Características dos pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Characteristics of adolescent and adult patients with cystic fibrosis of Hospital de Clínicas de Porto Alegre

SINOPSE

Introdução: A expectativa de vida dos pacientes com fibrose cística (FC) tem aumentado progressivamente nas últimas décadas.

Objetivos: Determinar as características clínicas dos pacientes com FC em acompanhamento com a equipe de adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e determinar quais características estão associadas com a gravidade da obstrução do fluxo aéreo.

Pacientes e métodos: Estudo transversal dos pacientes com FC (idade ≥ 16 anos) em acompanhamento na equipe de adultos do HCPA. Foram coletados dados demográficos, clínicos, nutricionais, função pulmonar, testes laboratoriais, achados radiológicos e microbiologia do escarro.

Resultados: Trinta e nove pacientes (21 masculinos/18 femininos) consultavam com a equipe de adultos em 2003. A idade mediana foi 22,3 anos e a freqüência da raça branca, 97,4%. Análise genética foi realizada em 27 pacientes. Sete pacientes (25,9%) foram homozigotos para mutação delta F508 e 10 (37%) tinham apenas uma mutação delta F508. O escore clínico de Shwachman-Kulczycki mediano foi 80, o escore de Brasfield mediano foi 14 e o VEF_1 médio foi 51,1% do previsto. Quatorze pacientes tinham distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) ausente ou leve, 11 tinham DVO moderado e 14 tinham DVO grave. A gravidade do DVO associou-se com a saturação de oxigênio, escore de dispnéia, escore clínico e escore radiológico.

Conclusão: Descrevemos um grupo jovem de pacientes adultos com FC com doença pulmonar moderada a grave, mas com performance boa a excelente na sua atividade diária. A obstrução do fluxo aéreo associou-se à saturação de oxigênio, escore de dispnéia, escore clínico e escore radiológico.

UNITERMOS: Fibrose Cística, Pacientes Adultos, Equipe Multidisciplinar, Função Pulmonar.

ABSTRACT

Title: *Characteristics of Patients with Cystic Fibrosis in the Adult Team of Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

Introduction: *Life expectancy of cystic fibrosis (CF) patients has been greatly increased over past decades.*

Objective: *To determine the clinical characteristics of CF patients attending the adult team of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and to determine which characteristics are associated with the severity of the air-flow obstruction.*

Patients and methods: *The study comprised a cross-sectional survey of CF patients (age ≥16 years) attending to the adult team of HCPA. Data collected included patient demographics, clinical data, nutritional status, pulmonary function, laboratory tests, radiological findings and sputum microbiology.*

Results: *Thirty-nine patients (21 male/18 female) were attending to the adult team during 2003. The median age was 22.3 years and the frequency of white race was 97.4%. Genetic analysis was performed in 27 patients. Seven patients (25.9%) were homozygous for delta F508 mutation and 10 (37%) had one delta F508 mutation. The median Shwachman-Kulczycki clinical score was 80, the median Brasfield score was 14 and the mean FEV_1 was 51.1% predicted. Fourteen patients had normal or mild obstructive ventilatory disorder (OVD), 11 patients had moderate OVD and 14 patients had severe OVD. The severity of the OVD was associated with oxygen saturation, dyspnea score, clinical score and radiographic score.*

Conclusion: *We describe a young group of CF adults with moderate to severe pulmonary disease, but with a good to excellent performance in their daily activity. The air-flow obstruction was associated with oxygen saturation, dyspnea score, clinical score and radiographic score.*

KEY WORDS: *Cystic Fibrosis, Adult Patients, Multidisciplinar Team, Pulmonary Function.*

SUZIE HYEONA KANG – Estudante da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Bolsista de iniciação científica pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

DEISE MARCELA PIOVESAN – Estudante da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Bolsista de iniciação científica pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

CRISTINE FELICIATI HOFFMANN – Estudante da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Bolsista em Projeto de Extensão pela Faculdade de Medicina, UFRGS.

EDUARDO FRANCISCATTO – Estudante da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Bolsista em Projeto de Extensão pela Faculdade de Medicina, UFRGS.

THAÍS MILLÁN – Estudante da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Bolsista em Projeto de Extensão pela Faculdade de Medicina, UFRGS.

CLAUDINE LACERDA – Nutricionista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

JEFFERSON VERONEZI – Fisioterapeuta da Associação Gaúcha de Amparo à Mucoviscidose.

TATIANA COELHO – Médico residente do Serviço de Pneumologia do HCPA.

PIERÂNGELO BAGLIO – Médico residente do Serviço de Pneumologia do HCPA.

ROGÉRIO XAVIER – Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS.

PAULO DE TARSO ROTH DALCIN – Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS. Pneumologista da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul.

✉ Endereço para correspondência:
Paulo de Tarso Roth Dalcin
Rua Honório Silveira Dias 1529/901
Bairro São João
90540-070 – Porto Alegre, RS – Brasil
Fone: (51) 3330-0521
💻 pdalcin@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética cujo padrão de hereditariedade é autossômico recessivo. É identificada clinicamente por pneumopatia crônica, insuficiência pancreática exócrina e elevada concentração de eletrólitos no suor, em decorrência da hiperviscosidade dos líquidos produzidos

pelas glândulas mucosas (1). Sua incidência varia de 1 para 2.500 a 3.200 nascidos vivos (2). Seu diagnóstico continua se baseando nos achados clínicos (fenótipo) associados à demonstração de elevadas concentrações de cloro e sódio no suor (3-5). Caracteriza-se por grande variabilidade na expressão fenotípica, isto é, grande variabilidade no padrão de envolvimento orgânico, gravidade e complicações (4;6).

Trata-se de uma doença irreversível cuja evolução não permitia, até alguns anos atrás, que os pacientes sobrevivessem até a adolescência (1). Nas últimas duas décadas, a pesquisa nesta doença progrediu de maneira muito importante, levando à instituição de melhores regimes terapêuticos e aumentando a sobrevida média desses pacientes até 32 anos (7;8).

