórios de doença agudizada e crônica
- ultrassonografia abdominal total: pâncreas, fígado, vesícula biliar e rins
- hemograma completo, bioquímica, proteína e frações, provas de função hepática e coagulograma

Respiratório:

- oximetria de pulso
- bacteriologia da secreção respiratória
- radiografia
- tomografia computadorizada de alta resolução
- prova de função pulmonar
- pesquisa de vírus respiratório no aspirado nasofaríngeo

Conduta I: se a condição clínica for de estabilidade, e preencher critérios diagnósticos de FC, o médico assistente deve:

- i) esclarecer o(s) responsável(s) sobre a doença (diagnóstico, tratamento e monitoramento, prognóstico), a necessidade de se investigar os irmãos;
- ii) coletar nova amostra de SR e prosseguir na avaliação dos órgãos acometidos;
- iii) considerando bacteriologia de SR de entrada, apresentação clínico-laboratorial e radiológica: indicar tratamento da infecção, inflamação, desobstrução das vias aéreas;
- iv) a partir da avaliação clínica e nutricional, caracterizar a função pancreática e se necessário, introduzir dieta apropriada, reposição enzimática e vitaminas lipossolúveis,
- v) agendar a consulta subsequente de acordo com a idade, grupo de colonização bacteriana e condição clínica: mensal, a cada 2 ou 4 meses.

Conduta II: se condição clínica for de instabilidade, o médico assistente deve:

- i) indicar a hospitalização, durante a qual será realizada a investigação diagnóstica em paralelo a abordagem da instabilidade clínica
- ii) na alta hospitalar, remarcar a consulta ambulatorial, seguindo os preceitos da segregação de pacientes

Consultas subsequentes

No início de cada atendimento são realizadas aferições de dados antropométricos e coleta de SR. Em cada consulta, além da avaliação clínica e

laboratorial, é realizada a oximetria de pulso e aplicação de escores de agudização e de gravidade. A seguir, o paciente recebe assistência multidisciplinar, principalmente da fisioterapia respiratória, do serviço social e da psicologia .

O intervalo entre as consultas pode variar entre uma semana e três meses, conforme o grupo bacteriológico a que o paciente pertence e, principalmente de sua gravidade.

Após a conclusão do diagnóstico, segue o monitoramento da doença e, quando necessárias, são indicadas as intervenções terapêuticas relacionadas às exacerbações e/ou complicações inerentes à doença, inclusive as hospitalizações (Doring e Hoiby, 2004; Saiman et al., 2003; Smyth e Elborn, 2008).

Exames complementares são realizados ambulatorialmente conforme a necessidade de cada paciente. A prevenção primária é realizada por meio de imunização ativa.

O monitoramento geral dos sitios, e o estágio do acometimento, são feitos por meio de exame clínico a cada consulta e por meio de exames complementares feitos periodicamente:

- cultura de SR a cada consulta,
- prova de função pulmonar a cada 6 meses,
- hemograma completo, prova de função hepática, bioquímica sanguínea, curva glicêmica, Hb glicosilada, radiografia de tórax, USG abdominal a cada ano,
- tomografia computadorizada de alta resolução, ecocardiograma a cada dois anos.

** tanto a frequência quanto a indicação de outros exames complementares podem modificar conforme o curso da doença*

Assistência aos pacientes durante a hospitalização

- visitas médicas;
- discussão da conduta com a equipe que presta assistência aos pacientes hospitalizados;

Outras atividades do CRFC-RJ:

Assistencial, e assistencial/administrativo, ensino e pesquisa:

- coleta periódica de espécimes de SR, a cada consulta e encaminhamento do material ao Laboratório de Bacteriologia do HUPE (LABAC);
- marcação de consultas para um trimestre, com base nos resultados das culturas de SR do trimestre anterior.
- Formas de intervenção segundo a colonização bacteriana da via aérea: segregação dos pacientes, indicação de esquema de erradicação, de tratamento da colonização crônica, e segundo a presença de exacerbação infecciosa pulmonar.
- avaliação da indicação, obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), seguida da preparação do cadastro trimestral e da prescrição mensal de medicamentos excepcionais e de alto custo, acessíveis pela SES e disponíveis no Departamento de Farmácia do IFF.
- avaliação e indicação de procedimentos de maior complexidade, tais como: cateter venoso totalmente implantável, gastrostomia, oxigenioterapia domiciliar contínua, transplante pulmonar e hepático, entre outros.

- avaliação e indicação de vínculo à equipes especializadas como ao Programa de Assistência Domiciliar Interdisciplinar, PADI, e aos Cuidados Paliativos.
- coleta e transporte de material biológico do paciente e seus pais para a realização de análise genética no Laboratório de Genética Humana, do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) da Fiocruz.
- realização de relatórios médicos por solicitação do responsável para a obtenção de benefício concedido pelo INSS, ou outro auxílio por meio do recurso da Defensoria Pública, Fetranspor/RJ, Riocard, em colaboração com o Serviço Social
- realização de resumos médicos para a referência do paciente para o Serviço de Pneumologia de adolescentes e ou adultos do HUPE do RJ, ou para outro hospital por motivo de mudança de residência do paciente;
- realização de reunião multiprofissional e interdisciplinar buscando a integração da equipe na assistência multiprofissional e interdisciplinar aos pacientes;
- realizar parcerias com demais serviços de assistência a FC, com a Associação Carioca de Assistência a Mucoviscidose (ACAM)
- Fazer parte do Grupo Brasileiro de Estudos da FC (GBEFC) nas questões relativas à capacitação de profissionais e à pesquisa em FC;
- Participar de estudo multicêntrico brasileiro, denominado Registro Brasileiro de FC (REBRAFC).