

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PNEUMOLOGIA

AValiação PNEUMOLÓGICA DE PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE
CÍSTICA: SUA RELAÇÃO COM GRUPOS GENÉTICOS

TESE APRESENTADA NO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
PNEUMOLOGIA
PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR

PAULO JOSÉ CAUDURO MARÓSTICA

ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO ANTÔNIO DE ABREU E SILVA

P O R T O A L E G R E

1995

Para

Jaqueline, Laura e Carolina por acreditarem em mim e por me cederem tantas horas que lhes pertenciam.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes com fibrose cística e aos seus familiares que concordaram tão prontamente em participar do presente estudo.

Aos meus pais, pelo exemplo de vida e constante incentivo ao aperfeiçoamento acadêmico.

Ao Dr. Fernando Antônio de Abreu e Silva, meu mestre, amigo e orientador, pelas constantes e sábias sugestões dadas ao longo deste trabalho.

A toda a equipe do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à Dra. Mary Clarisse Buseti e à Bela. Lidia do Carmo Nascimento, pelo constante e indispensável suporte nas áreas de Epidemiologia e Bioestatística.

À Profa. Maria do Horto Motta, pela revisão do português e da estrutura da dissertação.

Ao Dr. Salmo Raskin, por sua disponibilidade nas análises genéticas, assim como por sua apreciação do conteúdo deste trabalho.

Aos Drs. Sheila O. Martins e Stephen D. Stefani, pelo precioso auxílio nas avaliações do ângulo hiponiquial, e ao Dr. José da Silva Moreira, pela orientação teórica.

Às equipes de enfermagem das unidades de internação de crianças e adolescentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela colaboração nas avaliações de oximetria durante o sono.

Ao Dr. Jairo Gus, pelo auxílio na área de Informática.

Ao Dr. Álvaro Porto Alegre, por avaliar todos os exames radiológicos estudados. Ao Dr. Klaus Irion, pela participação na avaliação dos controles.

À Dra. Rosemary Petrik Pereira, pela colaboração para o presente estudo, ao viabilizar o uso do laboratório de função pulmonar do Hospital de Clínicas e pelas sugestões no conteúdo teórico do estudo. Aos técnicos Sr. Júlio e Dra. Brigita, pela disponibilidade.

Aos Drs. Luiz Carlos Corrêa da Silva e Adalberto Sperb Rubin, por terem possibilitado a realização de alguns estudos no laboratório de função pulmonar do Pavilhão Pereira Filho da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

À Dra. Isabella Scattolin pelo auxílio na operacionalização na etapa da coleta de dados. Aos médicos residentes de terceiro ano da equipe de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Drs. Ney Kaminski Jr., Elenara da Fonseca Andrade e Simone Fagundes Canani, assim como à nutricionista Vera Volker e estagiárias do Serviço de Nutrição, pelos controles dos escores de Shwachman.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1- INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 4 |
| 2.1- Histórico: o conhecimento inicial | 5 |
| 2.2- A descoberta do gene..... | 7 |
| 2.3- As mutações..... | 11 |
| 2.4- A expressão fisiopatológica do defeito genético | 13 |
| 2.5- A infecção na fibrose cística..... | 14 |
| 2.6- Os germes na fibrose cística | 15 |
| 2.7- O acometimento pulmonar na fibrose cística: a interação do defeito genético e infecção | 19 |
| 2.8- O pâncreas na fibrose cística..... | 20 |
| 2.9- Outros órgãos acometidos | 21 |
| 2.10-A diversidade na apresentação e as diferentes mutações..... | 25 |
| 3- JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS..... | 31 |
| 3.1- Justificativa..... | 32 |
| 3.2- Objetivo geral | 32 |
| 3.3- Objetivos específicos..... | 33 |
| 4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS | 34 |
| 4.1- Delineamento | 35 |
| 4.2- Seleção da amostra..... | 35 |
| 4.3- Tamanho da amostra..... | 36 |
| 4.4- Medidas e instrumentos | 36 |

| | |
|---|-----|
| 5 - RESULTADOS..... | 46 |
| 5.1- Achados gerais dos pacientes estudados..... | 47 |
| 5.2- Grupos genéticos..... | 49 |
| 5.3- Idades consideradas..... | 50 |
| 5.4- Escores clínico-radiológicos..... | 51 |
| 5.5- Dados de saturação..... | 52 |
| 5.6- Espirometria..... | 53 |
| 5.7- Medidas do ângulo hiponiquial..... | 54 |
| 5.8- Bacteriologia..... | 54 |
| 5.9- Renda familiar <i>per capita</i> | 54 |
| 5.10- Exposição ao fumo..... | 55 |
| 5.11- Comparações entre os grupos genéticos..... | 57 |
| 5.12- Comparações entre as variáveis analisadas..... | 60 |
| 5.13- Comparação dos escores realizados por diferentes observadores..... | 91 |
| 6- DISCUSSÃO..... | 93 |
| 7- CONCLUSÕES..... | 112 |
| 8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 114 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1 - Principais características dos 61 pacientes | 48 |
| TABELA 2 - Grupo genético dos pacientes de acordo com a mutação DF508..... | 49 |
| TABELA 3 - Idades consideradas | 50 |
| TABELA 4 - Distribuição dos pacientes segundo a pontuação no escore de Shwachman. | 51 |
| TABELA 5 - Demais características da população estudada. | 56 |
| TABELA 6 - Características dos pacientes segundo o genótipo. | 58 |
| TABELA 7 - Diferenças entre os grupos genéticos quanto à colonização por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , controlando-se para idade atual (Regressão logística)..... | 59 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|--|----|
| FIGURA 1 | - Estrutura provável da RTFC | 9 |
| FIGURA 2 | - Relação estrutura/função da RTFC | 10 |
| FIGURA 3 | - Círculo vicioso: secreções espessas/infecção | 15 |
| FIGURA 4 | - Ângulo hiponiquial..... | 41 |
| FIGURA 5 | - Origem dos sobrenomes dos pacientes | 48 |
| FIGURA 6 | - Mutações genéticas encontradas | 49 |
| FIGURA 7 | - Regressão linear da idade de início de sintomas com idade de diagnóstico. | 60 |
| FIGURA 8 | - Regressão linear da idade de início de sintomas com idade atual | 61 |
| FIGURA 9 | - Regressão linear da idade do início de sintomas pulmonares com idade de diagnóstico. | 61 |
| FIGURA 10 | - Regressão linear da idade de início de sintomas pulmonares com a idade atual. | 62 |
| FIGURA 11 | - Regressão linear de idade de diagnóstico com escore de Chrispin-Norman. | 63 |
| FIGURA 12 | - Regressão linear entre idade de diagnóstico e ângulo hiponiquial | 63 |
| FIGURA 13 | - Regressão linear entre idade de diagnóstico e coluna de raios X do escore de Shwachman..... | 64 |

| | |
|--|----|
| FIGURA 14 - Regressão linear da idade de diagnóstico com a capacidade vital. | 64 |
| FIGURA 15 - Regressão linear da idade de diagnóstico com VEF1. | 65 |
| FIGURA 16 - Regressão linear entre idade de diagnóstico e idade atual. | 65 |
| FIGURA 17 - Regressão linear da idade atual com escore de Shwachman (coluna de raios X). | 67 |
| FIGURA 18 - Regressão linear da idade atual com VEF1 | 67 |
| FIGURA 19 - Regressão linear da idade atual com CEF1 | 68 |
| FIGURA 20 - Regressão linear da idade atual com FMEF | 68 |
| FIGURA 21 - Regressão linear da idade atual com saturação na vigília..... | 69 |
| FIGURA 22 - Regressão linear da idade atual com saturação média no sono..... | 69 |
| FIGURA 23 - Regressão linear da idade atual com escore de Chrispin-Norman. | 70 |
| FIGURA 24 - Regressão linear da idade atual com ângulo hiponiquial..... | 70 |
| FIGURA 25 - Idade atual dos pacientes com e sem colonização crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 71 |
| FIGURA 26 - Regressão linear entre escore de Shwachman e capacidade vital | 72 |

| | |
|--|----|
| FIGURA 27 - Regressão linear entre escore de Shwachman e VEF1..... | 72 |
| FIGURA 28 - Regressão linear entre escore de Shwachman e FMEF..... | 73 |
| FIGURA 29 - Regressão linear entre escore de Shwachman e saturação na vigília..... | 73 |
| FIGURA 30 - Regressão linear entre escore de Shwachman e saturação média no sono..... | 74 |
| FIGURA 31 - Regressão linear entre escore de Shwachman e escore de Chrispin-Norman..... | 74 |
| FIGURA 32 - Regressão linear entre escore de Shwachman e tempo de saturação igual ou inferior a 90%..... | 75 |
| FIGURA 33 - Escore de Shwachman dos pacientes com e sem colonização crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 75 |
| FIGURA 34 - Regressão linear da coluna radiológica do escore de Shwachman com escore de Chrispin-Norman..... | 77 |
| FIGURA 35 - Regressão linear entre escore de Chrispin-Norman e ângulo hiponiquial..... | 78 |
| FIGURA 36 - Regressão linear entre escore de Chrispin-Norman e capacidade vital..... | 78 |
| FIGURA 37 - Regressão linear entre escore de Chrispin-Norman e VEF1..... | 79 |
| FIGURA 38 - Regressão linear entre escore de Chrispin-Norman e FMEF..... | 79 |

| | |
|--|----|
| FIGURA 39 - Regressão linear entre escore de Chrispin-Norman e saturação na vigília..... | 80 |
| FIGURA 40 - Regressão linear entre escore de Chrispin-Norman e saturação média no sono | 40 |
| FIGURA 41 - Escore de Chrispin-Norman nos pacientes com e sem colonização por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 81 |
| FIGURA 42 - Regressão linear da capacidade vital com a saturação na vigília. | 82 |
| FIGURA 43 - Regressão linear da capacidade vital com a saturação média no sono..... | 82 |
| FIGURA 44 - Regressão linear da capacidade vital com a percentagem do tempo de sono com saturação igual ou inferior a 90%..... | 83 |
| FIGURA 45 - Regressão linear da capacidade vital com a percentagem do tempo de sono com saturação igual ou inferior a 85%..... | 83 |
| FIGURA 46 - Regressão linear entre o VEF1 e a saturação na vigília. | 84 |
| FIGURA 47 - Regressão linear entre o VEF1 e a percentagem de tempo de sono com saturação igual ou inferior a 90%..... | 84 |
| FIGURA 48 - Regressão linear entre VEF1 e percentagem do tempo de sono com saturação igual ou inferior a 85%..... | 85 |
| FIGURA 49 - Regressão linear do FMEF com percentagem do tempo de sono com saturação igual ou inferior a 90%..... | 85 |
| FIGURA 50 - Regressão linear entre o FMEF e a percentagem do tempo de sono com saturação igual ou inferior a 85%..... | 86 |

| | |
|--|----|
| FIGURA 51 - Regressão linear da saturação na vigília com a média no sono..... | 86 |
| FIGURA 52 - Regressão linear da saturação na vigília com a percentagem de tempo de sono com saturação igual ou inferior a 90% | 87 |
| FIGURA 53 - Saturação média no sono nos pacientes com e sem colonização por <i>Pseudomonas cepacia</i> | 87 |
| FIGURA 54 - Saturação média no sono dos pacientes com e sem colonização crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 88 |
| FIGURA 55 - Percentagem do tempo de sono com saturação igual ou inferior a 85% nos pacientes com ou sem colonização por <i>Pseudomonas cepacia</i> | 88 |
| FIGURA 56 - Regressão linear do ângulo hiponiquial com percentagem do tempo de sono com saturação menor ou igual a 85%.... | 89 |
| FIGURA 57 - Ângulo hiponiquial dos pacientes com e sem colonização crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 90 |
| FIGURA 58 - Regressão linear dos achados do escore de Shwachman por diferentes observadores..... | 91 |
| FIGURA 59 - Regressão linear dos escores de Shwachman (coluna de raios X) entre dois observadores | 92 |
| FIGURA 60 - Regressão linear do escore de Chrispin-Norman entre dois observadores | 92 |

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN - Ácido desoxirribonucléico

AMP - Adenosina monofosfato

ATP - Adenosina trifosfato

ARN - Ácido ribonucléico

CEF1 - Coeficiente expiratório forçado no primeiro segundo

CV - Capacidade vital

DD - Grupo genético composto por duas mutações delta F508

DF508 - Delta F508

Domínio R - Domínio regulador

DTM - Domínio transmembrana

FMEF - Fluxo médio expiratório forçado

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ND - Grupo genético formado por uma mutação delta F508 e outra diferente

NIH - National Institutes of Health

NN - Grupo genético formado por duas mutações genéticas distintas da delta F508

P. aeruginosa - *Pseudomonas aeruginosa*

P. cepacia - *Pseudomonas cepacia*

PCR - Reação em cadeia pela polimerase

PKA - Fosfoquinase A

PLN - Prega ligadora de nucleotídio

PPF^o - Pavilhão Pereira Filho

RFPC - Renda familiar *per capita*

RTFC - Reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística

S. aureus - *Staphylococcus aureus*

VEF1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

RESUMO

Pesquisou-se a presença da mutação delta F508 em 61 pacientes com diagnóstico de fibrose cística, dividindo-os em 3 grupos. Dezoito pacientes (29,5%) apresentavam duas mutações delta F508, 26 (42,6%), uma e 17 (27,9%) não eram portadores da mutação. Os 3 grupos foram comparados quanto à situação pulmonar. A avaliação foi realizada pelos escores de Shwachman e de Crispin-Norman, por espirometria, por medida da saturação da hemoglobina pelo oxigênio na vigília e durante o sono, por aferição do ângulo hiponiquial, pela presença de colonização por *P. aeruginosa* e *cepacia* e pelas idades de início dos sintomas e do diagnóstico.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos genéticos nas avaliações realizadas.

Verificou-se correlação significativa entre a maioria das variáveis de avaliação pulmonar, havendo concordância no sentido que a gravidade do comprometimento constatado por uma encontrava correspondência no de outra.

O conhecimento do grupo genético de um paciente com relação à mutação delta F508 não permite prever o seu comprometimento pulmonar.

SUMMARY

In this study, 61 cystic fibrosis patients were tested for the delta F508 mutation and divided in three groups, according to the number of mutations presented. These groups were compared in respect to pulmonary status, evaluated by means of the Shwachman and Chrispin-Norman scores, pulmonary function tests, awake and sleep pulse oximetry, hyponychial angle measurement, bacteriology studies and ages of symptom onset and diagnosis.

Eighteen patients (29.5%) had two delta F508 mutations, 26 (42.6%) one and 17 (27.9%) none.

No significant differences were found between the groups.

The methods used to evaluate pulmonary involvement showed significant agreement in most correlations tested.

The knowledge of the number of delta F508 mutations presented by the patient doesn't allow any conclusion in respect to pulmonary status.

1 - INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

A fibrose cística ou mucoviscidose é a doença genética monogênica potencialmente letal mais comum entre caucasóides. É multissistêmica, acometendo, primariamente, órgãos epiteliais. A tríade de doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática exócrina e eletrólitos no suor elevados está presente na maioria dos pacientes (1).

É a principal causa de doença pulmonar supurativa crônica e de insuficiência pancreática exócrina nas três primeiras décadas de vida, sendo também responsável por um número significativo dos casos de obstrução intestinal no período neonatal (1). Acomete, ainda, o fígado e o trato biliar, o aparelho reprodutor e o intestino (1,2).

* A denominação de fibrose cística advém das alterações histológicas características no pâncreas, apesar de serem as alterações pulmonares as principais responsáveis pela morbimortalidade da doença (1,2). Mucoviscidose, por sua vez, relaciona-se à observação de que as secreções das glândulas exócrinas estão mais espessas (1). O primeiro nome é o mais difundido atualmente, mas o segundo é o que traduz mais apropriadamente as alterações a nível bioquímico, como veremos a seguir.

O modo de transmissão desta doença genética é autossômico recessivo, ocorrendo com incidência aproximada de 1 para 2.000 nascidos vivos na população branca. No Reino Unido, estudos genéticos identificaram uma incidência de 1 para 2.500 nascimentos entre os caucasóides (apud 3), cifra semelhante à verificada em Porto Alegre (4). Também é encontrada em populações não caucasóides, com freqüências bem menores, como 1 para 10.000 nos asiáticos que habitam a Grã-Bretanha, 1 para 17.000 nos negros norte-americanos e 1 para 90.000 nos orientais do Havai (apud 3,5,6).

O convívio com as crianças e adolescentes portadores desta doença demonstra que apesar dos progressos da Medicina, ela continua a ter conseqüências devastadoras para os pacientes, suas famílias e sociedade. Para os pais, a descoberta de que o filho é portador da fibrose cística é freqüentemente associada a medo e culpa; medo pelo destino da criança e culpa ao descobrir que se trata de uma doença de herança genética (7). As dificuldades inerentes ao manejo de um paciente com doença crônica, somam-se problemas psicossociais. A frustração decorrente da incapacidade física, a morte de companheiros portadores da mesma doença e a alta freqüência de separação entre os pais poderiam ser citadas como relevantes. Além disso, os gastos freqüentes com medicações, suplementos dietéticos e locomoção levam a família a dificuldades financeiras, agravadas ainda pela necessidade de internações periódicas e de acompanhamento diário que impossibilitam, em alguns casos, aos pais atividades que permitiriam aumento da renda familiar, como a continuidade na formação acadêmica ou o trabalho em tempo integral (8).

Apesar das dificuldades, os avanços no tratamento da mucoviscidose têm proporcionado importante melhora na qualidade e sobrevida dos pacientes; na década de 30, quando a doença foi descrita pela primeira vez, poucos pacientes viviam mais do que 5 anos, ao passo que atualmente muitos chegam à quarta década de vida (6).

2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 HISTÓRICO: O CONHECIMENTO INICIAL

Embora muitos relatos anteriores de pacientes com quadros clínicos plenamente compatíveis já existissem (*apud* 9), a primeira descrição sistematizada da doença só ocorreu em 1938 (10).

Entre os séculos XVII e XIX, muitos autores descreveram casos de crianças com insuficiência pancreática e esteatorréia. Na mesma época, relatos do folclore europeu associavam o sabor salgado da pele, sentido ao beijar a criança, a bruxaria ou a uma curta sobrevida (*apud* 11).

Em 1838, ROKITANSKY descreveu o primeiro caso de íleo meconial através de relatório de necropsia. No início de nosso século, vários outros casos de íleo meconial foram descritos, assim como casos de insuficiência pancreática que reconhecidamente causavam atraso no desenvolvimento de seus portadores; alguns deles vieram a morrer com evidências de doença pulmonar supurativa (*apud* 11).

Ainda nessa época, vários autores descreveram casos de esteatorréia, deficiência vitamínica, bronquiectasias e insuficiência pancreática congênita e familiar, sem no entanto relacioná-los a uma doença única (*apud* 11).

Em 1924, WILSON e DUBOIS fizeram provavelmente uma das primeiras descrições patológicas de uma criança com fibrose cística. Tratava-se de um lactente com queratomalácia e anormalidades no pâncreas e alterações pulmonares compatíveis com a doença (*apud* 11).

Contudo, a primeira descrição de mucoviscidose como uma entidade definida, foi nos anos 30 de nosso século. Em 1935, KNAUER

escreveu uma dissertação a respeito de duas crianças com bronquiectasias e fibrose do pâncreas. Em 1936, FANCONI e colaboradores descreveram o caso de duas crianças que apresentavam o que eles chamaram de "fibromatose cística do pâncreas e bronquiectasias". Esse artigo foi considerado como o primeiro definitivo sobre fibrose cística, apesar de que, um ano antes, HESS e SAPHIR houvessem descrito o quadro clínico de três crianças com insuficiência e fibrose pancreáticas por obstrução dos canalículos com acúmulo de secreções, comprometimento hepático e broncopneumonia com formação de abscesso (*apud* 11).

Em 1938, DOROTHY ANDERSEN publicou a primeira descrição abrangente da doença, relatando os achados de 49 pacientes. A autora denominou a doença de fibrose cística do pâncreas e descreveu as diversas apresentações, incluindo relatos sobre obstrução intestinal, acometimento do pâncreas e pulmões, relacionando a entidade à síndrome celiaca, como a maioria dos autores da época (10).

Outras descrições seguiram-se às primeiras. Em 1944, FARBER sugeriu que a doença fosse o resultado de um acometimento generalizado das glândulas exócrinas, ocasionando espessamento de secreções. Criou-se, então, o termo mucoviscidose (*apud* 11).

Em 1946, ANDERSEN e HODGES propuseram um padrão autossômico recessivo para herança da doença, a partir do estudo de 56 famílias (*apud* 6,11).

Em 1953, DI SANT'AGNESE e colaboradores descreveram as alterações nos eletrólitos do suor que levaram ao desenvolvimento, por GIBSON e COOKE, em 1959, do teste da iontoforese pela pilocarpina, que ainda hoje é usado para o diagnóstico da doença (12).

A partir daí, surgiram vários relatos descrevendo o comprometimento de diversos órgãos de outros sistemas, como o fígado, órgãos da reprodução em ambos os sexos, vias respiratórias superiores e demonstrando que a doença não se manifestava de maneira homogênea entre os pacientes, inclusive havendo alguns com sobrevivência até o início da idade adulta (*apud* 11).

2.2- A DESCOBERTA DO GENE

O acometimento multissistêmico da doença levou os pesquisadores a procurar um defeito básico único para melhor explicá-la. O fato de os órgãos tipicamente comprometidos na fibrose cística (vias aéreas, pâncreas, glândulas sudoríparas) serem formados de epitélios e de a secreção destes ser espessa e desidratada causando obstrução, fez com que se levantasse a hipótese da existência de alteração no transporte transepitelial de eletrólitos (9).

Estudos direcionados para a diferença de voltagem através do epitélio das vias aéreas demonstraram estar esta aumentada nos císticos; estudos subseqüentes evidenciaram estar a permeabilidade ao cloro diminuída, secundariamente à não ativação dos canais do íon pela ação do AMP cíclico (3,9).

A partir das descobertas envolvendo o transporte transepitelial de cloretos e levando-se em consideração o conhecimento prévio do caráter mendeliano da doença, procurou-se identificar o gene que causaria a alteração nos canais de cloro; esta tarefa porém era especialmente difícil, pois não se conhecia a proteína que estaria envolvida na anormalidade (13).

Em 1985, ESTIVILL e colaboradores produziram um mapa com 40% do genoma identificado, dentro dos quais não se incluía o gene da

mucoviscidose. No final do mesmo ano, TSUI e colaboradores identificaram um acoplamento genético entre afetados pela doença e a sonda de ADN D7S15, a qual após foi atribuída ao cromossoma 7. Posteriormente, WHITE e WILLIAMSOM descreveram um acoplamento entre o *locus* da fibrose cística e dois marcadores genéticos (MET e D758) localizados no braço longo do cromossoma 7, banda q31. A distância estimada entre os dois marcadores era de cerca de 1500 kilobases (equivalente a 1.500.000 pares de bases), entre os quais estaria localizado o gene da doença (*apud* 3,13).

A partir daí, utilizando-se técnicas genéticas, em especial *chromosome walking* e *chromosome jumping* pesquisadores sob a coordenação de TSUI e COLLINS puderam, em 1989, identificar o gene. A técnica de *chromosome walking* permite a leitura de uma seqüência de bases, mas, além de ser um procedimento mais lento, é obstado por seqüências de ADN não passíveis de clonagem; tais problemas são solucionados pela técnica de *chromosome jumping*, que permite o salto sobre as referidas seqüências, além de possibilitar acesso mais rápido a outras mais distantes. Com o uso dessas técnicas, partindo de um marcador genético em direção ao outro (MET e D758), foi possível identificarem-se seqüências de ADN que eram comparáveis a outras encontradas em diferentes espécies do reino animal, indicando conservação durante a evolução. Uma dessas seqüências compartilhava 113 pares de bases com outra, oriunda de um banco de ADN, copiado a partir de ARN mensageiro de células extraídas de glândulas sudoríparas por RIORDAN, um dos tipos de célula em que a doença se expressa. A partir dessa sonda de 113 pares de bases, foi possível realizar a clonagem do restante do gene, o qual consiste de uma seqüência de cerca de 250 mil pares de bases e contém 27 éxons, que são porções codificadoras de aminoácidos do gene, intercaladas por outras não codificadoras, os íntrons (*apud* 3,13; 14,15,16; *apud* 17,18,19,20).

A proteína codificada pelo gene descoberto foi denominada de *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - reguladora da condutância

transmembrana da fibrose cística- ou simplesmente RTFC. Ela é constituída de 1480 aminoácidos, sendo provavelmente uma glicoproteína de membrana, formada por dois elementos repetidos; cada um deles contém uma porção que se estende seis vezes sobre a membrana (domínio transmembrana, DTM) e uma região que contém seqüências protéicas com conhecida função de ligação a nucleotídeos (prega ligadora de nucleotídeo, PLN). Essas duas metades iguais da proteína são unidas por uma porção grande, que teria a função de regulação e que apresenta locais para fosforilação pela proteinoquinase A e C (domínio R) (apud 3,5,13, 14,15,16, apud 17,18,20,21) (Figura 1).

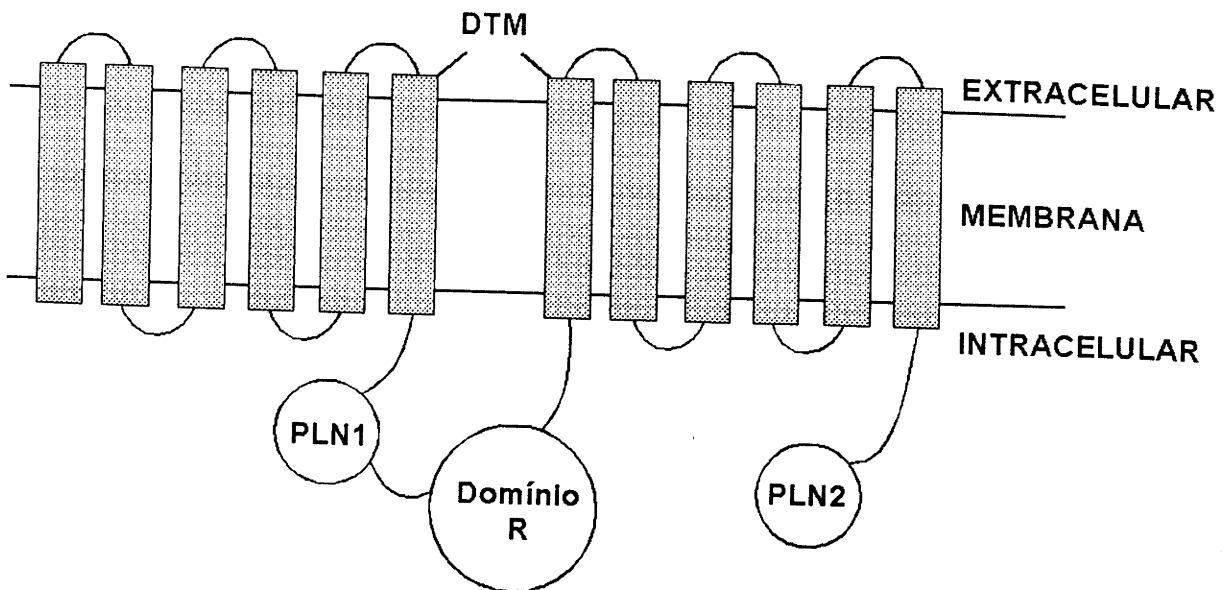


FIGURA 1 - Estrutura provável da RTFC. DTM - domínio transmembrana; PLN - prega ligadora de nucleotídeos; Domínio R - regulador. Adaptado de HARRIS e ARGENT, 21.

A seqüência de aminoácidos encontrada nessa proteína é semelhante a outras de proteínas pertencentes a famílias envolvidas no transporte através de membranas com participação do ATP, apesar de a porção reguladora ser exclusiva desta (5,18).

Consistente com os achados fisiopatológicos encontrados na mucoviscidose, observa-se que a expressão da RTFC ocorre basicamente nas

células epiteliais, com maior ou menor acometimento do órgão, na dependência de o mesmo compensar em maior ou menor intensidade a anormalidade bioquímica (17,18).

A introdução de uma cópia normal da RTFC em células cultivadas de epitélio de um paciente cístico, promovendo a correção do defeito, comprovou que o gene procurado realmente havia sido identificado (17,18,20).

Investigações subseqüentes demonstraram que a RTFC é, na verdade, o próprio canal de cloro, responsável pela passagem desse íon pelos epitélios. No modelo proposto, a proteína é fosforilada por ação da proteinoquinase A dependente do AMP cíclico; uma vez fosforilada, a proteína requer ligação ao ATP e sua hidrólise para ser ativada. A ligação ao ATP provavelmente ocorra em uma das duas PLNs. Uma vez ativada, abre-se o canal de cloro, permitindo-se sua passagem devido ao gradiente eletroquímico do citoplasma para a luz, sem necessidade de energia adicional (18) (Figura 2).

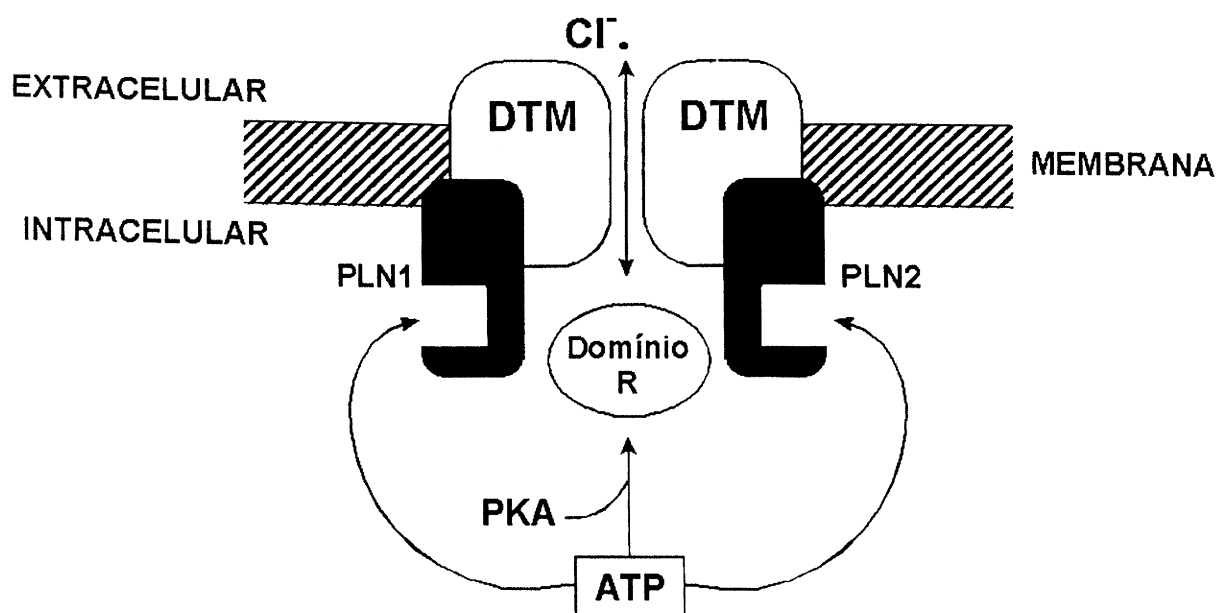


FIGURA 2 - Relação estrutura / função da RTFC. DTM - domínio transmembrana; PLN - prega ligadora de nucleotídeos; Domínio R - regulador; PKA - fosfoquinase A.

Adaptado de HARRIS e ARGENT, 21.

A condutância apical de cloretos tem um papel chave no mecanismo de secreção de sais (tanto cloreto de sódio como bicarbonato de sódio) e de água, e o defeito na proteína ocasiona uma marcada diminuição na quantidade de fluido secretado. Um aumento na condutância apical de sódio, que ocorre quando a proteína está alterada, levaria a uma maior desidratação das secreções, por aumento da reabsorção do íon (21).

Além disso, a presença da RTFC em organelas intracelulares propicia a participação de cloretos na neutralização do gradiente elétrico causado pela entrada do íon hidrogênio mediada pela ATPase, permitindo assim que um maior gradiente de pH se desenvolva. O gradiente é importante para um funcionamento adequado dessas organelas, como é o caso dos corpúsculos de Golgi, envolvidos na produção de mucinas (21).

2.3- AS MUTAÇÕES

A partir da identificação do gene que codifica a RTFC, e de sua seqüência de pares de bases normais, foi possível avaliar as seqüências de ADN nos cromossomas dos pacientes, permitindo a identificação de inúmeras mutações (cerca de 520 em março de 1995), de diferentes tipos (22). As mais comuns são as de sentido trocado (*missense*, onde a troca de uma ou mais bases determina a codificação de um aminoácido diferente), seguidas pelas de mudança na matriz de leitura (*frameshift*, onde ocorre uma deleção ou inserção de bases, em número não múltiplo de três, ocasionando uma alteração em todo o código a seguir, pois as bases são agrupadas três a três para a codificação) e pelas mutações sem sentido (*nonsense*, onde a troca de uma ou mais bases passa a codificar um códon de parada, levando a uma finalização prematura da proteína.) As mutações causam, quando presentes em ambos os cromossomas, anormalidades na atividade dos canais de cloro por dois

mecanismos diferentes e aditivos. Uma anormalidade, quantitativa, decorre de algumas mutações, resultando em quantidades diminuídas de RTFC nas membranas epiteliais. Em outras situações, uma anormalidade qualitativa está presente, nas quais, embora a RTFC alcance seu sítio de ação, o canal de cloro funciona de forma inadequada (18).

Das mutações encontradas, a mais freqüente na maioria das populações caucasóides é a Delta F508 (DF508) (5, 13,14). Sua freqüência atinge 88% na Dinamarca e é superior a 50% na grande maioria dos países europeus (*apud* 18, 23). No Brasil, essa mutação é responsável por 47% do total, sendo que no Rio Grande do Sul a percentagem sobe para 49% (24). Ela é caracterizada pela ausência de três pares de bases na seqüência de ADN (CTT), ou seja, uma citosina e duas timinas, vindo a ocasionar a deleção de um aminoácido, a fenilalanina, na posição 508 da seqüência protéica normal. As deleções, como se pode deduzir, não fazem parte de nenhum dos tipos de mutações descritos anteriormente. Essa alteração afeta a primeira PLN, responsável pela ligação da proteína ao ATP após sua fosforilação pelas proteinoquinases. Sem essa ligação, não ocorre a abertura do canal de cloro e a conseqüente passagem do íon para a luz dos tecidos epiteliais (5,13, 14,18,23,25). De fato, essa mutação interfere também na localização da RTFC, fazendo com que permaneça no retículo endoplasmático celular, em vez de migrar para sua localização habitual no epitélio (21).

2.4- A EXPRESSÃO FISIOPATOLÓGICA DO DEFEITO GENÉTICO

A partir dos conhecimentos advindos das descobertas no âmbito da biologia molecular, muito se pôde compreender da fisiopatologia da mucoviscidose.

Como já foi mencionado, a alteração nos canais de cloro, no entanto, não decorre exclusivamente da mutação DF508, ocorrendo sempre na doença. A diminuição da passagem do íon através das membranas epiteliais se acompanha de um aumento em três vezes da reabsorção de sódio da luz do órgão - confirmado pelo menos nas vias aéreas. Uma vez que a água, nos órgãos epiteliais, segue a passagem de sais (cloreto de sódio ou bicarbonato de sódio), as alterações referidas na secreção e absorção dos íons vêm, em última análise, a ocasionar um aumento na viscosidade das secreções dos órgãos epiteliais, marca registrada da mucoviscidose (9,26). No caso das glândulas sudoríparas, haveria uma deficiência na reabsorção, pelos ductos absorptivos, de eletrólitos já excretados na porção proximal da glândula, resultando em uma concentração elevada no suor (9).

Uma vez conhecida a proteína que regula o transporte de íons e que está alterada na fibrose cística, muito foi esclarecido no que diz respeito à fisiopatologia da doença. A existência de secreções mais espessas é de longa data reconhecida na mucoviscidose. Está bem estabelecido que o conteúdo de água está bastante reduzido nas secreções mucosas dos císticos, realidade facilmente explicável à luz dos conhecimentos atuais da biologia molecular da doença (9,27).

A viscoelasticidade das secreções, aumentada na mucoviscidose, não é, no entanto, exclusiva desta doença, sendo, no caso dos brônquios, semelhante à de pacientes com bronquite crônica. A deficiência de água nas secreções dos císticos, causada pelo defeito básico, é responsável

principalmente pela maior aderência das secreções ao epitélio respiratório, secundária também a uma menor hidratação da camada fluida periciliar, que diminui a efetividade da tosse em remover as secreções (28). O papel das glicoproteínas e do cálcio presentes nas secreções mucosas, no entanto, ainda não foi totalmente elucidado (9,27).

Os pulmões são histologicamente normais ao nascimento, como pode ser observado a partir de necropsias de recém-nascidos que morreram por íleo meconial (29). Manifestações precoces incluem hipertrofia e hiperplasia das glândulas mucosas, possivelmente por alterações nas secreções (8). Como as secreções estão espessadas, ocorre inicialmente obstrução ao nível de bronquíolos, que se acompanha posteriormente de inflamação (bronquiolite). Tais alterações provocam o colapso de algumas áreas (atelectasias) e hiperinsuflação de outras em que a obstrução é parcial, por mecanismo valvular (30). Com a cronificação do processo inflamatório, ocorre metaplasia escamosa do epitélio, o que dificulta ainda mais a depuração mucociliar (8).

2.5- A INFECÇÃO NA FIBROSE CÍSTICA

Os eventos fisiopatológicos mencionados acima costumam acompanhar-se do surgimento de infecção, já nos primeiros meses de vida, acometendo em algum momento, virtualmente, todos os doentes, sendo fator importante no surgimento das diversas manifestações pulmonares da mucoviscidose. O passo inicial para o surgimento do quadro clássico de doença pulmonar supurativa crônica é a aderência bacteriana. A ligação entre o defeito genético básico e o aumento dessa aderência não foi, no entanto, ainda elucidada (31,32) (Figura 3).

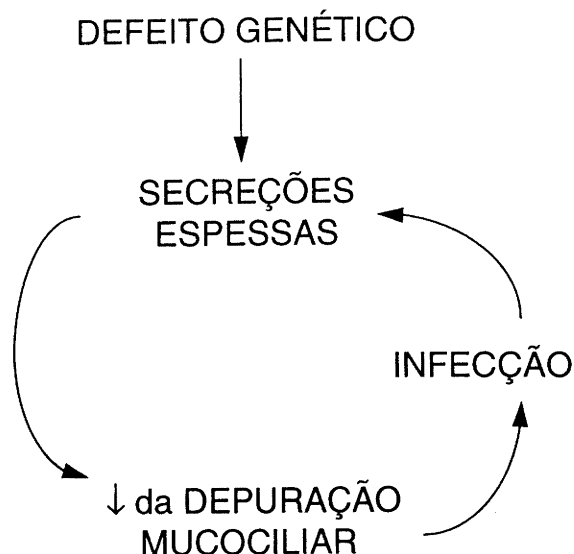


FIGURA 3 - Ciclo vicioso: Secreções espessas / infecção

2.6- OS GERMES NA FIBROSE CÍSTICA

As infecções na mucoviscidose costumam ser causadas por um número relativamente restrito de germes, mas ainda não se tem uma explicação adequada para esse fenômeno (27,32,33).

O *Staphylococcus aureus* costuma ser o primeiro patógeno a infectar os pacientes. Esse agente pode causar dano tecidual através da produção de toxinas, tais como hialuronidase e necrotoxinas, e pela reação do hospedeiro provocando a liberação de lisozimas dos neutrófilos, edema, destruição celular e presença de macrófagos. O fator desencadeante dessas reações é desconhecido, mas postula-se que quadros virais e as alterações moleculares descritas, causando espessamento das secreções, tenham sua participação no processo. O acometimento pulmonar pelo *S.aureus* abre caminho para outros germes, em especial o *Hæmophilus influenzae* e a *Pseudomonas aeruginosa* (27,32,33).