A FC é marcada por inflamação nas vias aéreas e as alterações funcionais pulmonares mais importantes são obstrução do fluxo aéreo, alçaponamento de ar e ventilação inadequada. O padrão evolutivo dessas alterações caracteriza-se por predomínio de distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) com redução precoce dos fluxos correspondentes às pequenas vias aéreas e acometimento tardio da capacidade vital forçada (CVF)(9). Rosenberg e cols. (10), ao estudarem pacientes adultos com FC, sugeriram que a avaliação funcional é mais sensível em detectar alterações precoces nas pequenas vias aéreas não observadas pela avaliação radiológica, sendo um indicador mais útil em apontar deterioração respiratória para intervenção terapêutica agressiva. A avaliação de rotina dos pacientes com FC deveria incluir espirometria a cada um ou dois meses, deixando a avaliação radiológica do tórax a intervalos maiores de 6 a 12 meses.

A maior sobrevida na FC causou um aumento progressivo de pacientes adultos com a doença. Nos Estados Unidos (EUA), de 22.301 pacientes registrados na *Cystic Fibrosis Foundation*, 8.637 (38,7%) têm idade igual ou maior que 18 anos. A população de pacientes adultos passou a exigir cuidados clínicos consideráveis, de forma que, em muitos centros, foram criados programas específicos para pacientes adultos com FC (11).

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) se constitui em um centro de tratamento da FC, sendo que esse trabalho foi iniciado na década de 80 pela equipe de pneumologia infantil. A melhora na sobrevida e o crescente número de pacientes adolescentes e adultos portadores da doença exigiu, nos últimos anos, a criação de uma equipe para tratar os pacientes dessa faixa etária.

Em outubro de 1998, foi instituída, pelo Serviço de Pneumologia do HCPA, uma equipe interdisciplinar para tratar os pacientes portadores de FC com idade igual ou maior que 16 anos.

O objetivo deste trabalho foi descrever as características clínicas dos pacientes atendidos pela Equipe de Adolescentes e Adultos com FC do HCPA, correlacionando-as com a gravidade funcional pulmonar da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho constituiu-se em um estudo transversal, retrospectivo, com o objetivo de analisar as características clínicas dos pacientes atendidos pela Equipe de Adolescentes e Adultos com FC do HCPA, estabelecendo associações entre o grau de gravidade funcional pulmonar e os achados clínicos, nutricionais, bacteriológicos, laboratoriais e radiológicos do tórax. O trabalho foi previamente submetido e aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA. Os autores do trabalho assinaram termo de compromisso para utilização dos dados obtidos.

População do estudo

Pacientes com idade igual ou maior que 16 anos e diagnóstico de FC estabelecido de acordo com os critérios de consenso (3), que se encontravam em acompanhamento no Serviço de Pneumologia do HCPA.

O diagnóstico de FC foi baseado na presença de uma ou mais características fenotípicas, na história de FC em um irmão ou no teste de triagem neonatal positivo, mais a evidência laboratorial de anormalidade na produção da proteína reguladora da condutância transmembrana da FC (CFTR), documentada por concentrações elevadas de cloro no suor (teste do suor), ou evidências de mutações conhecidas como causa de FC em cada um dos genes da CFTR (genotipagem) (3-5).

As características fenotípicas consideradas consistentes com o diagnóstico de FC são citadas a seguir (3).

a) Doença sinusopulmonar manifesta por: colonização/infecção persistente com patógenos típicos de FC, como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* não tipável, *Pseudomonas aeruginosa* mucóide e não-mucóide, e *Burkholderia cepacea*; tosse e produção de escarro crônicas; anormalidades radiológicas torácicas persistentes (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados e hiperinsuflação); obstrução das vias aéreas manifesta por sibilância e alçaponamento aéreo; pólipos nasais e anormalidades radiológicas ou de tomografia computadorizada dos seios da face; hipocratismo digital.
b) Anormalidades nutricionais e gastrointestinais: intestinais – íleo-meconial, síndrome da obstrução intestinal distal, prolapso retal; pancreáticas – insuficiência pancreática e pancreatites recorrentes; hepáticas – doença hepática crônica manifesta por evidências clínicas ou histológicas de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular; nutricionais – desenvolvimento inadequado (desnutrição protéico-calórica), hipoproteinemia e edema, complicações secundárias à deficiência de absorção de vitaminas lipossolúveis.
c) Síndromes perdedoras de sal: depleção aguda de sal e alcalose metabólica crônica.
d) Anormalidades urogenitais masculinas resultando em azoospermia obstrutiva.

Medidas e instrumentos

Os dados utilizados no presente estudo foram retirados de uma base de dados dinâmica, informatizada, desenvolvida ao longo dos anos de 2001 a 2003. As principais variáveis utilizadas na prática clínica de atendimento aos pacientes adolescentes e adultos com FC foram registradas utilizando o programa Microsoft® Access 2000.

Todos os pacientes incluídos no estudo, ao serem submetidos à avaliação clínica de rotina em nível ambulatorial ou em internação, tiveram os seus dados registrados pelos pesquisadores. O registro ocorreu fora do período de exacerbação da doença, em caso de consulta ambulatorial, ou nos últimos 4 dias de internação, em caso de hospitalização. Para fins de registro neste estudo, foram utilizados os dados obtidos na última avaliação de cada paciente, até outubro de 2003.

O escore de avaliação clínica utilizado foi o de Shwachman-Kulczycki (12). Esse sistema de avaliação clínica considera quatro diferentes características (atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos do tórax), sendo cada uma delas pontuadas em uma escala de 5 a 25 pontos (melhor desempenho, maior pontuação), sendo que um escore final de 100 pontos representaria o paciente em ótima condição clínica. Em cada caso do estudo, o escore foi pontuado pelo membro mais graduado da equipe.

A avaliação da dispnéia utilizou a escala da American Thoracic Society (ATS) (13), a qual pontua o grau de dispnéia de 0 a 4: 0 (ausente) = dispnéia só ao exercício físico intenso; 1 (leve) = dispnéia ao correr no plano ou ao caminhar em aclive; 2 (moderada) = caminha mais lento no plano que pessoas da mesma idade ou tem que parar para respirar ao caminhar normalmente no plano; 3 (grave) = necessita parar após caminhar lentamente no plano 100 metros ou poucos minutos; 4 (grave) = muito dispnéico para sair de casa ou dispnéia para se vestir.

Os exames laboratoriais, espirométricos, radiológicos, ecográficos e microbiológicos utilizados no estudo foram os solicitados por ocasião das avaliações diagnósticas de rotina e tiveram concomitância temporal em sua realização e com a avaliação clínica.

