

Análise descritiva dos pacientes com fibrose cística em acompanhamento na Unidade de Pneumologia Pediátrica de um hospital universitário em Porto Alegre-RS

Descriptive analysis of cystic fibrosis patients followed by the Pediatric Pulmonology Unit of a university hospital in Porto Alegre-RS

VALENTINA C. B. GAVA CHAKR¹
MARA RÚBIA SILVEIRA²
FERNANDA MARIA VENDRUSCULO³
GABRIELA TOMEDI LEITES³
MÁRCIO VINÍCIUS FAGUNDES DONADIO⁴
TAÍSA FRESCURA PAIM⁵
PAULO JOSÉ CAUDURO MAROSTICA⁶

RESUMO

Objetivos: Descrever o perfil de pacientes acompanhados num centro de tratamento de médio porte, especializado em fibrose cística, e comparar os dados obtidos com os encontrados na literatura atual.

Métodos: Foram analisados e correlacionados dados de importância para o seguimento clínico dos pacientes com fibrose cística obtidos no banco de dados de acompanhamento dos mesmos pacientes. Os resultados foram expressos em médias \pm desvio padrão (DP) ou medianas e amplitude interquartil 25-75%, conforme a distribuição das variáveis.

Resultados: Foram estudados 26 pacientes do sexo masculino e 22 do feminino. A idade mediana do diagnóstico foi de 0,98 anos. Dos 48 pacientes, 89,6% apre-

ABSTRACT

Aims: To provide a descriptive analysis of patients followed in a local cystic fibrosis treatment center and compare the collected data with those found in the literature.

Methods: Relevant data for clinical follow-up of cystic fibrosis patients were used for analysis and correlation.

Results: Twenty six male and twenty two female patients were studied. From 48 patients, 89,6% presented with pancreatic insufficiency and 29,1% had at least one positive culture to *Pseudomonas aeruginosa* in the last 6 months. The patients colonized by *P. aeruginosa* and the ones with pancreatic insufficiency presented with worse values for forced expiratory volume in one second (FEV₁). The pancreatic insufficiency group (84 versus 112%; $p = 0,005$) and the patients colonized by *P. aeruginosa*

¹ Médica Residente de Pneumologia Pediátrica do HSL-PUCRS.

² Médica Pediatra. Ex-Residente de Pneumologia Pediátrica do HSL-PUCRS.

³ Acadêmicos do Curso de Fisioterapia da PUCRS.

⁴ Doutor em Fisiologia pela PUCRS. Professor da Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia da PUCRS.

⁵ Médica do Grupo de Pneumologia Pediátrica da PUCRS.

⁶ Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da UFRGS. Médico Responsável pela Equipe de Fibrose Cística do HSL-PUCRS.

sentam insuficiência pancreática e 29,1% mostraram pelo menos uma cultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa* nos últimos 6 meses. Apresentavam redução dos parâmetros de função pulmonar o grupo com insuficiência pancreática (84 versus 112%; $p = 0,005$) e os portadores de infecção crônica por *P. aeruginosa* (75 versus 85%; $p = 0,006$).

Conclusões: Os dados obtidos em nosso estudo mostram que este grupo de pacientes se apresenta de maneira concordante aos dados disponíveis na literatura quanto às características analisadas da doença. Contudo, há uma exceção marcante quanto ao diagnóstico da mesma, ainda muito tardiamente realizado no Brasil.

DESCRIPTORIOS: FIBROSE CÍSTICA/diagnóstico; FIBROSE CÍSTICA/dietoterapia; CRIANÇA; LACTENTE; ADOLESCENTE; SPIROMETRIA; PSEUDOMONAS.

(75 versus 85%; $p = 0,006$) had lower pulmonary function parameters.

Conclusions: The data from our study show that this group of patients presents in accordance with data available from literature, considering the analysed features of the disease. However, there is a marked exception in the time of diagnosis, which is still very late in Brazil.