O *H. influenzae* é do tipo não encapsulado. Por ser um habitante normal das vias aéreas superiores e de difícil cultivo em laboratório, esse germe amigável não é reconhecido (27,32,33).

A *P. aeruginosa* é o germe mais freqüente nas culturas de secreções respiratórias em císticos. Raramente ocasiona doença generalizada, costumando ficar restrita ao trato respiratório, embora possa ser cultivada em materiais oriundos de outros sítios, como nas fezes. O passo inicial para o desenvolvimento de doença supurativa crônica na mucoviscidose é a aderência bacteriana que se processa através da interação de proteínas bacterianas (adesinas) com receptores no trato respiratório. A bactéria apresenta quimiotaxia em relação a superfícies mucosas ricas em mucinas. Ela adere a células bucais, dos cornetos nasais e traqueobrônquicas. Cílios, alginato, exotoxina e possivelmente uma hemaglutinina da *P.aeruginosa* foram identificados como adesinas que se ligam a receptores celulares, tais como glicolipídios e glicoproteínas. Quando essas células foram tratadas com tripsina ou elastase dos leucócitos, novos receptores foram expostos e um aumento da aderência ocorreu. O dano pode ser causado por inflamação secundária a vírus ou bactérias, como o *S.aureus*, que são agentes comuns na fibrose cística, precedendo a infecção pela *P. aeruginosa*. Ainda não está bem esclarecida a transição de um defeito de transporte de íons nas mucosas para um aumento da afinidade e da aderência bacteriana. Sugere-se que a depuração mucociliar comprometida, em função do baixo conteúdo de água nas secreções, possa ser o mecanismo crucial unindo essas duas lacunas; não se pode, no entanto, deixar de considerar que o movimento ciliar possa estar diminuído nesses pacientes em decorrência de infecção já estabelecida que, em função dos restos celulares da linha de defesa e de microorganismos, aumenta a viscosidade das secreções. As alterações nas características das mucinas, pelo mau funcionamento da RTFC ao nível intracelular pode também ter seu papel nesse processo (21,27,32,33,34,35).

Após um período inicial de colonização intermitente, segue-se outro de colonização crônica, que já pode estar associado a manifestações clínicas, e que precede a fase de infecção crônica, quando se demonstra presença significativa de anticorpos ao patógeno (35).

Acredita-se que não haja na fibrose cística imunodeficiência primária e que alterações eventualmente encontradas sejam secundárias à infecção ou à desnutrição (27,31).

Freqüentemente, surge um fenótipo mucóide nas colônias de *P. aeruginosa*, como forma de adaptação bacteriana ao meio, quando ocorre a produção de abundante quantidade de alginato, um polissacarídeo extracelular, composto pelos ácidos gulurônico e manurônico com grande afinidade por água e cátions. O alginato se deposita em volta dos microorganismos, formando uma microcolônia protegida, que impede o acesso de macrófagos e neutrófilos e aumenta a viscosidade das secreções e a adesividade das colônias ao trato respiratório dificultando ainda mais a sua eliminação e diminuindo a penetração dos antimicrobianos. Esse fenótipo é originado a partir da adaptação de *P. aeruginosa* não mucóide do próprio paciente, como puderam demonstrar estudos do ADN (27,31,32,33).

Na relação entre agente e hospedeiro, observam-se reações deste, como forma de defesa, mas que, em última análise, vêm a lesar mais ainda o trato respiratório. Assim, os neutrófilos liberam enzimas, tais como a elastase, e radicais livres do oxigênio, que são nocivos ao organismo humano; esse fenômeno é mais exacerbado ainda na chamada fagocitose frustrada, que ocorre quando os neutrófilos não conseguem atuar sobre as microcolônias mucóides (27,31).

Recentemente, vem sendo cada vez mais identificada uma outra espécie de bactéria, a *Pseudomonas cepacia*, que costuma aparecer em fases mais avançadas da doença e freqüentemente é multirresistente (32,33, 36,37).

Está bem estabelecido que existe uma relação entre doença mais avançada e a colonização por *P. aeruginosa*. Além disto, centros que tratam os pacientes de forma mais sistemática, com antibióticos aos quais este germe mostra sensibilidade, têm observado um aumento na sobrevida dos pacientes, sugerindo uma associação entre colonização e mau prognóstico. Estudos mais recentes, contudo, quando separaram *P. aeruginosa* mucóide de não mucóide, puderam demonstrar que, na verdade, o pior prognóstico está associado somente às cepas mucóides; cabe enfatizar, porém, que as primeiras servem de precursoras para o surgimento do fenótipo mucóide (27,31,32,33,36,37, 38,39,40). Alguns pacientes, no entanto, nunca se tornam colonizados por essa bactéria, o que leva a cogitar-se da existência de algum fator adicional genético ou ambiental (33).

Já a *P. cepacia* costuma estar associada a doença bastante avançada, mas não apresenta uma evolução uniforme nos diferentes pacientes, podendo caracterizar-se por um curso rápido e fulminante em pacientes com comprometimento leve a moderado, ter uma evolução desfavorável mas arrastada, ou permanecer no estado de colonizadora sem modificar a história natural da doença (27,31,32,33,36,37).

Entre os outros germes que podem ocasionalmente colonizar os pacientes estão *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* e *Aspergillus* (27).

2.7- O ACOMETIMENTO PULMONAR NA FIBROSE CÍSTICA: A INTERAÇÃO DO DEFEITO GENÉTICO E INFECCÃO

Como já foi citado, os pulmões são histologicamente normais ao nascimento, mas alterações já podem ocorrer após uma ou duas semanas de vida. A manifestação mais precoce, precedida pela hipertrofia e hiperplasia de glândulas mucosas, é a obstrução das pequenas vias aéreas por secreções excessivas, mesmo antes das alterações inflamatórias sugestivas de infecção local. Essa alteração leva ao colapso de algumas áreas e à hiperinsuflação de outras, por mecanismo valvular. Com a cronificação do processo inflamatório, em especial pela participação da infecção, surgindo bronquiolite e bronquite, as secreções ficam mais espessas, as paredes das vias aéreas se tornam infiltradas por células inflamatórias e progressivamente espessadas. Pode-se dizer que ocorre um círculo vicioso, no qual infecção e secreções espessas estão interligadas. A estagnação das secreções e as atelectasias crônicas são sítios de proliferação bacteriana que podem evoluir para quadros mais graves com bronquiectasias e bronquiolectasias, quando ocorre destruição da arquitetura brônquica, pneumonia, formação de abscessos e fibrose. A metaplasia escamosa do epitélio, que se acompanha de diminuição de cílios, é uma anormalidade progressiva que dificulta ainda mais a depuração mucociliar. Em etapas mais avançadas da doença, podem-se observar enfisema, pneumotórax e cor pulmonale. O enfisema é do tipo obstrutivo, sendo o enfisema clássico relativamente raro. A inflamação crônica e as bronquiectasias levam a anastomoses entre artérias pulmonares e brônquicas, que estão aumentadas em tamanho e tortuosas, predispondo à ocorrência de hemoptise. Adicionalmente, ocorre hipertrofia das artérias e arteríolas pulmonares e um aumento da espessura das paredes das veias, relacionadas basicamente à hipóxia crônica (2,29,30).

As alterações vasculares, especialmente nos casos mais avançados, culminam com o desenvolvimento de cor pulmonale, associado a mau prognóstico (40).

As alterações estruturais refletem-se na função pulmonar. O padrão funcional básico na fibrose cística é de obstrução progressiva das vias aéreas intratorácicas. Um componente variável de broncoespasmo ocorre freqüentemente. Como foi descrito, as lesões obstrutivas iniciam e persistem nas pequenas vias aéreas. Isso causa uma resistência aumentada ao fluxo aéreo, hiperinsuflação, alçaponamento de ar, distribuição não homogênea da ventilação e dificuldades nas trocas de gases por alterações na relação ventilação-perfusão (31).

As bronquiectasias, importante componente da patogenia desta doença, ocasionam uma instabilidade nas vias aéreas. As vias aéreas centrais se distendem exageradamente durante a inspiração, como pode ser evidenciado numa curva fluxo-volume expiratória, onde se encontram fluxos iniciais aumentados, expressando o volume expirado a partir das vias aéreas centrais dilatadas. No entanto, quando a pressão transtorácica passa a ser positiva, na expiração, essas vias aéreas instáveis acrescentam um componente dinâmico à obstrução já descrita, refletindo-se em fluxos teleinspiratórios bastante diminuídos (31).

Sob o ponto de vista fisiológico, a fibrose cística pode ser compreendida como uma combinação variável de obstrução das vias aéreas periféricas com instabilidade da parede das grandes vias aéreas em função das bronquiectasias (31).

A hiper-responsividade brônquica ocorre de forma extremamente variável, mesmo levando-se em consideração um mesmo indivíduo, e está mais relacionada a infecção do que a alergia. Na mucoviscidose, o aumento do tônus

da musculatura brônquica pode, segundo alguns autores, ser benéfico, na medida em que pode compensar, em parte, o fenômeno da instabilidade das vias aéreas (31).

2.8- O PÂNCREAS NA FIBROSE CÍSTICA

Com relação ao pâncreas, a obstrução dos ductos por secreções espessadas vem a ocasionar dilatação dos ácinos, atrofia do parênquima exócrino e formação de cistos. Posteriormente ocorre a fibrose do órgão que pode, inclusive, acometer as ilhotas de Langerhans. O resultado das alterações precoces é a insuficiência pancreática exócrina que acarreta má-absorção intestinal em cerca de 80% dos pacientes, e o das mais tardias, o diabetes melito. A má-absorção está associada freqüentemente ao déficit de vitaminas lipossolúveis. O acometimento deste órgão, somado à infecção pulmonar crônica, vem a comprometer o doente freqüentemente no seu aspecto nutricional agravando ainda mais suas condições gerais (1,2,6,30,41).

2.9 - OUTROS ÓRGÃOS ACOMETIDOS

O íleo meconial está presente em cerca de 10 a 20% dos pacientes. Apresenta-se nos primeiros dias de vida como um quadro de obstrução intestinal. É causado por mecônio espesso, com conteúdo hídrico diminuído e com aumento de dissacarídeos, albumina e de viscosidade, associados à secreção de mucoproteínas anormais pelas células caliciformes do intestino delgado durante a vida intra-uterina. Com raras exceções, o íleo meconial está sempre associado ao diagnóstico de mucoviscidose (1,2,6,30).

A síndrome da obstrução do intestino distal, também conhecida como equivalente do íleo meconial, ocorre em crianças maiores e em adultos com insuficiência pancreática. A patogênese, pouco entendida, provavelmente envolva vários fatores, como a presença de muco espesso no intestino, aquilia pancreática, resíduos mal digeridos, distúrbios da motilidade, estase fecal e desidratação. A obstrução se verifica ao nível de íleo terminal ou cólon ascendente (1,2,6,30,41).

Pode haver refluxo gastroesofágico, freqüentemente associado ao aumento da pressão intra-abdominal pelas alterações torácicas (6).

Prolapso retal acontece em cerca de 20 a 25% dos pacientes e pode, inclusive ser o primeiro sinal observado. Alguns estudos mais recentes sugerem que ocorra pelo menos uma vez na maioria dos pacientes. Mais freqüente em crianças pequenas, está associado a uma diminuição do tônus da musculatura abdominal, fezes volumosas e aumento da pressão abdominal pela hiperinsuflação pulmonar e tosse (6).

O envolvimento do fígado, nos pacientes com fibrose cística, é muito comum em achados de necropsia. Apesar de a infiltração gordurosa ser freqüente, cirrose é pouco comum (cerca de 5%). A alteração característica inicial é a distensão dos ductos biliares menores por cilindros eosinofílicos e proliferação celular seguida por fibrose portal com distribuição não uniforme (cirrose biliar focal). Pode haver, após, lenta progressão para nódulos grandes e irregulares (cirrose biliar multilobular). Essas alterações podem estar presentes em qualquer idade, mas são mais freqüentes com o aumento da sobrevida. Hipertensão porta pode desenvolver-se, apesar de estarem preservadas a arquitetura e a integridade celular. Os pacientes que apresentam insuficiência pancreática exócrina excretam excessivas quantidades de ácidos biliares nas fezes, o que dificulta ainda mais a digestão e a absorção dos alimentos. Colestase é comum em neonatos e lactentes pequenos. Em cerca de um terço

dos pacientes, a vesícula biliar e o ducto cístico são anormais. Há presença de muco no revestimento epitelial e em cistos encontrados logo abaixo da mucosa. A vesícula pode não funcionar, apesar de essas alterações não serem normalmente acompanhadas de manifestações clínicas. Alguns pacientes apresentam cálculos biliares (6,41).

A maturação sexual dos císticos costuma estar retardada, associada a um atraso na maturação óssea (6).

Aspermia e infertilidade são encontradas em 98% dos homens adultos com mucoviscidose. Os testículos apresentam espermatogênese diminuída, associada a obstrução mecânica do fluxo seminal devido à ausência dos ductos deferentes, além de possíveis anormalidades no epidídimo e vesículas seminais. Esses achados obstrutivos já podem ser identificados no primeiro ano de vida. Um quadro clínico foi descrito em homens saudáveis, exceto pela ausência bilateral dos ductos deferentes associada à presença de mutações para fibrose cística e com eletrólitos no suor com valores alterados ou não (1,6).

Muitas mulheres com mucoviscidose já tiveram filhos, apesar de a fertilidade também estar diminuída. Ocorre freqüente tamponamento do colo uterino por muco espesso, agindo como uma barreira à penetração dos espermatozóides. Entre as que conseguem engravidar, é comum haver piora na situação pulmonar, além de haver incidência aumentada de abortos, prematuros e natimortos, possivelmente associados à ocorrência de hipóxia (1,6).

Artrite poliarticular, recorrente, mas sem seqüelas, acomete alguns portadores da doença, sem relação com o grau de comprometimento pulmonar; pode ocorrer concomitante a alterações do sistema imune. Osteoartropatia hipertrófica está presente em alguns pacientes mais velhos (1,6).

O trato respiratório superior está usualmente comprometido, secundariamente ao aumento da secreção das glândulas mucosas e hiperplasia e edema das mucosas. Congestão nasal e rinite são comuns. Os seios da face costumam estar opacificados ao exame radiológico, podendo haver infecção associada aguda ou crônica (1). Pólipos nasais são muito mais freqüentes em pacientes com fibrose cística do que em atópicos, e sua freqüência aumenta com a idade, havendo possibilidade de recorrência (1,6).

Uma síndrome de edema e hipoproteinemia pode estar presente, secundária à insuficiência pancreática exócrina. É a forma de apresentação inicial em cerca de 8% dos pacientes e se verifica mais freqüentemente no primeiro semestre de vida (1,42).

Nas glândulas sudoríparas, há uma diminuição da reabsorção de cloretos, já excretados na porção proximal, ao longo dos ductos absortivos das mesmas, ocasionando uma maior concentração desses eletrólitos no suor. A perda de sais pode ter repercussões clínicas importantes. Pode haver desidratação grave, especialmente em associação a perdas gastrointestinais e/ou sob estímulo térmico. Pode ocorrer, inclusive, depressão eletrolítica acompanhada de alcalose metabólica, podendo até mesmo mimetizar a síndrome de Bartter (1,9,43).

O diagnóstico da mucoviscidose baseia-se na apresentação clínica da doença, mas deve ser sempre confirmado pelo teste do suor clássico, descrito por GIBSON e COOKE (12). Utiliza-se pilocarpina por iontoforese para estimular as glândulas sudoríparas de uma pequena superfície cutânea a produzir suor (100 mg) que é coletado e analisado no seu conteúdo de sódio e cloro. Uma concentração dos eletrólitos superior a 60 mEq/l é compatível com o diagnóstico (1,6).

2.10 - A DIVERSIDADE NA APRESENTAÇÃO E AS DIFERENTES MUTAÇÕES

As manifestações clínicas da doença são muito variáveis e costumam acometer vários sistemas. O curso varia de muito grave, havendo casos de óbitos precoces por insuficiência respiratória, contrastando com outros diagnosticados na vida adulta por pólipos nasais ou infertilidade, que são outras das manifestações da doença. Também a sobrevida é bastante variável, na dependência da agressividade da doença e do tratamento recebido. Nos países do Primeiro Mundo, nos quais já existe um tratamento sistematizado há mais tempo, vários pacientes chegam à quarta década de vida (6,30).

A partir da descoberta do gene cujas mutações causam a doença, levantou-se a hipótese de que diferentes cursos clínicos pudessem estar relacionados a diferentes mutações (44).

Os diversos estudos que compararam os diferentes genótipos da doença encontraram, na sua grande maioria, concordância no que diz respeito à maior frequência de pacientes com insuficiência pancreática entre os homozigotos para a mutação DF508 (44,45,46,47,48,49,50,51).

Com relação ao comprometimento pulmonar, no entanto, os resultados têm sido divergentes (46,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60, 61,62,63,64,65,66).

SANTIS e colaboradores (46), avaliando resultados espirométricos e de raios X em 59 pacientes císticos adolescentes e adultos não encontraram diferenças nos grupos genéticos.

O mesmo grupo, em outro estudo (49), comparando outras variáveis, como idade do diagnóstico, idade atual, bacteriologia do escarro, também não observou diferenças com relação à mutação apresentada.

KEREM e colaboradores (48), avaliando 293 pacientes com mucoviscidose, encontraram relação da mutação DF508 com função pancreática e desta com idade no momento do diagnóstico, e provas espirométricas, embora nenhuma associação direta entre a mutação apresentada e as provas de função pulmonar fosse constatada.

STUHRMANN e colaboradores (53), estudando 346 pacientes de origem germânica, só registraram diferenças com relação a uma maior prevalência de insuficiência pancreática entre os homozigotos para a mutação DF508, e uma tendência à diminuição da frequência dessa mutação em pacientes com mais de 30 anos (embora não ao nível de significância estabelecido), sugerindo maior mortalidade neste grupo.

CAMPBELL e colaboradores (54), avaliando 60 pacientes com até 25 anos de idade, não verificaram diferenças no que diz respeito ao escore clínico-radiológico de Shwachman e provas de função pulmonar, ocorrendo ainda grande variabilidade dentro de cada grupo genético.

JOHANSEN e colaboradores (52), avaliando retrospectivamente 218 prontuários de pacientes dinamarqueses homozigotos ou heterozigotos para a mutação DF508, constataram maior prevalência de início de sintomas antes dos 6 meses de vida, diagnóstico mais precoce, maior necessidade de enzimas pancreáticas e início mais precoce de colonização por *P.aeruginosa* entre os homozigotos. Na vida adulta, no entanto, não persistiram as diferenças com relação à bacteriologia. A função pulmonar também se deteriorou mais rapidamente nos homozigotos, embora não tenha sido avaliada em situação clínica semelhante.

O'RAWE e colaboradores (60), estudando 78 pacientes com mucoviscidose de 1 a 28 anos de idade, em um delineamento de corte transversal, avaliando-os todos fora de exacerbação, encontraram piores

desfechos para os homozigotos e heterozigotos para a DF508, com relação a provas espirométricas e escore radiológico de Chrispin-Norman. Os homozigotos apresentavam também maiores taxas de colonização por *P. aeruginosa* e maiores taxas metabólicas em repouso.

BURKE e colaboradores (57), avaliando 55 pacientes adultos, num estudo de corte transversal, não encontraram diferenças entre os grupos genéticos ao compararem presença de diabetes, hipertensão porta, escore clínico-radiológico NIH; observaram, todavia, um maior número de diagnósticos na idade adulta entre os heterozigotos.

AL-JADER e colaboradores (59) não obtiveram diferenças entre os diferentes grupos genéticos quando avaliados idade de diagnóstico, provas espirométricas, colonização por *P. aeruginosa* ou escore de Chrispin-Norman. Esse estudo de corte transversal avaliou 127 pacientes entre 1 e 31 anos de idade.

LIECHTI-GALLATI e colaboradores (56), ao analisarem 73 pacientes císticos, encontraram diferenças entre homozigotos e heterozigotos para a mutação DF508 com relação à incidência cumulativa de colonização por *P. aeruginosa* e com escore de Chrispin-Norman. A diferença foi para melhor ou para pior, conforme a segunda mutação apresentada pelo paciente.

PACKE e colaboradores (64), avaliando longitudinalmente a função pulmonar de pacientes homozigotos e heterozigotos para a DF508, não encontraram diferenças significativas.

BORGO e colaboradores (62) constataram somente maior prevalência de *P. aeruginosa* entre os pacientes homozigotos para a mutação DF508, ao avaliarem um grupo de crianças com idades entre 8,5 e 10 anos. As provas espirométricas, escore de Chrispin-Norman e idade da primeira internação não diferiram significativamente entre os grupos.

Em um estudo envolvendo 32 centros internacionais (50), pacientes homozigotos para a mutação DF508 foram comparados com heterozigotos com outras mutações variadas. Somente diferenças entre os heterozigotos cuja segunda mutação foi a R117H e os homozigotos ocorreram. Os homozigotos tiveram um diagnóstico mais precoce, eletrólitos no suor mais elevados e maior prevalência de insuficiência pancreática, embora não diferissem quanto ao escore de Shwachman ou dados de espirometria.

ASPILLAGA e colaboradores (65), numa população de 25 pacientes císticos chilenos, com idades entre 3 meses e 22 anos, encontraram escores de Shwachman e radiológico de Brasfield melhores entre os homozigotos para a DF508, distintamente da maioria dos estudos, atribuindo tal achado a um diagnóstico mais precoce nesse grupo.

LESTER e colaboradores (61), em um estudo envolvendo três centros norte-americanos, verificaram idade de diagnóstico mais precoce entre os homozigotos para a mutação DF508; os demais desfechos avaliados, incluindo manifestações digestivas, presença de complicações, escores clínicos e radiológicos e provas espirométricas, não diferiram entre os grupos.

GAN e colaboradores (66), em estudo de pacientes adultos, constataram piores resultados em provas de função pulmonar, idade mais precoce de diagnóstico e maior prevalência de colonização por *P. aeruginosa* e insuficiência pancreática em homozigotos, mas somente quando os heterozigotos aos quais eram comparados apresentavam a A455E como segunda mutação.

Uma crítica que se faz à maioria dos estudos é compararem pacientes homozigotos para a mutação DF508 com heterozigotos portadores de uma mutação DF508 e outra qualquer e com portadores de duas mutações quaisquer. Tal agrupamento significa reunir diferentes genótipos em um

mesmo grupo, o que talvez explique a divergência dos resultados em estudos distintos. Apesar disto, tais investigações têm relevância já que permitem caracterizar melhor os pacientes homozigotos para DF508, e, mesmo comparando grupos tão diversificados, poderiam detectar um padrão de doença pulmonar mais previsível ao menos para este grupo, a exemplo do que ocorre na doença pancreática (44,48,52,53,54,57,60,61,62).

✱ Desta forma, com relação à colonização crônica por *P. aeruginosa*, alguns autores não observaram diferenças entre os grupos genéticos, considerando-se apenas o número de mutações DF508 apresentadas (49,50,59). Já outros grupos verificaram uma maior prevalência da bactéria nos homozigotos, ao menos no que diz respeito ao início de colonização mais precoce (51,52,56,62). Neste sentido, o trabalho de KUBESCH e colaboradores (63) foi elucidativo, mostrando que a diferença existia, na dependência de se considerar a segunda mutação apresentada pelos heterozigotos, que muitas vezes pode variar muito; assim, pacientes que apresentavam a segunda mutação causando alteração em uma das pregas ligadoras de nucleotídeos da RTFC, tinham um risco 4 vezes maior de adquirir a bactéria em relação aos outros heterozigotos. Pode-se compreender então que as eventuais diferenças, nos achados com relação à colonização por *P. aeruginosa* vão se relacionar com a segunda mutação apresentada por uma determinada população de heterozigotos, que pode variar, apresentando resultados distintos entre um estudo e outro.

No entanto, mesmo no que diz respeito somente ao grupo homozigoto, pouca uniformidade tem sido encontrada nos resultados que avaliam a situação de acometimento pulmonar (44, 49,56,57).

Muito provavelmente, fatores ambientais tenham também importante papel na expressão da doença (20). A maioria dos estudos realizados, porém, não leva em conta a possibilidade de diferentes variáveis

estarem distribuídas de forma não homogênea entre os grupos (45,48,52,53,54,55,56) , tais como exposição ao fumo, colonização pelas diferentes espécies de *Pseudomonas*, renda familiar, presença de outro irmão doente, idade atual, que poderiam alterar o resultado das comparações avaliadas (33,34,36,37,38,39,67,68).

Além disso, outro fator freqüentemente pouco considerado (46,48,49,52,53, 54,56,61) é que um mesmo paciente tem oscilações na sua condição pulmonar, dependendo se é avaliado durante um período de exacerbação ou de estabilidade, sendo imprescindível, portanto, a padronização de uma época de coleta dos dados para todos os pacientes.

3 - JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

3 - JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

3.1- JUSTIFICATIVA

Este estudo foi realizado com o intuito de determinar se a presença da mutação DF508 estaria associada a um diferente grau de comprometimento pulmonar numa população de pacientes císticos do Sul do Brasil. Trata-se de um estudo inédito neste grupo de pacientes.

Pretendeu-se, também, descrever esta população, no que diz respeito ao comprometimento pulmonar ocasionado pela fibrose cística.

Aliado a isto, o desejo de compreender um pouco mais a respeito da doença, na esperança de que o conhecimento obtido possa ajudar os pacientes, impulsionou a realização do presente estudo.

3.2 - OBJETIVO GERAL

Comparar os pacientes com diagnóstico de fibrose cística em tratamento no Setor de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no que diz respeito ao comprometimento pulmonar, de acordo com o grupo genético em relação à mutação DF508.

3.3 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar a presença ou ausência da mutação DF508 nos pacientes com diagnóstico de fibrose cística, em tratamento no Setor de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e agrupá-los de acordo com a presença de duas, uma ou nenhuma mutação DF508.

Descrever a população avaliada como um todo, no que diz respeito ao acometimento pulmonar.

Comparar os diferentes grupos quanto à situação pulmonar, por meio de escores clínico e radiológicos e de provas funcionais

Comparar as diferentes variáveis avaliadas entre si, procurando estabelecer correlações.

Verificar a reprodutibilidade dos escores clínico-radiológicos empregados.

4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 - DELINEAMENTO

Tendo em vista os objetivos propostos, realizou-se um estudo de corte transversal.

O fator em estudo selecionado foi o grupo genético dos pacientes com relação à mutação DF508; assim, os doentes foram divididos de acordo com o número dessa mutação apresentado. Poderiam ocorrer duas, uma ou nenhuma mutação, resultando em três grupos distintos. O desfecho avaliado foi a situação pulmonar dos pacientes, caracterizada pelos escores clínico e radiológicos, grau de hipocratismo digital, provas funcionais e bacteriologia de escarro.

4.2 - SELEÇÃO DA AMOSTRA

Foram elegíveis para o estudo todos os pacientes com diagnóstico de fibrose cística em acompanhamento no Setor de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que trata a quase totalidade de crianças e adolescentes com mucoviscidose no Rio Grande do Sul e ainda alguns de outros estados e regiões do Brasil.

O diagnóstico foi realizado a partir de quadro clínico compatível e confirmado através de 2 dosagens de eletrólitos no suor, pelo método de Gibson e Cooke (12).

A idade dos pacientes variou de 4 meses a 17 anos e 7 meses, sendo 38 do sexo masculino e 23 do feminino.

Os pacientes foram avaliados durante a internação hospitalar que ocorre ou para tratamento de exacerbação infecciosa, ou para tratamento programado no caso dos colonizados por *P. aeruginosa* ou *cepacia*, ou ainda para exames anuais de acompanhamento.

Padronizou-se como ocasião de realização das avaliações para a verificação dos desfechos, na situação de pacientes internados para tratamento, quer programado, quer por intercorrência de infecção, as 72 horas que precediam a alta hospitalar, já que nessa ocasião os pacientes estavam com sua condição clínica estabilizada, visto que só recebem alta em condições consideradas as suas melhores possíveis. No caso dos pacientes internados apenas para avaliação anual, a verificação também foi realizada no mesmo intervalo, mesmo porque tais internações não costumam durar mais do que 72 horas.

4.3 - TAMANHO DA AMOSTRA

Foram incluídos, ao todo, 61 pacientes, de um total de 86, em seguimento no Setor durante o período utilizado para a coleta dos dados.

4.4 - MEDIDAS E INSTRUMENTOS

Os 61 pacientes foram incluídos no presente estudo no momento da sua internação hospitalar, no período de maio de 1992 a março de 1994. Como algumas aferições realizadas impossibilitavam a avaliação de mais que um paciente no mesmo dia, optava-se por incluir, quando da ocorrência de duas ou mais internações na mesma data, o que primeiro fosse admitido à enfermaria.

Os responsáveis pelo paciente, e este quando capaz de compreensão, eram informados a respeito do estudo e solicitava-se que assinassem um consentimento por escrito (Anexo 1) autorizando a inclusão na pesquisa, conforme aprovação e orientação da Comissão de Ética e Deontologia Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os pacientes eram submetidos à coleta de cerca de três gotas de sangue, que eram armazenadas em cartões de papel-filtro, do tipo comumente empregado para triagem neonatal, para posterior análise das mutações. A punção para coleta era realizada no calcanhar, no caso de lactentes, e em polpa digital de uma das mãos, quando se tratava de crianças maiores ou adolescentes. Antes da coleta, a área era higienizada com água e sabão neutro, seguida da aplicação de álcool e, após evaporação deste, punção com agulha descartável 25/7 mm. O uso de luvas pelo coletador era restrito aos casos em que ocorria agitação por parte da criança, evitando assim a mistura de células com as do paciente. Obtida a amostra, esta era colocada em embalagem plástica e vedada com fita adesiva, para posterior envio pelo correio ao Departamento de Pediatria, Divisão de Genética da Vanderbilt University School of Medicine em Nashville, Tennessee, nos Estados Unidos da América.

Na Vanderbilt University, o material foi recortado em fragmentos de 2 por 2 mm, e um único foi utilizado para amplificação por reação em cadeia pela polimerase (PCR). Nesta técnica, um fragmento de ADN é separado do restante, com o uso de dois iniciadores, oligonucleotídeos que se hibridizam com os filamentos opostos da seqüência-alvo e desencadeiam a síntese da seqüência de ADN complementar pela enzima ADN-polimerase. Após amplificado, o material foi submetido a eletroforese em gel, sendo então corado com brometo de etídio e fotografado com máquina Polaroid. Este método permite a identificação da presença de uma, duas ou nenhuma cópia dos três pares de bases que levam à deleção da fenilalanina na posição 508 da RTFC.

Os responsáveis pelos pacientes eram entrevistados, de acordo com ficha de coleta (Anexo 2) onde se registravam a idade do paciente, idade do início dos sintomas e do diagnóstico, presença de irmão vivo com fibrose cística, história de exposição domiciliar ao fumo e renda familiar *per capita*.

Nos três dias que antecederiam a alta hospitalar, o responsável era novamente entrevistado, relatando sobre a ocorrência de tosse e suas características, atividade física, disposição, desenvolvimento motor, tolerância a exercícios, frequência escolar, apetite e características das fezes; como muitos destes dados não podiam ser avaliados na vigência da internação hospitalar, pois necessitavam observações do cotidiano, vinculava-se o relato, nestes casos, a um dia típico do paciente, fora de exacerbação, nos últimos meses.

Os pacientes eram pesados, utilizando-se balança pediátrica para até 16 quilogramas, ou balança eletrônica marca Filizzola no caso de pesos superiores. Para a aferição da altura usou-se antropômetro pediátrico para até 100 centímetros, ou a haste de balança para adultos se a altura fosse maior.

Procedia-se, após, ao exame físico, avaliando-se o estado geral, frequência cardíaca e respiratória, postura, presença de deformidades torácicas, sinais de disfunção respiratória, como tiragens e alterações à ausculta pulmonar. A frequência respiratória era obtida por inspeção, e a cardíaca, por ausculta com estetoscópio, ambas em condições de repouso. O abdome era examinado, à procura de alterações, assim como os genitais e também as mamas, no caso das meninas. Observavam-se os dedos para investigar a existência de hipocratismo digital. Avaliavam-se também, por palpação, o tônus e a massa muscular. Todos os dados do exame físico, assim como a antropometria eram realizados nas 72 horas que precediam a alta.

As pregas cutâneas tricpitais eram aferidas, na posição sentada, na maca ou no colo do responsável, com o braço solto e relaxado sobre o colo do próprio paciente, com a utilização de um paquímetro tipo *skinfolder*, com escala de 0,1 mm (marca Cescorf) . O local utilizado para a aferição era o ponto médio entre o processo acromial da escápula e a ponta do cotovelo . A pele, cerca de 2 cm acima do local referido, era tracionada levemente, afastando-a do músculo, usando-se o indicador e o polegar da mão esquerda; com a mão direita, utilizava-se o paquímetro , pinçando levemente a região abaixo da pinça manual que correspondia então ao ponto médio e efetuava-se a leitura (69).

Os dados obtidos eram empregados para a realização do escore criado por SHWACHMAN (70) para avaliação de pacientes com fibrose cística, tendo sido adotada a versão modificada por DOERSHUK e colaboradores (71) (Anexo 3).

Vinte por cento dos pacientes incluídos eram, aleatoriamente, submetidos a uma segunda avaliação do escore de Shwachman pelo médico residente de terceiro ano do Setor de Pneumologia Pediátrica e pela nutricionista da equipe, que avaliavam, respectivamente a coluna de atividade geral mais a de exame físico e a coluna de nutrição. As avaliações eram feitas independentemente, sendo a pontuação do pesquisador desconhecida pelos outros profissionais.

Os dados de frequência cardíaca e respiratória eram avaliados quanto à sua normalidade, conforme tabelas de FIORI e colaboradores (72).

Os critérios para classificação nos percentis de peso e altura foram os de MARCONDES e colaboradores (73) para crianças de até 12 anos, e os de MARQUES e colaboradores (74) para crianças acima dessa idade.

As espessuras das pregas cutâneas tricpitais foram comparadas com gráficos de percentis segundo a idade (75) e pontuadas no escore, considerando-se os percentis de peso e altura de cada categoria; assim, uma medida de prega cutânea que estivesse entre o percentil 10 e 25, receberia a pontuação 20, a exemplo do peso e altura no mesmo percentil.

A maturação sexual foi avaliada segundo os critérios de MARSHALL e TANNER (76,77), sendo empregada para crianças com 8 ou mais anos, já que antes dessa idade seriam certamente impúberes.

Na mesma ocasião, os pacientes eram submetidos à mensuração do ângulo hiponiquial. A técnica adotada foi a descrita por SINNIAH e OMAR (78), a partir da técnica originalmente introduzida por BENTLEY (79), utilizando-se um retroprojetor convencional para amplificar a silhueta do segmento distal do indicador do paciente. As aferições foram realizadas pelo autor ou por dois acadêmicos de Medicina, já familiarizados com a técnica e envolvidos previamente com outra pesquisa de avaliação dessa medida. O dedo era posicionado e mantido pelo responsável pelo paciente, e a imagem obtida sobre uma tela era delineada em uma folha de papel branco, marcando-se os pontos necessários para a formação do ângulo. Esses pontos são a prega digital distal, o epiníquio e o hiponíquio, conforme ilustração (Figura 4). O ângulo hiponiquial era então construído, com o emprego de régua, e aferido utilizando-se um transferidor de acrílico com divisões em grau e meio grau, de 12 cm de diâmetro, próprio para desenho técnico (modelo 8312, marca Trident). Esse método tem sido empregado para avaliação de pacientes com doença pulmonar crônica, inclusive para portadores de fibrose cística, tendo-se correlacionado com a gravidade da doença, avaliada através de escore radiológico e provas espirométricas (80). Além disso, a aferição dessa medida tem mostrado reprodutibilidade entre diferentes observadores (81).

ângulo hiponiquial

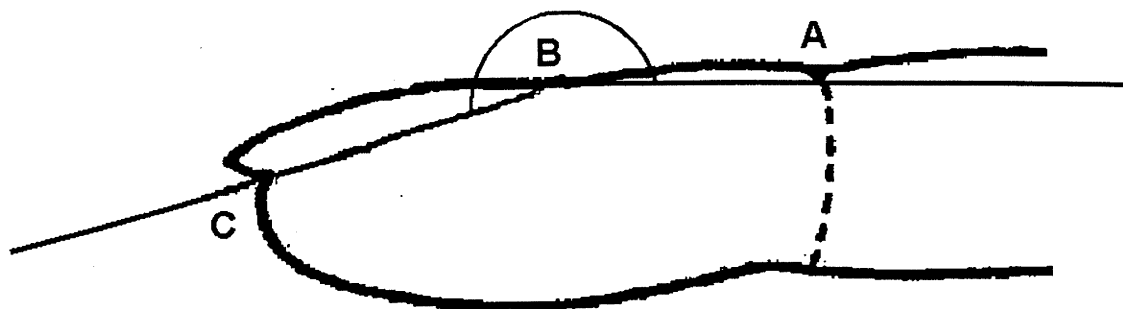


FIGURA 4 - Ângulo hiponiquial. A - Prega digital distal; B - Epiníquio (cutícula); C - Hiponíquio. Adaptado de SINNIAH e OMAR, 78

Os pacientes eram também submetidos a mensuração da saturação de oxigênio da hemoglobina, através de oximetria de pulso, usando-se um oxímetro da marca OHMEDA, modelo 3700. Esse método avalia a saturação através da mensuração da absorção de dois tipos de ondas luminosas com comprimentos diferentes (vermelhas e infravermelhas) que passam, a partir de uma fonte luminosa, através dos tecidos do paciente, levando em conta a absorção da oxihemoglobina ser diferente da hemoglobina reduzida, o fotodetector transformando comprimentos de onda em sinal eletrônico. Pelo fato de estas duas hemoglobinas permitirem passagem de diferentes quantidades de luz, nos comprimentos de onda mencionados, o oxímetro é capaz de converter essa intensidade relativa da luz em valores de saturação de oxigênio. Além disto, o aparelho distingue a absorção relacionada com a hemoglobina em relação à de outros tecidos, pelo fato de o sangue arterial pulsar, causando variações de volume, e os outros tecidos não. É um método amplamente difundido, especialmente por fornecer dados confiáveis, obtidos fácil e continuamente e de forma não invasiva (82,83,84). É adequado mesmo quando aferido em dedos com hipocratismo digital (85). Alguns fatores podem interferir nos resultados obtidos com esta técnica que tem, apesar disto, uma acurácia de aproximadamente 4% (2 desvios padrão) nos dados acima de 70%, se o desejado for um intervalo de confiança de 95%. Entre esses, poder-

se-ia citar a presença de outras hemoglobinas ou pigmentos, ocasional variação no comprimento de onda emitida pelo diodo, alguns artefatos derivados da interferência da luz ambiental, má perfusão e movimentação do paciente (83,84). A maioria desses erros foi controlado a partir de adaptações nos oxímetros. As especificações técnicas do oxímetro empregado referem acurácia de 2,4% (1 desvio padrão).

A aferição ocorreu na vigília e durante o sono, à noite. A aferição na vigília era realizada com o paciente sentado, ou no colo da mãe no caso dos lactentes, e em repouso, aguardando-se um minuto e registrando-se o dado mais freqüente.