Os exames bacteriológicos do escarro foram realizados no Serviço de Microbiologia do HCPA. A rotina de avaliação bacteriológica do escarro envolveu a coleta de uma amostra a cada consulta (em geral, a cada 60 dias) ou em cada internação hospitalar.

A realização do exame bacteriológico do escarro seguiu a rotina descrita a seguir. O escarro foi semeado em 6 tipos de ágares: Brucela, Azida Sangue, Chocolate, MacConkey, seletivo para *B. cepacea* e seletivo para *P. aeruginosa*. Após 24 horas na estufa, foi feita uma triagem para averiguar se houve crescimento de colônias nos ágares. Geralmente, o crescimento ideal das colônias ocorre com uma incubação de 48h para os ágares Brucela, Azida Sangue e Chocolate e incubação de 72h para os ágares MacConkey, seletivo para *B. cepacea* e seletivo para *P. aeruginosa*. Para a identificação das bactérias gram-positivas, as colônias foram semeadas em caldos de cultura por 4 a 5 horas. Após, foi feito um antibiograma em meio sólido. Para bactérias gram-negativas, foi feita uma série bioquímica e um antibiograma. Bactérias não-fermentadoras podem não ser identificadas na série bioquímica. Para esses casos, foi realizada uma semi-automação em aparelho específico (Mini-API). O último recurso para descartar *B. cepacea* e *P. aeruginosa* foi a reação em cadeia da polimerase (PCR), feito na biologia molecular.

Foram considerados portadores de *Burkholderia cepacea* os pacientes com pelo menos duas amostras de escarro positivas para essa bactéria no último ano de avaliação. Foram considerados não-portadores de *Burkholderia cepacea* os pacientes cujos exames bacteriológicos do escarro (no mínimo, três amostras) não identificaram, no último ano, a referida bactéria.

A espirometria foi realizada na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA, com o paciente em posição sentada, utilizando o equipamento *Jaeger – v 4.31a* (Jaeger, Wuerzburg, Alemanha), utilizando-se os critérios de aceitabilidade técnica das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (14). Três sucessivas curvas expiratórias forçadas foram realizadas, sendo registrada a com valores maiores. Foram medidos o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), a capacidade vital forçada (CVF), a relação VEF_1/CVF e o fluxo expiratório forçado entre 25-75% da curva expiratória forçada ($FMEF_{25-75\%}$). Foi registrado o percentual de melhora do VEF_1 após a administração do broncodilatador inalatório. Os valores foram expressos em percentagem do previsto para sexo, idade e altura (15).

Os fluxos aéreos foram analisados de acordo com os critérios das referidas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar (14). Para efeito de análise estatística, os pacientes foram classificados em 3 grupos, conforme a presença e gravidade do distúrbio ventilatório: a) distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) leve ou ausente (VEF_1 > 60% do previsto), b) DVO moderada (VEF_1 40 a 60% do previsto) e c) DVO grave (VEF_1 < 40% do previsto).

O exame radiológico convencional do tórax nas incidências frontal e perfil foi realizado em todos os indivíduos incluídos no estudo. A interpretação dos exames radiológicos foi realizada pelo membro mais graduado da pesquisa, utilizando o sistema de escore radiológico de Brasfield e cols. (16). Foram assinaladas pontuações, conforme grau crescente de gravidade, para cada uma das seguintes características: alçaponamento de ar (0 a 4), marcas lineares (0 a 4), lesões cístico-nodulares (0 a 4), lesões extensas do espaço aéreo (0, 3 ou 5) e gravidade geral (0 a 5). O escore total foi obtido através do cálculo: 25 – total de pontos assinalados nas 5 características examinadas.

Na avaliação hepática, foi utilizado o sistema de escore ultrassonográfico para o diagnóstico de doença hepática na FC (17). Esse sistema considera três características ultrassonográficas: parênquima hepático (pontuação

1 = normal, 2 = grosseiro e 3 = irregular), borda hepática (pontuação 1 = lisa e 3 = nodular) e fibrose periportal (pontuação 1 = ausente, 2 = moderada e 3 = grave). O escore final igual a 3 é consistente com um fígado normal. Escores crescentes são sugestivos de doença hepática progressiva. Um escore de 8 a 9 é compatível com cirrose hepática estabelecida. Esse sistema de avaliação ultrassonográfica é utilizado na rotina do HCPA e o registro foi obtido a partir da interpretação do ecografista em cada caso.

Análise estatística

Os dados digitados na base de dados no programa Microsoft® Access 2000 foram transportados para o programa Microsoft® Excel 2000, sendo processados e analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 10.0.

Foi realizada uma análise descritiva para as variáveis em estudo em cada grupo considerado. Os dados quantitativos são apresentados como média ± desvio-padrão (DP) ou como mediana (desvio interquartílico – DI). Os dados qualitativos são expressos em n (% de todos os casos).

A análise dos dados quantitativos sem distribuição normal foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis. A análise dos dados quantitativos com distribuição normal foi realizada pela análise de variância para um fator. Os dados qualitativos foram analisados através do teste do qui-quadrado, utilizando, se necessário, correção de Yates ou teste exato de Fisher. Todos os testes estatísticos utilizados foram bicaudais.

Foi estabelecido um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Desde outubro de 1998, 47 pacientes foram atendidos pela Equipe de Adolescentes e Adultos com FC do HCPA. Destes, 8 pacientes foram a óbito, sendo que, em outubro de 2003, 39 pacientes encontravam-se em acompanhamento clínico.

As tabelas a seguir apresentam os resultados categorizados de acordo com a gravidade do distúrbio ventilatório obstrutivo.

A Tabela 1 descreve as características gerais dos 39 pacientes. Vinte e um eram do sexo masculino (53,8%) e 18 do sexo feminino (46,2%). A mediana de idade foi de 22,3 anos. O paciente mais velho em acompanhamento tinha 45 anos. Trinta e oito eram de cor branca (97,4%) e 1, não-branca (2,6%). Trinta e seis pacientes eram solteiros e 3, casados. Vinte e seis pacientes (66,7%) eram estudantes, 10 (25,6%) estavam empregados, 2 (5,1%) estavam desempregados e 1 (2,6%) estava aposentado. A pesquisa de mutações delta F508 foi realizada em 27 pacientes. Em 7 pacientes (17,9%) foi encontrada a mutação delta F508 nos dois alelos, em 10 pacientes (25,6%) foi encontrada a mutação em apenas um alelo e nos restantes 10 pacientes (25,6%) a referida mutação não foi identificada em nenhum dos alelos. A média da dosagem de cloro no teste do suor foi de 81,9 mEq/l e do sódio, de 87,2 mEq/l. Não houve associação estatisticamente significante dessas variáveis com a classificação do DVO.