KEY WORDS: CYSTIC FIBROSIS/diagnosis; CYSTIC FIBROSIS/dietotherapy; CHILD; INFANT; ADOLESCENT; SPIROMETRY; PSEUDOMONAS.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é a doença hereditária autossômica recessiva mais comum na raça branca.¹ Sua incidência varia de acordo com as etnias, podendo variar de 1/2.000 a 1/5.000 em caucasianos.² No sul do Brasil, estima-se que a incidência esteja próxima da população caucasiana centro-européia.

Em 1989, foi descoberto o gene da fibrose cística. Ele está localizado no cromossomo 7 e codifica uma proteína de 1.480 aminoácidos, que funciona como um canal de cloro na membrana apical de várias células epiteliais, sendo chamado de regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (RTFC).³

Mais de 1.500 mutações neste gene foram descritas até o momento.⁴ A mutação mais frequente, na maioria das populações, é a $\Delta F508$.⁵

Um defeito no RTFC, portanto, causa transporte anormal de cloro (redução na excreção), levando à diminuição deste íon nas secreções. Paralelamente, ocorre um aumento da absorção de sódio pelas células. Por diferenças em osmolaridade, há um influxo de água para dentro das células. Desta forma, as secreções de vários órgãos se tornam espessadas.⁵

A doença pulmonar representa a principal causa de morbidade e mortalidade na fibrose cística. A lesão mais precoce é a obstrução das pequenas vias aéreas pelo muco anormalmente espesso. Por isto, a radiografia de tórax mostra hiperinsuflação. Já as provas de função pulmonar mostram queda do volume expiratório for-

çado no 1º segundo (VEF_1) e aumento do volume residual. A tosse crônica é um sintoma inicial muito importante. A doença respiratória é normalmente progressiva e passa por exarcebações agudas intermitentes. As vias aéreas podem ser colonizadas por vários microorganismos, como *S. aureus* e *P. aeruginosa*. As bronquiectasias se desenvolvem principalmente como resultado de infecção e inflamação crônicas das vias aéreas.⁶

Os seios da face também são afetados na FC. Em 99% dos pacientes, encontramos pansinusite crônica devido a hiperplasia das glândulas mucosas e colonização por bactérias. Em 6 a 40% dos casos, a doença é complicada pela presença de pólipos nasais.^{6,7}

A repercussão gastrointestinal mais comum na FC é a insuficiência pancreática exócrina. Ela pode se manifestar logo ao nascimento como íleo meconial (em 15% das crianças com FC). O déficit de enzimas pancreáticas leva à mal absorção de gorduras e proteínas. As manifestações mais comuns decorrentes desta deficiência são: dificuldade de ganho de peso, distensão abdominal crônica, carência de vitaminas lipossolúveis e esteatorréia.⁶⁻⁸

Quanto ao trato genital masculino, podemos encontrar azoospermia devido a vasos deferentes ausentes ou com atresia.⁶

Desde que a FC foi reconhecida como doença na década de 30, houve um aumento importante na sobrevivência destes pacientes. Foi, principalmente, a melhora dos tratamentos nutricional e antimicrobiano que contribuiu para a diminuição da mortalidade. Contudo, não se deve

desconsiderar que o tratamento destes pacientes em centros especializados em FC traz vantagens quanto ao desfecho clínico, notadamente quanto a nutrição e gravidade da doença pulmonar. Como ambos são importantes determinantes prognósticos, fica evidente que o cuidado especializado em equipes multidisciplinares durante infância influencia na sobrevida desta população.⁹

A idade média de morte em nível internacional para a FC aumentou de 8 anos (em 1974) para 21 anos (em 1994).¹⁰ Atualmente, se tem a expectativa de que a idade média de sobrevida dos pacientes com FC nascidos no ano 2000 ultrapasse os 50 anos.¹¹ Para os que nasceram nos anos 90, esta idade seria de 40 anos.⁶

O objetivo do presente estudo foi descrever as características da população de crianças e adolescentes com fibrose cística acompanhados ambulatorialmente no Hospital São Lucas da PUCRS (HSL-PUCRS) e obter comparações com dados encontrados na literatura.