Para as avaliações noturnas, o oxímetro era instalado e o sensor digital fixado pelo pesquisador, numa das três noites que antecediam a alta, enquanto a criança ainda estava acordada. Antes de iniciar as avaliações, os registros anteriores eram apagados da memória do aparelho e era verificada a calibração do mesmo. A mãe ou responsável e a enfermeira da unidade onde os pacientes estavam internados eram orientados a respeito de seu funcionamento, ou seja, a acionar o aparelho assim que as crianças adormecessem, a desligar o sinal acústico do mesmo para minimizar a interferência no sono, a verificar a qualidade do sinal e a interromper o exame caso os pacientes acordassem ou deslocassem o sensor. Nesses casos, o exame era reiniciado após o reposicionamento do sensor pela enfermeira quando fosse o caso, ou após os pacientes adormecerem, não se desprezando, no entanto, os dados já obtidos. Quando do despertar pela manhã, o oxímetro era desligado. Os dados, nesse aparelho, são armazenados na memória, a cada intervalo de 12 segundos, sendo registrada a saturação mais baixa desse intervalo. Os dados gerados de forma inadequada são registrados com siglas representando baixa qualidade, sensor deslocado ou luz insuficiente. Na manhã seguinte ao registro noturno, processava-se a transferência dos dados para um microcomputador, utilizando-se um programa desenvolvido para tal fim, o

qual, além de armazenar os dados, processa-os, fornecendo a média da saturação durante o registro e a percentagem do tempo da avaliação em que a saturação permaneceu abaixo de um determinado valor (Biox Communications System VI 20, Habbibi,M., Habbibi,P., Shah,N.R. 1989). Os dados considerados foram a duração do exame, a média da saturação e a percentagem do tempo em que os pacientes teriam saturações iguais ou inferiores a 90 e 85% durante o sono.

Na ocasião já mencionada, os pacientes eram submetidos a radiografia de tórax, de frente e perfil. Tais exames foram avaliados independentemente por médico radiologista que estava cego aos objetivos da pesquisa e que desconhecia os pacientes, pontuando-os de acordo com os escores de Shwachman (coluna de achados radiológicos) e de Chrispin-Norman (Anexos 3 e 4) (70,71,86).

Vinte por cento dos exames radiológicos foram avaliados por outro radiologista, que desconhecia as avaliações do primeiro, assim como os objetivos do trabalho. Os pacientes cujos exames radiológicos eram submetidos ao segundo observador eram os mesmos selecionados aleatoriamente para a segunda avaliação clínico-nutricional.

Na época convencionada, os pacientes eram submetidos a uma espirometria seguida de teste broncodilatador. Foram elegíveis para essa avaliação todos os pacientes com idade igual ou superior a 6 anos. O espirômetro utilizado foi um Collins, modelo Eagle II, do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. No caso dos portadores de *P. cepacia* o exame foi realizado em outro laboratório de função pulmonar, por indicação da Comissão de Controle de Infecção do Hospital, para prevenir infecção de pacientes sem esse germe e considerando-se que o mesmo é patogênico somente aos císticos. Os pacientes nessa situação realizaram a avaliação no Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho da

Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, sendo utilizado nesse serviço um espirômetro tipo *flow-screen*, marca Jaeger.

Em ambos os serviços, a avaliação era realizada no período da manhã, com suspensão de por pelo menos 6 horas do uso de broncodilatadores, quando fosse o caso, após a sessão usual de fisioterapia matinal. O exame era realizado por técnico do serviço, familiarizado e treinado nessa função, com a criança sentada e utilizando um grampo nasal. Para o teste broncodilatador empregou-se salbutamol, na dose de 2 jatos de dosificador (200 mcg), usando-se de um espaçador de 700 ml, tipo *Fison air*, marca Fisons.

Os resultados dos exames foram corrigidos para condições de temperatura e pressão corporais saturados com vapor d'água e avaliados segundo os critérios de DICKMAN e colaboradores (87) (capacidade vital e VEF1) e COMROE e colaboradores (88) (FMEF), considerados em percentagem do esperado.

Paralelamente às avaliações, eram revisados os prontuários dos pacientes no Hospital, procurando-se identificar os germes obtidos nos escarros cultivados em internações prévias ou consultas ambulatoriais e na internação atual. Foram considerados os exames realizados no Laboratório de Microbiologia do Hospital de Clínicas somente. Eram classificados como portadores de colonização crônica por *P. aeruginosa* os pacientes que apresentassem 3 amostras de escarro positivas num período de 3 meses ou mais, e intervalo inferior a 6 meses entre as amostras, de forma semelhante a outros autores (39). O mesmo critério foi adotado no que diz respeito a colônias mucóides. Como se tratava de um estudo de corte transversal e se pretendia utilizar o fato de ser o paciente colonizado como fator de agravamento da situação pulmonar, incluiu-se como condição a positividade do escarro na internação em avaliação.

Com relação à *P. cepacia*, uma única cultura positiva de escarro já era levada em consideração, uma vez que uma colonização inicial já pode estar associada a deterioração na evolução da doença.

Para a análise estatística, recorreu-se aos programas estatísticos SAS e SPSS (89,90).

Os métodos estatísticos empregados foram variados. Quando se compararam os grupos genéticos com os desfechos, usou-se o teste de Kruskal-Wallis (aproximação do qui-quadrado) para variáveis contínuas. Foi realizada regressão logística para verificar o efeito dos grupos sobre a colonização pelas diferentes *Pseudomonas*. Para as correlações, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman para variáveis contínuas. Quando se comparava uma variável dicotômica com outra contínua, o teste foi o U de Mann-Whitney. Para duas variáveis categóricas, empregou-se o teste do qui-quadrado, ou o teste exato de Fisher quando mais de 20% das caselas da tabela apresentavam frequência esperada menor que 5. Não foram usados testes paramétricos, pois apenas em poucas exceções as variáveis apresentavam distribuição normal. O α estabelecido para significância foi de 0,05.

O poder calculado da amostra foi de cerca de 90%, nos desfechos em geral. No caso das provas de função pulmonar, em que apenas 28 pacientes realizaram o teste, o poder caiu para 65%.

5- RESULTADOS

5- RESULTADOS

5.1 - ACHADOS GERAIS DOS PACIENTES ESTUDADOS

Foram incluídos no estudo 61 pacientes, internados no período de 28/04/92 a 02/03/94, de um total de 86 em atendimento no Hospital de Clínicas nesse período.

Trinta e oito pacientes eram do sexo masculino (62,30%) e 23 do sexo feminino (37,70%), tendo essa diferença quase atingido o nível de significância estabelecido [qui-quadrado=3,689, p=0,055]. As idades variavam de 4 meses a 17 anos e 7 meses (média de 78,31 meses, desvio de padrão 55,80 e mediana de 59 meses), sendo que 5 (8,20%) tinham menos de 1 ano, 26 (42,62%) entre 1 e 5 anos, 14 (22,95%) entre 5 e 10 anos e 16 (26,23%) mais de 10 anos. Quatro pares de irmãos foram incluídos; uma paciente tinha um irmão cístico, o qual não participou do estudo. Os demais 52 não tinham irmão vivo com mucoviscidose. Os 61 pacientes eram fenotipicamente brancos. Não foram levantados dados sobre a origem dos pacientes, mas com base nos sobrenomes, constatou-se que 40% eram de origem italiana, 37,78% luso-espanhola, 17,78% alemã, 2,22% polonesa e 2,22% francesa (Tabela 1 e Figura 5)

TABELA 1 - Principais características dos pacientes

| CARACTERÍSTICAS | N | (%) | |
|-----------------|-------------|-----|-------|
| SEXO # | masculino | 38 | 62,30 |
| | feminino | 23 | 37,70 |
| IDADE | < 1 ano | 5 | 8,20 |
| | 1 - 5 anos | 26 | 42,62 |
| | 5 - 10 anos | 14 | 22,95 |
| | > 10 anos | 16 | 26,23 |

qui-quadrado, $p=0,055$

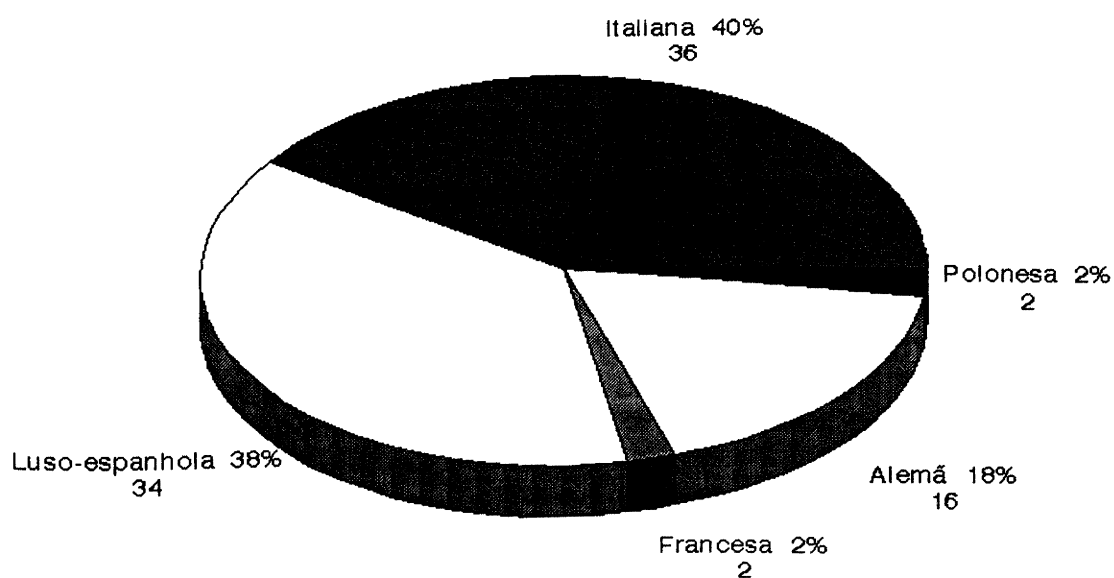


FIGURA 5 - Origem dos sobrenomes dos pacientes

5.2 - GRUPOS GENÉTICOS

Dezoito pacientes (29,51%) eram do grupo genético DD, ou seja, com duas mutações DF508, 26(42,62%) heterozigotos compostos - ND, ou seja, com uma DF508 e outra mutação diferente qualquer, e 17(27,87%) sem mutações DF508, NN. Considerando-se os cromossomas individualmente, 62 (50,82%) apresentavam a mutação DF508 e 60 (49,18%) uma mutação diferente, não identificada (Tabela 2 e Figura 6).

TABELA 2 - Grupo genético dos pacientes de acordo com a mutação DF508

| GRUPOS | N | (%) |
|--------|----|-------|
| DD | 18 | 29,51 |
| ND | 26 | 42,62 |
| NN | 17 | 27,87 |

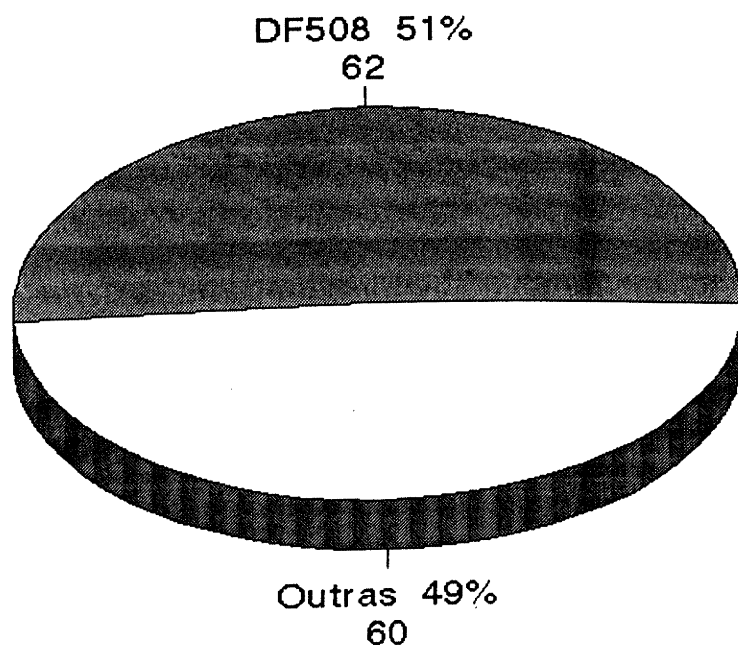


FIGURA 6 - Mutações genéticas encontradas

5.3 - IDADES CONSIDERADAS

A idade de início dos sintomas variou de 0 a 30 meses, com média de 2,03 meses, desvio padrão de 4,62, mediana de 1 mês.

Considerando-se o início dos sintomas pulmonares somente, as idades variaram entre 0 e 60 meses, com média de 6,87 meses, desvio padrão de 11,51 e mediana de 2 meses.

A idade em que foi confirmado o diagnóstico oscilou de 0 a 132 meses(11 anos), com média de 20,66 meses, desvio padrão de 27,26 e mediana de 9 meses.

A diferença entre idade do diagnóstico e idade de início de sintomas, ou seja, o período transcorrido entre a manifestação da doença e o diagnóstico variou de 0 a 129 meses, com média de 18,62 meses, desvio padrão de 26,32 meses e mediana de 7 meses (Tabela 3).

TABELA 3 - Idades consideradas (em meses)

| IDADES | Média | DP | Mediana |
|---------------------------------|-------|-------|---------|
| Início dos sintomas | 2,03 | 4,62 | 1 |
| Início dos sintomas pulmonares | 6,87 | 11,51 | 2 |
| Idade do diagnóstico | 20,66 | 27,26 | 9 |
| Diferença início sintomas/diagn | 18,62 | 26,32 | 7 |

DP = desvio padrão

5.4 - ESCORES CLÍNICO-RADIOLÓGICOS

O escore de Shwachman variou de 44 a 94, com média de 80,07, desvio padrão de 11,67 e mediana de 83. A coluna de atividade geral do escore variou de 10 a 25 (média 23,41, desvio padrão 3,56 e mediana 25). Os extremos da coluna de exame físico situaram-se entre 11 e 24 (média 20,33, desvio padrão 3,42 e mediana 21). A coluna de nutrição oscilou de 13 a 25 (média 21,08, desvio padrão 3,09 e mediana 22). A coluna de avaliação radiológica estendeu-se de 5 a 25 (média 15,25, desvio padrão 4,82 e mediana 16) (Tabela 4).

TABELA 4 - Distribuição dos pacientes pelo escore de Shwachman.

| INTERVALOS | N | (%) |
|-------------|----|--------|
| 86 - 100 | 22 | 36,06 |
| 71 - 85 | 31 | 50,82 |
| 56 - 70 | 4 | 6,56 |
| 41 - 55 | 4 | 6,56 |
| 40 ou menos | 0 | 0,00 |
| Total | 61 | 100,00 |

* Categorias sugeridas por SHWACHMAN (70)

O escore de Chrispin-Norman variou de 0 a 38 , com média de 13,33, desvio padrão de 7,92 e mediana 12.

5.5 - DADOS DE SATURAÇÃO

A saturação de oxigênio na vigília situou-se entre 79 e 100% (média 96,31%, desvio padrão 2,80% e mediana 97%).

Os exames de avaliação durante o sono duraram de 158 a 480 minutos (média 407,85, desvio padrão 75,56 e mediana 436 minutos). Apenas um exame durou menos do que 247 minutos; foi o de uma criança pequena cuja mãe retirou o sensor após 158 minutos por ter avaliado que tal procedimento estivesse interferindo no sono da filha. O exame não pôde ser repetido pois a paciente já teria alta na manhã seguinte. Um exame teve que ser realizado uma segunda vez, em razão da padronização da ocasião, de vez que a alta da criança foi retardada por surgimento de doença exantemática (varicela). Algumas avaliações foram mais breves que outras pois alguns pacientes ficavam preocupados em conciliar o sono, o que, por vezes diminuiu a sua duração.

A saturação média durante o sono variou de 75,89% a 98,30% (média 95,49%, desvio padrão 3,01% e mediana 96,23%).

Ocorreu dessaturação abaixo de 90% durante o sono, variando de 0 a 100% do tempo registrado, com média de 4,45%, desvio padrão de 16,69% e mediana de 0,13%. Doze pacientes (19,67%) nunca dessaturaram abaixo de 90% e somente 17,9% o fizeram por mais de 1% de tempo aferido. Entre os que dessaturaram a esses níveis (49 ou 80,33%), o tempo médio foi de 5,54%, com desvio padrão de 18,4% e mediana de 0,25%.

Abaixo de 85%, ocorreu queda da saturação de 0 a 100% do tempo de exame, com média de 2,09%, desvio padrão de 13,09% e mediana 0. Quarenta e seis pacientes (75,41%) nunca chegaram a esses níveis e somente 3 (4,92%), os atingiram durante mais de 1% do exame (um paciente por 1,37%, o

segundo por 23,51% e o terceiro por 100% do tempo de estudo avaliado). A média entre os pacientes que chegaram a esses níveis foi de 8,51% do tempo registrado, com desvio padrão de 26,01% e mediana de 0,31%.

5.6 - ESPIROMETRIA

Vinte e nove pacientes com idade igual ou superior a 6 anos foram submetidos a espirometria. Uma paciente, de 6 anos de idade, negou-se a realizar o procedimento. Dos 28 restantes, 23 realizaram espirometria no HCPA e 5 em outro serviço (Pavilhão Pereira Filho, da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre). Quatro realizaram o teste no PPF^o por serem colonizados por *P.cepacia* e 1 por ser irmão de paciente nessa situação, conforme orientação da Comissão de Controle de Infecção do Hospital de Clínicas. A capacidade vital variou de 30 a 129% da prevista, com média de 89%, desvio padrão de 23,80%, mediana de 86,5%. O VEF1 oscilou entre 15 e 131,7% do previsto (média 78,09%, desvio padrão 28,69% e mediana 83,6%). O CEF1 variou de 30 a 90 % (média 73,73%, desvio padrão 15,38% e mediana 79,5%). O FMEF situou-se entre 3 e 133,6% do previsto (média 51,27%, desvio padrão 35,36%, mediana 46%). A variação da capacidade vital após uso do broncodilatador variou de -9,6% a 24% (média 6,54%, desvio padrão 9,06%, mediana 5,57%); o VEF1, de -11 a 39% (média 8,07%, desvio padrão 10,12% e mediana 8,07%) e o FMEF, de -66 a 110% (média 7,44%, desvio padrão 32,54% e mediana 8,59%). Ao todo, 9 pacientes apresentaram queda do FMEF após o broncodilatador, 7 deles acompanhados de elevação da capacidade vital.

5.7 - MEDIDA DO ÂNGULO HIPONIQIAL

O ângulo hiponiquial foi aferido em 57 dos pacientes e variou de 173 a 204 graus, com média de 188,98, desvio padrão de 8,14 e mediana de 188,50.

5.8 - BACTERIOLOGIA

Vinte e cinco pacientes (40,98%) eram colonizados por *P. aeruginosa*. Dezesseis deles (26,23%) apresentavam colonização crônica apenas por *P. aeruginosa*, cepas não mucóides, 5 (8,20%) por cepas mucóides e não mucóides e 4 (6,56%) apenas por cepas mucóides. Seis (9,80%) pacientes apresentavam crescimento de *P. cepacia* em ao menos um de seus exames de escarro, sendo que 4 deles não mostravam colonização crônica concomitante por *P. aeruginosa*, conforme o critério adotado.

5.9 - RENDA FAMILIAR PER CAPITA

A renda familiar *per capita* dos pacientes variou de 0,19 a 9,00 salários mínimos vigentes , com média de 2,21, desvio padrão de 2,11 e mediana de 1,33. Uma das mães entrevistadas não soube relatar a renda familiar, tendo esse dado sido excluído.

5.10 - EXPOSIÇÃO AO FUMO

Trinta e cinco pacientes (57,38%) não foram expostos regularmente ao fumo em seus domicílios, enquanto 26 (42,62%) o foram, variando de 5 a 60 cigarros por dia. Dentre os expostos, a média de cigarros foi de 23,96, com desvio padrão de 13,17 e mediana de 20; o tempo de exposição médio foi de 63,62 meses, com desvio padrão de 48,30, variando de 7 a 166 meses, com mediana de 43,5 meses. Cinco crianças foram expostas a 40 ou mais cigarros por dia.

A tabela 5 apresenta um resumo das demais características da população avaliada.

TABELA 5 - Características citadas da população estudada

| CARACTERÍSTICAS | N aval. | N exp | variaç. expost | média expost. | mediana exp |
|--------------------------------|------------|-------------|-------------------|------------------|----------------|
| Chrispin-Norman | 61 | 61 | 0-38 | 13,33 | 12 |
| Saturação vigília (%) | 61 | 61 | 79-100 | 96,31 | 97 |
| Saturaç. média sono (%) | 61 | 61 | 75,89-98,30 | 95,49 | 96,23 |
| % tempo \leq 90% | 61 | 49 | 0,01-100 | 5,54 | 0,25 |
| % tempo \leq 85% | 61 | 15 | 0,04-100 | 8,51 | 0,31 |
| Capacid. vital (% prev) | 28 | 28 | 30-129 | 89 | 86,5 |
| VEF1 (% previsto) | 28 | 28 | 15-131,7 | 78,09 | 83,6 |
| CEF1 (VEF1/CV) | 28 | 28 | 30-90 | 73,73 | 79,5 |
| FMEF (% previsto) | 28 | 28 | 3-133,6 | 51,27 | 46 |
| Ângulo hiponiquial (°) | 57 | 57 | 173-204 | 188,98 | 188,50 |
| Col. crôn. <i>P.aeruginosa</i> | 61 | 25 (40,98%) | | | |
| Col. crôn. <i>P.a.muc.</i> | 61 | 9 (14,76%) | | | |
| Coloniz. <i>P.cepacia</i> | 61 | 6 (9,80%) | | | |
| RFPC (sal. mínimos) | 60 | 60 | 0,19-9 | 2,21 | 1,33 |
| Exposiç. fumo (nº cig.) | 61 | 26 | 5-60 | 23,96 | 20 |
| Exposiç. fumo (meses) | 61 | 26 | 7-166 | 63,62 | 43,5 |

N. aval. = número de pacientes incluídos na avaliação; N. exp. = número de pacientes expostos ao desfecho; variaç. expost. = variação dos expostos; média expost. = média dos expostos; mediana expost. = mediana dos expostos; Col. crôn. *P. aeruginosa* = colonização crônica por *P. aeruginosa*; Col. crôn. *P. a. muc.* = colonização crônica por *P.aeruginosa* cepas mucóides; Coloniz. *P. cepacia* = colonização por *P.cepacia*.

5.11 - COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS GENÉTICOS

Comparando-se os grupos genéticos DD, ND e NN, não houve diferenças estatisticamente significativas para idade de início de sintomas, idade de diagnóstico, idade atual, escore de Shwachman, quer como um todo ou com suas colunas em separado (atividade geral, nutrição, exame físico ou radiológico), escore de Chrispin-Norman, ângulo hiponiquial, avaliações de saturação da hemoglobina por oximetria, tanto no sono como na vigília, e dados de espirometria (capacidade vital, volume expiratório forçado no primeiro segundo, coeficiente expiratório forçado no primeiro segundo, fluxo médio expiratório forçado). Não se registraram tampouco diferenças entre os grupos genéticos no que diz respeito à colonização por *P. cepacia* ou *P. aeruginosa*, cepas mucóides; no entanto, considerando-se a colonização crônica por *P. aeruginosa* como um todo, isto é, cepas mucóides e não mucóides, houve diferença entre o grupo dos homozigotos e o grupo sem mutação delta F508, mas não para o nível de significância estabelecido (regressão logística, $p=0,08$) (Tabela 6).

TABELA 6 - Características dos pacientes de acordo com o genótipo

| CARACTERÍSTICA | DD | ND | NN |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Idade atual (meses) | 76,06±51,96 | 87,73±60,04 | 66,29±53,59 |
| Idade início sintomas (meses) | 1,94±4,41 | 1,27±1,73 | 3,35±7,19 |
| Idade in. sint. pulm.(meses) | 8,17±14,65 | 5,27±9,56 | 7,94±10,89 |
| Idade do diagnóstico (meses) | 16,78±26,43 | 19,27±27,07 | 27,00±28,86 |
| Escore de Shwachman | 78,67±11,67 | 81,77±10,84 | 78,94±13,38 |
| coluna at. geral | 23,39±3,66 | 23,54±3,43 | 23,24±3,87 |
| coluna nutrição | 21,11±3,68 | 21,12±3,01 | 21,00±2,72 |
| coluna exame físico | 20,06±3,26 | 21,27±3,13 | 19,18±3,78 |
| coluna radiologia | 14,11±4,10 | 16,23±4,05 | 14,94±6,36 |
| Escore Chrispin-Norman | 14,11±7,07 | 12,23±8,11 | 14,18±8,72 |
| Ângulo hiponiquial (°) | 189,47±8,81 | 188,83±8,81 | 188,74±6,90 |
| Saturação vigília (%) | 96,67±1,03 | 96,85±1,57 | 95,12±4,72 |
| Saturação média sono (%) | 96,10±1,00 | 95,80±1,39 | 94,38±5,29 |
| Tempo saturação ≤ 90% (%) | 0,48±0,65 | 2,02±6,54 | 12,37±29,72 |
| Tempo saturação ≤ 85% (%) | 0,11±0,33 | 0,95±4,60 | 5,94±24,24 |
| Cap. vital (% previsto) | 91,42±19,01 | 92,03±28,52 | 78,90±21,51 |
| VEF1 (% previsto) | 86,15±22,35 | 76,98±30,53 | 66,88±34,80 |
| CEF1 (%) | 78,31±11,49 | 71,45±13,40 | 70,67±24,07 |
| FMEF (% previsto) | 61,17±35,59 | 46,05±34,97 | 45,20±38,39 |
| <i>P. cepacia</i> (n) | 3 (16,7%) | 2 (7,7%) | 1 (5,9%) |
| <i>P. aeruginosa</i> , mucóide (n) | 3 (16,7%) | 5 (19,2%) | 1 (5,9%) |
| <i>P. aeruginosa</i> (n) # | 10 (55,56%) | 11 (42,31%) | 4 (23,53%) |

Valores dados são freqüências para as variáveis categóricas e médias \pm desvio padrão para variáveis contínuas. # $p=0,08$, regressão logística, entre os grupos DD e NN; Idade in. sint. pulm. = idade de início dos sintomas pulmonares; coluna at. geral = coluna de atividade geral.

Foi realizada regressão logística para verificar o efeito do grupo genético sobre colonização por *P.aeruginosa*, incluindo-se cepas mucóides e não mucóides. Nesta análise, o efeito de interesse (grupo genético) não foi significativo, embora a comparação entre o grupo homozigoto para a delta F508 e o grupo que não a apresentava fosse próxima da significância ($p=0,08$). Foram introduzidas no modelo outras variáveis que pudessem estar atuando como fator de confusão: sexo, idade atual, tempo de exposição ao fumo, número de cigarros ao qual a criança era exposta, existência de irmão com fibrose cística e renda familiar *per capita*. Houve alteração somente quando a idade atual foi introduzida, mostrando que, na verdade, esta estava atuando como fator de confusão e que a maior colonização relacionava-se a ela e não ao grupo genético (Tabela 7).

TABELA 7 - Diferenças entre os grupos genéticos quanto à colonização por *P. aeruginosa*, controlando-se para idade atual (Regressão logística)

| Variável | r.c. | i.c. 95% |
|-------------|--------|------------------|
| DD (ref.) | 1 | — |
| ND | 0,8506 | (0,3308, 2,1874) |
| NN | 0,4073 | (0,1311, 1,2655) |
| idade.atual | 1,034 | (1,017, 1,0510) |

r.c = *razão de chance*; i.c = intervalo de confiança; ref. = referência

5.12 - COMPARAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS AVALIADAS

Com relação ao sexo, não houve diferenças quanto aos desfechos avaliados, exceto no que diz respeito à colonização crônica por *P.aeruginosa*, cepas mucóides, sendo 18,42% dos meninos colonizados, contra 8,7% das meninas (teste exato de Fisher, $p < 0,001$) e à colonização por *P. cepacia*, com 5,26% dos meninos e 17,39% das meninas ($p < 0,001$). Não foi encontrada diferença quando se comparou *P. aeruginosa* como um todo.

Houve correlação positiva (coeficiente de correlação de Spearman (r) 0,30, $p < 0,05$) entre idade de início dos sintomas e idade de diagnóstico (Figura 7), e também idade atual (0,28, $p < 0,05$) (Figura 8), mas não houve correlação entre idade de início de sintomas e os outros desfechos de avaliação da situação pulmonar.

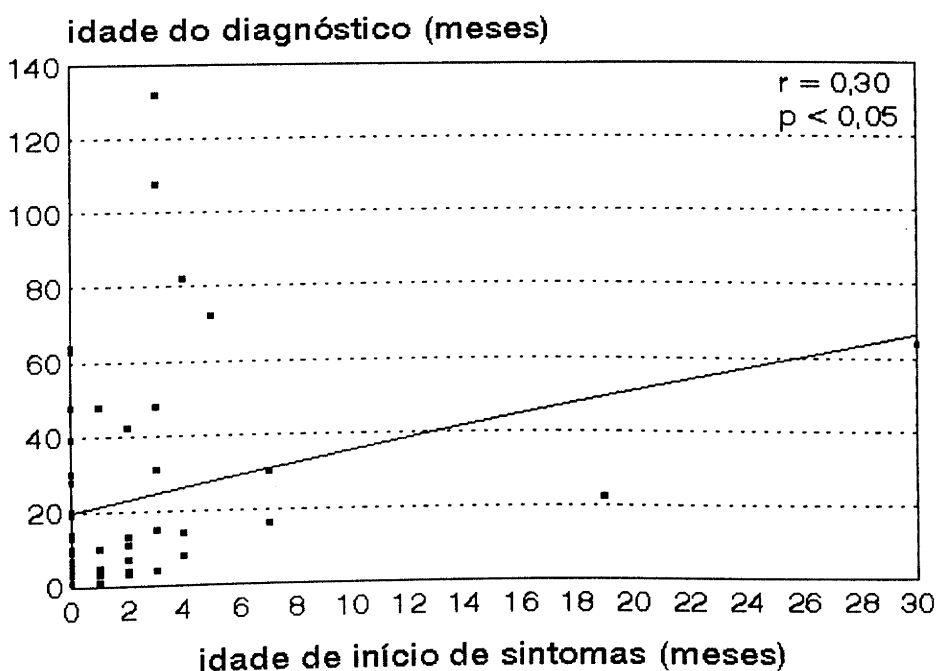


FIGURA 7 - Regressão linear da idade de início de sintomas com idade de diagnóstico

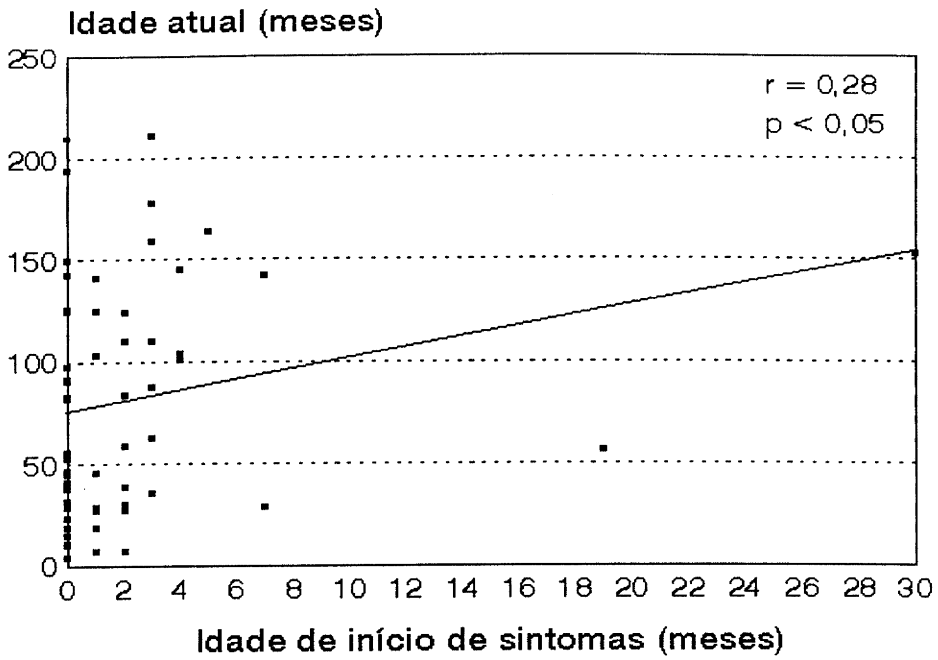


FIGURA 8 - Regressão linear da idade de início de sintomas com idade atual

Comparando-se o início dos sintomas pulmonares, houve correlação com idade do diagnóstico (0,33, $p < 0,05$) (Figura 9) e com idade atual (0,37, $p < 0,01$) (Figura 10), mas com nenhum dos outros desfechos.

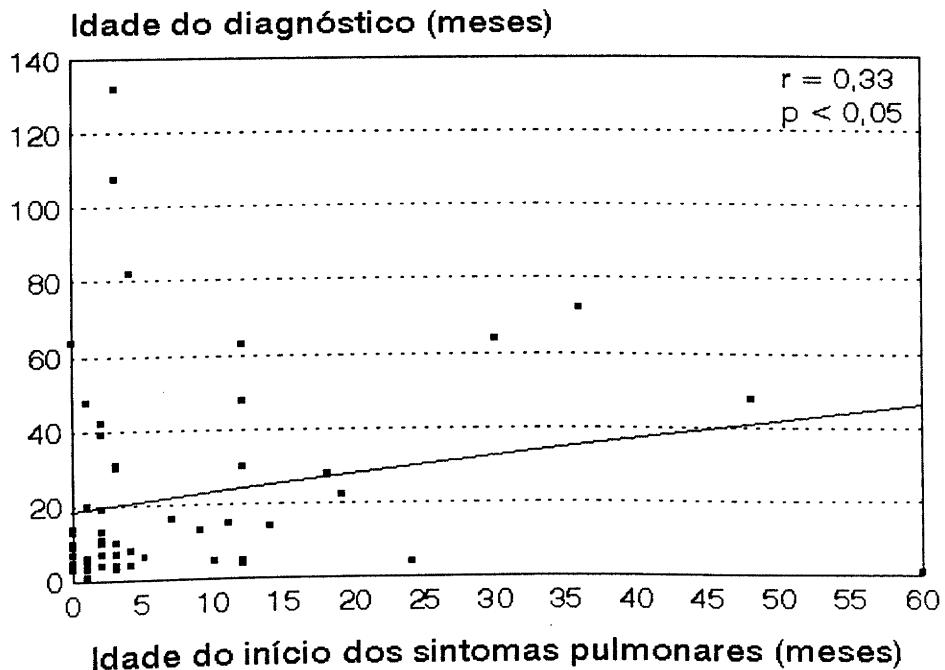


FIGURA 9 - Regressão linear da idade do início de sintomas pulmonares com idade de diagnóstico

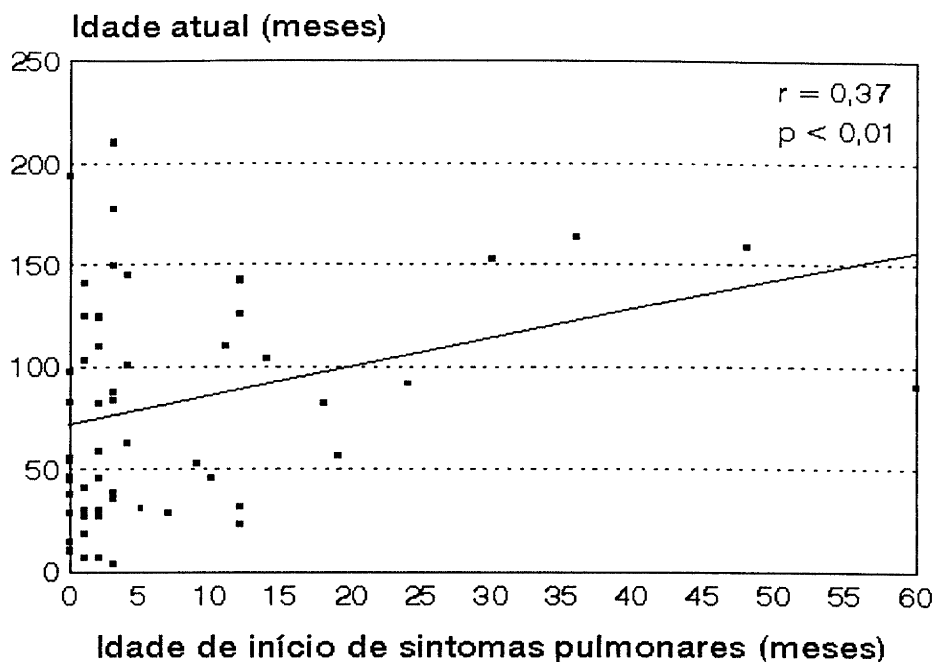


FIGURA 10 - Regressão linear da idade de início de sintomas pulmonares com a idade atual

Verificou-se correlação positiva entre idade de diagnóstico e o escore de Crispin-Norman (0,43, $p < 0,001$) (Figura 11), ângulo hiponiquial (0,34, $p < 0,05$) (Figura 12), e correlação negativa com a coluna de raios X do escore de Shwachman (-0,41, $p < 0,01$) (Figura 13), capacidade vital (-0,48, $p < 0,05$) (Figura 14), VEF1 (-0,49, $p < 0,01$) (Figura 15), porém não com o FMEF, com dados de saturação, ou com os outros desfechos avaliados. Houve também correlação com a idade atual (0,52, $p < 0,001$) (Figura 16).