Tabela 1 – Características gerais

Variável	Total (n=39)	DVO leve ou ausente (n=14)	DVO moderada (n=11)	DVO grave (n=14)	*p*
Sexo, n (%)					
Masculino	21 (53,8)	5 (12,8)	7 (17,9)	9 (23,1)	0,236
Feminino	18 (46,2)	9 (23,1)	4 (10,3)	5 (12,8)	
Idade, mediana (DI)	22,3 (6,1)	18,9 (4,9)	25,7 (6,0)	21,0 (5,1)	0,394
Cor, n (%)					
Branco	38 (97,4)	14 (35,9)	11 (28,2)	13 (33,3)	0,400
Não-branco	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	
Estado civil, n (%)					
Solteiro	36 (92,3)	13 (33,3)	11(28,2)	12 (30,8)	0,411
Casado	3 (7,7)	1 (2,6)	0 (0,0)	2 (5,1)	
Profissão, n (%)					
Estudante	26 (66,7)	12 (30,9)	6 (15,4)	8 (20,5)	0,172
Empregado	10 (25,6)	2 (5,1)	5 (12,8)	3 (7,7)	
Desempregado	2 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,1)	
Aposentado	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	
Mutações delta F508, n (%)					
Delta F508/não-identificada	10 (37,0)	2 (7,4)	5 (18,5)	3 (11,1)	0,110
Delta F508/delta F508	7 (25,9)	1 (3,7)	3 (11,1)	3 (11,1)	
Não-identificada/não-identficada	10 (37,0)	5 (18,5)	0 (0,0)	5 (18,5)	

DVO = distúrbio ventilatório; DI = desvio interquartílico; DP = desvio-padrão.
Teste do qui-quadrado

A Tabela 2 apresenta as características clínicas, nutricionais, escore radiológico e escore hepático dos pacientes estudados. A mediana da idade dos primeiros sintomas foi de 0,3 ano, enquanto a mediana da idade do diagnóstico foi de 4,5 anos. Oito pacientes (20,5%) tiveram diagnóstico de FC após os 16 anos de idade. A mediana do escore de Shwachman-Kulczycki foi de 80. Em 21 pacientes (53,8%) foi identificado hipocratismo digital. Trinta e um pacientes (79,5%) tinham insuficiência pancreática e 2 (5,2%) tinham diabete mélito. O escore de dispnéia teve mediana de 0 e o escore radiológico de Brasfield, mediana de 14 pontos. O escore ecográfico hepático teve mediana de 3 pontos. Houve associação estatisticamente significante da dispnéia ($p = 0,001$), do escore de Shwachman-Kulczycki ($p < 0,001$) e do escore radiológico ($p = 0,004$) com a gravidade do DVO.

A Tabela 3 mostra os dados de função pulmonar e da bacteriologia do escarro. A média da CVF foi de 2,7 l (64,6% do previsto), do VEF_1 de 1,8 l (51,1% do previsto), da relação VEF_1 / CVF de 67,9%, do $FMEF_{25-75\%}$ de 27,3% do previsto e da saturação de O_2 de 96,1%. Em 6 pacientes (15,4%) foi identificado *Haemophilus influenza* na bacteriologia do escarro; em 14 (35,9%), *S. aureus*; em 28 (71,8%) *P. aeruginosa*; e em 5 (12,8%), *B. cepacea*. Cinco pacientes (12,8%) apresentaram *S. aureus* resistente a oxacilina. Em vinte e um pacientes (53,8%) foram identificadas cepas mucóides de *P. aeruginosa*. Ao longo dos 5 anos de acompanhamento, não foi identificada nenhuma conversão de pacientes com cultural do escarro "*B. cepacea* negativo" para "*B. cepacea* positivo". Quatro desses pacientes já eram portadores de *B. cepacea* em 1998 e um paciente ingressou na equipe em 2002 já portador dessa bactéria. Além dos testes de função pulmonar, apenas a saturação de O_2 se associou com a gravidade do DVO ($p = 0,022$).

A Tabela 4 demonstra as principais medidas terapêuticas em uso pelos pacientes. Vinte e nove pacientes (76,3%) estavam em uso regular de enzimas pancreáticas, 26 (66,7%) estavam em uso do suplemento vitamínico ADKs® e 15 (38,5%) estavam em uso de suplemento nutricional industrializado. A mediana das sessões de fisioterapia/dia foi 2, sendo que as técnicas fisioterápicas mais freqüentemente empregadas foram: expiração forçada em 34 pacientes (87,2%), respiração profunda em 26 pacientes (66,7%), retardo expiratório em 11 (28,2%) e ciclo ativo da respiração em 7 pacientes (17,9%). Trinta e cinco pacientes (89,7) relataram praticar atividade física regularmente, sendo que a mediana das sessões de atividade física/semana foi 2. Trinta e dois pacientes (82,1%) estavam em uso de dornase alfa-inalatória; 26 pacientes (66,7%) estavam em uso de antibiótico inalatório, sendo que 22 deles (56,4%) usavam colistin inalatório e 6 (15,4%), Tobi® inalatória; e

Tabela 2 – Características Clínicas, Nutricionais, Escore Radiológico do Tórax e Escore Ecográfico Hepático