MÉTODOS

Foram incluídos no estudo os pacientes com fibrose cística do ambulatório e unidade de internação, vinculados a Unidade de Pneumologia Pediátrica do HSL.

De janeiro de 2002, data do início das atividades do ambulatório de fibrose cística, a novembro de 2006, 48 pacientes foram acompanhados no HSL e selecionados para este estudo. Nesse período, houve o óbito de uma paciente aos 17 anos, que não foi incluída no trabalho. Trinta pacientes (62,50%) tiveram seus diagnósticos firmados por médicos da Unidade de Pneumologia Pediátrica do HSL. Sete (14,58%), migraram de outros serviços, onze (22,92%) foram encaminhados por médicos que, embora tenham feito o diagnóstico, não atendem a esse tipo de clientela por não estarem vinculados a um centro de tratamento. Dentre todos os pacientes, apenas 9 (18,75%) tiveram o seu diagnóstico suspeitado pelo teste de triagem neonatal, os demais tendo sido diagnosticados a partir do quadro clínico. Quatro pacientes (8,33%) são assistidos somente em nível de internação hospitalar por residirem em outros Estados.

O diagnóstico da doença foi estabelecido com base na dosagem de eletrólitos no suor ou na pesquisa de mutações mais a presença de características clínicas típicas. A cada consulta, os pacien-

tes são vistos por profissionais de diferentes áreas (pneumologistas pediátricos, gastroenterologista pediátrico, nutricionista e fisioterapeuta). Vários dados objetivos derivados de cada um destes atendimentos e registros de banco de dados foram utilizados para a realização desta análise. Os dados de função pulmonar foram obtidos de exames realizados por um dos médicos pneumologistas. Foi utilizado um espirômetro portátil (*Koko Spirometer*) e os testes foram procedidos de acordo com as recomendações das "Diretrizes para Testes de Função Pulmonar".¹² Foram submetidos a este exame os pacientes com mais de 3 anos,¹³ idade a partir da qual são obtidas curvas aceitáveis. As informações microbiológicas (cultura e antibiograma) são obtidas da coleta de secreção respiratória pelo fisioterapeuta, seja através de *swab* de orofaringe ou de escarro. No caso de pacientes internados, os dados de espirometria correspondem aos dados obtidos na alta.

Para análise estatística, foi utilizado o aplicativo Microsoft Excel 2000. As variáveis foram apresentadas como médias e desvios padrão (distribuição normal) e medianas e intervalos interquartil 25-75% (distribuição assimétrica). Empregou-se o teste t de Student para as variáveis quantitativas. Diferenças com um valor $p < 0,05$ foram consideradas significativas.

RESULTADOS

Nossa amostra se constituiu de 48 pacientes, sendo 22 do sexo feminino e 26 do masculino. A idade mediana dos pacientes em novembro de 2006 era de 9,14 anos (intervalo interquartil 25-75% 6,59-11,38 anos). A Figura 1 mostra a distribuição da idade em que foi feito o diagnóstico (mediana = 0,98).

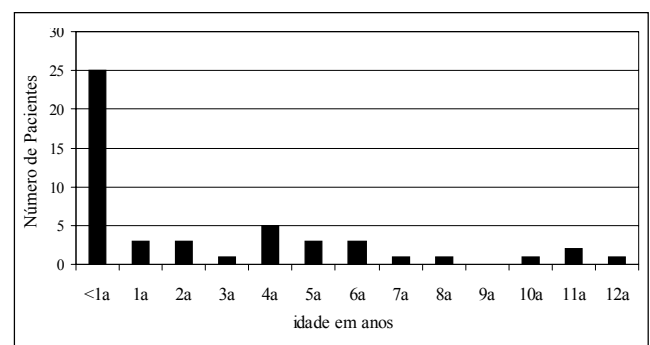


Figura 1 - Idade do diagnóstico de fibrose cística nos paciente estudados.