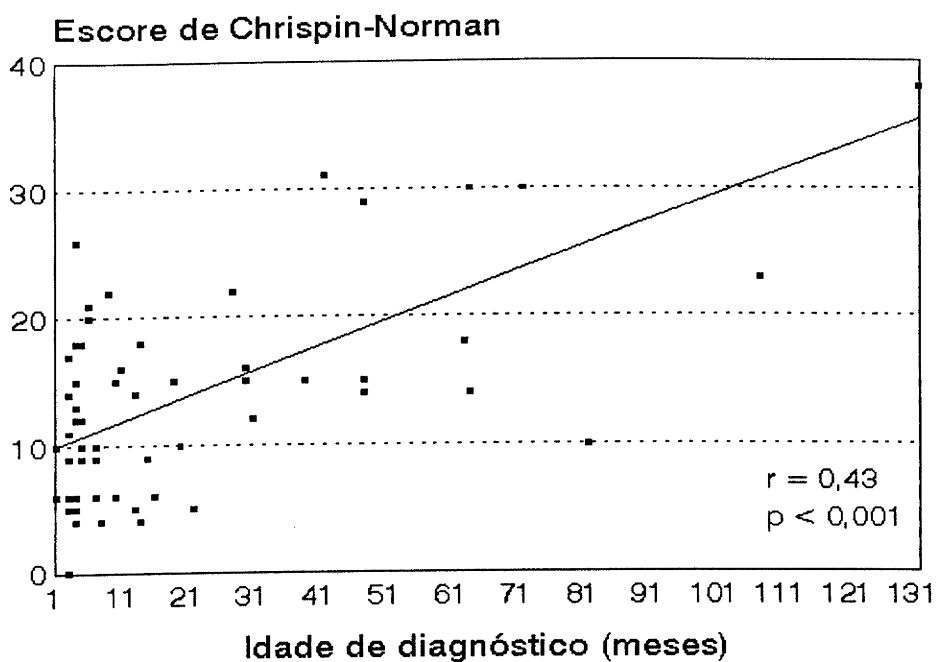


FIGURA 11 - Regressão linear de idade de diagnóstico com escore de Chrispin-Norman

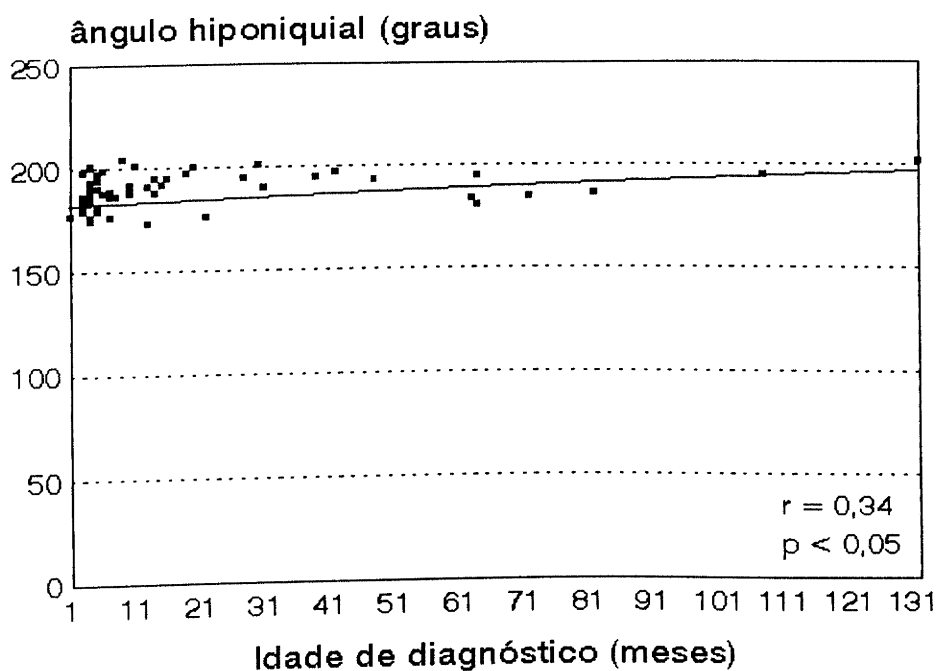


FIGURA 12 - Regressão linear entre idade de diagnóstico e ângulo hiponiquial

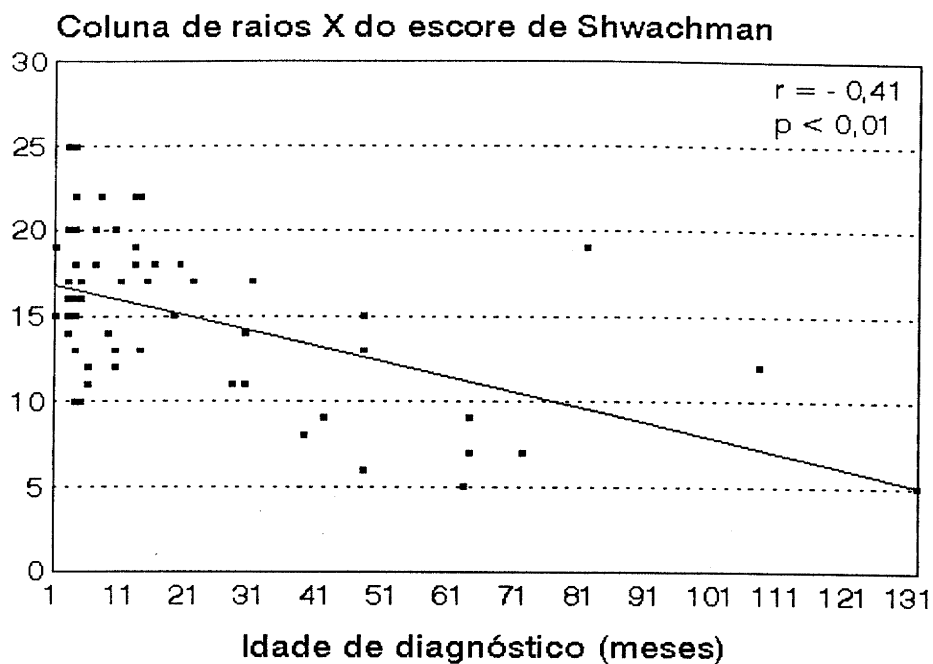


FIGURA 13 - Regressão linear entre idade de diagnóstico e coluna de raios X do escore de Shwachman

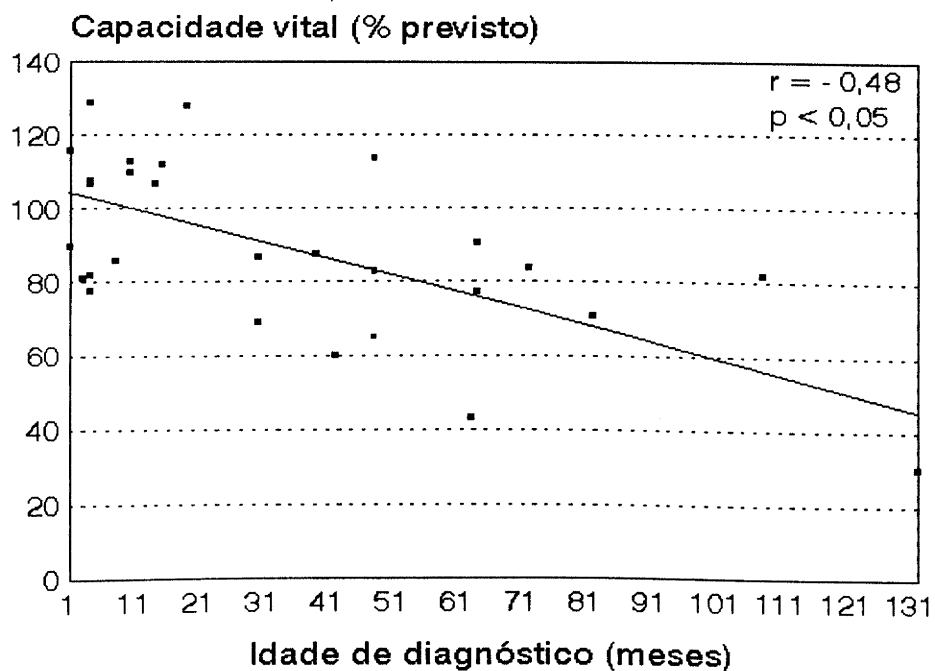


FIGURA 14 - Regressão linear da idade de diagnóstico com a capacidade vital

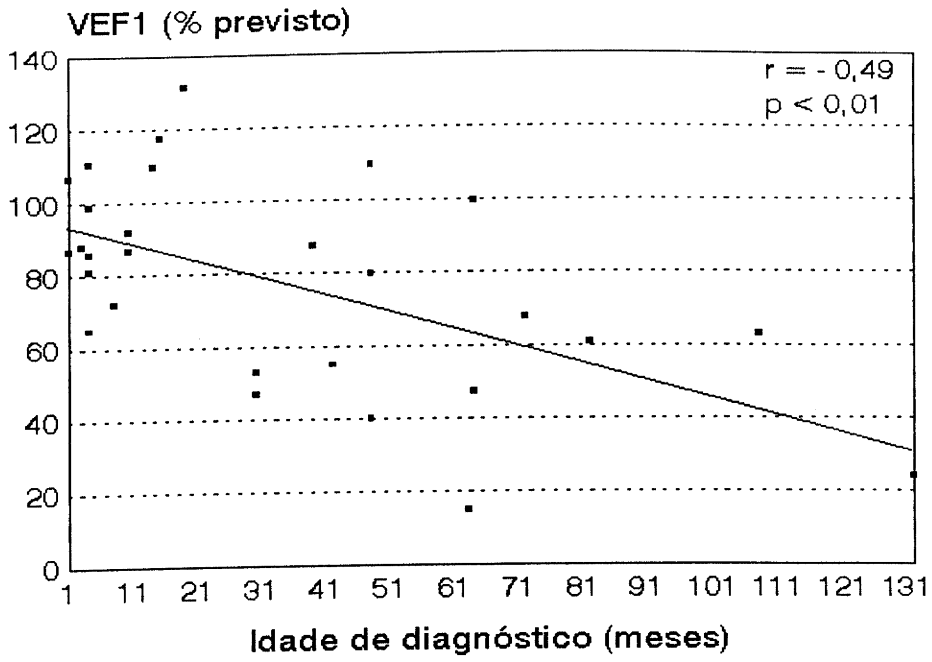


FIGURA 15 - Regressão linear da idade de diagnóstico com VEF1

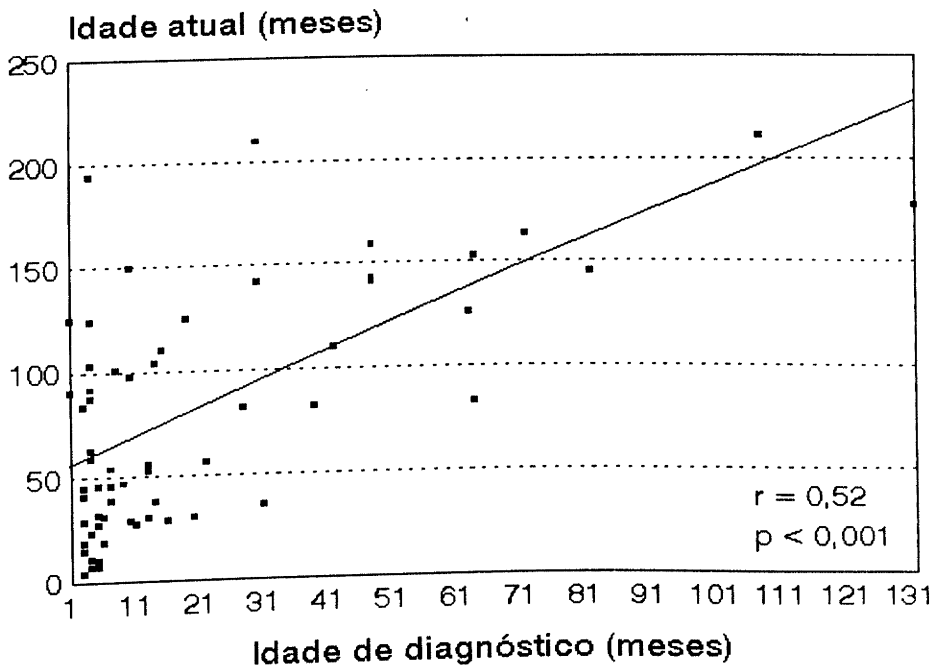


FIGURA 16 - Regressão linear entre idade de diagnóstico e idade atual

Comparando-se a diferença entre a idade do diagnóstico e o início dos sintomas, ou seja, o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico, com os desfechos estudados, persistiram significativas as correlações encontradas com idade de diagnóstico: positivas com Chrispin-Norman (0,50, $p < 0,001$), ângulo hiponiquial (0,34, $p < 0,05$) e negativas com a coluna radiológica do escore de Shwachman (-0,44, $p < 0,001$), capacidade vital (-0,47, $p < 0,05$) e VEF1 (-0,48, $p < 0,01$), além de uma correlação negativa não encontrada anteriormente com o escore de Shwachman como um todo (-0,27, $p < 0,05$). Essa diferença também se correlacionou com a idade atual (0,47, $p < 0,001$).

A idade atual dos pacientes correlacionou-se negativamente com a pontuação da coluna radiológica do escore de Shwachman (-0,35, $p < 0,01$) (Figura 17), mas não com o escore global ou com as outras colunas isoladamente; ainda com o VEF1 (-0,43, $p < 0,05$) (Figura 18), com o CEF1 (-0,46, $p < 0,05$) (Figura 19) e com o FMEF (-0,52, $p < 0,01$) (Figura 20), mas não com a capacidade vital ($p = 0,4$); com a saturação na vigília (-0,25, $p < 0,05$) (Figura 21) e com a saturação média no sono (-0,30, $p < 0,05$) (Figura 22); positivamente com o escore de Chrispin Norman (0,31, $p < 0,05$) (Figura 23) e com o ângulo hiponiquial (0,26, $p < 0,05$) (Figura 24). A idade média dos pacientes com colonização crônica por *P. aeruginosa* foi de 119,16 meses contra 49,94 dos não colonizados (Mann-Whitney, $p < 0,0001$) (Figura 25).

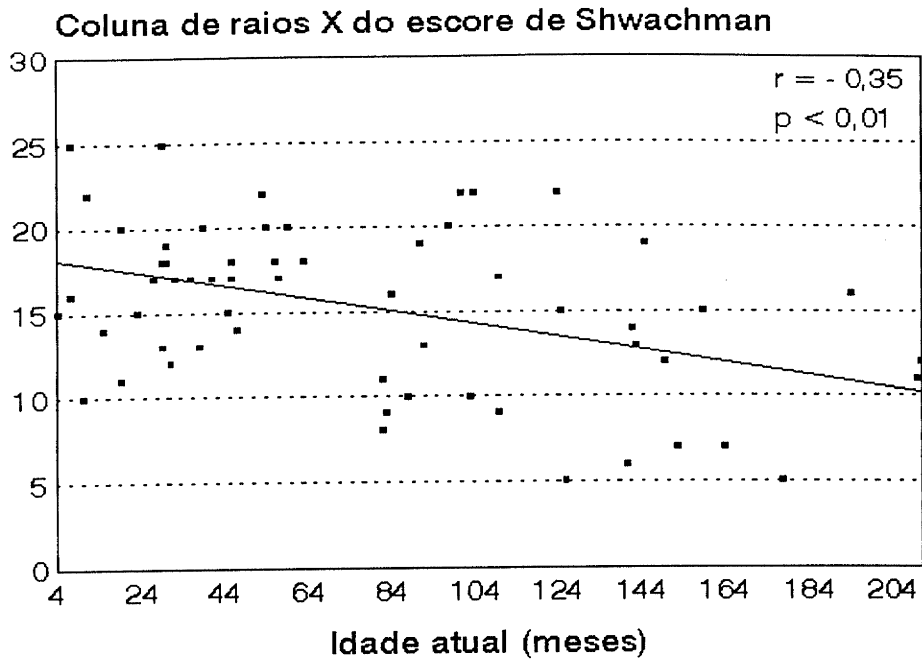


FIGURA 17 - Regressão linear da idade atual com escore de Shwachman
(coluna raios X)

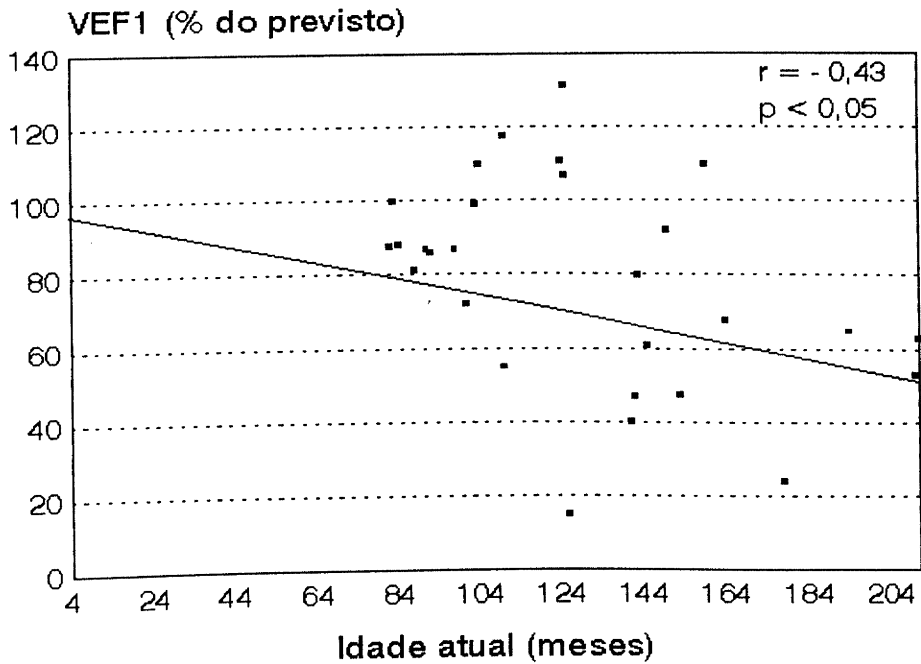


FIGURA 18 - Regressão linear da idade atual com VEF1

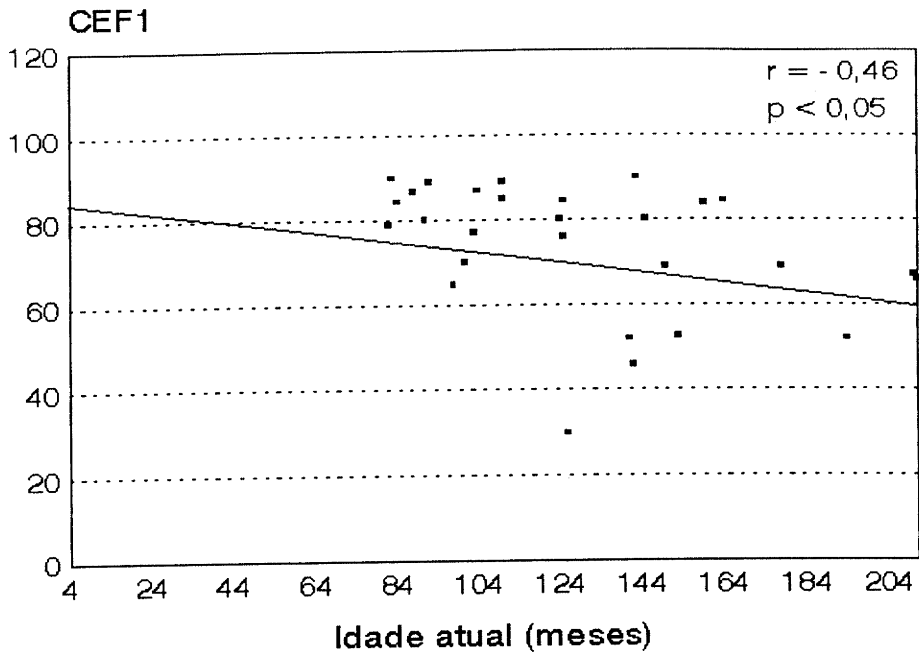


FIGURA 19 - Regressão linear da idade atual com CEF1

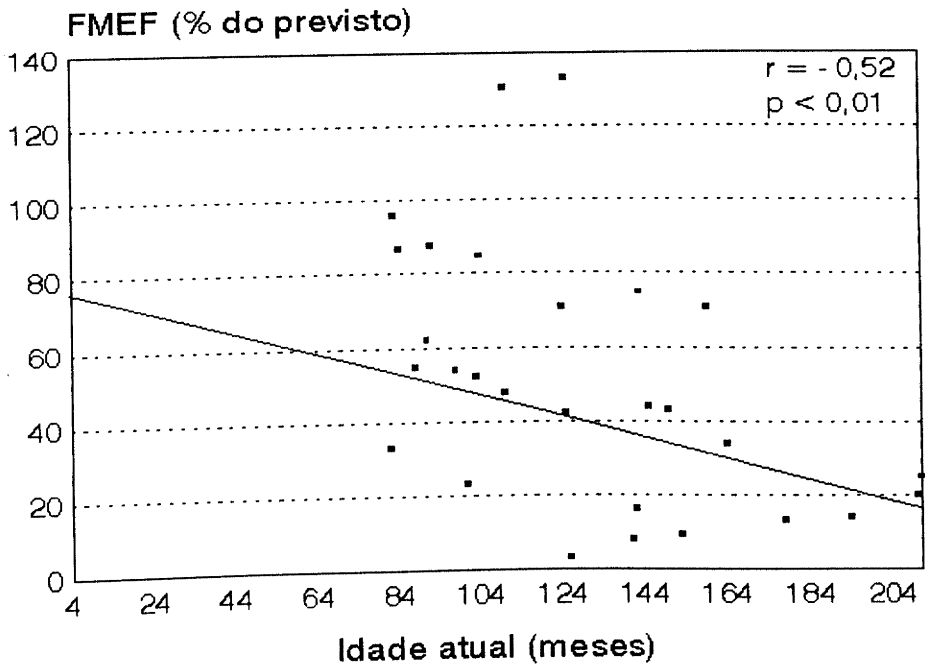


FIGURA 20 - Regressão linear da idade atual com FMEF

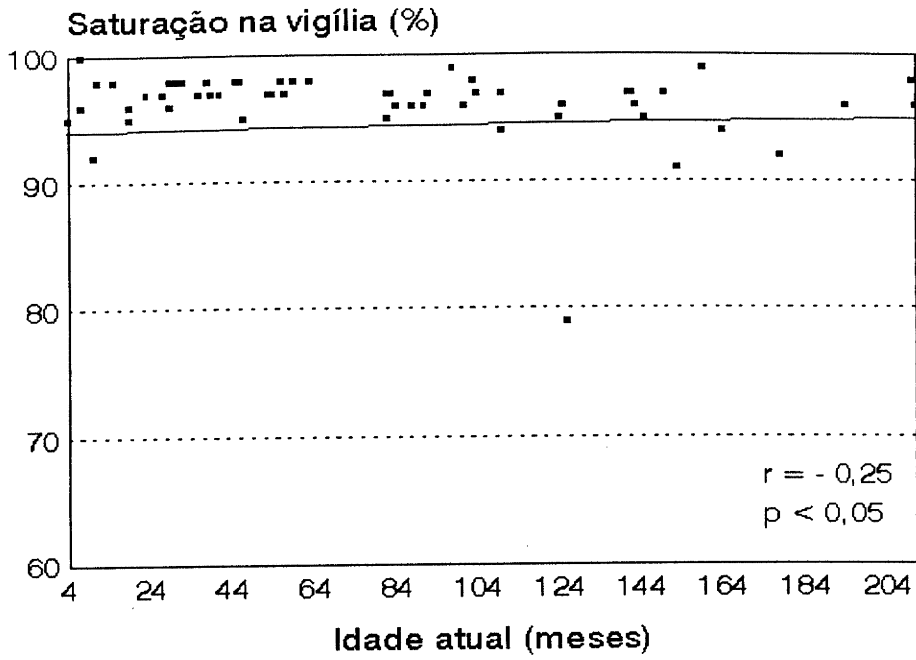


FIGURA 21 - Regressão linear da idade atual com saturação na vigília

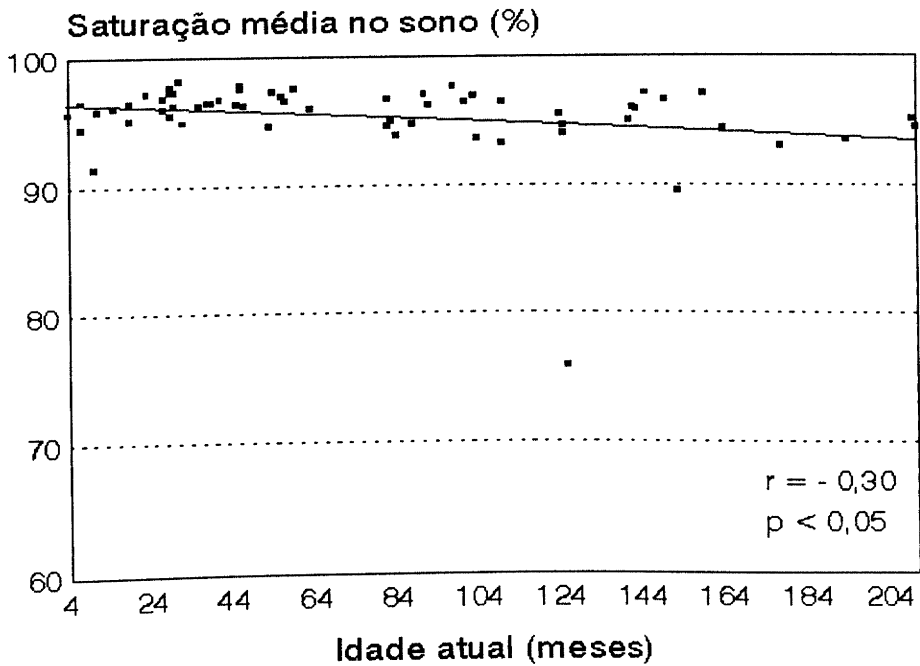


FIGURA 22 - Regressão linear da idade atual com saturação média no sono

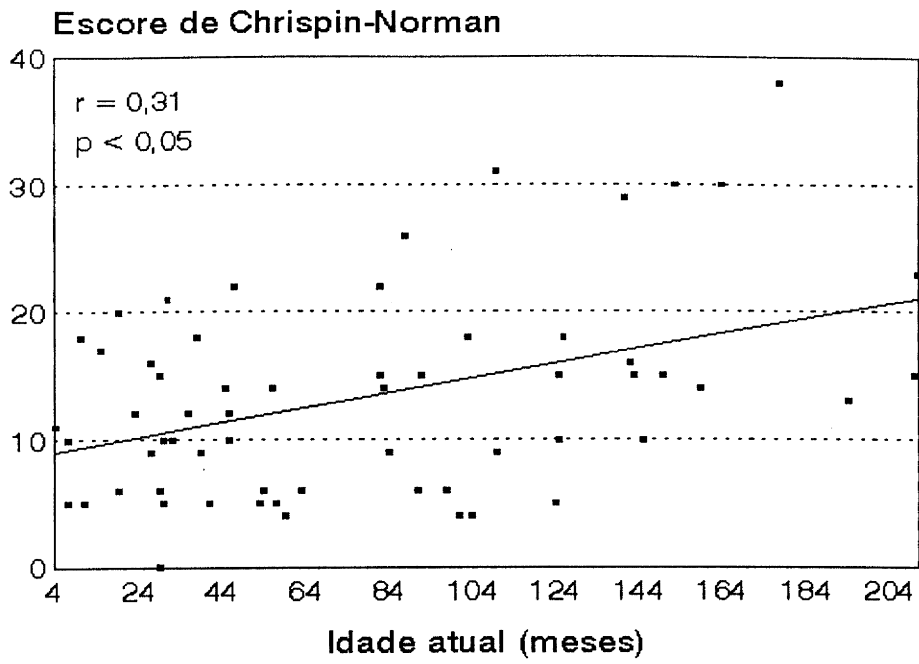


FIGURA 23 - Regressão linear da idade atual com escore de Chrispin-Norman

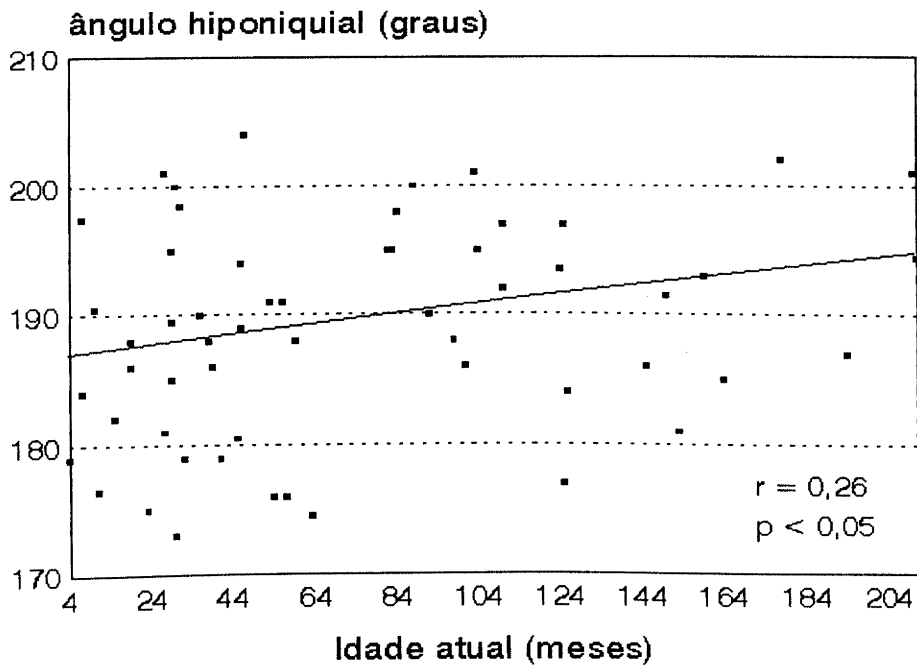


FIGURA 24 - Regressão linear da idade atual com ângulo hiponiquial

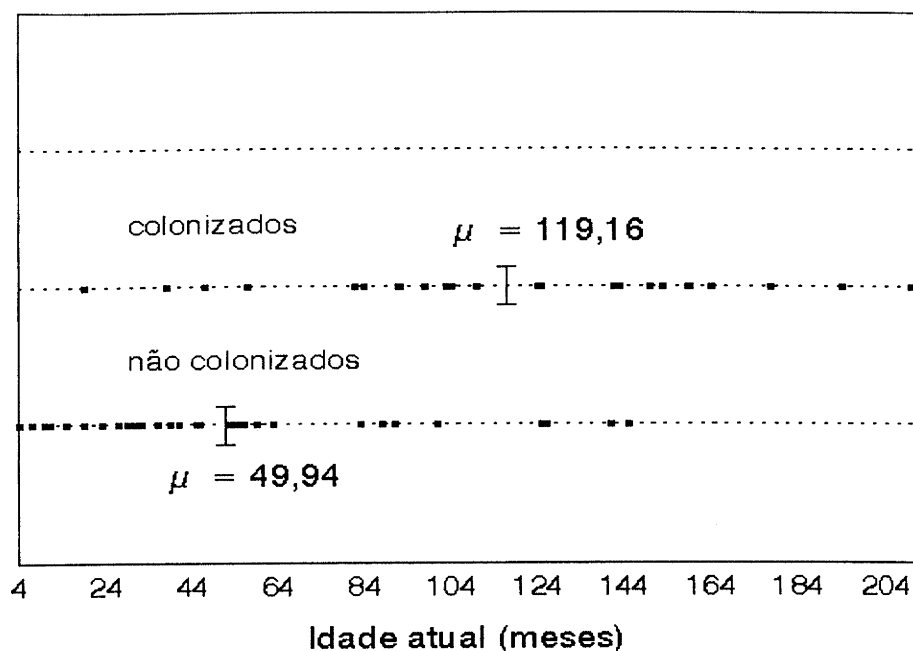


FIGURA 25 - Idade atual dos pacientes com e sem colonização crônica por *P. aeruginosa*

O escore de Shwachman mostrou correlação positiva com a capacidade vital (0,64, $p < 0,001$) (Figura 26), VEF1 (0,66, $p < 0,001$) (Figura 27), FMEF (0,64, $p < 0,001$) (Figura 28), saturação na vigília (0,52 $p < 0,001$) (Figura 29), saturação média durante o sono (0,55, $p < 0,001$) (Figura 30) e correlação negativa com escore de Chrispin Norman (-0,73, $p < 0,001$) (Figura 31) e tempo de saturação $\leq 90\%$ (-0,32, $p < 0,05$) (Figura 32). A média dos escores foi menor nos pacientes com colonização crônica por *P. aeruginosa* em geral (77,20 x 82,06, Mann-Whitney, $p < 0,05$) (Figura 33) e também considerando-se apenas colônias mucóides, (77,67 x 80,48, teste Mann-Whitney, $p = 0,05$).

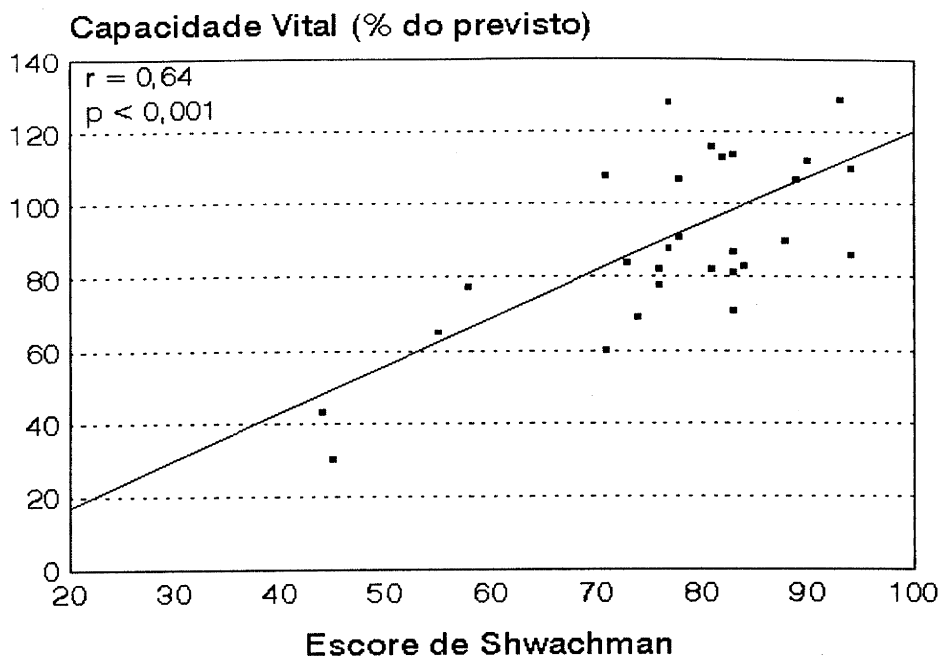


FIGURA 26 - Regressão linear entre escore de Shwachman e capacidade vital

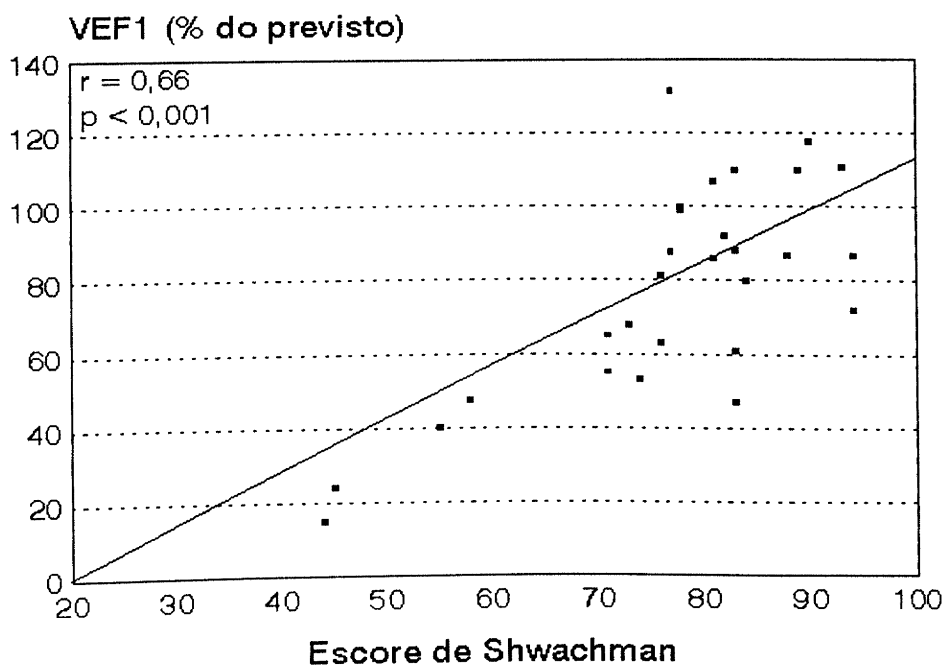


FIGURA 27 - Regressão linear entre escore de Shwachman e VEF1

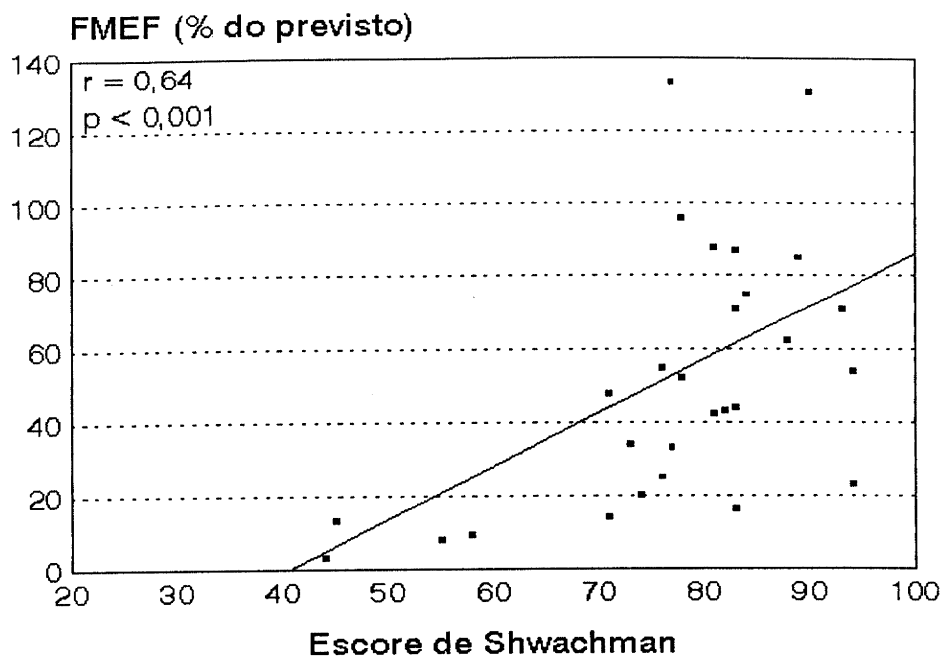


FIGURA 28 - Regressão linear entre escore de Shwachman e FMEF

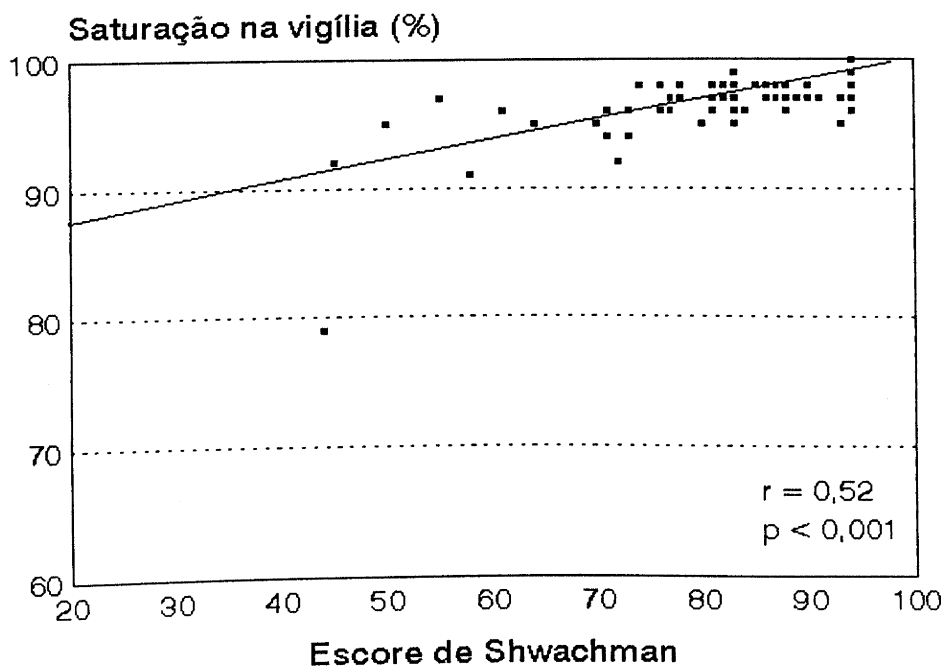


FIGURA 29 - Regressão linear entre escore de Shwachman e saturação na vigília

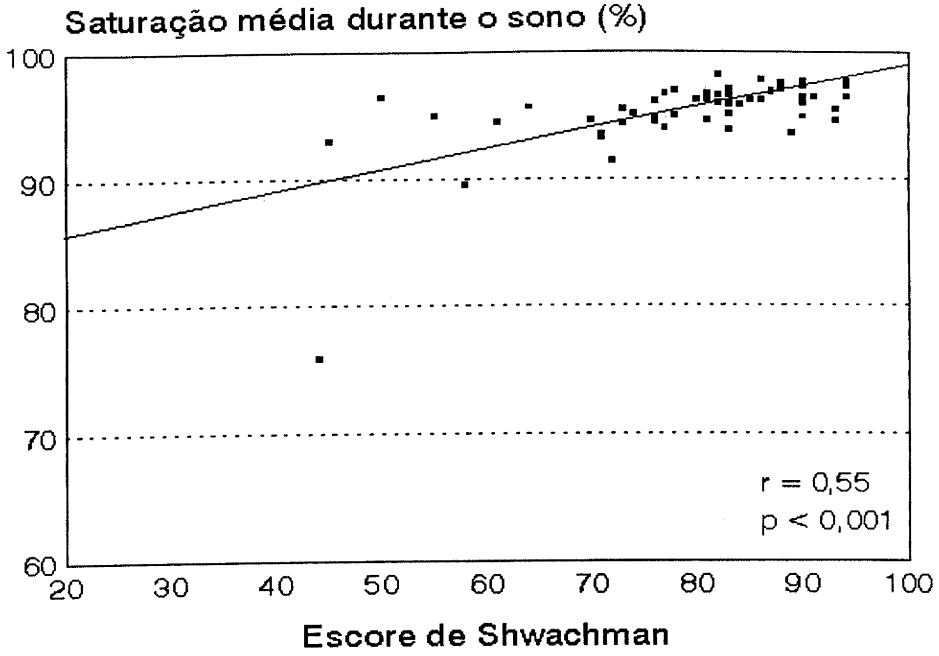


FIGURA 30 - Regressão linear entre escore de Shwachman e saturação média no sono

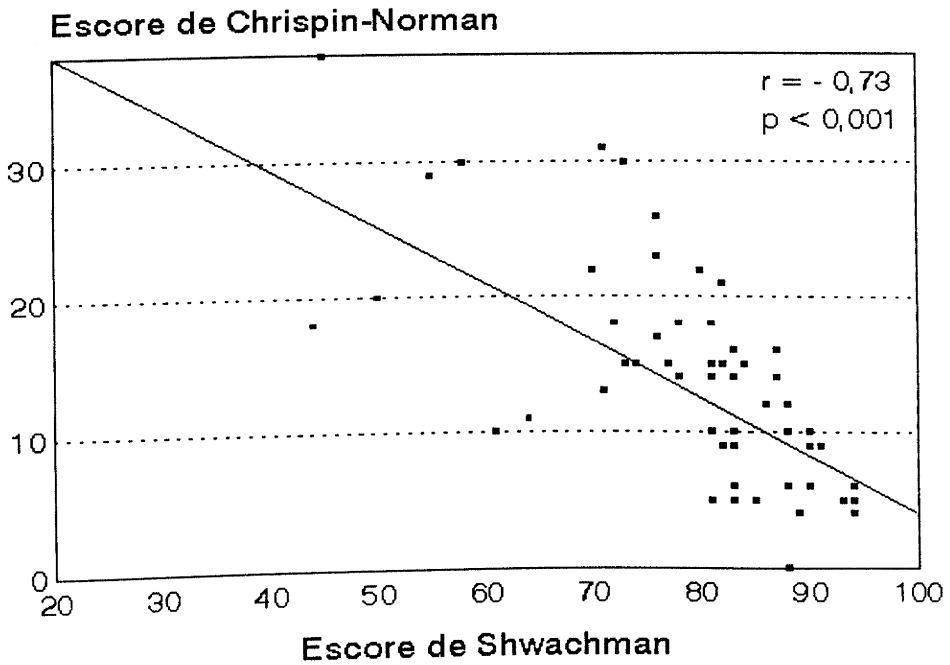


FIGURA 31 - Regressão linear entre escore de Shwachman e escore de Chrispin-Norman