Variável	Total (n=39)	DVO leve ou ausente (n=14)	DVO moderada (n=11)	DVO grave (n=14)	*p*
Idade dos primeiros sintomas (anos), mediana (DI)	0,3 (2,5)	1,3 (4,4)	0,2 (1,6)	0,3 (0,4)	0,999
Idade do diagnóstico (anos), mediana (DI)	4,5 (12,0)	5,8 (8,1)	2,0 (20,1)	6,3 (11,3)	0,961
Diagnóstico após os 16 anos, n (%)	8,0 (20,5%)	2,0 (5,1)	4,0 (10,3)	2,0 (5,1)	0,307
Dispnéia (escala da ATS), mediana (DI)	0,0 (1,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,8)	1,0 (0,8)	0,001
Escore de Shwachman-Kulczycki, mediana (DI)					
Atividade geral	25,0 (5,0)	25,0 (0)	20,0 (5,0)	22,5 (5,0)	0,024
Exame clínico	15,0 (10,0)	25,0 (10,0)	15,0 (5,0)	15,0 (5,0)	0,001
Nutrição	25,0 (5,0)	25,0 (1,3)	25,0 (3,8)	22,5 (8,8)	0,085
Aspecto radiológico	15,0 (10,0)	17,5 (10,0)	15,0 (8,8)	10,0 (5,0)	0,002
Total	80,0 (20,0)	92,5 (12,5)	75,0 (17,5)	67,5 (17,5)	< 0,001
Hipocratismo digital, n (%)	21 (53,8)	5 (13,5)	7 (18,9)	9 (24,3)	0,236
IMC (kg/m^2), mediana (DI)	20,4 (3,8)	20,4 (3,2)	21,0 (5,2)	20,2 (4,3)	0,523
Insuficiência pancreática, n (%)	31 (79,5)	10 (25,6)	9 (23,1)	12 (30,8)	0,629
Diabete mélito, n (%)	2 (5,2)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (2,6)	0,661
Escore radiográfico de Brasfield, mediana (DI)					
Alçaponamento de ar	2,0 (3,0)	0,5 (2,0)	2,0 (2,0)	3,0 (0,5)	0,021
Marcas lineares	2,0 (2,0)	1,0 (2,3)	2,5 (1,0)	3,0 (1,5)	0,002
Lesões nódulo-císticas	1,0 (0,3)	1,0 (1,5)	1,5 (2,0)	1,0 (1,5)	0,384
Lesões extensas	0,0 (3,0)	0,0 (3,0)	0,0 (3,0)	3,0 (4,0)	0,029
Gravidade geral	3,0 (2,5)	2,0 (2,3)	3,0 (2,0)	4,0 (2,0)	0,008
Total	14,0 (9,5)	16,5 (7,3)	12,5 (8,8)	12,0 (2,5)	0,004
Escore hepático por ecografia, mediana (DI)	3,0 (0,0)	3,0 (0,0)	3,0 (0,0)	3,0 (4,0)	0,644

DVO = distúrbio ventilatório obstrutivo; DI = desvio interquartílico; ATS = *American Thoracic Society*; IMC = índice de massa corporal.
Teste do qui-quadrado para variáveis categóricas e teste de Kruskal-Wallis para variáveis quantitativas.

Tabela 3 – Função pulmonar e microbiologia do escarro

Variável	Total (n=39)	DVO leve ou ausente (n=14)	DVO moderada (n=11)	DVO grave (n=14)	*p*
CVF (l), média ± DP	2,7 ± 0,9	3,4 ± 0,7	3,0 ± 0,6	1,8 ± 0,8	–
CVF (% do previsto), média ± DP	64,6 ± 21,2	86,8 ± 12,8	66,4 ± 9,4	40,1 ± 11,9	–
VEF1(l), média ± DP	1,8 ± 0,8	2,7 ± 0,7	1,9 ± 0,5	1,0 ± 0,4	–
VEF1(% do previsto), média ± DP	51,1 ± 21,8	79,2 ± 14,4	46,9 ± 5,0	27,7 ± 7,4	–
VEF1/CVF (%), média ± DP	67,9 ± 12,5	78,9 ± 5,9	62,9 ± 8,3	61,6 ± 12,3	–
Percentual de melhora do VEF_1 pós-BD, média ± DP	3,5 ± 3,5	4,1 ± 4,7	3,0 ± 3,3	2,4 ± 1,5	–
$FEF_{25-75\%}$ (% do previsto), média ± DP	27,3 ± 20,2	55,0 ± 21,4	20,1 ± 6,9	9,8 ± 3,3	–
Saturação de O_2 (%), média ± DP	96,1 ± 2,0	97,4 ± 1,1	95,1 ± 1,5	95,8 ± 2,5	0,022
Haemophilus influenza, n (%)	6 (15,4)	1 (2,6)	3 (7,7)	2 (5,1)	0,380
Staphylococcus aureus, n (%)					
Total	14 (35,9)	2 (5,1)	6 (15,4)	6 (15,4)	0,091
Resistente a oxacilina	5 (12,8)	0,0 (0,0)	2 (5,1)	3 (7,7)	0,195
Pseudomonas aeruginosa, n (%)					
Total	28 (71,8)	10 (25,6)	9 (23,1)	9 (23,1)	0,626
Cepas não-mucóides	25 (64,1)	10 (25,6)	8 (20,5)	7 (17,9)	0,388
Cepas mucóides	21 (53,8)	7 (17,9)	7 (17,9)	7 (17,9)	0,744
Burkholderia cepacea, n (%)	5 (12,8)	1 (2,6)	1 (2,6)	3 (7,7)	0,480

DVO = distúrbio ventilatório obstrutivo; CVF = capacidade vital forçada; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; pós-BD = pós-broncodilatador; $FEF_{25-75\%}$ = fluxo expiratório entre 25-75% da curva expiratória forçada; O_2 = oxigênio.
Teste do qui-quadrado para variáveis categóricas e análise de variância para um fator para variáveis quantitativas.
Não foram consideradas as associações entre gravidade da DVO e testes de função pulmonar.

20 pacientes (51,3%) estavam em uso de azitromicina oral contínua.

Nos 8 pacientes que evoluíram para óbito, as causas de morte identificadas foram: estágio final de doença pulmonar (6 casos), hemoptise maciça (1 caso) e complicação pós-transplante pulmonar (1 caso).

DISCUSSÃO

O presente estudo descreve as características clínicas de 39 pacientes acompanhados na Equipe de Adolescentes e Adultos com FC do Serviço de Pneumologia do HCPA. Observou-se que a maior parte dos pacientes estudados (97,4%) eram de cor branca. De fato, a incidência da FC é maior em brancos, sendo que, nos EUA, a incidência relatada da doença em brancos é de 1:3.200 recém-nascidos, enquanto em afro-americanos é de 1:15.000 e em ásio-americanos é de 1:31.000 (4). Contribui ainda para a elevada freqüência da cor branca em nossos pacientes o fato de que a predominância da população branca nos Estados da região Sul do Brasil ser de 84% (18). Em contraste, Lemos e cols. (19) relataram que a proporção de negros e mulatos em pacientes com FC acompanhados no Centro de Referência de FC do Estado da Bahia foi de 53,7%, salientando que a predominância da população negra e mulata de Salvador é de 77,5%.