Dos 48 pacientes, 43 apresentam insuficiência pancreática (89,6%), diagnosticada clinicamente. No ano de 2005, o número de avaliações por ano dos pacientes se distribuiu da seguinte maneira: nenhuma avaliação, 3,3%; 1 avaliação, 10%; 2 avaliações, 13,3%; 3 avaliações, 16,7%; 4 avaliações 20%; 5 avaliações, 6,7%; 6 ou mais avaliações, 30%. O menor número de avaliações de alguns pacientes se deve ao fato de residirem em outros estados brasileiros (Amazonas e Santa Catarina). Entre as consultas realizadas em nosso centro de tratamento, estes pacientes são vistos por médicos pediatras ou pneumopediatras de sua cidade de origem. Em caso de qualquer intercorrência, os médicos de nosso centro são comunicados e participam da decisão da conduta a ser tomada.

Baseando-se nos exames de cultura coletados nos 6 meses que antecederam o término do registro dos dados, podemos observar que os mesmos apresentam os seguintes resultados: cultura negativa (29,2%), *Staphylococcus aureus* (43,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (29,2%), *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (MRSA, 4,2%), *Burkholderia cepacea* (2,1%) e *Stenotrophomonas maltophilia* (2,1%).

Na Figura 2, podemos observar que os pacientes colonizados por *P. aeruginosa* apresentam VEF₁ inferior aos dos não colonizados (n = 36; p = 0,006).

Na Figura 3, vemos outra associação importante. Ele nos permite inferir um maior grau de doença pulmonar obstrutiva naqueles com insuficiência pancreática (n = 36; p = 0,005).

A correlação entre nutrição e função pulmonar não foi significativa no grupo estudado.

DISCUSSÃO

Em nosso estudo, foi analisado um grupo de pacientes com fibrose cística acompanhado em um centro de tratamento especializado de médio porte. Por se tratar de um grupo de crianças e adolescentes, foi encontrada uma idade média baixa em relação a estudos que consideram toda população de pacientes com esta doença em uma comunidade. Todavia, por oferecer esta característica etária própria, também se torna um grupo de particular interesse para avaliação dos aspectos que aqui são comentados.

As interações entre insuficiência pancreática e doença pulmonar estão correlacionadas. Já foi visto que, nos pacientes com função pancreática

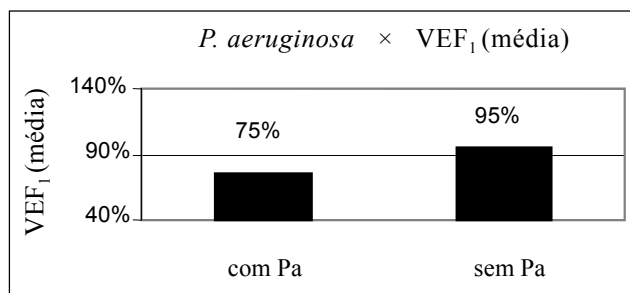


Figura 2 - Relação entre colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) e volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁). n = 36 (com Pa = 12; sem Pa = 24); p = 0,006.

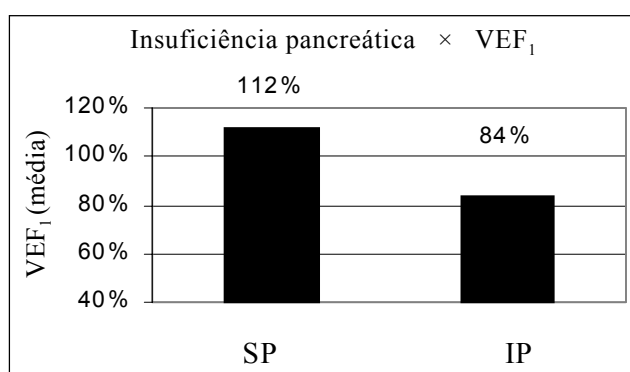


Figura 3 - Relação entre insuficiência pancreática e volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁). n = 36; p = 0,005. IP, insuficiência pancreática (n = 31); SP, função pancreática preservada (n = 5).