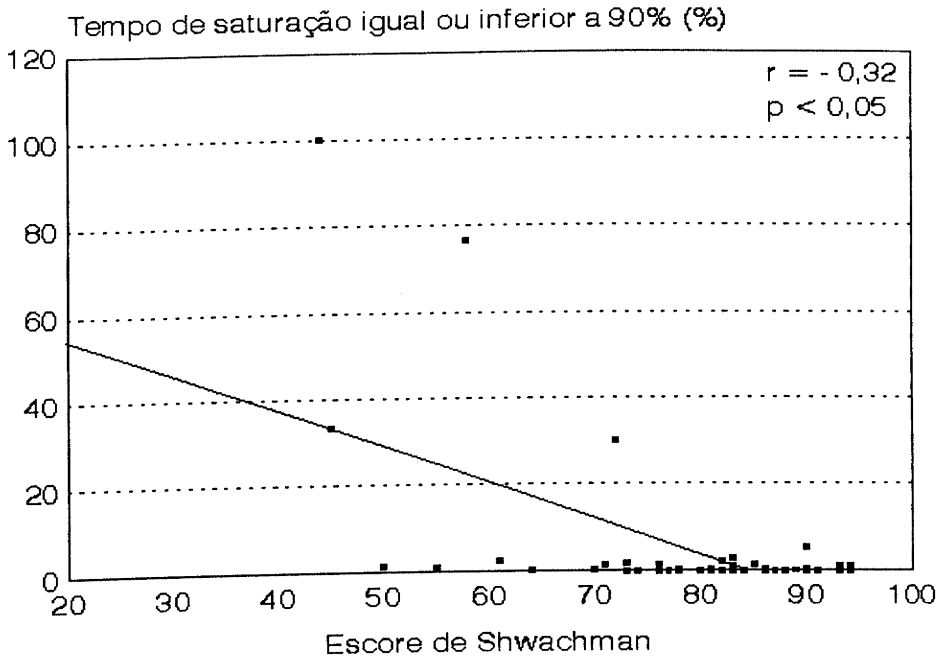


FIGURA 32 - Regressão linear entre escore de Shwachman e tempo de saturação igual ou inferior a 90 %

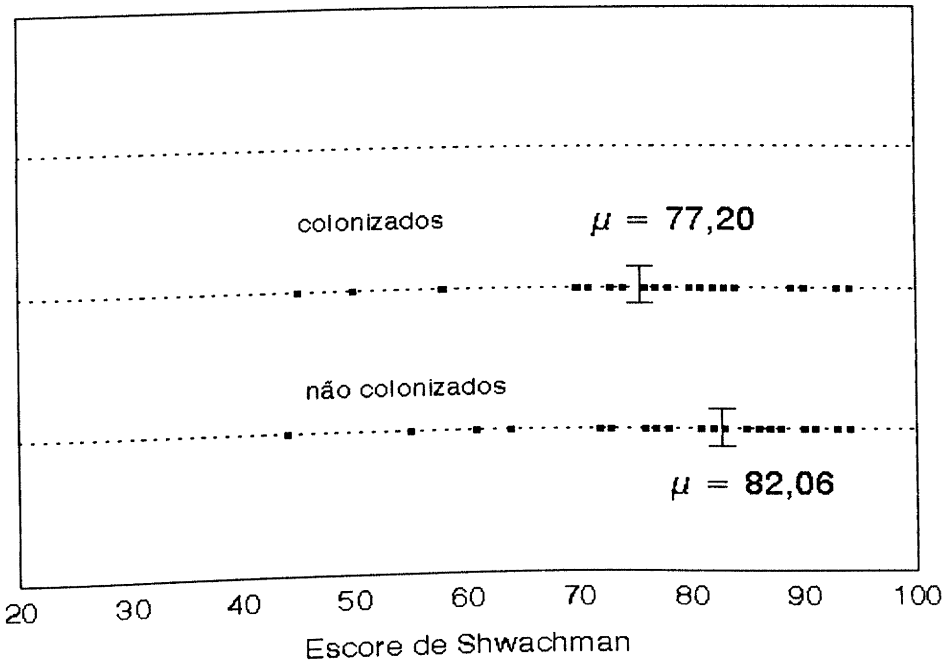


FIGURA 33 - Escore de Shwachman dos pacientes com e sem colonização crônica por *P. aeruginosa*

A coluna de atividade geral do escore, isoladamente, mostrou correlação positiva com a capacidade vital(0,64, $p<0,001$), VEF1(0,73, $p<0,001$), CEF1(0,40, $p<0,05$) e FMEF(0,61, $p<0,001$); com a saturação de O₂ na vigília (0,43, $p<0,001$) e saturação média no sono (0,41, $p<0,01$). Houve correlação negativa com o escore de Chrispin Norman (-0,39, $p<0,01$) e saturação $\leq 90\%$ (-0,42, $p<0,001$).

A coluna de exame físico correlacionou-se positivamente com capacidade vital (0,65, $p<0,001$), VEF1 (0,60, $p<0,001$), FMEF (0,61, $p<0,001$), saturação na vigília (0,53, $p<0,001$), saturação média no sono (0,57, $p<0,001$) e negativamente com escore de Chrispin Norman (-0,54, $p<0,001$) e tempo de saturação menor ou igual a 90% durante o sono (-0,29, $p<0,05$).

Registrou-se correlação positiva também entre a coluna de avaliação nutricional do escore de Shwachman e CV(0,47, $p<0,05$), VEF1 (0,58, $p<0,01$), CEF1 (0,45, $p<0,05$), FMEF (0,58, $p<0,01$), saturação da hemoglobina na vigília (0,32, $p<0,01$) e média no sono (0,35, $p<0,01$), além de correlação negativa com tempo de saturação igual ou inferior a 90% (-0,39, $p<0,01$) e 85% (-0,30, $p<0,05$).

Considerando-se a coluna de avaliação radiológica, encontrou-se correlação positiva com capacidade vital(0,58, $p<0,01$), VEF1(0,54, $p<0,05$), FMEF(0,48, $p<0,01$), saturação da hemoglobina na vigília(0,37, $p<0,01$), saturação média no sono(0,43, $p<0,001$), e correlação negativa com escore de Chrispin-Norman (-0,90, $p<0,001$) (Figura 34) e ângulo hiponiquial(-0,32, $p<0,05$). Comparando-se os pacientes com e sem colonização crônica por *P. aeruginosa*, apresentaram média maior nesta coluna os últimos (Mann-Whitney, $p<0,01$), assim como os não colonizados por cepas mucóides, em relação aos colonizados ($p<0,05$).

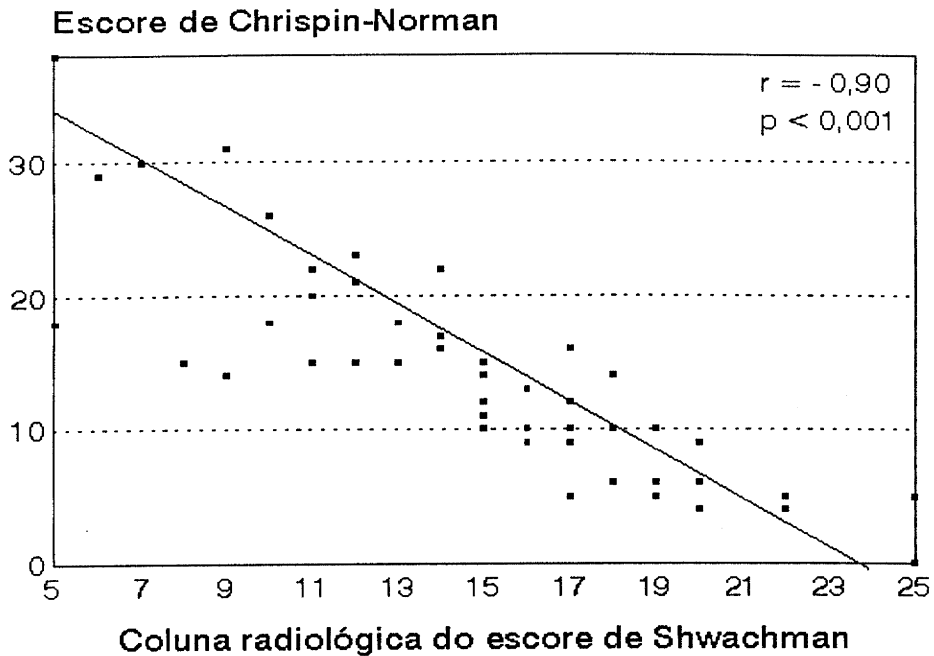


FIGURA 34 - Regressão linear da coluna radiológica do escore de Shwachman com escore de Chrispin-Norman

Além das já citadas, o escore de Chrispin-Norman mostrou correlação positiva com o ângulo hiponiquial(0,43, $p < 0,001$) (Figura 35) e correlações negativas com capacidade vital (-0,59, $p < 0,001$) (Figura 36), VEF1(-0,60, $p < 0,001$) (Figura 37), FMEF(-0,47, $p < 0,05$) (Figura 38), saturação na vigília(-0,35, $p < 0,01$) (Figura 39) e saturação média no sono(-0,36, $p < 0,01$) (Figura 40). Os pacientes com colonização crônica por *P. aeruginosa* apresentavam média de escore superior aos demais (16,92 x 10,97 Mann-Whitney, $p < 0,01$) (Figura 41), mesmo levando-se em consideração apenas aqueles com cepas mucóides (17,00 x 12,69, Mann-Whitney, $p = 0,05$).

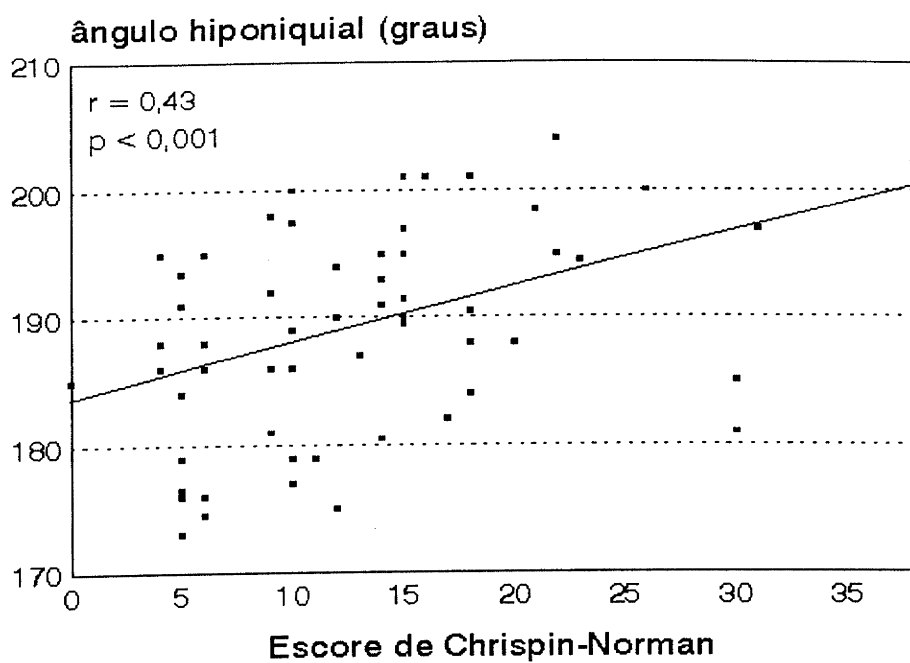


FIGURA 35 - Regressão linear entre escore de Chrispin-Norman e ângulo hiponiquial

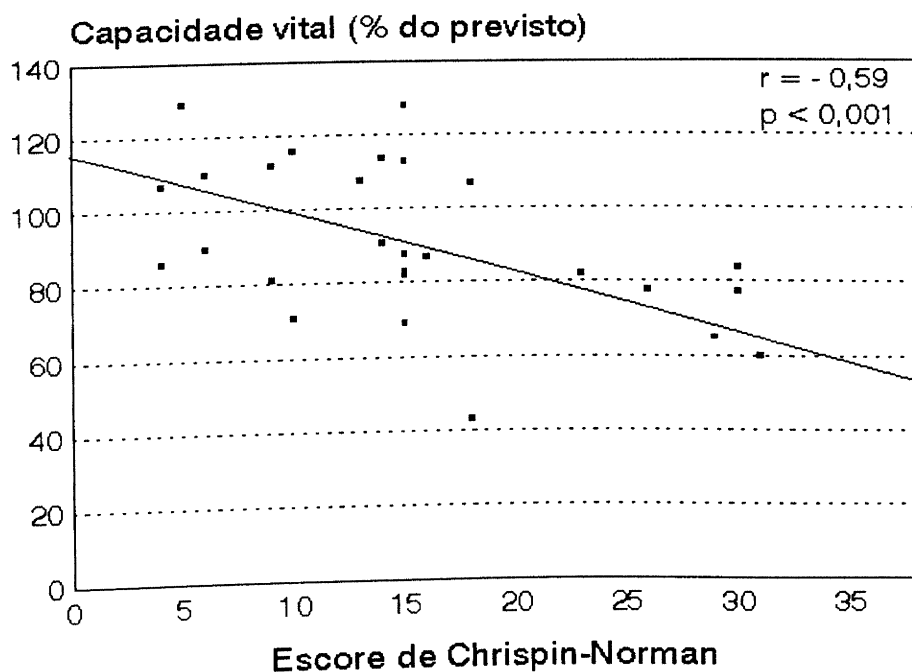


FIGURA 36 - Regressão linear entre escore de Chrispin-Norman e capacidade vital

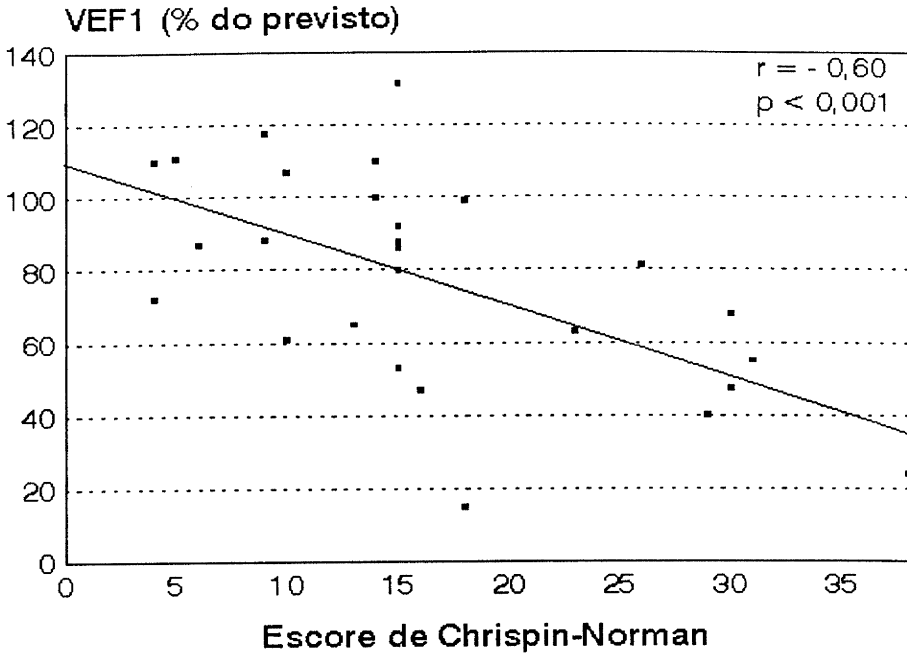


FIGURA 37 - Regressão linear entre escore de Chrispin-Norman e VEF1

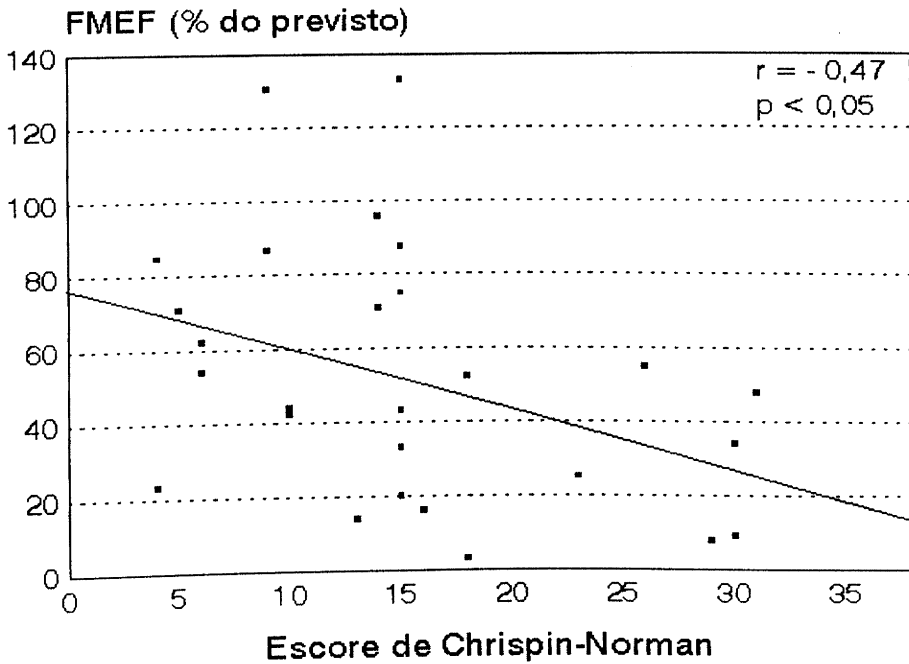


FIGURA 38 - Regressão linear do escore de Chrispin-Norman com FMEF

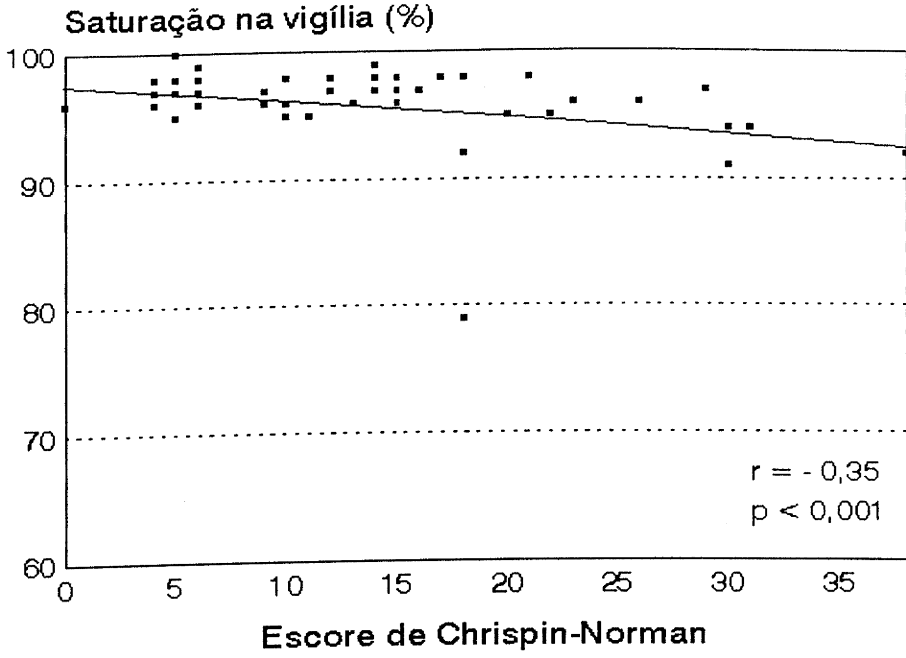


FIGURA 39 - Regressão linear entre escore de Chrispin-Norman e saturação na vigília

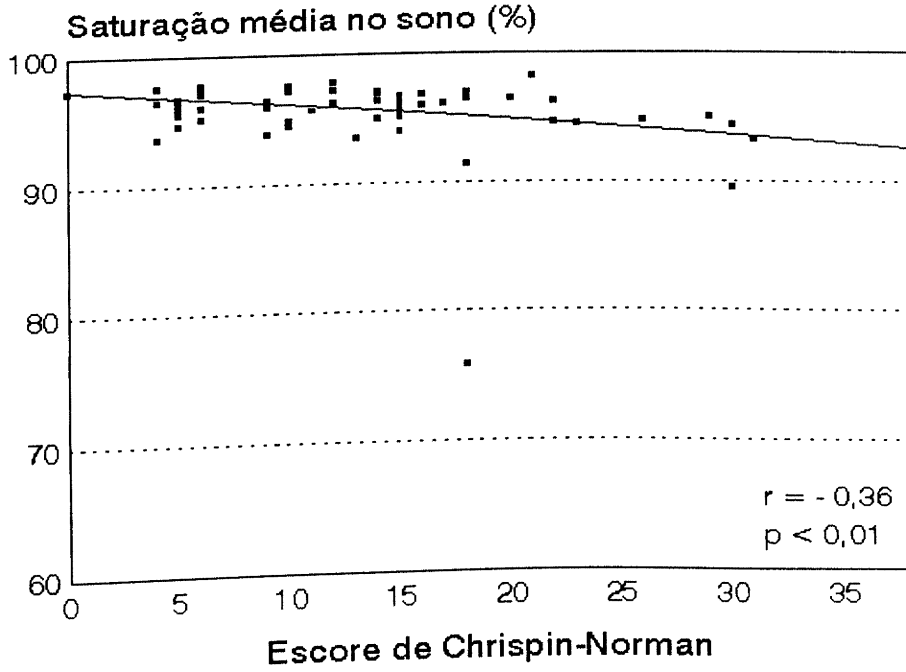


FIGURA 40 - Regressão linear entre escore de Chrispin-Norman e saturação média no sono

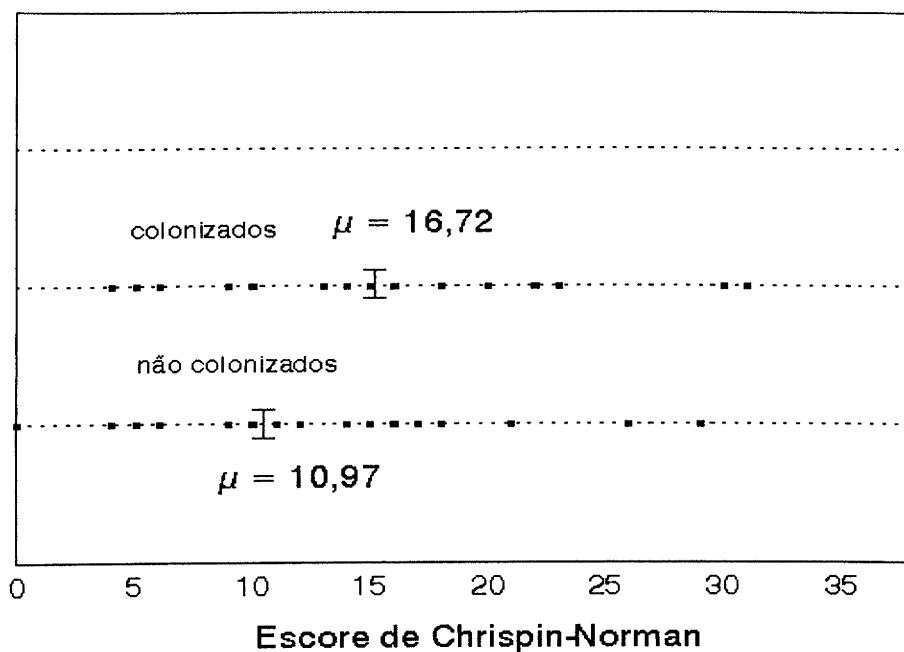


FIGURA 41 - Escore de Chrispin-Norman nos pacientes com e sem colonização por *P. aeruginosa*

A capacidade vital correlacionou-se positivamente, também, com a saturação da hemoglobina na vigília (0,42, $p < 0,05$) (Figura 42) e com saturação média no sono (0,40, $p < 0,05$) (Figura 43) e negativamente com percentagem do tempo de sono com saturação igual ou inferior a 90% (-0,39, $p < 0,05$) (Figura 44) e 85% (-0,48, $p < 0,01$) (Figura 45).

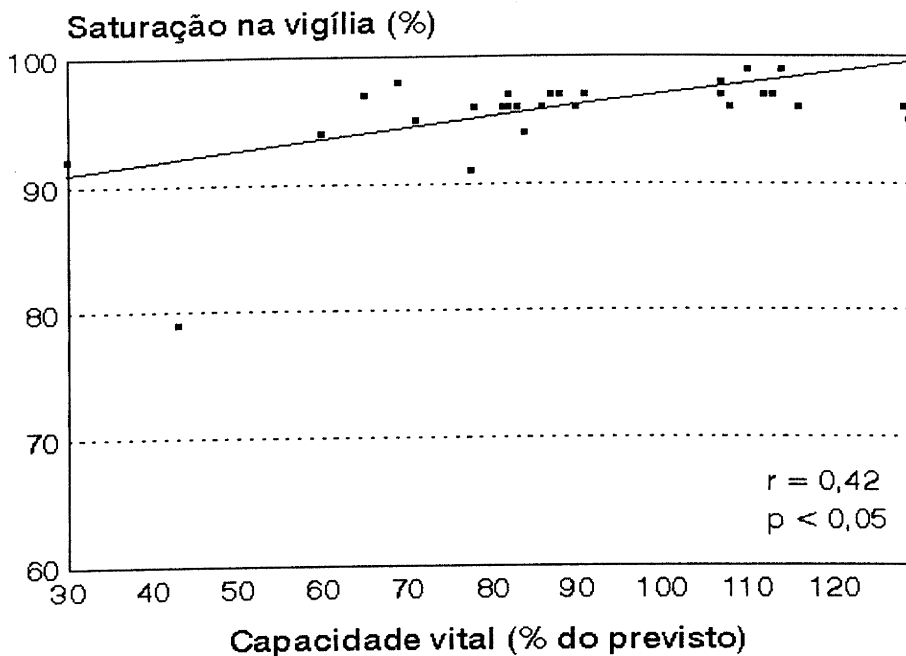


FIGURA 42 - Regressão linear da capacidade vital com a saturação na vigília

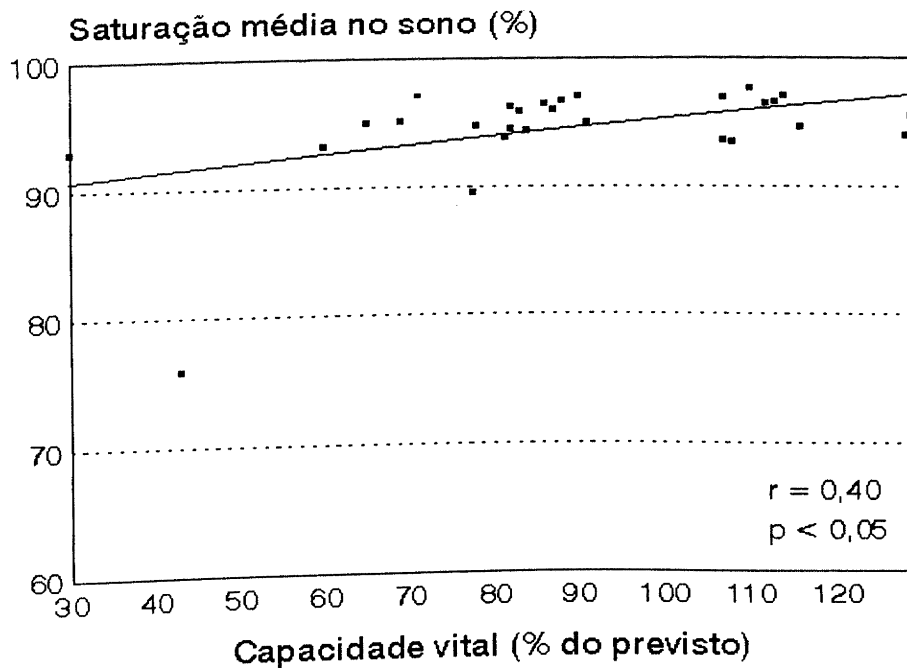


FIGURA 43 - Regressão linear da capacidade vital com a saturação média no sono

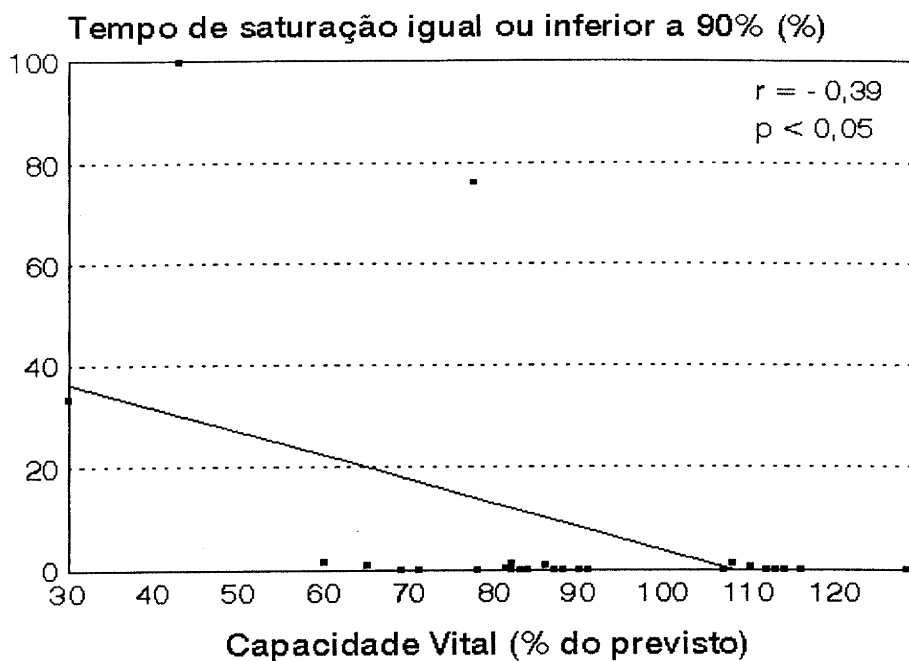


FIGURA 44 - Regressão linear da capacidade vital com a percentagem do tempo de sono com saturação igual ou inferior a 90 %

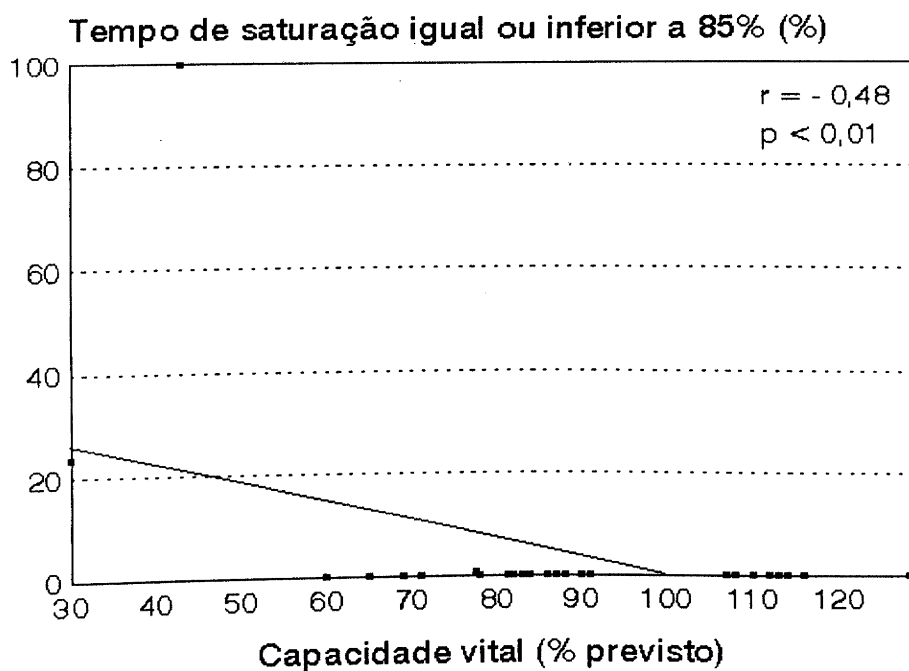


FIGURA 45 - Regressão linear da capacidade vital com a percentagem do tempo de sono com saturação igual ou inferior a 85 %

O VEF1 mostrou correlação positiva com a saturação na vigília (0,40, $p < 0,05$) (Figura 46) e negativa com tempo de saturação no sono igual ou inferior a 90% (-0,44, $p < 0,05$) (Figura 47) e 85% (-0,42, $p < 0,05$) (Figura 48).

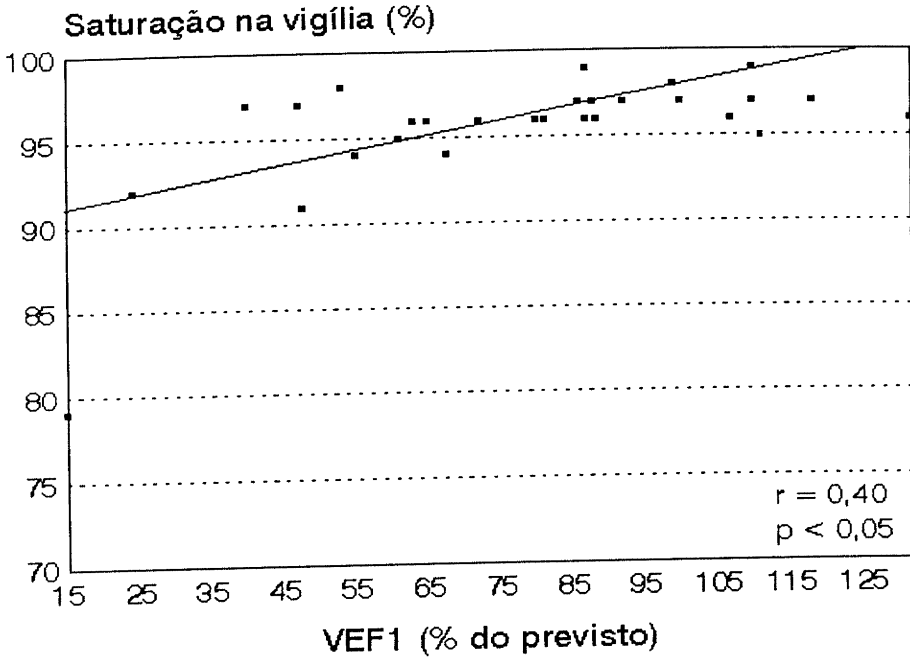


FIGURA 46 - Regressão linear entre o VEF1 e a saturação na vigília

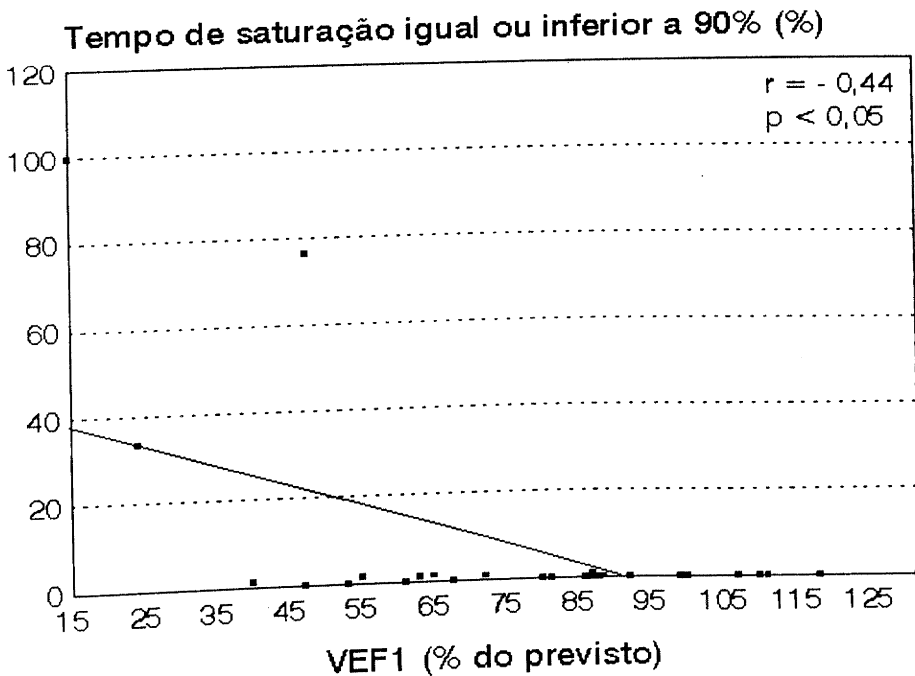


FIGURA 47 - Regressão linear entre VEF1 e percentagem de tempo de sono com saturação igual ou inferior a 90 %

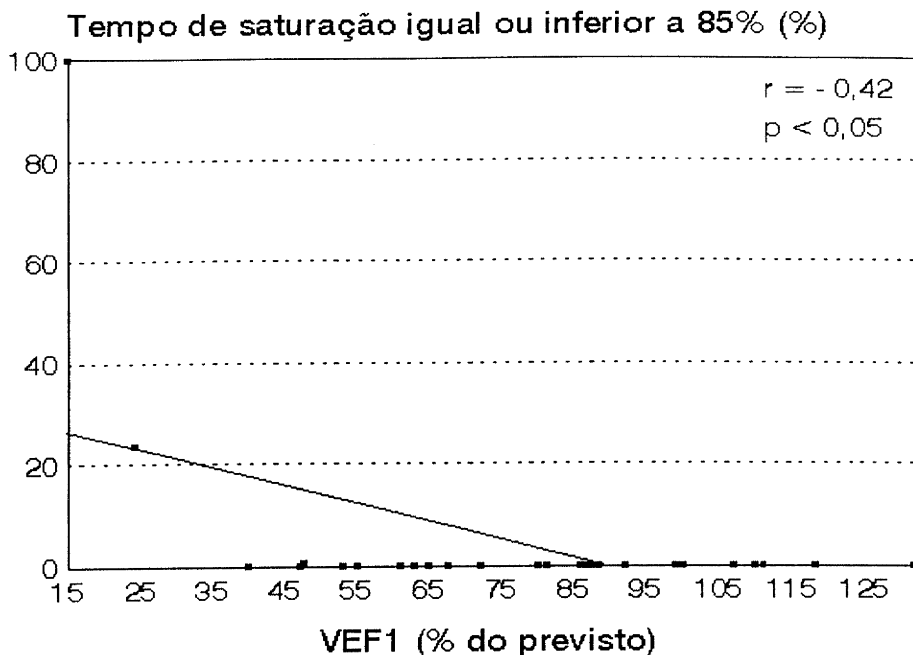


FIGURA 48 - Regressão linear entre VEF1 e percentagem de tempo de sono com saturação igual ou inferior a 85 %

Houve correlação negativa do FMEF com tempo de saturação durante o sono igual ou inferior a 90%(-0,48, $p < 0,05$) (Figura 49) e 85%(-0,40, $p < 0,05$) (Figura 50), mas não com os outros dados de saturação da hemoglobina pelo oxigênio.