A idade mediana de 22,3 anos espelha um grupo mais jovem do que o descrito na literatura internacional (11). Enquanto nos EUA 36% dos adultos com FC apresentam idade maior que 29 anos, em nosso grupo apenas 7,7% possuem idade maior que 29 anos. Uma explicação para essa diferença seria que o trabalho desenvolvido pela equipe pediátrica em nossa instituição foi iniciado na década de 80, enquanto a maioria dos centros de FC, em países desenvolvidos, iniciou sua atividade na década de 60 (1). Dessa forma, o impacto sobre a sobrevida dos pacientes em nosso centro de FC ainda não atingiu a mesma magnitude do que de centros em países desenvolvidos.

Por se tratar de um grupo jovem, a grande maioria (66,7%) é estudante e apenas 22,6% possuem emprego permanente. Dois pacientes (5,1%) encontravam-se desempregados e apenas um (2,6%) estava aposentado. Três pacientes eram casados. Em comparação, nos dados norte-americanos (11) metade dos pacientes estavam empregados, 25% eram estudantes e aproximadamente um terço era casado.

A mutação da FC envolve um gene localizado no braço longo do cromossoma que codifica a proteína CFTR. Já foram identificadas mais de mil mutações capazes de causar a doença quando em homozigose (6). A mutação mais comum chama-se delta F508, tratando-se de uma deleção de três nucleotídeos do décimo éxon do referido gene, ocasionando a ausência do aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína. A CFTR é um canal de cloro, responsável pelo transporte desse íon através dos epitélios. A freqüência da mutação delta F508 varia entre as populações estudadas (6;20). Em nosso estudo, a pesquisa da mutação delta

Tabela 4 – Medidas terapêuticas em uso efetivo

Variável	Total (n=39)	DVO leve ou ausente (n=14)	DVO moderada (n=11)	DVO grave (n=14)	*p*
Uso de enzimas pancreáticas, n (%)	29 (76,3)	10 (26,3)	8 (21,1)	11 (28,9)	0,684
Uso de vitaminas ADEKs®, n (%)	26 (66,7)	9 (23,1)	8 (20,5)	9 (23,1)	0,881
Uso de suplemento nutricional, n (%)	15 (38,5)	4 (10,3)	6 (15,4)	5 (12,8)	0,401
Sessões de fisioterapia respiratória/dia, mediana (DI)	2,0 (1,0)	2,0 (1,0)	2,0 (0,0)	2,0 (1,0)	0,638
Técnicas de fisioterapia usada, n (%)					
Drenagem postural	2 (5,1)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (2,6)	0,661
Tapotagem	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,1)	0,152
Ciclo ativo de respiração	7 (17,9)	2 (5,1)	1 (2,6)	4 (10,3)	0,409
Drenagem autogênica	4 (10,3)	0 (0,0)	2 (5,1)	2 (5,1)	0,273
Flütter	2 (5,1)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (2,6)	0,661
Pressão expiratória positiva	2 (5,1)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0,0)	0,541
Respiração profunda	26 (66,7)	11 (28,2)	5 (12,8)	10 (25,6)	0,196
Expiração forçada	34 (87,2)	12 (30,8)	10 (25,6)	12 (30,8)	0,909
Retardo expiratório	11 (28,2)	4 (10,3)	4 (10,3)	3 (7,7)	0,712
Pratica atividade física, n (%)	35 (89,7)	13 (33,3)	11 (28,2)	11 (28,2)	0,192
Sessões de atividade física/semana	2,0 (4,0)	2,0 (3,5)	2,0 (5,0)	1,5 (4,0)	0,582
Uso de dornase alfa, n (%)	32 (82,1)	11 (28,2)	10 (25,6)	11 (28,2)	0,665
Uso de antibiótico inalatório, n (%)					
Total	26 (66,7)	9 (23,1)	8 (20,5)	9 (23,1)	0,096
Colistin	22 (56,4)	9 (23,1)	5 (12,8)	8 (20,5)	0,640
Tobi®	6 (15,4)	1 (2,6)	4 (10,3)	1 (2,6)	0,075
Uso de azitromicina, n (%)	20 (51,3)	6 (15,4)	4 (10,3)	10 (25,6)	0,161

DVO = distúrbio ventilatório obstrutivo; DI = desvio interquartílico.
Teste do qui-quadrado para variáveis categóricas e teste de Kruskal-Wallis para variáveis quantitativas.

F508 foi realizada em 27 pacientes. Destes, 7 (25,9%) apresentaram o genótipo delta F508/ delta F508 e 10 (37%), delta F508/mutação não-identificada. Nos dados norte-americanos, o genótipo delta F508/delta F508 foi identificado em 21,1% dos adultos e delta F508 isoladamente em 51,7% dos pacientes estudados (11). Maróstica e cols. (21), estudando pacientes no sul do Brasil, relataram uma freqüência de 29,5% para a presença de delta F508/ delta F508 e 42,6% para a presença de uma mutação delta F508.

O VEF_1 médio no presente estudo foi de 51,1% do previsto, sendo que 14 (35,9%) pacientes foram classificados como DVO leve ou ausente, 11 (28,2%) como DVO moderada e 14 (35,9%) como DVO grave. Na literatura, a função pulmonar relatada para adultos com FC tem sido muito variável. Os nossos pacientes apresentam pior função pulmonar quando comparados com os pacientes adultos norte-americanos. Para estes, é descrito VEF_1 médio de 60,8% do previsto, sendo que 36% apresentam disfunção ventilatória ausente ou leve, 39% disfunção moderada e 25% disfunção grave (11).