exócrina preservada, o declínio do VEF₁ com o passar dos anos é bem menor do que naqueles com insuficiência pancreática.¹⁴

Embora hoje se saiba da inter-relação negativa entre aquisição de *P. aeruginosa* e função pulmonar, ainda não é totalmente conhecida a natureza específica da interação desta bactéria com o pulmão fibrocístico. Uma inflamação excessiva e desregulada está associada com a piora da função pulmonar vista em pacientes com FC colonizados por *P. aeruginosa*. Contudo, muitos outros mecanismos que certamente devem estar envolvidos neste agravamento ainda não foram completamente elucidados.¹⁵

Considerando os resultados das culturas coletadas, os pacientes de nosso centro foram agrupados em três grandes grupos: os portadores de *P. aeruginosa* multirresistente, MRSA e/ou *B. cepacea*; os portadores de *P. aeruginosa* e os portadores de *S. aureus* ou com cultura negativa. Segundo esta última distribuição, podemos agendar as consultas de maneira que cada grupo tenha seu dia específico de avaliação ambu-

latorial. No caso dos pacientes do primeiro grupo, ainda agendam-se as consultas em horários e salas diferentes. Desta forma, evitamos que haja transmissão de patógenos novos entre os pacientes. Esta prática de segregação dos pacientes é considerada como parte de uma série de itens que devem ser seguidos para que o acompanhamento clínico ambulatorial seja considerado como "ótimo".¹⁶ Comparando-se a distribuição percentual dos germes identificados entre a faixa etária estudada, podemos dizer que ela é parcialmente semelhante àquela vista no estudo epidemiológico conduzido com mais de 10.000 pacientes dos Estados Unidos e Canadá. Existe similaridade entre as prevalências de *S. aureus*, *B. cepacia* e *S. maltophilia*. Por outro lado, em nosso centro, são mais divergentes os predomínios de *P. aeruginosa* (29,2%) e flora normal/cultura negativa (29,2%), em comparação com dados norte-americanos (52% e 18%, respectivamente).¹⁷ Este perfil possivelmente se relaciona à menor idade média da população aqui descrita.

Quanto à nutrição e à função pulmonar, sabemos que existe uma associação interdependente entre estes dois parâmetros. O estado nutricional acompanha o declínio da função pulmonar e é um preditor de sobrevivência.^{18,19} Por este motivo, estes pacientes merecem uma atenção especial quanto ao acompanhamento nutricional, permitindo intervenções que atendam às necessidades particulares desta doença.²⁰ Apesar desta correlação já ter sido demonstrada em vários estudos, em nosso grupo ela não foi significativa.

Embora muitas características demográficas deste grupo de pacientes seja consoante com as de várias outras séries já estudadas, percebemos que existe um aspecto desfavorável dentro do que se considera atualmente como um dos princípios fundamentais no cuidado dos pacientes com FC: o diagnóstico precoce.

Esta particularidade de nossos pacientes, que também acreditamos existir em várias outras cidades brasileiras, se deve principalmente à inexistência, na maioria dos Estados, de uma política pública que privilegie o diagnóstico precoce através da implementação da triagem neonatal (teste do pezinho).