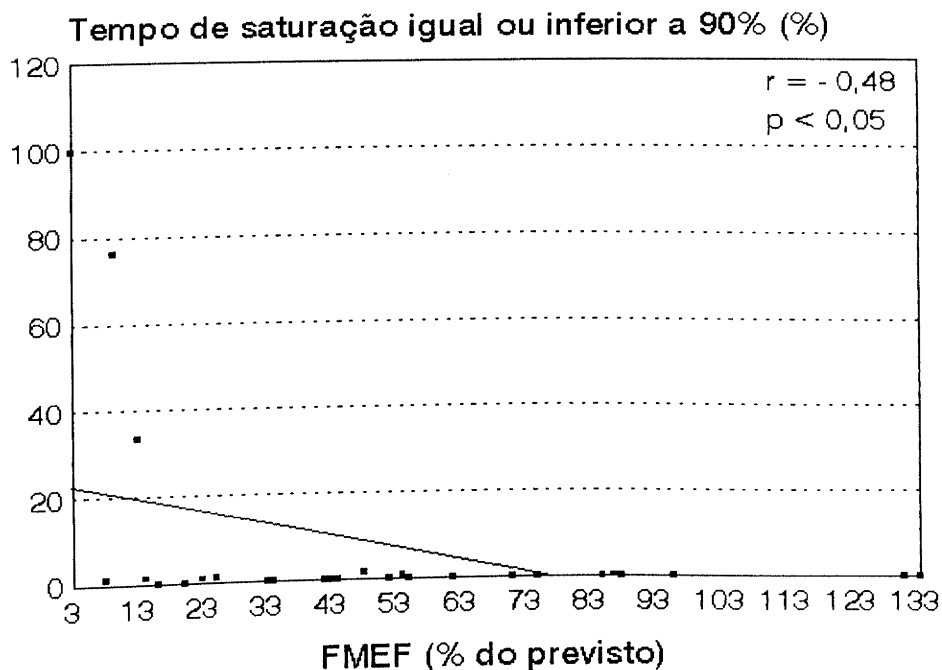


FIGURA 49 - Regressão linear do FMEF com percentagem do tempo de sono com saturação igual ou inferior a 90 %

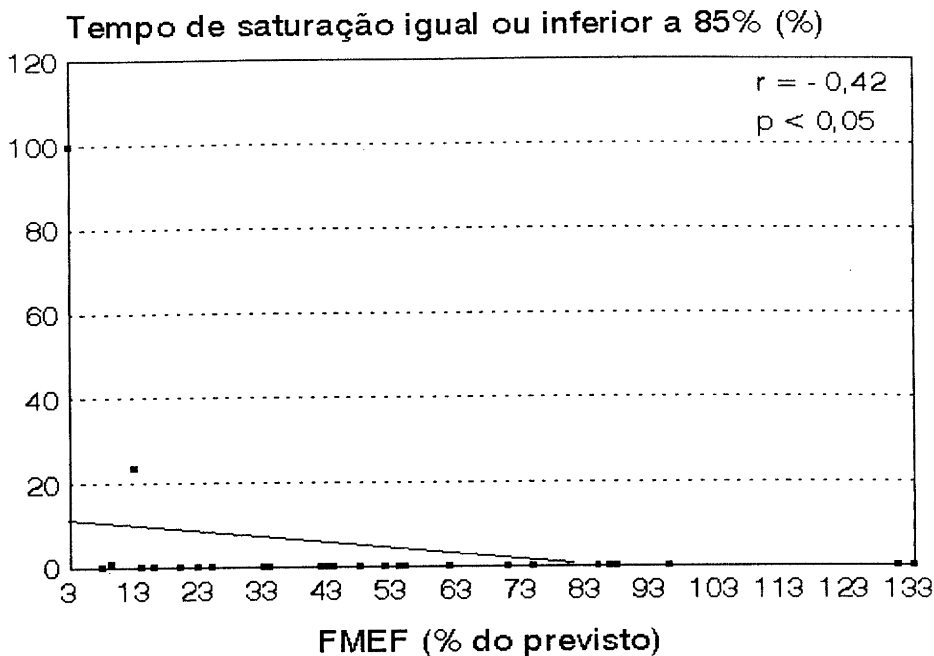


FIGURA 50 - Regressão linear entre o FMEF e a percentagem do tempo de sono com saturação igual ou inferior a 85 %

A saturação na vigília correlacionou-se positivamente com a saturação média no sono(0,60, $p < 0,001$) (Figura 51) e negativamente com o tempo de saturação igual ou inferior a 90%(-0,33, $p < 0,01$) (Figura 52), mas não com 85% ($p = 0,2$).

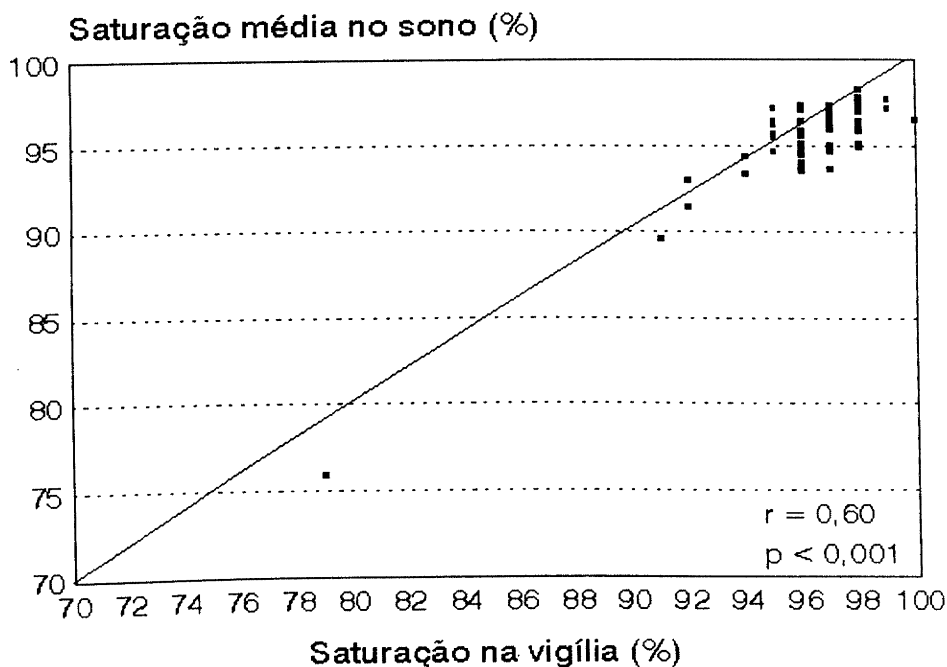


FIGURA 51 - Regressão linear da saturação na vigília com a média no sono.

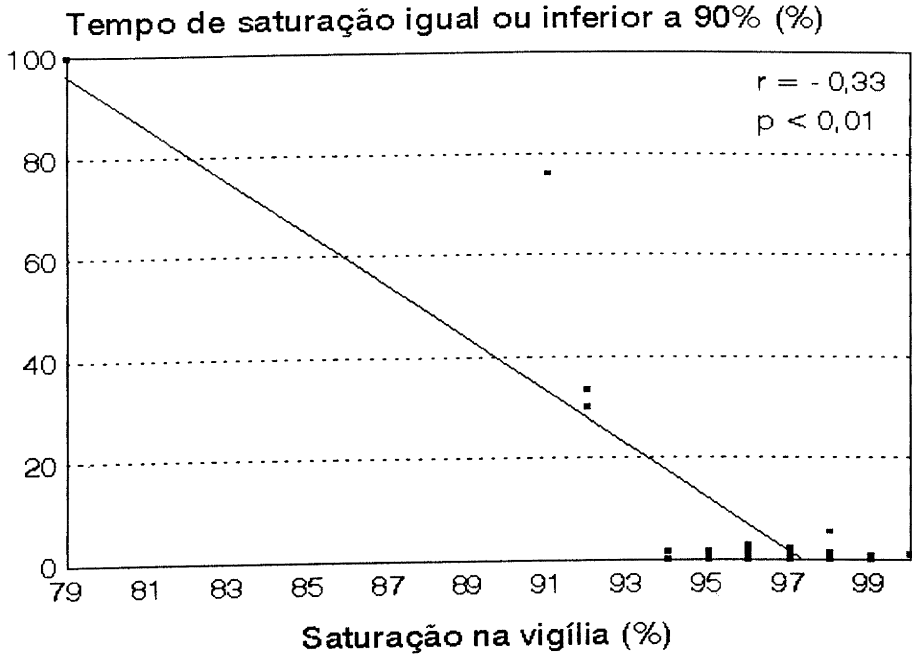


FIGURA 52 - Regressão linear da saturação na vigília com a percentagem de tempo de sono com saturação igual ou inferior a 90 %

A saturação média no sono foi, em média, menor nos pacientes com escarro positivo para *P. cepacia* (94,18 x 95,64, Mann-Whitney, $p < 0,05$) (Figura 53) e naqueles com colonização crônica com *P. aeruginosa* (95,28 x 95,64, Mann-Whitney, $p < 0,05$) (Figura 54).

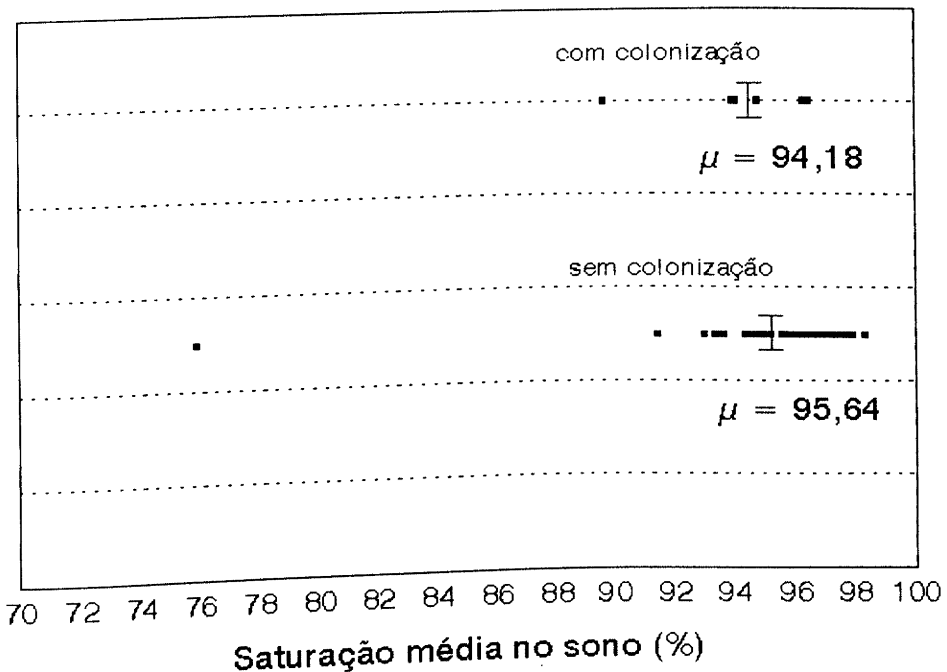


FIGURA 53 - Saturação média no sono nos pacientes com e sem colonização por *P. cepacia*

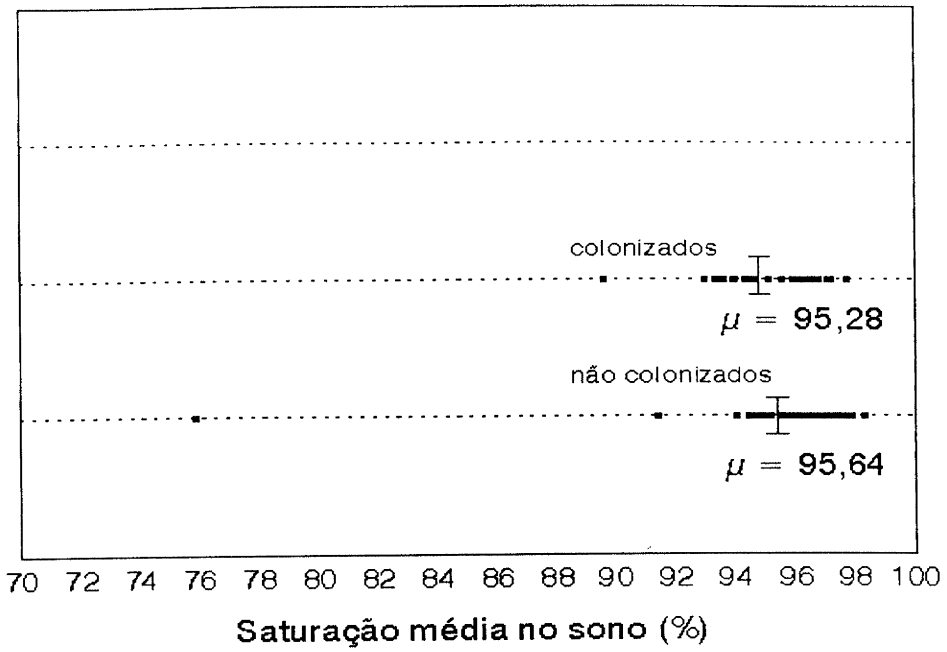


FIGURA 54 - Saturação média no sono dos pacientes com e sem colonização crônica por *P. aeruginosa*

Os pacientes sem *P. cepacia* tiveram em média maior tempo de saturação igual ou inferior a 85% (2,30 x 0,23%_m, Mann-Whitney, $p < 0,05$) (Figura 55).

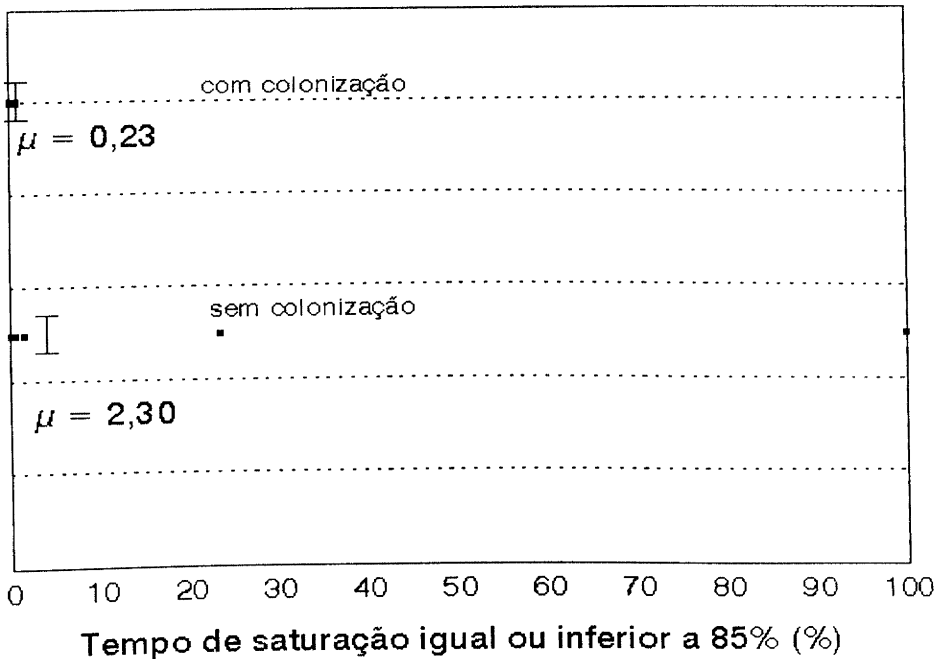


FIGURA 55 - Percentagem do tempo de sono com saturação igual ou inferior a 85 % nos pacientes com ou sem colonização por *P. cepacia*

O ângulo hiponiquial correlacionou-se negativamente com o tempo de saturação igual ou inferior a 85% ($-0,28$, $p < 0,05$) (Figura 56), embora não tenha havido correlação com os demais dados de saturação. Retirando-se dois valores de saturação abaixo de 85%, que foram muito desviantes dos demais, persistiu um coeficiente de correlação significativo ($-0,35$, $p < 0,01$). A média do ângulo hiponiquial dos pacientes com colonização crônica por *P. aeruginosa*, foi maior do que no grupo não colonizado ($191,85^\circ$ x $185,50^\circ$, Mann-Whitney, $p < 0,05$) (Figura 57).

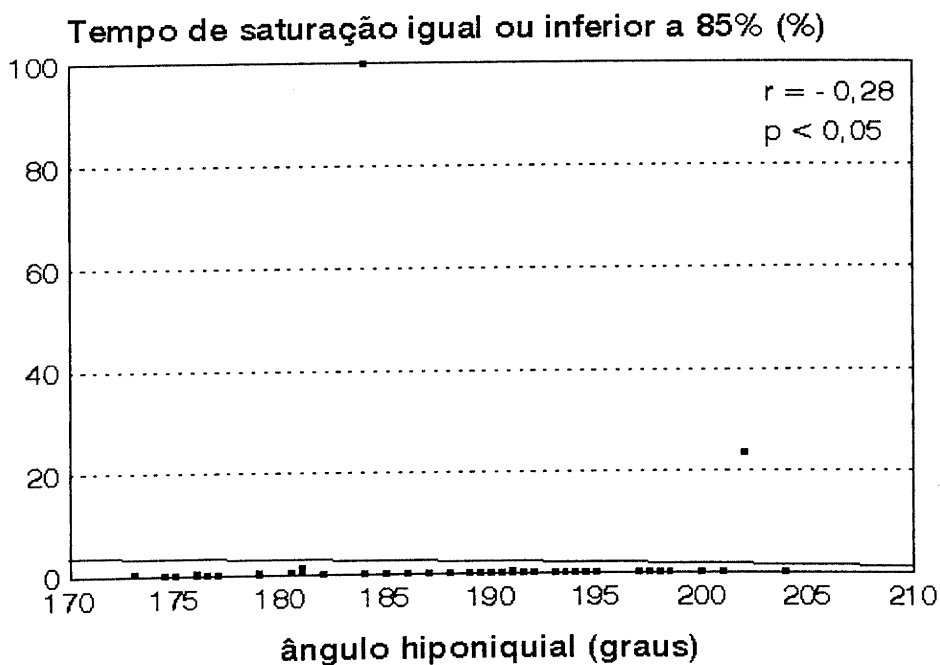


FIGURA 56 - Regressão linear do ângulo hiponiquial com percentagem do tempo de sono com saturação igual ou inferior a 85 %

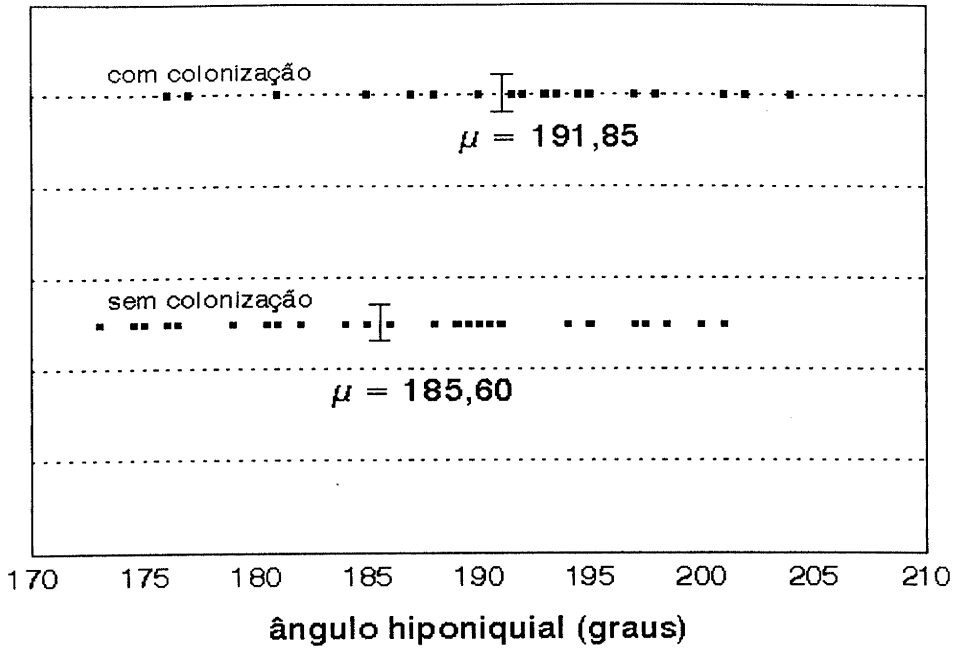


FIGURA 57 - Ângulo hiponiquial dos pacientes com e sem colonização crônica por *P. aeruginosa*

A renda familiar *per capita* não mostrou associação com qualquer dos desfechos avaliados.

A exposição das crianças e adolescentes ao fumo não esteve correlacionada com qualquer dos desfechos avaliados, quer se considerando o número de cigarros por dia a que são expostos, quer o tempo de exposição ou quer a média de cigarros por dia ao longo de suas vidas.

5.13 - COMPARAÇÃO DOS ESCORES REALIZADOS POR DIFERENTES OBSERVADORES

Treze dos 61 pacientes foram avaliados por um segundo observador no que diz respeito ao escore de Shwachman e de Chrispin-Norman. Houve correlação positiva entre os escores de Shwachman completo (0,92, $p < 0,001$) (Figura 58) e suas colunas de atividade geral (0,69, $p < 0,01$), de exame físico (0,92, $p < 0,001$), de nutrição (0,78, $p < 0,01$), de raios X (0,89, $p < 0,001$) (Figura 59) e escore de Chrispin-Norman (0,95, $p < 0,001$) (Figura 60).

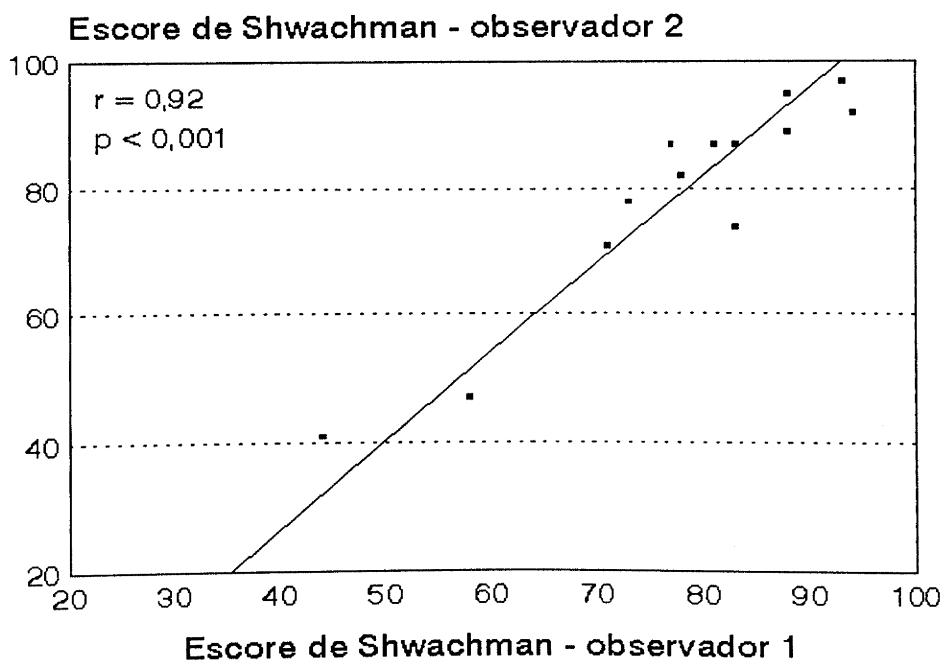


FIGURA 58 - Regressão linear dos achados do escore de Shwachman por diferentes observadores

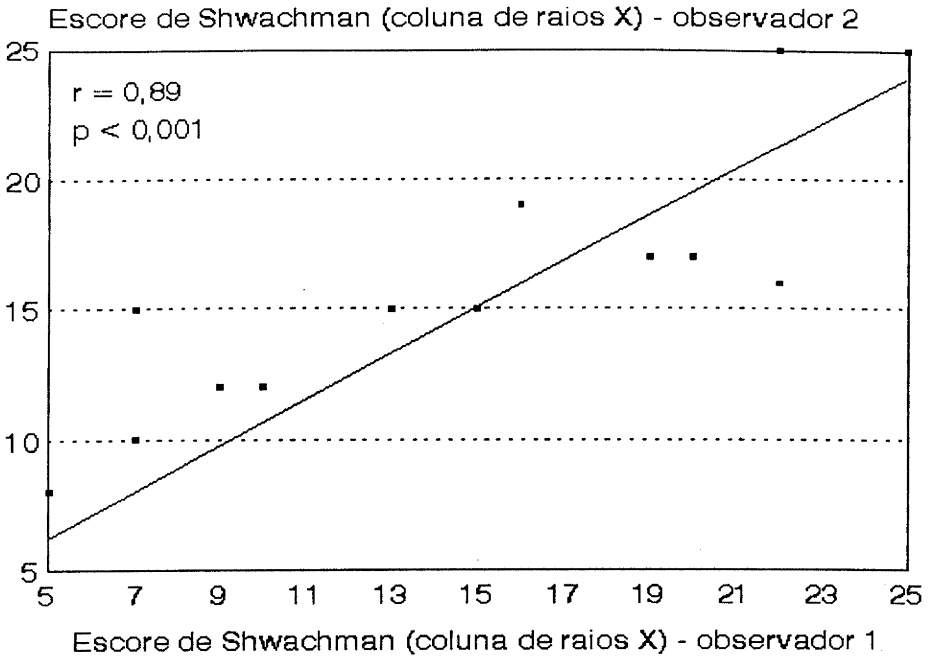


FIGURA 59 - Regressão linear dos escores de Shwachman (coluna de raios X) entre dois observadores

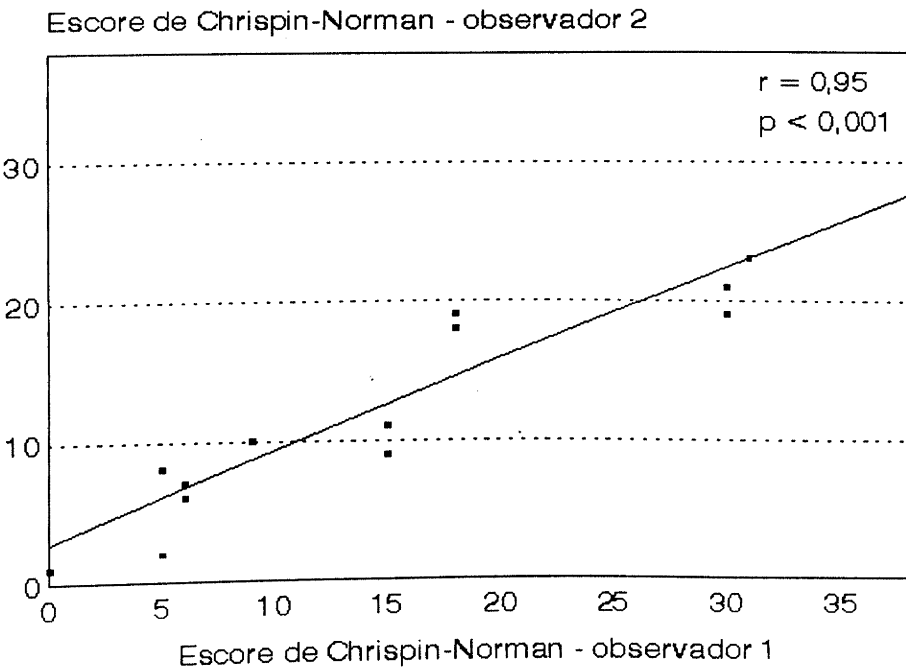


FIGURA 60 - Regressão linear do escore de Chrispin-Norman entre dois observadores

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Tendo em vista os objetivos propostos, foi realizado um estudo de corte transversal. Neste tipo de delineamento, o fator em estudo e os desfechos são aferidos simultaneamente, perdendo-se a dimensão temporal, ou seja, não se sabe o que veio antes e o que veio após. Pode-se assim, detectar associações, e a relação causa-efeito é apenas inferida. No entanto, no que diz respeito à presente hipótese, está bem estabelecido que o grupo genético dos pacientes incluídos é anterior aos desfechos avaliados, já que ocorre desde a concepção do indivíduo e não pode ser alterado por outras variáveis. Outra limitação do delineamento é o fato de excluir indivíduos que tenham migrado ou morrido (vício de sobrevivência), selecionando a população-base (91,92). Embora tenham se registrado apenas 2 óbitos em toda a população de pacientes com fibrose cística em tratamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante a realização da pesquisa (93) , podem ter ocorrido mortes de pacientes que não chegaram a ser encaminhados ao Serviço, ou anteriores ao estudo (91). O Setor de Pneumologia Pediátrica do HCPA é o único Centro especializado para tratamento de pacientes císticos no Rio Grande do Sul, vinculado à única Associação (Associação Gaúcha de Assistência à Mucoviscidose) existente no Estado; não se acredita, assim, que possa ter havido migração significativa de pacientes para tratamento em outros Serviços.

Foram incluídos 61 pacientes de um total de 86 (93) em acompanhamento no Setor de Pneumologia Pediátrica na época do término do estudo. Não foram incluídos todos, pois algumas avaliações só poderiam ser realizadas em um paciente a cada dia (medidas de saturação da hemoglobina durante o sono) em função da disponibilidade de equipamento, ocorrendo freqüentemente mais de uma internação ao dia, o que determinou a exclusão de alguns. Poder-se-ia cogitar de que houvesse ocorrido aqui um vício de seleção, já que os pacientes foram avaliados durante a sua internação, e

poderiam ter sido incluídos somente os mais graves. A duração do período de colheita de dados, que foi de cerca de 2 anos, diminui bastante essa possibilidade já que os pacientes são internados para avaliação anualmente, mesmo na ausência de exacerbação pulmonar.

Houve um número maior de pacientes do sexo masculino (38 x 23), tendo essa diferença ficado muito próxima do nível de significância estatística estabelecido ($p=0,055$). Os resultados se assemelham aos da população total, com 55 pacientes masculinos e 31 femininos ($p<0,01$) (93). Embora não tenham havido diferenças entre os sexos na maioria dos desfechos medidos, isso pode dever-se a um vício de sobrevivência, já que a mucoviscidose é uma doença que não tem maior incidência em meninos e já que, em outros estudos que aferiram mortalidade, foram encontradas maiores taxas para o sexo feminino em praticamente todas as faixas etárias, pelo menos até a idade adulta (*apud* 1; 94,95). Assim, embora as avaliações das meninas tenham sido semelhantes às dos meninos, é possível que algumas pacientes de sexo feminino tenham morrido antes de serem incluídas no programa de atendimento. As diferenças encontradas com relação a uma maior colonização por *P.cepacia* e menor por *P. aeruginosa*, cepas mucóides, para as meninas, podem ser devidas ao acaso, pois encontrou-se maior prevalência de cada uma delas em sexo diferente. Além disso, apenas 6 pacientes apresentaram culturas positivas para *P. cepacia* e apenas 9 eram colonizadas cronicamente por cepas mucóides de *P. aeruginosa*.

Todos os pacientes eram fenotipicamente brancos e a origem dos mesmos, avaliada de forma simplificada, a partir de seus sobrenomes, mostrou predominância de origem italiana, luso-espanhola e alemã. GAIDZINSKI (96), estudando pacientes da mesma população, encontrou prevalências de 46% de italianos, 25,7% de portugueses, 19% de alemães, 2,7% de espanhóis, 2,7% de poloneses e 3,9% de outras origens, dados semelhantes aos aqui registrados. De qualquer forma, é muito difícil assegurar a inexistência de miscigenação

racial em um país com populações oriundas de pelo menos três diferentes continentes.

A idade média dos pacientes foi de 78,31 meses (ou 6 anos e 6,31 meses), com desvio padrão de 55,80 meses e mediana de 59 meses (4 anos e 11 meses). O grupo em estudo era formado por pacientes jovens, com idade variando de 4 meses a 17 anos e 7 meses. Comparando-se o presente trabalho com estudos semelhantes realizados em outros centros, observa-se que as idades dos pacientes são superiores, como é o caso do trabalho de LANNING e colaboradores (47) na Dinamarca, com idade mediana de 15,3 anos, variando de 2 a 42 anos, ou o de LESTER e colaboradores (61) de Chicago, Estados Unidos, com idades entre 0,1 e 45 anos e média de 12,75 anos. Os dados sugerem uma mortalidade maior entre os císticos em nosso meio. Uma das explicações seria a existência, há mais tempo, de tratamento sistematizado no Primeiro Mundo, onde se relacionou um aumento na sobrevivência dos pacientes com esta abordagem em centros de referência para mucoviscidose (94,95,97). Dados de 1991 relatam idade mediana de morte aos 29,4 anos e 1/3 dos pacientes com mais de 18 anos entre os que são tratados em grandes centros nos Estados Unidos (*apud* 1). Comparando-se os dados do estudo ora realizado, observa-se que a sua população é formada por pacientes realmente mais jovens.

✦ A mutação DF508 mostrou uma freqüência de 50,82% (62/122) dos cromossomos analisados. Esses dados são semelhantes aos encontrados em estudos realizados em países do sul da Europa (*apud* 3,23; 45), de onde são provenientes os ancestrais da maioria das pessoas da raça branca do sul do Brasil (98), assim como aos registrados em pesquisa envolvendo cinco estados brasileiros (24). Dois estudos (99,100) conduzidos na Região Sudeste do Brasil, no entanto, mostraram freqüências um pouco menores desta mutação (33% e 35%), sugerindo maior heterogeneidade naquelas populações.

O início dos sintomas foi bem precoce, na maioria dos pacientes, com uma mediana de 1 mês de idade; levando-se em consideração as características pulmonares somente, também ocorreu início precoce, na maioria dos casos, com mediana de 2 meses. É possível que, por influência do diagnóstico estabelecido, sugestionados por este, tenha ocorrido uma supervalorização de algumas manifestações fisiológicas, como a consistência amolecida usual das fezes dos lactentes ou a obstrução nasal, tão comuns nessa faixa etária, ocasionando um vício de recordação.

Apesar de em alguns casos o diagnóstico ter sido tardio (até 11 anos), a maioria ocorreu precocemente. Embora dados extremos tenham elevado a média para 20,66 meses, a mediana situou-se aos 9 meses de idade e a mediana da diferença entre início de sintomas e diagnóstico, em 7 meses.

A maioria dos pacientes apresentou um bom desempenho no escore de Shwachman. Cinquenta e três pacientes (86,88%) puderam ser classificados como tendo uma avaliação excelente (86-100) ou boa (71-85), de acordo com os critérios do criador do escore, e nenhum deles foi classificado como grave, já que essa categoria engloba escores iguais ou inferiores a 40, e o pior paciente apresentou escore de 44. É possível que a graduação sugerida por SHWACHMAN (70) seja muito branda, no sentido de que alguns pacientes, já com doença avançada, incluem-se ainda em categorias como "moderado". Mesmo na série inicial avaliada pelos criadores do escore, ocorrida em 1958, quando os recursos terapêuticos eram mais limitados, apenas 2 dos 95 pacientes no final da série foram categorizados como "graves". Na série de CAMPBELL e colaboradores (54), que utilizaram o escore para comparar 60 pacientes consecutivos, de acordo com o grupo genético, apenas 2 apresentavam escores inferiores a 40. A média dos escores aqui obtidos foi de 80,07, semelhante à de 78,87 de HENRY e colaboradores (67), quando compararam dados do escore com colonização bacteriana.

Da mesma forma, os pacientes tiveram, em sua maioria, um bom desempenho no escore de Chrispin-Norman (86), embora seus autores não tenham dividido os resultados numéricos em categorias como SHWACHMAN (70).

Oximetria de pulso foi realizada em todos os pacientes avaliados, tanto na vigília como durante o sono. Como já foi comentado, alguns problemas podem interferir nos resultados de uma avaliação através do método adotado. Um exemplo seria a presença de outras hemoglobinas ou pigmentos. Os pacientes não apresentavam dados clínicos sugestivos de metaemoglobinemia ou outra alteração da hemoglobina; embora a fibrose cística possa causar alterações hepáticas, nenhum apresentou icterícia. Quanto à interferência do movimento, a saturação na vigília foi aferida em repouso, embora não se possa garantir que não tenha havido alguma alteração durante o sono, quando o paciente pode apresentar movimentos incoordenados e involuntários. Foram utilizados sensores digitais em função do maior conforto e menor interferência com o sono dos pacientes, especialmente para os menores, embora os resultados a partir desse local sejam menos precisos e o tempo de resposta às variações maior, comparando-se com os sensores de orelha. Apesar das restrições, é um método adequado, mesmo quando aferido em dedos com hipocratismo digital (85).

Os pacientes apresentaram saturação na vigília entre 79 e 100%, com uma mediana, dentro dos limites da normalidade, de 97%. Apenas um teve o valor de 100% e, como nenhuma das avaliações foi feita em vigência de administração de oxigênio, acredita-se que esse valor tenha sido estimado para mais, dentro dos limites de precisão do aparelho.

A maioria das avaliações durante o sono teve duração acima de 7 horas, e todas com exceção de uma, mais de 4 horas; algumas duraram menos em decorrência da ansiedade dos pacientes em face da realização de um exame

diferente, ocasionando dificuldade em conciliar o sono; outras foram precocemente interrompidas por terem as mães julgado ser o procedimento desconfortável, apesar dos esclarecimentos prestados. Mesmo assim, nenhum exame deixou de ser considerado, pois todos duraram mais que o tempo de um ciclo de sono do paciente. Para os estudos no sono, a precisão esperada da oximetria é de 2 a 6% (83). Cerca de um quinto dos pacientes nunca dessaturaram abaixo ou igual a 90% e somente 17,9% deles o fizeram por mais de 1% do tempo avaliado; saturação abaixo ou igual a 85% só ocorreu por mais de 1% do tempo em três pacientes, sendo dois deles os de escores clínicos mais baixos, mostrando ser um parâmetro presente somente nos casos mais graves. Os níveis de 90 e 85% considerados para avaliação foram os mesmos utilizados por outros autores (84, 101).