Apesar da limitação funcional pulmonar descrita, a mediana do escore de avaliação clínica de Shwachman-Kulczycki foi de 80 pontos, sendo que em apenas 1 paciente foi menor que 50 pontos. Na avaliação do subitem atividade geral, a maioria dos pacientes (72%) foi classificada como desempenho bom a excelente. Também é digno de nota que todos os pacientes estudados apresentaram escore de dispnéia 0 (dispnéia só ao exercício físico intenso) ou 1 (dispnéia ao correr no plano ou ao caminhar em aclive), quando avaliados pela escala ATS. A aparente desproporção entre achados funcionais pulmonares e índice de dispnéia poderia ser atribuída ao fato de a população estudada ser, ainda, muito jovem com boas condições cardiovasculares e adaptação às limitações da doença pulmonar crônica. Esse achado reforça a necessidade de monitorização funcional pulmonar regularmente, para identificar precocemente a progressão da doença.

O defeito genético da FC determina que a secreção produzida pelas vias aéreas seja espessa e tenaz, diminuindo a depuração mucociliar e criando um ambiente propício para infecção crônica. Existem três espécies bacterianas especialmente envolvidas no processo de infecção crônica das vias aéreas na FC: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacea.* A infecção crônica por essas bactérias constitui-se em importante determinante do prognóstico na FC (22). Em nossa série, 71,8% dos pacientes são infectados por *P. aeruginosa*, 36% por *S. aureus*, 15,4% por *H. influenza* e 12,8% por *B. cepacea*. Em comparação, podemos observar que, no registro norte-americano, 82% do pacientes adultos apresentam *P. aeruginosa* isolada nos escarro, 33% *S. aureus* e 8% *B. cepacea* (23). Existem evidências suficientes demonstrando que a infecção cruzada por *B. cepacea* ocorre entre pacientes com contato íntimo, o que exige medidas de controle de infecção no manejo desses pacientes (22;23). Assim, importante de ser

ressaltado foi o achado de que ao longo dos cinco anos de atuação da equipe, não foi observada nenhuma conversão microbiológica do escarro para *B. cepacea*, evidenciando um adequado controle preventivo.

A melhora da sobrevida na FC está relacionada com a instituição do tratamento denominado convencional, isto é, que possui suficientes evidências científicas para sua utilização na prática clínica. Essa abordagem terapêutica inclui: antibioticoterapia, depuração das vias aéreas e exercício físico, agentes mucolíticos, broncodilatadores, oxigenoterapia, tratamento antiinflamatório e suporte nutricional (24). Neste trabalho, é apresentada a freqüência de utilização das principais medidas terapêuticas por esse grupo de pacientes adultos.

A reposição de enzimas pancreáticas é essencial nos pacientes com insuficiência pancreática. As novas formulações com liberação intestinal de microesferas de enzimas pancreáticas pareceram ter contribuído de forma significativa para a maior sobrevida da doença nos últimos anos (24). Em nosso estudo, identificamos 31 (79,5%) pacientes com insuficiência pancreática, dos quais 29 encontravam-se, por ocasião da avaliação, em uso regular dessas medicações. Na revisão dos dados, identificou-se que a causa do não-uso das enzimas pancreáticas nos dois pacientes com insuficiência pancreática era má adesão ao tratamento.

A reposição das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K constitui-se em importante medida terapêutica nos pacientes com má absorção intestinal. Essa reposição é feita através de apresentação comercial específica para FC (24). Em nosso estudo, 26 (66,7%) pacientes estavam utilizando essas medicações por ocasião do inquérito.

Os achados encontrados em nosso estudo mostram que 95% dos pacientes adultos com FC optam por técnicas de fisioterapia ativa, de acordo com o proposto pela literatura (25), como a pressão expiratória positiva, ciclo ativo da respiração e drenagem autógena. Embora haja controvérsias quanto ao benefício das diferentes técnicas disponíveis (falta de estudos randomizados, controlados ou cruzados), a fisioterapia é preconizada de rotina na prática clínica, devendo o especialista selecionar a técnica de acordo com as características de cada paciente. A expiração forçada com a glote aberta é utilizada por um grande percentual dos pacientes de nosso grupo (87%). A literatura mostra que essa técnica é a mais ativa e eficaz da fisioterapia respiratória (26). Observa-se ainda que, mesmo com a disponibilidade de técnicas fisioterápicas mais avançadas, que permitem autonomia (27), um pequeno percentual de pacientes (5,1%) continua adepto de técnicas convencionais, como a drenagem postural e a tapotagem.

Noventa por cento de nossos pacientes realizavam atividade física, embora com a freqüência semanal baixa (mediana de 2 vezes/semana). O exercício físico, em especial a atividade aeróbica, é preconizado para os pacientes com FC como um complemento da fisioterapia respiratória, pois aumenta a atividade mucociliar, aumentando a depuração das vias aéreas. Além disso, a atividade física melhora a *endurance*, a força muscular e a mobilidade articular (1).

A dornase alfa diminui a viscoelasticidade da secreção respiratória, através de ação sobre o DNA extracelular, degradando-o em pequenas frações. Dessa forma, aumenta a depuração das vias aéreas, melhora a função pulmonar e reduz as exacerbações respiratórias. O tratamento é administrado por nebulizador, em dose de 2,5 mg uma vez ao dia. Em nosso estudo, 82% dos pacientes encontravam-se em uso dessa medicação (24).

As evidências mais recentes têm fundamentado a utilização da antibioticoterapia inalatória na FC sob a forma de tratamento de manutenção ou de supressão crônica, em especial nos pacientes com infecção crônica por *P. aeruginosa*, prática esta que tem sido adotada nos mais diversos centros de FC ao redor do mundo. Os pacientes com diagnóstico de colonização recente por essa bactéria também se beneficiariam de sua utilização (23;24). Em nosso estudo, dos 28 pacientes com infecção crônica por *P. aeruginosa*, 26 (92,9%) estavam em uso de antibióticos pela via inalatória. O colistin na dose de 1 milhão UI duas vezes ao dia tem sido utilizado como a medicação preferencial pela nossa equipe (em 22 pacientes), em razão do custo e da menor emergência de resistência bacteriana aos aminoglicosídeos, que ficam preservados para o tratamento intravenoso nas exacerbações graves da doença. Embora a utilização da Tobi® (preparação de tobramicina sem preservativo e com 300 mg/ampola) esteja fundamentada em ensaios clínicos randomizados, em virtude do elevado custo, sua utilização tem sido reservada para os pacientes que não toleraram ou não responderam ao uso de outros antibióticos.