Ainda que em nosso grupo de pacientes a idade mediana do diagnóstico seja de 0,98 anos, podemos notar, pela Figura 1, que há aqueles em que a doença é descoberta muito tardiamente. No caso específico dos nossos pacientes, alguns tiveram a oportunidade de diagnóstico nos primeiros meses de vida devido à realização do teste

do pezinho em laboratórios privados. Obviamente, outros também descobriram a doença devido a características clínicas suspeitas, como o íleo meconial.²¹⁻²³

O diagnóstico precoce da FC traz inúmeros benefícios a longo prazo para os pacientes, como melhor estado nutricional e possivelmente melhor preservação da função pulmonar.^{24,25}

Além de tudo isto, é importante notar que o diagnóstico precoce possibilita que haja a oportunidade de aconselhamento genético aos pais, o que poderia resultar na diminuição de gestações subseqüentes.²⁶

Contudo, independentemente da falta de disponibilidade de triagem neonatal universal para a população, é imprescindível dizer que isto não exime o médico da responsabilidade de pensar na possibilidade de FC frente a pacientes cujo contexto clínico evoquem mesmo que uma mínima suspeita diagnóstica.

Portanto, conscientizar-se para a necessidade do diagnóstico e do encaminhamento para centros de tratamento especializado é fundamental para um maior benefício destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Marostica PJC. Fibrose cística: aspectos gerais e conhecimento atual. In: Ferreira JP, editor. *Pediatria: diagnóstico e tratamento*. Porto Alegre: Artmed; 2005. p.301-7.
2. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. *J Ped (Rio J)*. 2002;78:s171-s186.
3. Davis PM. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:475-82.
4. Zielenski J, O'Brien A, Tsui LC. Cystic fibrosis mutation database. Toronto: The Hospital for Sick Children. 1989 [atualizada em 2007 mar 2; acesso em 2007 maio 9]. CFMDB Statistics. Disponível em: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>
5. Turcios NL. Cystic fibrosis: an overview. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:307-17.
6. Cutting GR, Zeitlin PL. Genetics and pathophysiology of cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, et al. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p.848-60.
7. Gysin C, Althman GA, Papsin BC. Sinusoidal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Ped Pulmonol*. 2000;30:481-9.
8. Jackson R, Pencharz PB. Cystic fibrosis. *Best Prac Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:213-35.
9. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ*. 1998;316:1771-5.
10. Fogarty A, Hubbard R, Britton J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. *Chest*. 2000;117:1656-60.

11. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the United Kingdom, 1947 to 2003. *Eur Respir J*. 2006;29:522-6.
12. Rodrigues JC, Cardieri JMA, Bussamra MHCF, et al. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J Pneumol*. 2002; 28:s207-s221.
13. Marostica PJ, Weist AD, Eigen H, et al. Spirometry in 3- to 6-year-old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:67-71.
14. Schaedel C, Monestrol I, Hjelte L, et al. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. *Ped Pulmonol*. 2002;33:483-91.
15. Currie AJ, Speert DP, Davidson DJ. *Pseudomonas aeruginosa*: role in the pathogenesis of the CF lung lesion. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003;24:671-80.
16. Littlewood JM. Good care for people with cystic fibrosis. *Paed Respir Rev*. 2000;1:179-89.
17. Morgan WJ, Butler SM, Johnson CA, et al. Epidemiologic study of cystic fibrosis: design and implementation of a prospective, multicenter, observational study of patients with cystic fibrosis in the U.S. and Canada. *Ped Pulmonol*. 1999;28:231-41.
18. Elborn JS, Bell SC. Nutrition and survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 1996;51:971-2.
19. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, et al. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Ped*. 2000;137:374-80.
20. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:531-46.
21. Merelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, et al. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J*. 2001;18:306-15.
22. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics*. 2001;107:1-13.
23. Waters DL, Wilcken B, Irwig L, et al. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(1):1F-7.
24. Sims EJ, Clark A, McCormick J, et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007;119:19-28.
25. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361:681-9.
26. Rock MJ, Farrell PM. Neonatal screening for cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, et al. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p.861-5.

Endereço para correspondência:
VALENTINA C. B. GAVA CHAKR
Av. Ipiranga, 6690 - 2º andar - IPB/PUCRS
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: 3320-3000 ramal 2221
E-mail: valentinagava@terra.com.br