Espirometria foi realizada em todos os pacientes com 6 anos ou mais de idade. É prática da rotina de tratamento de fibrose cística solicitar o exame para crianças menores, a partir de pelo menos 5 anos de idade, de forma que aos 6 anos já estão bem familiarizadas com os procedimentos. Uma única paciente dentro da faixa etária estabelecida (6 anos) negou-se a realizar o exame, a exemplo do que já fizera em ocasiões anteriores, tendo sido alegadas pela mãe dificuldades emocionais. Foi necessário realizar 5 das avaliações em outro serviço (Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre), em função da problemática da *P. cepacia* e por não se dispor de um espirômetro que pudesse ser reservado para estes pacientes no Hospital de Clínicas. Embora tenham sido tomados cuidados de padronização dos exames em ambos os locais, inclusive no que diz respeito a valores de referência, não foram realizados pelos mesmos técnicos e o espirômetro não era o mesmo. Não foi efetuado estudo comparando pacientes nos dois serviços e isto não seria mesmo possível com os císticos pois, como já foi comentado, os pacientes colonizados por *P. cepacia* e os não colonizados não devem realizar o exame no mesmo aparelho. De um modo geral, os resultados das espirometrias demonstraram pouco

comprometimento dos pacientes levando-se em conta que a capacidade vital esteve dentro dos limites da normalidade para a maioria dos pacientes (mediana 86,5% do previsto); 8(28,57%) pacientes apresentaram capacidade vital abaixo de 80% da prevista e 2 deles (7,14%) abaixo de 50%. Cinco dos 8 pacientes com redução da capacidade vital apresentavam também o CEF1 menor que 80%, sugerindo alteração obstrutiva. Quanto aos resultados do VEF1, observa-se que a mediana corresponde ao valor de 83,6%, também normal, com 12 pacientes (42,86%) com valores menores que 80%, sendo 5 deles (17,86%) inferiores a 50%. Considerando-se o coeficiente entre VEF1 e capacidade vital tem-se a mediana em 79,5% , nível levemente reduzido, especialmente tomando-se em conta a faixa etária dos pacientes. A mediana do FMEF foi de 46%, abaixo do padrão de normalidade (70%) para pacientes pediátricos (102). Esses resultados são compatíveis com doença obstrutiva, mostrando alteração mais expressiva no parâmetro que é mais sugestivo do acometimento de vias aéreas menores, o FMEF. Tais resultados estão de acordo com as alterações funcionais que ocorrem na fibrose cística, ou seja, uma doença obstrutiva, acometendo principalmente vias aéreas periféricas, ocorrendo alterações restritivas somente em fases mais avançadas (31). Como a população aqui avaliada constituía-se de pacientes jovens, é esperado que quase não se tenham registrado alterações do tipo restritivo. Observando-se a variação nos valores de espirometria antes e após a administração de broncodilatador, vê-se que a maioria das crianças não apresentou resposta significativa; no caso do VEF1, apenas 2 (7,14%), 1 deles também da capacidade vital e 4(14,29%) do FMEF, num total de 5(17,86%) em pelo menos um dos valores, considerando-se os padrões para significância de estudos (23% para capacidade vital, 23% para VEF1 e 28% ou 30% para FMEF) que avaliaram a variação dos resultados de um mesmo paciente, em grupos de pacientes císticos (103,104). Essa cifra é bem inferior à referida por HORDVIK e colaboradores (105), que encontraram 95% de resposta ao broncodilatador num grupo de 24 císticos. Esses resultados tão discordantes com os nossos

devem-se, em parte, ao fato de os autores terem estabelecido como nível de significância valores diferentes, advindos de populações normais, e principalmente por tratar-se de um estudo longitudinal, quando se sabe que a resposta ao broncodilatador pode variar ao longo do eixo do tempo. Esse mesmo estudo, avaliando transversalmente os seus resultados, registraram valores de 18 a 42% de resposta, mais próximos aos aqui encontrados. Nove pacientes apresentaram queda do FMEF após o broncodilatador; em parte, o fenômeno pode ser explicado por um aumento da capacidade vital, ocorrido em 7 desses pacientes, deslocando o parâmetro para a direita, na porção mais estreita da curva fluxo-volume. Por outro lado, o broncodilatador pode causar instabilidade das vias aéreas ao inibir o tônus muscular que estava estabilizando os brônquios já com ectasias, levando a uma diminuição dos fluxos mais terminais, por compressão das pequenas vias aéreas (31,105,106).

A aferição do ângulo hiponiquial foi realizada em 57 dos 61 pacientes. A não aferição da medida em 4 deles deveu-se a lapso dos avaliadores. A medida do ângulo hiponiquial já provou ser uma forma objetiva, simples e reprodutível de avaliação do hipocratismo digital (78,80,81). Os pacientes apresentaram resultados que variaram de 173 a 204 graus, com média e mediana de 188,98 e 188,50, respectivamente, valores superiores aos encontrados por outros autores que estudaram indivíduos normais (78,81).

Vinte e cinco (40,98%) pacientes apresentavam colonização crônica por *P. aeruginosa*; essa freqüência é menor que a de outros centros que relatam prevalências de 70 a 80% (1,33). A baixa idade média do grupo poderia ser um fator para essa diferença, já que se observa um aumento da colonização com o aumento da idade; além disso, somam-se dificuldades técnicas dos laboratórios e, possivelmente, freqüência de coleta menor que em outros centros. A prevalência de *P. cepacia* na presente série foi de 6 pacientes (9,80%). LEWIN e colaboradores (37) relataram uma prevalência semelhante (11,60%).

A renda *per capita* declarada pelos responsáveis dos pacientes foi, em média, de 2,21 salários mínimos, com mediana de 1,33 salários mínimos, bastante pequena, especialmente lembrando que durante a coleta dos dados o salário mínimo foi sempre inferior a 100 dólares. É possível que tenha havido informação para menos, por temor de perda de alguns benefícios no tratamento, já que ele é todo gratuito, com exceção de alguns medicamentos de uso ambulatorial.

Entre as crianças e adolescentes avaliados, houve relato de exposição a 45 cigarros por dia no máximo. É possível que os pais tenham informado a quantidade de cigarros fumados para menos, já que são alertados das contra-indicações da exposição ao fumo por parte dos pacientes císticos.

Como na maioria dos trabalhos já publicados (20,50,54,57,59,60,64), no presente também não foram encontradas diferenças entre os desfechos das variáveis pulmonares avaliadas no que diz respeito ao grupo genético, em relação à mutação DF508. Como já foi mencionado, essa comparação pode ser considerada uma excessiva simplificação da questão; reunir heterozigotos e portadores de duas mutações desconhecidas representa agrupar pacientes com diferentes substratos genéticos. É interessante notar que mesmo com este tipo de abordagem, só considerando-se a mutação DF508, muitos autores encontraram maior prevalência de doença pancreática (44,45,46,47,48,49,50,51). TIZZANO e BUCHWALD (107) sugerem que a alteração da RTFC possa ter conseqüências diferentes dependendo do tecido, e SFERRA e COLLINS (18) afirmam que a diferença ocorre em função da capacidade do órgão em compensar a alteração bioquímica. Não foi objetivo da investigação ora levada a efeito, avaliar a função pancreática dos pacientes, mas cabe mencionar que somente 2 dos 61 (um do grupo homozigoto para DF508 e um heterozigoto) não recebiam enzimas de reposição e eram considerados com suficiência pancreática; esse número foi insuficiente para detectar diferenças entre os grupos genéticos. É possível que a avaliação de

outras mutações que não a DF508, diferenciando os heterozigotos e os portadores de 2 mutações distintas desta, pudesse auxiliar no conhecimento de um padrão de doença pulmonar mais previsível.

Verificou-se uma maior prevalência de colonização crônica por *P. aeruginosa*, considerando-se tanto cepas mucóides como não mucóides, nos homozigotos para a DF508, em relação aos que não portavam essa mutação, em níveis próximos ao de significância. Foram avaliados a renda familiar *per capita*, a exposição ao fumo, o sexo e a presença de irmão com a doença, na tentativa de detectar influências ambientais que pudessem atuar como fatores de confusão, mas não houve alteração com esta abordagem. No entanto, quando a idade atual do paciente foi incluída, desapareceu o efeito do grupo genético sobre o resultado do exame bacteriológico do escarro, estando tal variável, portanto, atuando como fator de confusão. Esses achados estão em concordância com outros da literatura (49,59), que não evidenciaram diferenças entre os grupos, embora alguns estudos (50,52,56,62) tenham mostrado maior prevalência de colonização por *P. aeruginosa* em homozigotos; possivelmente a mutação existente no outro cromossoma, no caso de heterozigotos, tenha confundido os resultados, já que, como foi visto, os heterozigotos nas quais uma das mutações acomete uma das pregas ligadoras de nucleotídeos têm maior propensão à colonização pela *P. aeruginosa* (63). É lícito pensar que diferentes mutações genéticas, correspondendo a diferentes manifestações na RTFC, possam causar essa diversidade na apresentação.

Deve-se ressaltar que a expressão fenotípica de uma doença é determinada tanto por fatores genéticos como ambientais (20). Assim, determinantes genéticos, fora do *locus* do gene da fibrose cística, assim como diversos fatores ambientais de difícil avaliação, como aderência ao tratamento, qualidade da alimentação e da fisioterapia, exposição a poluentes e a agentes virais, por exemplo, tornam difícil a comparação de grupos quando se leva em consideração apenas a mutação do gene.

É muito importante padronizar a época de coleta dos dados dos pacientes, pois os resultados seriam muito diferentes se comparassem pacientes em plena exacerbação pulmonar ou em condições de estabilidade, pois os graus de inflamação, de retenção de secreções, de broncoespasmo e de edema de mucosa podem variar de maneira importante (105). Assim, um paciente menos grave, avaliado na exacerbação poderia ser classificado como mais grave, se comparado a um paciente pior, em condições de estabilidade clínica. Escolheu-se como momento de avaliação as 72 horas que precediam a alta do paciente, quando ele já era considerado estável, de forma semelhante ao realizado em outro estudo (108). Esse momento tinha como vantagem sobre uma avaliação no período entre exacerbações, por exemplo, o fato prático de o paciente já estar hospitalizado e, portanto disponível, e já ter programada em seu tratamento a maioria das avaliações empregadas. Sabe-se que a padronização desse período de avaliação pode não corresponder ao melhor estado do paciente. Diferenças podem também ocorrer na dependência de ter sido internado para tratamento de exacerbação, por admissão programada ou para exames anuais.

O início dos sintomas em geral e o dos pulmonares se correlacionaram com idade de diagnóstico e com a idade atual, mas não com os desfechos pulmonares.

✘ Já a idade do diagnóstico assim como o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foram associados a vários desfechos pulmonares desfavoravelmente. Embora tenha havido tal associação, não se pode estabelecer uma relação causal, pois tanto a idade de diagnóstico como o intervalo entre sintomas e diagnóstico se correlacionaram com a idade atual. Assim, os pacientes mais velhos são aqueles que têm desfechos piores, mas isto pode não se relacionar à demora no diagnóstico ou à agressividade da doença, mas sim à maior idade deles, que até poderiam ter doença de evolução mais branda.

A idade atual do paciente mostrou correlação com escore de Chrispin-Norman e coluna radiológica do escore de Shwachman. Não mostrou correlação, no entanto, com as outras colunas, da mesma forma que com o escore como um todo, sugerindo que estes não sejam tão sensíveis na detecção da deterioração da condição dos pacientes, que ocorre ao longo dos anos. É possível que se os pacientes fossem mais velhos, houvesse correlação significativa, não tendo ainda sido demonstrada por não apresentarem tempo suficiente de evolução de doença para ocasionar alterações. A idade correlacionou-se ainda com a saturação da hemoglobina na vigília, a saturação média no sono, o ângulo hiponiquial, o VEF1 e o FMEF. Não mostrou correlação com capacidade vital; essa alteração poderia surgir mais tardiamente, já que os pacientes tinham no máximo 17 anos e 7 meses e que as alterações iniciais da doença são do tipo obstrutivo e não restritivo (1,9,29,31,44). A idade média atual dos pacientes colonizados por *P. aeruginosa* foi bem superior à dos não colonizados (119,16 x 49,94 meses). Isto deve-se ao fato de a colonização ocorrer com o passar dos anos e, além disso, nos pacientes mais jovens, tende a ser mais difícil a coleta do escarro, o que pode ter desviado para ainda menos a idade média dos não colonizados.

Os 61 pacientes foram submetidos à avaliação pelo escore de Shwachman. Muitas das características levadas em consideração são bastante subjetivas. Essa situação foi mais evidente na coluna de atividade geral do escore, onde termos como "leve limitação", "ocasionalmente irritado", "preguiçoso ou abatido" traziam alguma dificuldade na pontuação. Além disso, embora esse escore tenha sido utilizado para um estudo de corte transversal, alguns dados tiveram de ser avaliados de forma histórica, já que não se podia observar características como frequência escolar, resistência às atividades cotidianas do paciente, por exemplo, no ambiente hospitalar. Considerou-se, então, um dia típico do paciente, nos últimos meses e fora de exacerbação. Na coluna de exame físico, houve dificuldades em pontuar o baqueteamento digital, tendo sido feito de modo arbitrário. Nesta pesquisa, foi avaliado o

hipocratismo digital de forma objetiva pela técnica do *shadowgram* (78), mas os dados não foram utilizados na pontuação do escore, pois o mesmo foi sujeito a uma segunda avaliação por outro observador (em cerca de 20% dos pacientes) que desconhecia a técnica de mensuração do ângulo hiponiquial; utilizou-se, assim, a impressão clínica. Na coluna de nutrição foi difícil quantificar clinicamente o tônus do paciente e também estabelecer pontuação a partir de termos como "leve alteração das fezes", "abdome levemente distendido", entre outros. Além disso, na maioria das vezes, contava-se apenas com a mãe da criança durante as avaliações, e o critério de consideração do padrão familiar de altura tornou-se subjetivo. A coluna de avaliação radiológica também trouxe algumas dificuldades aos médicos radiologistas que a avaliaram, pois não faz referências a consolidações, embora elas possam estar presentes no parênquima e freqüentemente em grau discordante do enfisema, que foi incluído em todas as categorias. Ocorreu disparidade também entre outros achados, criando a necessidade de se realizar uma média entre as pontuações obtidas avaliando-se as diferentes alterações. Embora a maioria dos pacientes apresentasse atelectasias laminares, essa classificação não foi prevista. Além disso, expressões como mínimo, moderado e marcado são sujeitas a interpretação pessoal.

Apesar das dificuldades referidas, o escore de Shwachman mostrou correlação significativa com capacidade vital, VEF1, FMEF, saturação da hemoglobina na vigília, saturação média no sono, percentagem do tempo do exame com saturação $\leq 90\%$ e escore de Chrispin-Norman, mostrando que, apesar das dificuldades e críticas ao mesmo, foi comparável aos outros métodos para avaliar os pacientes. Assim, em média, os pacientes com um melhor desempenho no escore clínico-radiológico foram os que tiveram melhores resultados em provas funcionais objetivas. Além disso, os pacientes colonizados por *P. aeruginosa* foram os que apresentaram médias de escore inferiores, inclusive quando foram analisados separadamente os com a variedade mucóide. Utilizou-se o escore de Shwachman, modificado por

DOERSHUK e colaboradores (71) , por ser mais detalhado que o original e por permitir o emprego em qualquer faixa etária, especialmente na coluna de atividade física em que acrescenta dados mais apropriados para lactentes, como o fato de levar em conta o desenvolvimento motor e dados referentes ao humor da criança. Registraram-se também altos níveis de correlação entre as observações realizadas pelo autor e pelo radiologista, comparadas com as realizadas pelos segundos avaliadores. SHWACHMAN e colaboradores (70), em sua publicação original do escore, já referiam alto nível de concordância entre observadores. Além disso, a utilização desse escore se torna bastante importante na avaliação de císticos, pois é amplamente empregado na grande maioria dos centros de tratamento e em diversas publicações científicas (54,64,67,68,80,109) , tornando possível comparação entre pacientes acompanhados em diferentes situações e centros.

Avaliando-se as colunas do escore de Shwachman isoladamente, foram observadas correlações em todas elas com capacidade vital, VEF1, FMEF, saturação de oxigênio na vigília, saturação média no sono e percentagem de tempo de sono com saturação $\leq 90\%$, mostrando assim que, mesmo avaliadas isoladamente, são comparáveis aos outros parâmetros para avaliação. Outras correlações com apenas algumas das colunas também ocorreram. Houve correlação entre o escore de Chrispin-Norman e todas as colunas, exceto com a nutricional; entre as colunas de atividade geral e nutrição com o CEF1; entre o escore radiológico e o ângulo hiponiquial, sendo que os pacientes com *P. aeruginosa* como um todo e mucóides tiveram em média um escore menor nessa coluna; negativa entre o escore nutricional e o tempo de saturação abaixo de 85%.

Houve alguma dificuldade, por parte dos médicos radiologistas, no emprego do escore de Chrispin-Norman. Apesar de terem considerado essa avaliação mais objetiva que a anterior, permaneceram algumas dificuldades. Embora os autores(86) tenham explicitado que considerassem como "marcado"

alterações "moderadamente graves, graves e grosseiras", essa classificação, contudo, ainda permanece sujeita à subjetividade do avaliador, no momento em que deve optar entre "marcado" e "não marcado". Cabe salientar que muitas das alterações são realmente difíceis de quantificar. Apesar disso, constatou-se alto grau de correlação nas avaliações realizadas independentemente. De forma semelhante, os autores do escore encontram alto nível de correlação quando os mesmos exames eram avaliados com um ano de diferença.

O escore de Chrispin-Norman mostrou também correlação com ângulo hipoquival, capacidade vital, VEF1, FMEF, saturação na vigília e saturação média no sono, mas não com os tempos de dessaturação. Parece também ser um método adequado de avaliação, comparável a outros parâmetros objetivos, e que igualmente mostrou alto índice de concordância interpessoal. Também a média dos escores foi superior nos pacientes com *P. aeruginosa*, inclusive considerando-se somente as cepas mucóides. Da mesma forma que o de Shwachman, é um escore bastante utilizado em diversos centros, conforme mostram as publicações, adequando-se para avaliações entre estudos (50,56,59,62,110).

O VEF1 e a capacidade vital tiveram correlação com a saturação na vigília, e a capacidade vital, ainda com a saturação média no sono. O FMEF correlacionou-se somente com dados de dessaturação abaixo de 90 e 85%, mas não com saturação na vigília ou com saturação média no sono. COFFEY e colaboradores (108) também correlacionaram dados de espirometria com saturação no sono e na vigília.

A saturação na vigília correlacionou-se positivamente com a saturação média no sono e negativamente com o tempo de saturação abaixo de 90%, mas não com o tempo abaixo de 85%. MONTGOMERY e colaboradores (101) registraram dados semelhantes. COFFEY e colaboradores (108) também demonstraram correlação entre saturação na vigília e saturação média durante

o sono. É possível que a dessaturação abaixo de 85% tenha sido um parâmetro muito pouco sensível, já que apenas 3 pacientes atingiram esse valor acima de 1% do tempo avaliado (um deles 100% do tempo) e 46 nunca chegaram a esse nível. Os pacientes colonizados por *P. cepacia* apresentaram menor percentagem de saturação abaixo desse nível em relação aos não colonizados. É possível que esse achado tenha ocorrido ao acaso, em parte influenciado pelo pequeno número de pacientes que chegaram a tal nível de saturação, já que, como se viu esse germe costuma estar associado a um pior quadro clínico (32,33,35, 36,37). As correlações encontradas da saturação na vigília com capacidade vital, VEF1 e escores de Shwachman e Chrispin-Normam mostram que é um método simples, rápido e indolor é comparável a outros na avaliação de císticos. BETANCOURT e colaboradores (110) encontraram resultados semelhantes. Os pacientes colonizados por *P. aeruginosa* tiveram em média níveis de saturação no sono inferiores, quando comparados aos não colonizados, sugerindo maior comprometimento pulmonar no primeiro grupo.

O ângulo hiponiquial correlacionou-se negativamente com o tempo de saturação $\leq 85\%$, mas não com outros dados de oximetria. Tal achado significaria que quanto pior o hipocratismo (maior o ângulo), menos tempo de saturação abaixo de 85% haveria. Foram retirados dessa comparação dois dados que se mostravam muito desviantes dos demais e, mesmo assim, ainda ocorreu correlação negativa significativa. Uma hipótese para tal correlação poderia ser a de que, em casos de hipocratismo, o aumento na espessura do dedo interferisse com uma menor sensibilidade para dados de menor valor, mas SCHÖNI e colaboradores (85) comprovaram não haver interferência do hipocratismo na avaliação da saturação. Essa associação é totalmente sem sentido e deve ter ocorrido ao acaso. Houve correlação do ângulo hiponiquial com o escore radiológico de Chrispin-Norman, de forma semelhante ao achado de PITTS-TUCKER e colaboradores (80) e negativa com a coluna de radiologia do escore de Shwachman. Não houve correlação significativa com os dados

espirométricos, possivelmente porque a nossa amostra de pacientes fosse pequena para a comparação. Com relação a idade do diagnóstico, idade atual e diferença entre idade diagnóstico e de início dos sintomas, também foram encontrados coeficientes de correlação significativos, confirmando dados da literatura que ângulo hiponiquial seja associado realmente a um pior estado (80,81), já que os pacientes mais velhos foram os que tiveram desempenhos piores nas avaliações. Comparando-se os grupos com ou sem colonização crônica por *P. aeruginosa*, foram observados valores maiores de ângulo no primeiro. Embora se tenha utilizado o grau de hipocratismo digital como um dado a mais para avaliar a situação pulmonar do paciente, deve-se citar que má-absorção e acometimento hepático, comuns na fibrose cística, podem também ocasionar essa alteração (111). Todavia PITTS-TUCKER e colaboradores (80) não encontraram correlação entre provas bioquímicas de função hepática ou percentagem de absorção de gordura e ângulo hiponiquial.

A renda familiar *per capita* não esteve associada a qualquer outra variável. Tal resultado pode se dever ao fato de que a maioria dos pacientes tenha uma baixa renda. A renda familiar *per capita* de 37(61,67%) dos 60 pacientes que a informaram situava-se abaixo de 2 salários mínimos mensais, sendo em 16(26,67%) inferior a 1 salário. É possível, pois, que não tenham sido encontradas diferenças devido ao fato de não ter ocorrido grande variação na renda entre as famílias incluídas. Talvez se registrasse interferência da renda nos desfechos em populações com maiores variações. Outro fator a ser considerado é que a assistência à saúde básica dos pacientes não varia segundo a renda, ou seja, acesso a consultas e internações, incluindo a medicação nas últimas, recebimento de enzimas pancreáticas e ensino da fisioterapia. Essa variável foi incluída no sentido de se tentar detectar um fator ambiental que pudesse interferir nos desfechos. É possível que esse critério seja excessivamente simplificado e que se devesse ter incluído outros. GRACIANO (112) sugere como critérios para classificação sócio-econômica da família a faixa salarial, o número de membros, o grau de instrução e a

profissão do seu chefe e o tipo de habitação. Mesmo utilizando tais critérios, numa amostra de 40 famílias, pertencentes ao mesmo grupo do presente estudo, LAU e BEIER (113) não encontraram diferenças comparando classe social com número de internações anuais e idade do diagnóstico. Esse fato leva a crer que, no caso da fibrose cística, o acesso universal aos recursos de tratamento seja realmente um fator de nivelamento das diferenças sociais.

A exposição ao fumo não foi tampouco associada a diferenças nos desfechos pulmonares avaliados. RUBIN (109) encontrou correlação positiva entre o número de cigarros a que as crianças eram expostas e a taxa de admissões hospitalares (número de admissões dividido pela idade) e correlação negativa com o escore de Shwachman, esta devida basicamente à comparação com a coluna nutricional. No presente estudo não se avaliou o número de admissões hospitalares, e a população dos autores referidos era composta por crianças que participavam de uma colônia de férias, com idade média de 9 anos, ou seja, mais velhas que as aqui acompanhadas. CAMPBELL e colaboradores (68) verificaram pior desempenho no escore de Shwachman, em resultados de espirometria e maior número de admissões hospitalares nos pacientes expostos a 3 a 4 maços de cigarros por dia, mas não aos expostos a quantidades menores. Entre os pacientes da atual série, somente 5 foram expostos a 2 ou mais maços de cigarro por dia e somente 1 a 3, segundo as declarações dos responsáveis. É lícito pensar que seja necessário mais tempo ou um número maior de cigarros para que ocorram alterações significativas.

7 - CONCLUSÕES

7 - CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos no presente estudo permite as seguintes conclusões:

1. O grupo homozigoto para a mutação DF508 não diferiu dos demais nos desfechos avaliados. O conhecimento do grupo genético de um paciente com relação a essa mutação, portanto, não permite considerações a respeito do prognóstico da doença pulmonar.

2. A população avaliada é jovem e composta por uma maioria de meninos, embora não ao nível de significância estabelecida.

3. A prevalência da mutação DF508 foi de 50,82%.

4. Houve correlação significativa entre a maioria das variáveis estudadas, havendo concordância no sentido de que a gravidade do comprometimento pulmonar na avaliação de uma encontrava correspondência no de outra.

5. Os escores de Shwachman e de Chrispin-Norman mostraram alto nível de concordância entre observadores.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ROSENSTEIN, B. J. Cystic fibrosis. In: LOUGHLIN, G. M.; EIGEN, H. **Respiratory disease in children: diagnosis and management**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994 p. 263-289
- 2 ABREU E SILVA, F. A. PALOMBINI, B. C. Fibrose cística (mucoviscidose). In; CORRÊA DA SILVA, L. C. **Compêndio de Pneumologia**. 2. ed. São Paulo: BYK, 1991 p. 977-984.
- 3 ESTIVILL, X. Genética molecular da mucoviscidose. **Anais Nestlé**, v.45, p. 23-26, 1993.
- 4 MARÓSTICA, P. J. C. et al. Estimativa da incidência de fibrose cística em Porto Alegre: análise a partir da frequência da mutação delta F508 em RN normais. In: CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE FIBROSE CÍSTICA, 5, 1993, Recife. **Anais...** Recife, 1993. p. 48 (Resumo)
- 5 THOMPSON, M. W.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson genética médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. A base molecular e bioquímica das doenças genéticas, p. 196-198
- 6 MEARNS, M. B. Cystic fibrosis: the first 50 years a review of the clinical problems and their management. In: DODGE, J. A.; BROCK, D. J. H.; WIDDICOMBE, J. H. (Ed.) **Cystic fibrosis current topics**. Chichester: John Wiley and Sons, 1993. p. 217-250.
- 7 MORRISON, C; MORRISON, R. National and International Cystic Fibrosis Associations. In: DODGE, J. A.; BROCK, D. J. H.; WIDDICOMBE, J. H. (Ed.) **Cystic fibrosis current topics**. Chichester: John Wiley and Sons, 1993. p. 319-345.
- 8 DINWIDDIE, R. **O diagnóstico e o manejo da doença respiratória pediátrica**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992. Fibrose cística, p. 209-258.

- 9 BOAT, T. F.; WELSH, M. J.; BEAUDET, A. L. Cystic Fibrosis. In: SCRIVER, C. R. et al. **The metabolic basis of inherited disease**. 6. ed. New York: McGraw-Hill, 1989. v. 2. p. 2649-2680.
- 10 ANDERSEN, D. H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. **Am. J. Dis. Child**, v. 56, p. 344-399, 1938.
- 11 TAUSSIG, L. M. **Cystic Fibrosis**. New York: Thieme-Stratton, 1984. Cystic fibrosis: an overview, p. 1-9.
- 12 GIBSON, L. E.; COOKE, R. E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. **Pediatrics**, v. 23, p. 545-549, 1959.
- 13 MARX, J. The cystic fibrosis gene is found. **Science**, v. 245 p. 923-925, 1989.
- 14 RIORDAN, J.R. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. **Science**, v. 245 p. 1066-1073, 1989.
- 15 KEREM, B-S. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. **Science**, v. 245 p. 1073-1080, 1989.
- 16 ROMMENS, J. M. et al. Identification of the Cystic Fibrosis gene: chromosome walking and jumping. **Science**, v. 245 p. 1059-1065, 1989.
- 17 STRONG, T. V.; COLLINS, F. C. The structure of the cystic fibrosis gene. In: DODGE, J. A.; BROCK, D. J. H.; WIDDICOMBE, J. H. (Ed.) **Cystic fibrosis current topics**. Chichester: John Wiley and Sons, 1993. p. 3-98.

- 18 SFERRA, T. J.; COLLINS, F. C. The molecular biology of cystic fibrosis. *Annu. Rev. Med.*, v.44, p. 133-144, 1993.
- 19 THOMPSON, M. W.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson genética médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. Estrutura e função dos cromossomas e genes, p. 22-37.
- 20 CAMPBELL III, P. W.; PHILLIPS III, J. A. The cystic fibrosis gene and relationships to clinical status. *Semin. Respir. Infect.*, v. 7, p. 150-157, 1992.
- 21 HARRIS, A.; ARGENT, B. E. The cystic fibrosis gene and its product CFTR. *Semin. Cell. Biol.*, v. 4 p. 37-44, 1993.
- 22 RASKIN, S. **The cystic fibrosis genotype-phenotype consortium**. (Comunicação pessoal), 1995.
- 23 TSUI, L-C. et al. Mutation analysis in cystic fibrosis. In: DODGE, J. A.; BROCK, D. J. H., WIDDICOMBE, J. H. (Ed.) **Cystic Fibrosis: Current Topics**. Chichester: John Wiley and Sons, 1993 p. 27-44.
- 24 RASKIN, S. et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am. J. Hum. Genet.*, v. 46, p. 665-669, 1993.
- 25 THOMPSON, M. W.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson genética médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. Variação genética, polimorfismo e mutação, p. 82-99.
- 26 WEINBERGER, S. E. Recent advances in pulmonary medicine. *New Engl. J. Med.*, v. 328, n. 19, p. 1389-1397, 1993.

- 27 BOAT, T. F.; DEARBORN, D. G. Etiology and Pathogenesis In: TAUSSIG, L. M. **Cystic Fibrosis**. New York: Thieme-Stratton, 1984. p. 25-84.
- 28 RUBIN, B. K. A superficial view of mucus and the cystic fibrosis defect. **Pediatr. Pulmonol.**, v.13, p. 4-5, 1992.
- 29 TAUSSIG, L. M. ; LANDAU, L. I.; MARKS, M. I. Respiratory System. In: TAUSSIG, L. M. **Cystic Fibrosis**. New York: Thieme-Stratton, 1984. p. 115-174.
- 30 SHWACHMAN, H. Cystic Fibrosis. In: KENDIG, E. L.; CHERNICK, V. **Disorders of the respiratory tract in children**. Philadelphia: Saunders, 1983. p. 640-661.
- 31 ZACH, M. S. Lung disease in cystic fibrosis - an updated concept. **Pediatr. Pulmonol.**, v.8, p. 188-202, 1990.
- 32 GOVAN, J. R. W.; NELSON, J. W. Microbiology of lung infection in cystic fibrosis. **Br. Med. Bull.**, v. 48, n.4, p. 912-930, 1992.
- 33 GOVAN, J. R. W.; GLASS, S. The microbiology and therapy of cystic fibrosis lung infections. **Rev. Med. Microbiol.**, v. 1, p. 19-28, 1990.
- 34 TAYLOR, R. F. H. et al. Extrapulmonary sites of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 47, p. 426-428, 1992.
- 35 HØIBY, N. *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis. In: DODGE, J. A.; BROCK, D. J. H.; WIDDICOMBE, J. H. **Cystic fibrosis current topics**. Chichester: John Wiley and Sons, 1993. p. 251-268
- 36 ISLES, A. et al. *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emerging problem. **J. Pediatr.**, v. 104, p. 206-210, 1984.

- 37 LEWIN, L. O.; BYARD, P. J.; DAVIS, P. B. Effect of *Pseudomonas cepacia* colonization on survival and pulmonary function of cystic fibrosis patients. *J. Clin. Epidemiol.*, v. 43, n. 2, p. 125-131, 1990.
- 38 PEDERSEN, S. S. et al. Management of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in Danish cystic fibrosis patients. *Acta Pædiatr. Scand.*, v. 76, p. 955-961, 1987.
- 39 WILMOTT, R. W.; TYSON, S. L.; MATTHEW, D. J. Cystic fibrosis survival rates. The influences of allergy and *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Dis. Child.*, v. 139, p. 669-671, 1985.
- 40 ALLEN, H. D.; LEMEN, R. J. Cardiovascular manifestations: cor pulmonale. In: TAUSSIG, L. M. *Cystic Fibrosis*. New York: Thieme-Stratton, 1984. p. 194-211.
- 41 PARK, R.W.; GRAND, R. J. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. *Gastroenterology*, v. 81, p. 1143-1161, 1981.
- 42 PENNA, F. J. et al. Fibrose cística. In: PENNA, F. J.; WEHBA, J.; FAGUNDES NETO, U. (Ed.) *Gastrenterologia pediátrica*. Rio de Janeiro: MEDSI, 1983, p. 491-498.
- 43 DEVLIN, J.; BECKETT, N. S.; DAVID, T. J. Elevated sweat potassium, hyperaldosteronism and pseudo-Bartter's syndrome: a spectrum of disorders associated with cystic fibrosis. *J. R. Soc. Med.*, v. 82, Suppl.16, p. 38-43, 1989.
- 44 HAMOSH, A.; CUTTING, G. R. Genotype/phenotype relationships in cystic fibrosis. In: DODGE, J. A.; BROCK, D. J. H.; WIDDICOMBE, J. H.; (Ed.) *Cystic fibrosis current topics*. Chichester: John Wiley and Sons, 1993. p. 69-89

- 45 PIGNATTI, P. F. Cystic fibrosis gene mutations, and correlation with clinical manifestations. **Pathol. Biol.**, v. 39, n. 6, p. 582-584, 1991.
- 46 SANTIS, G. et al. Linked marker haplotypes and the Δ F508 mutation in adults with mild pulmonary disease and cystic fibrosis. **Lancet**, v. 335, p. 1426-1429, 1990.
- 47 LANNG, S. et al. Endocrine and exocrine pancreatic function and the Δ F508 mutation in cystic fibrosis. **Clin. Genet.**, v. 40 p. 345-348, 1991.
- 48 KEREM, E. et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis - analysis of the most common mutation (Δ F508). **New Engl. J. Med.**, v. 323, p. 1517-1522, 1990.
- 49 SANTIS, G. et al. Independent genetic determinants of pancreatic and pulmonary status in cystic fibrosis. **Lancet**, v. 336 p. 1081-1084, 1990.
- 50 THE CYSTIC FIBROSIS GENOTYPE-PHENOTYPE CONSORTIUM. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. **New Engl. J. Med.**, v. 329, p. 1308-1313, 1993.
- 51 ROSENSTEIN, B. J. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. **Lancet**, v.343, p.746-747, 1994.
- 52 JOHANSEN, H. K. et al. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for Δ F508 mutation. **Lancet**, v. 337, p. 631-634, 1991.
- 53 STUHRMANN, M. et al. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis patients. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 290, p. 97-103, 1991.
- 54 CAMPBELL III, P. W. et al. Cystic fibrosis: relationship between clinical status and F508 deletion. **J. Pediatr.**, v. 118, p. 239-241, 1991.

- 55 SANTIS, G. et al. Genetic influences on pulmonary severity in cystic fibrosis. *Lancet*, v. 335, p. 294, 1990.
- 56 LIECHTI-GALLATI, S. et al. Genotype/phenotype association in cystic fibrosis: analyses of the delta F508, R553X, and 3905insT mutations. *Pediatr. Res.*, v. 32, p. 175-178, 1992.
- 57 BURKE, W. et al. Variable severity in pulmonary disease in adults with identical cystic fibrosis mutations. *Chest*, v. 102, p. 506-509, 1992.
- 58 CURTIS, A. et al. Association of less common cystic fibrosis mutations with a mild phenotype. *J. Med. Genet.*, v. 28, p. 34-37, 1991.
- 59 AL-JADER, L. N. et al. Severity of chest disease in cystic fibrosis patients in relation to their genotypes. *J. Med. Genet.*, v. 29, p. 883-887, 1992.
- 60 O'RAWE, A. et al. Increased energy expenditure in cystic fibrosis is associated with specific mutations. *Clin. Sci.*, v. 82, p. 71-76, 1992.
- 61 LESTER, L. A. et al. DF508 genotype does not predict disease severity in an ethnically diverse cystic fibrosis population. *Pediatrics*, v. 93, p. 114-118, 1994.
- 62 BORGIO G. et al. Cystic fibrosis: the delta F508 mutation does not lead to an exceptionally severe phenotype. A cohort study. *Eur. J. Pediatr.*, v. 152, p. 1006-1011, 1993.
- 63 KUBESCH P. et al. Genetic determinants of airways colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Lancet*, v. 341, p. 189-193, 1993.
- 64 PACKE, G. E. et al. Comparison of clinical features in cystic fibrosis patients with different genotypes. *Thorax*, v. 47, p. 866, 1992.

- 65 ASPILLAGA, M.H. et al. Estudio genetico molecular de la fibrosis quistica en la poblacion chilena. Relacion con su expresion clinica. **Rev. Med. Chil.**, v. 121, p. 1233-1239, 1993.
- 66 GAN, K. H.; HEIJERMAN, H. G. M.; BAKKER, W. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. **New Engl. J. Med.**, v. 330, p. 865-866, 1994.
- 67 HENRY, R. L.; MELLIS, C. M.; PETROVIC, L. Mucoid Pseudomonas aeruginosa is a marker of poor survival in cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 12, p. 158-161, 1992.
- 68 CAMPBELL III, P. W. et al. Association of poor clinical status and heavy exposure to tobacco smoke in patients with cystic fibrosis who are homozygous for the F508 deletion. **J. Pediatr.**, v. 120, p. 261-264, 1992.
- 69 KRAUSE, M. V.; MAHAN, L. K. **Alimentos, nutrição e dietoterapia**. 6. ed. São Paulo: Rova, 1985. Cap. 11: Avaliação do estado nutricional, p. 247-268.
- 70 SHWACHMAN, H.; KULCZYCKI, L. L. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. **Am. J. Dis. Child.**, v. 96 p. 6-15, 1958.
- 71 DOERSHUK, C. F. et al. A 5 year clinical evaluation therapeutic program for patients with cystic fibrosis. **J. Pediatr.**, v. 65, p. 677-693, 1964.
- 72 FIORI, R. M.; PITREZ, J. L. B.; GALVÃO, N. M. **Prática Pediátrica de Urgência**. 4. ed. Rio de Janeiro: 1991. Apendice geral, informações e tabelas, p. 809-831.
- 73 MARCONDES, E. et al. Estudo antropométrico de crianças brasileiras de zero a doze anos de idade. **Anais Nestlé**, v. 84, p. 117-125, 1971.

- 74 MARQUES, R. M. et al. **Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros II. Altura e peso.** São Paulo: Editora Brasileira de Ciências, 1982.
- 75 TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H. **Growth and development chart.** Castlemead: Castlemead Publications, 1976. Standards for triceps and subscapular skinfolds from birth to nineteen years: british children, 1970.
- 76 MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of puberal changes in girls. **Arch. Dis. Child.**, v. 44, p. 291-303, 1969.
- 77 MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of puberal changes in bouys. **Arch. Dis. Child.**, v. 45, p. 13-23, 1970.
- 78 SINNIAH, D.; OMAR, A. Quantitation of digital clubbing by shadowgram technique. **Arch. Dis. Child.**, v. 54, p. 145-146, 1979.
- 79 BENTLEY, D; CLINE, J. Estimation of clubbing by analysis of shadowgraph. **Br. Med. J.**, v.2, p. 43, 1970.
- 80 PITTS-TUCKER, T. J.; MILLER, M. G; LITTLEWOOD, J. M. Finger clubbing in cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, v. 61, p. 576-579, 1986.
- 81 MOREIRA, J. S. **Avaliação objetiva do hipocratismo digital através da sombra dos dedos. Estudo de 452 indivíduos normais e de 306 pacientes com doença pulmonar.** Porto Alegre: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1993. (Tese, Doutorado em Pneumologia).
- 82 SOUTHALL, D. P. et al. Pulse oximetry and transcutaneous arterial oxygen measurements in neonatal and paediatric intensive care. **Arch. Dis. Child.**, v.62, p. 882-888, 1987.

- 83 CLARK, J. C. et al. Noninvasive assesment of blood gases. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 145, p. 220-232, 1992.
- 84 TREMPER, K. K.; BARKER, S. J. Pulse oximetry. **Anesthesiology**, v. 70, p. 98-108, 1989.
- 85 SCHÖNI, M. H.; HÜRLIMANN, R.; BRUDERER, K. Pulse oximetry, digital clubbing, and cystic fibrosis. **Lancet**, v. I, p. 1371, 1987.
- 86 CHRISPIN, A. R.; NORMAN, A. P. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. **Pediatr. Radiol.**, v. 2, p. 101-106, 1974.
- 87 DICKMAN, M. L.; SCHMIDT, C. D; GARDNER, R. M. Spirometric standards for normal children and adolescents (ages 5 years trough 18 years). **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 104, p. 680-687, 1971.
- 88 COMROE, J. H. et al. **The Lung**. 2. ed. 1962. p. 9. (Manual do espirômetro Collins)
- 89 SPSS: Statistical package for social sciences. Chicago, Illinois, EUA: SPSS Inc. (*Software*).
- 90 SAS: Statistical analysis system. Carry, North Carolina, EUA: SAS Institute inc. (*Software*).
- 91 FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER E.H. (Ed.) **Epidemiologia clínica**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1989. Freqüência, p. 108-125.
- 92 NEWMAN, T. B. et al. (Ed.) **Designing clinical research**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988. Designing a new study: II cross-sectional and case control studies, p. 75-86.