Ensaios clínicos recentes têm fundamentado o uso dos macrolídeos, em especial da azitromicina, nos pacientes com infecção crônica por *P. aeruginosa*. Essas medicações atuariam por efeitos antimicrobianos e antiinflamatórios não completamente esclarecidos. Embora sejam necessários estudos adicionais para estabelecer o impacto dessa terapêutica em longo prazo, boa parte dos centros de FC têm utilizado essa medicação no armamentário terapêutico da doença (28). Em nossa série, pode-se constatar que 51,3% dos pacientes encontravam-se em uso dessa terapêutica.

Dentre as varáveis clínicas estudadas, as que se associaram significativamente com a gravidade do distúrbio ventilatório foram: a saturação de O_2, a avaliação da dispnéia pela escala da ATS, o escore clínico de Shwachman-Kulczycki e o escore radiológico de Brasfield. Já que os grupos foram divididos de acordo com a DVO, não foram consideradas as associações com os testes de função pulmonar. Rosenberg e cols. (10) estudaram 27 pacientes adultos com FC, com idade de 18 a 40 anos, mostrando que houve boa correlação entre os achados espirométricos e o escore de radiológico de Brasfield. Ao analisar a percentagem de decaimento anual no VEF_1 e no escore radiológico, sugerem que a avalia-

ção funcional é mais sensível em detectar alterações precoces nas pequenas vias aéreas não observadas pela avaliação radiológica, sendo um indicador mais útil em apontar deterioração respiratória para intervenção terapêutica agressiva. A avaliação de rotina dos pacientes com FC deveria incluir espirometria a cada um ou dois meses, deixando a avaliação radiológica do tórax a intervalos maiores de 6 a 12 meses.

Em conclusão, os pacientes em acompanhamento na equipe de adultos do HCPA constituem-se em grupo ainda muito jovem, com ostensivo envolvimento pulmonar, na maior parte com infecção crônica por *P. aeruginosa*, porém com desempenho clínico em sua maioria bom a excelente. A gravidade do distúrbio ventilatório associou-se com a saturação de O_2, com a avaliação da dispnéia, com o escore clínico e com o escore radiológico.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Vânia Naomi Hirakata pela orientação na análise estatística.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORENSTEIN DM, ROSENSTEIN BJ, STERN RC. Cystic Fibrosis: Medical Care. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
2. ACKERMAN MJ, CLAPHAM DE. Ion channels-basic science and clinical disease. N Engl J Med. 1997; 336:1575-86.
3. ROSENSTEIN BJ, CUTTING GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr. 1998; 132:589-95.
4. ROSENSTEIN BJ. What is a cystic fibrosis diagnosis? Clin Chest Med. 1998; 19:423-41, v.
5. STERN RC. The diagnosis of cystic fibrosis. N Engl J Med. 1997; 336:487-91.
6. KNOWLES MR, FRIEDMAN KJ, SILVERMAN LM. Genetics, diagnosis, and clinical phenotype. In: Yankaskas JR, Knowles MR, eds. Cystic Fibrosis in Adults. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999: 27-42.
7. MARELICH GP, CROSS CE. Cystic fibrosis in adults. From researcher to practitioner. West J Med. 1996; 164:321-34.
8. RATJEN F, DORING G. Cystic fibrosis. Lancet. 2003; 361:681-89.
9. ANDRADE EF, FONSECA DLO, ABREU E SILVA FA, MENNA BARRETO SS. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. J Pneumol. 2001; 27:130-136.
10. ROSENBERG SM, HOWATT WF, GRUM CM. Spirometry and chest roentgenographic appearance in adults with cystic fibrosis. Chest. 1992; 101:961-64.
11. YANKASKAS JR, MARSHALL BC, SUFIAN B, SIMON RH, RODMAN D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. Chest. 2004; 125:1S-39S.
12. SHWACHMAN H, KULCZYCKI LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. AMA J Dis Child. 1958; 96:6-15.
13. CURLEY FJ. Dyspnea. In: Irwin RS, Curley FJ, Grossmam RF, eds. Diagnosis and Treatment of Symptoms of the Respiratory Tract. Armonk: Futura Publishing Company; 1997: 55-115.
14. PEREIRA CAC. Espirometria. J Pneumol. 2002; 28:S 1-S 82.
15. KNUDSON RJ, SLATIN RC, LEBOWITZ MD, BURROWS B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. Am Rev Respir Dis. 1976; 113:587-600.
16. BRASFIELD D, HICKS G, SOONG S, TILLER RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. Pediatrics. 1979;63:24-29.
17. WILLIAMS SG, EVANSON JE, BARRETT N, HODSON ME, BOULTBEE JE, WESTABY D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. J Hepatol. 1995; 22:513-21.
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 1999: Microdados. São Paulo: 2000.
19. LEMOS A, MATOS E, FRANCO R, SANTANA P, SANTANA M. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2004; 30:9-13.
20. MAROSTICA PJC, SANTOS JA, SOUZA WAS, RASKIN S, ABREU E SILVA FA. Estimativa da incidência de fibrose cística em Porto Alegre: análise a partir da freqüência da mutação delta F508 em recém-nascidos normais. Revista AMRIGS. 1995; 39:205-7.
21. MAROSTICA PJ, RASKIN S, ABREU-E-SILVA FA. Analysis of the delta F508 mutation in a Brazilian cystic fibrosis population: comparison of pulmonary status of homozygotes with other patients. Braz J Med Biol Res. 1998; 31:529-32.
22. GILLIGAN P.H. Microbiology of cystic fibrosis lung disease. In: Yankaskas JR, Knowles MR, eds. Cystic Fibrosis in Adults. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999: 93-114.
23. HODSON ME. Treatment of cystic fibrosis in the adult. Respiration. 2000; 67:595-607.
24. MARSHALL BC, SAMUELSON WM. Basic therapies in cystic fibrosis. Does standard therapy work? Clin Chest Med. 1998; 19:487-504, vi.
25. MILLER S, HALL DO, CLAYTON CB, NELSON R. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques with postural drainage. Thorax. 1995; 50:165-69.
26. VAN DER SCHANS CP. Forced expiratory manoeuvres to increase transport of bronchial mucus: a mechanistic approach. Monaldi Arch Chest Dis. 1997; 52:367-70.
27. McILWAINE PM, WONG LT, PEACOCK D, DAVIDSON AG. Long-term comparative trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. J Pediatr. 1997; 131:570-574.
28. GIBSON RL, BURNS JL, RAMSEY BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168:918-51.