- 93 ABREU E SILVA, F. A.; SCATTOLIN, I. **Registro dos pacientes portadores de fibrose cística em acompanhamento no HCPA.** (Comunicação Pessoal), 1994.
- 94 BRITISH PAEDIATRIC ASSOCIATION WORKING PARTY ON CYSTIC FIBROSIS. Cystic Fibrosis in the United Kingdom 1977-85: an improving picture. **Br. Med. J.**, v. 297, p. 1599-1602, 1988.
- 95 NIELSEN, O. H.; SCHIÖTZ, P. O. Cystic fibrosis in Denmark in the period 1945-1981 evaluation of centralized treatment. **Acta Paediatr. Scand. Suppl.**, v. 301, p. 107-119, 1982.
- 96 GAIDZINSKI, D. **Fibrose cística: estudo sobre o impacto de uma doença genética crônica no núcleo familiar.** Porto Alegre: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1992. (Dissertação, Mestrado em Pediatria).
- 97 PHELAN, P.; HEY, E. Cystic fibrosis mortality in England and Wales and in Victoria, Australia 1976-80. **Arch. Dis. Child.**, v. 59, p. 71-73, 1984.
- 98 SALZANO, F. M.; FREIRE-MAIA, N. **Problems in human biology: a study of Brazilian populations.** Detroit: Wayne State University Press, 1970. Immigration admixture, p. 46-61.
- 99 MARTINS, C. S. B.; RIBEIRO, F.; COSTA, F. F. Frequency of the cystic fibrosis DF 508 mutation in a population from São Paulo State, Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 26, p. 1037-1040, 1993.
- 100 MIRANDA, A. B. D. et al. Use of PCR for the determination of the frequency of the DF508 mutation in brazilian cystic fibrosis patients. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 88, p. 309-312, 1993.

- 101 MONTGOMERY, M. et al. Home measurement of oxygen saturation during sleep in patients with cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 7, p. 29-34, 1989.
- 102 MUELLER, G. A.; EIGEN, H. Pediatric pulmonary function testing in asthma. **Pediatr. Clin. North Am.**, v. 39, n. 6, p. 1243-1258, 1992.
- 103 NICKERSON, B. G. et al. Within-subject variability and per cent change for significance of spirometry in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. **Am. Rev. Respir. Dis.** v. 122, p. 859-866, 1980.
- 104 COOPER, P. J. et al. Variability of pulmonary function tests in cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 8, p. 16-22, 1990.
- 105 HORDVIK, N. L. et al. A longitudinal study of bronchodilator responsiveness in cystic fibrosis. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 131, p. 889-893, 1985.
- 106 MCFARLANE, P.I.; HEAF, D. Changes in airflow obstruction and oxygen saturation in response to exercise and bronchodilators in cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 8, p. 4-11, 1990.
- 107 TIZZANO, E. F.; BUCHWALD, M. Cystic fibrosis: beyond the gene to therapy. **J. Pediatr.**, v. 120, p. 337-349, 1992.
- 108 COFFEY, M. J.; FITZGERALD, M. X.; MCNICHOLAS, W. T. Comparison of oxygen desaturation and exercise in patients with cystic fibrosis. **Chest**, v. 100, p. 659-662, 1991.
- 109 RUBIN, B. K. Exposure of children with cystic fibrosis to environmental tobacco smoke. **New Engl. J. Med.**, v. 323, p. 782-788, 1990.

- 110 BETANCOURT, M.; SLADE, G.; DINWIDDIE, R. Oxygen saturation in cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, v. 66, p. 1075-1076, 1991.
- 111 ZIAI, M. (Ed.) **Bedside pediatrics. Diagnostic evaluation of the child.** Boston: Little Brown, 1983. Pulmonary problems, p. :255-289.
- 112 GRACIANO, M. I. G. Critérios de avaliação para classificação sócio-econômica. **Serviço Social e Sociedade**, v. 3, p. 81-103, 1990.
- 113 LAU, M. I.; BEIER, S. **Aspectos psico sociais de quarenta famílias com diagnóstico de fibrose cística no Rio Grande do Sul.** Canoas: Curso de Serviço Social da Universidade Luterana do Brasil, 1992. (Trabalho de Conclusão, Pós-Graduação em Serviço Social).
- 114 ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, Rio de Janeiro. **NBR-2306: referências bibliográficas.** Rio de Janeiro, 1989.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO

CONVITE PARA PARTICIPAR DO ESTUDO SOBRE FIBROSE CÍSTICA

Estamos realizando um estudo com os pacientes portadores de fibrose cística em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Este estudo pretende ajudar-nos a conhecer melhor a sua doença ou de seu(sua) filho(a).

Para tanto, faremos exames de rotina em você ou em seu familiar, tentando comparar os resultados entre si e com manifestações clínicas apresentadas. Muitos destes exames são exames que seriam e serão executados independente de sua participação no estudo pois são parte do tratamento convencional. Outros, embora não fizessem parte da rotina, serão agora efetuados por disponibilidade recente de pessoas e de equipamento para esta pesquisa, sendo úteis para o melhor conhecimento da doença no paciente.

Salientamos que não haverá nenhum risco adicional com a execução dos exames e que o tratamento efetuado não será diferente se o paciente não concordar em participar do estudo e que, mesmo após ter assinado este termo, poderá desistir do mesmo em qualquer momento.

Se você tiver alguma pergunta a fazer, antes de decidir, sinta-se à vontade para isto.

Nome: _____

ANEXO 2 : FICHA DE COLETA

AVALIAÇÃO PNEUMOLÓGICA DOS PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA EM TRATAMENTO NO SETOR DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome do paciente:

Número do paciente: ___/___

Data do nascimento:

Idade:

Número do prontuário:

Endereço:

Cidade:

UF:

Naturalidade:

Informante: (1) mãe (2) pai (3) outro _____

DADOS DE HISTÓRIA

História familiar:

Heredograma:

consangüinidade?

(1)sim (2)não (3)descon

Irmãos

idade sexo saúde teste suor? data idade teste

(1)s (2)ñ

Óbitos em familiares? (perguntar sobre íleo meconial e anotar [sim] quando presente.

grau de parentesco idade óbito causa necropsia?

História ambiental (00) = não

Fumo: Pai Quando? Quanto?

Mãe Quando? Quanto?

Outros

Renda familiar (SM) Renda *per capita* (SM)

História da Doença Principal [F.C.]

Início dos sintomas a) primeiro

b) respiratórios

c) gastrointestinais

d) outros

Tipo de sintoma inicial

respiratório inicial

gastrointestinal inicial

outro

Sintoma mais importante ao diagnóstico

Idade do diagnóstico

Como foi firmado o diagnóstico

Início do tratamento no HCPA

Eletrólitos no suor

data data data data

peso peso peso peso

Na Na Na Na

Cl Cl Cl Cl

SINTOMAS ATUAIS (último mês)

Apetite (1)normal (2)diminuído (3)aumentado (4)ignorado

Evacuações: número: ___ /dia

Características: volume (1)normal (2)aument. (3)dimin. (4)ign.

odor (1)usual (2)alterado (3)ign

aspecto (1)formadas (2)parcial.formadas (3)ñ formadas

Dor abdominal (1)sim (2)não (3)ign

Distensão abdominal (1)sim (2)não (3)ign

SINTOMAS RESPIRATÓRIOS

tosse (1)sim (2)não

| | seca | produtiva |
|---------------|------|-----------|
| diurna | | |
| noturna | | |
| pós-exercício | | |

EXAME FÍSICO

GERAL: Peso: % Altura % PC %

Estado Geral: B R M

Hipocratismo digital: ângulo hiponiquial:

SCV FC [repouso] PA braço direito, sentado:

SR FR [repouso]

Tórax:

deformidade?

tiragens? subcostais intercostais

supraesternais

sibilos?

outros ruídos?

Abdome

Outros

Maturidade sexual (Tanner)

masculino P G feminino P M

Prega cutânea: tricipital D: mm

tricipital E: mm

EXAME BACTERIOLÓGICO DE ESCARRO

Dados retrospectivos

1º Colonização obtida :[1]

data germes

1º colonização por *P. aeruginosa*: [2]

data

1º colonização *P. aeruginosa* variedade mucóide: [3]

data

Outros germes[inclusive colonizações outras por *Pseudomonas*]

| data | germe |
|------|-------|
|------|-------|

[4]

[5]

[6]

[7]

[8]

[9]

[10]

[11]

[12]

[13]

[14]

[15]

[16]

[17]

Avaliação atual:

| data | germe |
|------|-------|
|------|-------|

[18]

[19]

[20]

PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR

ESPIROMETRIA data:

| | |
|--------------------------|----------------------|
| antes do broncodilatador | após broncodilatador |
|--------------------------|----------------------|

VEF1

CEF1

CV

FEF 25-75

SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO NA VIGÍLIA data: FC

SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO DURANTE O SONO data:

Ao iniciar o teste

FC

% de tempo com sat O₂ < 85%

% de tempo com sat O₂ < 90%

ANEXO 3:

ATIVIDADE GERAL [SHWACHMAN]

| | |
|----|---|
| 25 | Atividade plena; resistência e tolerância ao exercício normal; boa disposição; desenvolvimento motor normal; freqüência escolar normal |
| 20 | Leve limitação a atividade intensa; cansa ao final do dia ou após exercício prolongado; menos energético; limite inferior do desenvolvimento motor normal; ocasionalmente irritado ou apático boa freqüência escolar |
| 15 | Descansa voluntariamente; cansa após exercício; freqüência escolar regular; moderadamente inativo; leve retardo motor; falta espontaneidade; passivo ou irritável |
| 10 | Atividade física e tolerância ao exercício limitadas; dispnéico após exercícios; retardo motor moderado; agitado ou irritado; preguiçoso, abatido; freqüência escolar baixa; pode requerer professor particular |
| 5 | Limitação grave da atividade; dispnéia e ortopnéia; inativo ou confinado a cama ou cadeira; marcado retardo motor; apático ou irritado; não pode assistir às aulas |

EXAME FÍSICO [SHWACHMAN]

| | |
|----|---|
| 25 | s/tosse; FC e FR normais; sem evidências de enfisema; pulmões limpos à ausculta; boa postura;s/baqueteamento |
| 20 | tosse seca ocasional;FC e FR normais no repouso;enfisema leve; MV rude,roncos e TE prolongado ocasionais;boa postura e baqueteamento leve |
| 15 | tosse leve e crônica matinal após exercício/choro e ocasionalmente durante o dia; s/ tosse noturna; FC e FR leve aumentadas; aumento do diâmetro AP e diafragma rebaixado; MV rude;crepitanes,roncos ou sibilos;baqueteamento 1/2. |
| 10 | tosse crônica,freqüente,repititiva,produtiva,raramente paroxística; FC e FR aumento moderado;enfisema moderado a grave, freq. c/deformidade tx crepitanes,roncos e sibilos usualmente presentes,freq. disseminados; baqueteamento 2/3. |
| 5 | tosse intensa,paroxística,freqüente,produtiva, freq c/vomitos e hemoptise; tosse noturna;taquipnéia e taquicardia; enfisema grave; crepitanes, roncos e sibilos generalizados, expiração audível;má postura; 3/4 baqueteamento;.cianose freqüente |

NUTRIÇÃO [SHWACHMAN]

| | |
|----|---|
| 25 | peso e altura acima %25 ou compatível c/padrão familiar; tônus e massa muscular normais; gordura subcutânea normal; maturação sexual normal; fezes quase normais; bom apetite. |
| 20 | peso e altura acima do %10 ou levemente abaixo do padrão familiar; tônus e massa muscular bons; tecido subcutâneo levemente diminuído; maturação sexual levemente retardada; apetite normal e fezes + freq. e leve alteração. |
| 15 | peso e altura acima do %3 ou moderadamente abaixo do padrão familiar; peso usualmente deficiente para altura; tônus e massa muscular regulares; gordura subcutânea deficiente; abdome levemente distendido; maturação sexual retardada; apetite regular; fezes volumosas, mau cheiro, flutuantes formadas |
| 10 | peso e altura abaixo do %3 e deficiente para altura; tônus e massa muscular pobres; deficiência marcada de gordura subcutânea; distensão abdominal moderada; maturação sexual insuficiente, sem estirão, mau apetite; fezes pouco formadas, volumosas, mau cheiro, gordurosas. |
| 5 | mal-nutrido e baixo; músculos fracos, flácidos e pequenos; s/gordura subcutânea; perda de peso freqüente; fezes freqüentes, volumosas, mau cheiro e gordurosas; prolapso retal freqüente. |

DATA DO EXAME AVALIADO:

ACHADOS RADIOLÓGICOS [SHWACHMAN]

| | |
|----|--|
| 25 | sem evidências de enfisema; s/ aumento na trama broncovascular; s/ infiltrações ou atelectasias. |
| 20 | evidência mínima de enfisema; leve aumento da trama broncovascular; s/ infiltrado ou atelectasias . |
| 15 | enfisema moderado; diâmetro AP aumentado; campos pulmonares mais radiolucentes; diafragma moderadamente rebaixado; trama broncovascular aumentada; atelectasias localizadas ou irregulares; infiltrado ocasional transitório. |
| 10 | enfisema marcado; aumento do diâmetro AP marcado; marcado rebaixamento do diafragma; silhueta cardíaca estreita; áreas de atelectasias disseminadas; ;atelectasias segmentares ou lobares ocasionais; focos persistentes de infiltração; cistos localizados; aumento marcado da trama. |
| 5 | alterações extensivas; hiperinsuflação grave; infiltrado e atelectasias disseminadas; formação disseminada de cistos; formação de bronquiectasias e abscessos atelectasias lobares persistentes |

ANEXO 4: ESCORE DE CHRISPIN-NORMAN

| Característica | Ausente | Não marcada | Marcada |
|------------------------------------|---------|-------------|---------|
| tórax | | | |
| abaulamento esternal | 0 | 1 | 2 |
| rebaixamento diafragma | 0 | 1 | 2 |
| cifose espinal | 0 | 1 | 2 |
| espessamento de paredes brônquicas | | | |
| zona superior direita | 0 | 1 | 2 |
| zona inferior direita | 0 | 1 | 2 |
| zona superior esquerda | 0 | 1 | 2 |
| zona inferior esquerda | 0 | 1 | 2 |
| consolidações esparsas | | | |
| zona superior direita | 0 | 1 | 2 |
| zona inferior direita | 0 | 1 | 2 |
| zona superior esquerda | 0 | 1 | 2 |
| zona inferior esquerda | 0 | 1 | 2 |
| imagens anelares | | | |
| zona superior direita | 0 | 1 | 2 |
| zona inferior direita | 0 | 1 | 2 |
| zona superior esquerda | 0 | 1 | 2 |
| zona inferior esquerda | 0 | 1 | 2 |
| opacidades grandes | | | |
| zona superior direita | 0 | 1 | 2 |
| zona inferior direita | 0 | 1 | 2 |
| zona superior esquerda | 0 | 1 | 2 |
| zona inferior esquerda | 0 | 1 | 2 |

TOTAL

| | | | | | | | | | |
|----|---------|-----|------------|---|-----|-----------|---|---------|---|
| 6 | 4922084 | 1 | 1992-06-23 | 1 | | 508/508 | | | |
| | 27 | 1 | 5 | | 25 | 22 | | 18 | |
| | 17 | 9 | 181 | | 97 | 96 | | 2.29 | |
| | 1.37 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 40 | 0.33 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 40 | | 27 | |
| | 1 | 454 | 82 | | | | | | |
| 7 | 539888 | 2 | 1992-07-08 | 3 | | 0000/0000 | | | |
| | 7 | 2 | 4 | | 25 | 23 | | 21 | |
| | 25 | 5 | 184 | | 100 | 96.58 | | 1.02 | |
| | 0.13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 3.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 2 | 450 | 94 | | | | | | |
| 8 | 538213 | 2 | 1992-07-08 | 3 | | 0000/0000 | | | |
| | 10 | 0 | 5 | | 25 | 17 | | 20 | |
| | 10 | 18 | 190.5 | | 92 | 91.44 | | 30.22 | |
| | 4.e-002 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 20 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 20 | | 10 | |
| | 0 | 469 | 72 | | | | | | |
| 9 | 4335212 | 1 | 1992-07-09 | 2 | | 508/542 | | | |
| | 47 | 0 | 9 | | 25 | 22 | | 19 | |
| | 14 | 22 | 204 | | 95 | 96.3 | | 4.e-002 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 2.25 | 1 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 0 | 473 | 80 | | | | | | |
| 10 | 419293 | 1 | 1992-08-03 | 2 | | 508/0000 | | | |
| | 56 | 0 | 13 | | 25 | 19 | | 25 | |
| | 18 | 14 | 191 | | 98 | 96.98 | | 0 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 24 | 1.33 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 24 | | 56 | |
| | 0 | 436 | 87 | | | | | | |
| 11 | 504233 | 1 | 1992-07-23 | 2 | | 508/0000 | | | |
| | 19 | 1 | 3 | | 24 | 19 | | 20 | |
| | 20 | 6 | 186 | | 96 | 95.16 | | 2.7 | |
| | 4.e-002 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 1.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 1 | 466 | 83 | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|----|---------|-----|------------|---|----|-----------|---|---------|---|
| 12 | 4269635 | 2 | 1992-08-03 | 1 | | 508/508 | | | |
| | 45 | 0 | 3 | | 24 | 20 | | 22 | |
| | 15 | 14 | 180.5 | | 98 | 96.43 | | 0.33 | |
| | 0.21 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 1.25 | 0 | 0 | 0 | 1 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 0 | 479 | 81 | | | | | | |
| 13 | 464784 | 1 | 1992-08-06 | 2 | | 508/0000 | | | |
| | 36 | 3 | 31 | | 25 | 23 | | 21 | |
| | 17 | 12 | 190 | | 97 | 96.23 | | 0.25 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 1.33 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 3 | 476 | 86 | | | | | | |
| 14 | 458433 | 1 | 1992-08-20 | 2 | | 508/1303 | | | |
| | 46 | 1 | 5 | | 25 | 23 | | 21 | |
| | 17 | 12 | 194 | | 98 | 97.87 | | 0 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 20 | 1.25 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 20 | | 46 | |
| | 10 | 474 | 86 | | | | | | |
| 15 | 483936 | 1 | 1992-09-03 | 3 | | 0000/0000 | | | |
| | 31 | 0 | 6 | | 25 | 21 | | 24 | |
| | 12 | 21 | 198.5 | | 98 | 98.3 | | 0 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 5 | 340 | 82 | | | | | | |
| 16 | 5117429 | 2 | 1992-09-03 | 3 | | 0000/0000 | | | |
| | 27 | 2 | 11 | | 25 | 22 | | 23 | |
| | 17 | 16 | 201 | | 97 | 96.89 | | 7.e-002 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 40 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 40 | | 27 | |
| | 2 | 280 | 87 | | | | | | |
| 17 | 4242384 | 2 | 1992-09-16 | 2 | | 508/0000 | | | |
| | 46 | 0 | 7 | | 25 | 24 | | 21 | |
| | 18 | 10 | 189 | | 98 | 97.64 | | 0 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 2 | 464 | 88 | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|----|---------|-----|------------|----|-----------|---|-------|---------|-----|
| 18 | 401347 | 2 | 1992-09-24 | 3 | 0000/0000 | | | | |
| | 145 | 4 | 82 | | 23 | | 19 | 22 | |
| | 19 | 10 | 186 | | 95 | | 97.2 | 0 | |
| | 0 | 71 | 61 | 80 | 44 | 8 | | 0 | -33 |
| | 0 | 0 | 4.8 | 0 | | 0 | | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 0 | |
| | 4 | 390 | 83 | | | | | | |
| 19 | 492654 | 2 | 1992-10-01 | 1 | 508/508 | | | | |
| | 30 | 0 | 20 | | 25 | | 24 | 23 | |
| | 18 | 10 | 200 | | 98 | | 97.36 | 0.21 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 |
| | 0 | 30 | 1.5 | 0 | | 0 | | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 30 | 30 | |
| | 1 | 476 | 90 | | | | | | |
| 20 | 4933354 | 1 | 1992-09-30 | 3 | 1303/508 | | | | |
| | 29 | 1 | 10 | | 19 | | 19 | 22 | |
| | 13 | 15 | 189.5 | | 96 | | 95.57 | 1.93 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 1 | 0 | | 0 | | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 0 | |
| | 2 | 457 | 73 | | | | | | |
| 21 | 509593 | 2 | 1992-10-08 | 3 | 0000/0000 | | | | |
| | 29 | 7 | 16 | | 25 | | 24 | 23 | |
| | 18 | 6 | 195 | | 98 | | 97.75 | 9.e-002 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 |
| | 0 | 5 | 0.5 | 0 | | 0 | | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 5 | 29 | |
| | 7 | 447 | 90 | | | | | | |
| 22 | 437396 | 1 | 1992-10-08 | 2 | 508/0000 | | | | |
| | 53 | 0 | 13 | | 25 | | 24 | 22 | |
| | 22 | 5 | 191 | | 97 | | 94.7 | 1.19 | |
| | 0.38 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 |
| | 0 | 10 | 2 | 0 | | 0 | | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 10 | 53 | |
| | 9 | 472 | 93 | | | | | | |
| 23 | 415664 | 2 | 1992-10-15 | 2 | 508/0000 | | | | |
| | 59 | 2 | 4 | | 25 | | 24 | 25 | |
| | 20 | 4 | 188 | | 98 | | 97.6 | 5.e-002 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 2 | 0 | | 0 | | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 0 | |
| | 2 | 374 | 94 | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|----|---------|-----|------------|----|------|-----------|----|---------|---|
| 24 | 5620703 | 2 | 1992-11-04 | 2 | | 508/0000 | | | |
| | 7 | 1 | 5 | | 15 | 16 | | 14 | |
| | 16 | 10 | 197.5 | | 96 | 94.5 | | 2.6 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 25 | 0.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 25 | | 7 | |
| | 1 | 431 | 61 | | | | | | |
| 25 | 4848817 | 2 | 1992-11-10 | 2 | | 508/542 | | | |
| | 30 | 2 | 13 | | 25 | 24 | | 17 | |
| | 19 | 5 | 173 | | 98 | 96.29 | | 1.27 | |
| | 0.38 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 10 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 10 | | 30 | |
| | 2 | 158 | 85 | | | | | | |
| 26 | 568998 | 1 | 1993-01-05 | 3 | | 0000/0000 | | | |
| | 39 | 2 | 7 | | 25 | 13 | | 23 | |
| | 20 | 9 | 186 | | 97 | 96.55 | | 8.e-002 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 20 | 1.14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 20 | | 39 | |
| | 3 | 476 | 91 | | | | | | |
| 27 | 361855 | 1 | 1993-04-27 | 2 | | 508/0000 | | | |
| | 142 | 7 | 30 | | 24 | 22 | | 23 | |
| | 14 | 16 | 0 | | 97 | 96.01 | | 0 | |
| | 0 | 87 | 47 | 46 | 16 | 17 | 16 | 4 | |
| | 0 | 0 | 7.5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 12 | 386 | 83 | | | | | | |
| 28 | 4705477 | 1 | 1993-05-04 | 2 | | 508/0000 | | | |
| | 41 | 0 | 3 | | 20 | 24 | | 20 | |
| | 17 | 5 | 179 | | 97 | 96.82 | | 0.34 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 0 | 0 | 30 | | 1.33 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 30 | |
| | 41 | 1 | 297 | | 81 | | | | |
| 29 | 250277 | 1 | 1993-05-22 | 2 | | 508/0000 | | | |
| | 194 | 0 | 4 | | 20 | 18 | | 17 | |
| | 16 | 13 | 187 | | 96 | 93.59 | | 1.34 | |
| | 0 | 108 | 65 | 52 | 14 | 18 | 6 | -16 | |
| | 1 | 16 | 0.86 | 0 | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 20 | | 166 | |
| | 0 | 402 | 71 | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|----|---------|-----|------------|------|-----|-----------|-------|----|---------|-----|
| 30 | 3592532 | 1 | 1993-06-05 | 1 | | 508/508 | | | | |
| | 110 | 3 | | | 25 | | 23 | | 25 | |
| | 17 | 9 | | | 97 | | 96.53 | | 0 | |
| | 0 | 112 | | 89 | 131 | 0 | | 3 | | 10 |
| | 0 | 0 | | 4 | 1 | 0 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 11 | 470 | | 90 | | | | | | |
| 31 | 4576534 | 2 | 1993-06-17 | 1 | | 508/508 | | | | |
| | 82 | 0 | | | 25 | | 20 | | 24 | |
| | 8 | 15 | | | 97 | | 96.76 | | 0 | |
| | 0 | 88 | | 79 | 33 | 18 | | 17 | | 44 |
| | 1 | 29 | | 0.75 | 1 | 0 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 29 | | 82 | |
| | 2 | 476 | | 77 | | | | | | |
| 32 | 5204052 | 2 | 1993-06-28 | 1 | | 508/508 | | | | |
| | 23 | 0 | | | 25 | 2 | 4 | | 24 | |
| | 15 | 12 | | | 97 | | 97.31 | | 4.e-002 | |
| | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | | 6.67 | 0 | 0 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 12 | 453 | | 88 | | | | | | |
| 33 | 4860730 | 1 | 1993-07-05 | 3 | | 1303/0000 | | | | |
| | 104 | 4 | | | 25 | | 21 | | 21 | |
| | 22 | 4 | | | 97 | | 93.65 | | 0.14 | |
| | 0 | 107 | | 87 | 85 | -5 | | 0 | | 39 |
| | 0 | 0 | | 0.87 | 1 | 0 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 14 | 418 | | 89 | | | | | | |
| 34 | 4199287 | 1 | 1993-07-12 | 2 | | 508/0000 | | | | |
| | 150 | 0 | | | 25 | | 24 | | 21 | |
| | 12 | 15 | | | 97 | | 96.66 | | 9.e-002 | |
| | 0 | 113 | | 69 | 43 | 12 | | 17 | | 110 |
| | 0 | 33 | | 9 | 1 | 1 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 60 | | 84 | |
| | 3 | 465 | | 82 | | | | | | |
| 35 | 4909404 | 1 | 1993-07-16 | 1 | | 508/508 | | | | |
| | 211 | 3 | | | 25 | | 18 | | 21 | |
| | 12 | 23 | | | 96 | | 94.48 | | 1.29 | |
| | 0 | 82 | | 66 | 25 | 19 | | 18 | | 11 |
| | 0 | 0 | | 5.33 | 1 | 1 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 3 | 278 | | 76 | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|----|---------|-----|------------|----|----------|-------|----|---------|-----|
| 36 | 3615713 | 2 | 1993-07-20 | 2 | 508/1303 | | | | |
| | 143 | 0 | 48 | | 25 | 24 | | 22 | |
| | 13 | 15 | 0 | | 96 | 95.89 | | 0.1 | |
| | 0 | 83 | 80 | 90 | 75 | 7 | 6 | | |
| | 10 | 0 | 0 | | 2.25 | 1 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 0 | 12 | 404 | | 84 | | | | |
| 37 | 5180047 | 2 | 1993-08-03 | 1 | 508/508 | | | | |
| | 141 | 1 | 48 | | 21 | 12 | | 16 | |
| | 6 | 29 | 0 | | 97 | 95.01 | | 1.03 | |
| | 0 | 65 | 40 | 52 | 8 | 2 | 0 | | 18 |
| | 1 | 0 | 7.76 | 0 | | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 1 | 271 | 55 | | | | | | |
| 38 | 5347760 | 1 | 1993-08-03 | 1 | 508/508 | | | | |
| | 91 | 0 | 1 | | 25 | 23 | | 21 | |
| | 19 | 6 | 0 | | 96 | 97.1 | | 4.e-002 | |
| | 0 | 90 | 87 | 80 | 62 | 7 | 2 | | -18 |
| | 1 | 0 | 7.76 | 0 | | 0 | 0 | | 25 |
| | 25 | 22 | 17 | | 7 | 0 | | 0 | |
| | 60 | 475 | 88 | 89 | | | | | |
| 39 | 3872348 | 2 | 1993-08-06 | 2 | 508/1303 | | | | |
| | 98 | 0 | 10 | | 25 | 24 | | 25 | |
| | 20 | 6 | 188 | | 99 | 97.73 | | 0.7 | |
| | 0 | 110 | 87 | 65 | 54 | 0 | 21 | | 12 |
| | 0 | 20 | 1.25 | 1 | | 0 | 0 | | 25 |
| | 25 | 25 | 17 | | 6 | 20 | | 98 | |
| | 0 | 457 | 94 | 92 | | | | | |
| 40 | 2477214 | 1 | 1993-08-11 | 1 | 508/508 | | | | |
| | 124 | 2 | 4 | | 25 | 22 | | 24 | |
| | 22 | 5 | 193.5 | | 95 | 95.53 | | 9.e-002 | |
| | 0 | 129 | 111 | 80 | 71 | 4 | 0 | | 10 |
| | 0 | 10 | 0.66 | 1 | | 0 | 0 | | 25 |
| | 22 | 25 | 25 | | 2 | 10 | | 124 | |
| | 2 | 451 | 93 | 97 | | | | | |
| 41 | 5704689 | 2 | 1993-08-19 | 2 | 508/0000 | | | | |
| | 11 | 0 | 4 | | 25 | 18 | | 18 | |
| | 22 | 5 | 176.5 | | 98 | 95.85 | | 0 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 3 | 0 | | 0 | 0 | | 25 |
| | 18 | 15 | 16 | | 8 | 0 | | 0 | |
| | 0 | 414 | 83 | 74 | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|----|---------|-----|------------|----|----|-----------|-------|----|---------|-----|
| 42 | 4031662 | 1 | 1993-08-25 | 1 | | 508/508 | | | | |
| | 103 | 1 | 4 | | 25 | | 19 | | 24 | |
| | 10 | 18 | 201 | | 98 | | 97.06 | | 0.15 | |
| | 0 | 107 | 99 | 77 | 52 | 0 | | 0 | | -3 |
| | 0 | 0 | 2.5 | 1 | | 1 | | 0 | | 25 |
| | 20 | 25 | 12 | | 18 | | 0 | | 0 | |
| | 1 | 395 | 78 | 82 | | | | | | |
| 43 | -430421 | 1 | 1993-08-27 | 2 | | 508/0000 | | | | |
| | 110 | 2 | 42 | | 24 | | 16 | | 22 | |
| | 9 | 31 | 197 | | 94 | | 93.34 | | 1.57 | |
| | 0 | 60 | 55 | 85 | 48 | 2 | | 5 | | -66 |
| | 0 | 45 | 1.75 | 1 | | 0 | | 0 | | 25 |
| | 17 | 17 | 12 | | 23 | | 45 | | 110 | |
| | 2 | 280 | 71 | 71 | | | | | | |
| 44 | 3658739 | 1 | 1993-09-09 | 2 | | 508/0000 | | | | |
| | 159 | 3 | 48 | | 25 | | 21 | | 22 | |
| | 15 | 14 | 193 | | 99 | | 97.19 | | 8.e-002 | |
| | 0 | 114 | 110 | 84 | 71 | 2 | | 0 | | 2 |
| | 0 | 0 | 1.33 | 0 | | 1 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 48 | 247 | 83 | | | | | | | |
| 45 | 5423470 | 1 | 1993-09-16 | 3 | | 508/508 | | | | |
| | 83 | 0 | 64 | | 24 | | 21 | | 24 | |
| | 9 | 14 | 195 | | 97 | | 95.07 | | 0 | |
| | 0 | 91 | 100 | 90 | 96 | 5 | | 3 | | -10 |
| | 0 | 0 | 0.75 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 0 | 284 | 78 | | | | | | | |
| 46 | 4841912 | 2 | 1993-09-23 | 2 | | 508/0000 | | | | |
| | 125 | 1 | 1 | | 25 | | 19 | | 22 | |
| | 15 | 10 | 177 | | 96 | | 94.66 | | 0.13 | |
| | 0 | 116 | 107 | 76 | 42 | 7 | | 11 | | 20 |
| | 1 | 9 | 1 | 0 | | 1 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 20 | | 68 | |
| | 1 | 473 | 81 | | | | | | | |
| 47 | 4258554 | 2 | 1993-09-24 | 3 | | 1303/0000 | | | | |
| | 82 | 0 | 28 | | 24 | | 17 | | 18 | |
| | 11 | 22 | 195 | | 95 | | 94.7 | | 0.3 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 2.5 | 1 | | 0 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 18 | 334 | 70 | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|----|---------|------|------------|------|-----------|-------|------|---------|-----|
| 48 | 4985271 | 1 | 1993-09-29 | 2 | 508/0000 | | | | |
| | 101 | 4 | 8 | | 25 | 22 | | 25 | |
| | 22 | 4 | 186 | | 96 | 96.47 | | 0.95 | |
| | 5.e-002 | 86 | 72 | 70 | 23 | 5 | 0 | | -25 |
| | 1 | 0 | 1.75 | 0 | | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 4 | 400 | 94 | | | | | | |
| 49 | 4985289 | 1 | 1993-09-29 | 2 | 508/0000 | | | | |
| | 63 | 3 | 4 | | 25 | 24 | | 23 | |
| | 18 | 6 | 174.5 | | 98 | 96.05 | | 5.e-002 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 1 | 0 | 1.75 | 0 | | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 4 | 380 | 90 | | | | | | |
| 50 | 4108452 | 1 | 1993-11-04 | 3 | 0000/0000 | | | | |
| | 126 | 0 | 63 | | 10 | 11 | | 18 | |
| | 5 | 18 | 184 | | 79 | 75.89 | | 100 | |
| | 100 | 43 | 15 | 30 | 3 | -1 | 39 | | 75 |
| | 0 | 15 | 0.19 | 0 | | 0 | 0 | | 10 |
| | 10 | 13 | 8 | | 19 | 15 | | 126 | |
| | 12 | 443 | 44 | 41 | | | | | |
| 51 | 5105416 | 1 | 1993-11-01 | 1 | 508/508 | | | | |
| | 92 | 0 | 4 | | 25 | 21 | | 22 | |
| | 13 | 15 | 190 | | 97 | 96.23 | | 5.e-002 | |
| | 0 | 82 | 86 | 89 | 88 | 15 | 8 | | 1 |
| | 0 | 0 | 1.25 | 1 | | 1 | 0 | | 25 |
| | 25 | 22 | 15 | | 9 | 0 | | 0 | |
| | 24 | 436 | 81 | 87 | | | | | |
| 52 | 5262977 | 1 | 1993-12-07 | 3 | 0000/0000 | | | | |
| | 29 | 0 | 3 | | 25 | 22 | | 16 | |
| | 25 | 0 | 185 | | 96 | 97.4 | | 0 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 20 | 0.2 | 0 | | 0 | 0 | | 25 |
| | 23 | 22 | 25 | | 1 | 20 | | 29 | |
| | 0 | 456 | 88 | 95 | | | | | |
| 53 | 4760641 | 1 | 1993-12-17 | 1 | 508/508 | | | | |
| | 84 | 2 | 3 | | 25 | 20 | | 22 | |
| | 16 | 9 | 198 | | 96 | 93.96 | | 0.21 | |
| | 8.e-002 | 81.3 | 88.3 | 84.4 | 86.8 | -9.6 | 11.1 | | |
| | 5.26 | 0 | 0 | | 0.8 | 1 | 0 | | 1 |
| | 25 | 22 | 21 | | 19 | 10 | | 0 | |
| | 0 | 3 | 476 | | 83 | 87 | | | |

| | | | | | | | | | | |
|----|---------|-------|------------|-------|-------|-----------|-------|------|---------|------|
| 54 | 5389085 | 1 | 1993-12-21 | 2 | | 508/0000 | | | | |
| | 32 | 0 | 5 | | 25 | | 24 | | 24 | |
| | 17 | 10 | 179 | | 98 | | 94.97 | | 5.45 | |
| | 0.34 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 5 | 5.67 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 5 | | 32 | |
| | 12 | 470 | 90 | | | | | | | |
| 55 | 4564654 | 1 | 1994-01-03 | 3 | | 0000/0000 | | | | |
| | 164 | 5 | 72 | | 25 | | 19 | | 22 | |
| | 7 | 30 | 185 | | 94 | | 94.38 | | 0 | |
| | 0 | 83.9 | 67.7 | 84.4 | 34 | 6.15 | | 4.44 | | |
| | -1.4 | 1 | 18 | | 1.5 | 0 | | 1 | | 0 |
| | 23 | 18 | 22 | | 15 | | 19 | | 20 | |
| | 153 | 36 | 278 | | 73 | 68 | | | | |
| 56 | 4564662 | 2 | 1994-01-05 | 3 | | 0000/0000 | | | | |
| | 153 | 30 | 64 | | 20 | | 14 | | 17 | |
| | 7 | 30 | 181 | | 91 | | 89.59 | | 76.24 | |
| | 0.73 | 77.5 | 47.6 | 52.6 | 9.2 | -7.8 | | 0 | | 6.66 |
| | 1 | 20 | 1.5 | 1 | | 0 | | 1 | | 13 |
| | 12 | 12 | 10 | | 21 | | 20 | | 153 | |
| | 30 | 385 | 58 | 47 | | | | | | |
| 57 | 4909636 | 2 | 1994-01-22 | 2 | | 508/0000 | | | | |
| | 178 | 3 | 132 | | 11 | | 13 | | 16 | |
| | 5 | 38 | 202 | | 92 | | 93 | | 33.49 | |
| | 23.51 | 30 | 24 | 69 | 13 | 24 | | 24 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0.6 | 1 | | 0 | | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 3 | 3 | 45 | 45 | | | | | | |
| 58 | 2978039 | 1 | 1994-01-25 | 2 | | 508/0000 | | | | |
| | 125 | 0 | 19 | | 25 | | 22 | | 25 | |
| | 15 | 15 | 197 | | 96 | | 94.05 | | 5.e-002 | |
| | 0 | 128.4 | 131.7 | 84.4 | 133.6 | -6.5 | | -11 | | -22 |
| | 0 | 0 | 0.83 | 0 | | 0 | | 1 | | 25 |
| | 22 | 25 | 15 | | 11 | | 0 | | 0 | |
| | 2 | 425 | 77 | 87 | | | | | | |
| 59 | 3775426 | 2 | 1994-02-01 | 1 | | 508/508 | | | | |
| | 88 | 3 | 4 | 2 | 3 | | 18 | | 25 | |
| | 10 | 26 | 200 | | 96 | | 94.77 | | 0.16 | |
| | 0 | 77.9 | 81.2 | 86.67 | 54.9 | 20 | | 11.5 | | 9.83 |
| | 1 | 0 | 5 | 0 | | 0 | | 1 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 3 | 371 | 76 | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|----|---------|-----|------------|----|-----------|-------|----|---------|---|
| 60 | 429869 | 2 | 1994-02-10 | 2 | 508/0000 | | | | |
| | 210 | 0 | 30 | | 24 | 20 | | 19 | |
| | 11 | 15 | 201 | | 98 | 95.15 | | 5.e-002 | |
| | 0 | 69 | 53 | 67 | 20 | 15 | 14 | | |
| | 15 | 0 | 0 | | 3.75 | 1 | 1 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 0 | 3 | 369 | | 74 | | | | |
| 61 | 4877940 | 1 | 1994-03-02 | 3 | 0000/0000 | | | | |
| | 54 | 0 | 7 | | 25 | 24 | | 25 | |
| | 20 | 6 | 176 | | 97 | 97.43 | | 0.13 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 1 | 0 | | 0 | 0 | | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | |
| | 0 | 445 | 94 | | | | | | |