

FIBROSE CÍSTICA: ANÁLISE DA COORTE DE 10 ANOS DE UM PROGRAMA PARA ADULTOS

CYSTIC FIBROSIS: TEN-YEAR ANALYSIS OF A COHORT OF AN ADULT PROGRAM

Paulo de Tarso Roth Dalcin¹, Bruna Ziegler², Vinícius Pellegrini Viana^{3,4}, Gustavo Luis Agostini^{3,4}, Mauren Matiazio Pinhatti³, Luis Fernando Silva Belloli³, Vinícius Buaes Dal'Maso²

RESUMO

Introdução: A fibrose cística (FC) que já foi considerada doença da criança, é agora doença do adulto e requer programa para adultos.

Objetivo: Definir características clínicas de uma coorte de 10 anos de um programa para adultos com FC e determinar as características associadas com desfechos clínicos.

Métodos: Coorte retrospectiva de pacientes com FC (idade ≥ 16 anos) atendida pelo Programa para Adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de outubro de 1998 a outubro de 2008. Foram coletados dados demográficos, dados clínicos, status nutricional, função pulmonar, testes laboratoriais e microbiologia do escarro. Foram definidos como desfechos clínicos: sobrevivência, sobrevivência com transplante pulmonar e óbito.

Resultados: Foram atendidos 94 pacientes pelo programa para adultos. A média de idade foi $24,0 \pm 7,4$ anos e a média do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) foi $56,4 \pm 28,8\%$. Setenta e sete pacientes foram sobreviventes, 6 sobreviventes com transplante pulmonar e 11 morreram. Na análise univariada, etnia caucasiana ($P = 0,016$), mutação F508del ($P = 0,04$), escore clínico ($P < 0,001$), índice de massa corporal ($P < 0,001$), oxigenoterapia ($P < 0,001$), capacidade vital forçada ($P = 0,023$) e VEF₁ ($P < 0,001$) se associaram com os desfechos clínicos. A análise de regressão logística identificou fatores associados com desfecho precário: VEF₁ (RC = 0,72, IC 95% = 0,54-0,94, $P = 0,017$) e escore clínico (RC = 0,70, IC = 0,50-0,97, $P = 0,034$). Insuficiência respiratória crônica exacerbada por infecção respiratória aguda foi causa imediata de morte na maioria dos casos.

Conclusão: Este estudo descreveu uma coorte de 94 pacientes com FC atendidos por um programa de adultos. VEF₁ e escore clínico se associaram com os desfechos clínicos.

Palavras-chave: Adulto; fibrose cística; mortalidade; estudo de coorte; função pulmonar

ABSTRACT

Background: Once considered a childhood disease, cystic fibrosis (CF) is now also a disease of adults and requires adult CF care.

Aim: To define the clinical characteristics of a ten-year cohort of an adult CF program and to determine the characteristics associated with clinical outcomes.

Methods: The study comprised a retrospective cohort study of CF patients (age ≥ 16 years) attending to the adult program of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), during October 1998 and October 2008. Data collected included patient demographics, clinical data, nutritional status, pulmonary function, laboratory tests and sputum microbiology. Clinical outcomes were defined as survival, survival with lung transplantation and death.

Results: Ninety-four patients attended to the adult CF program. The mean age was 24.0 ± 7.4 years and the mean forced expiratory volume in the first second (FEV₁) was $56.4 \pm 28.8\%$. Seventy-seven patients were survivors, 6 were survivors with lung transplantation and 11 died. In the univariate analysis, caucasian ethnicity ($P = 0.016$), F508del mutation ($P = 0.04$), clinical score ($P < 0.001$), body mass index ($P < 0.001$), oxygen therapy ($P < 0.001$), forced vital capacity ($P = 0.023$) and FEV₁ ($P < 0.001$) were associated with clinical outcomes. Logistic regression analysis identified two factors associated with poor outcome: FEV₁ (OR = 0.72, CI 95% = 0.54-0.94, $P = 0.017$) and clinical score (OR = 0.70, CI = 0.50-0.97, $P = 0.034$). Chronic respiratory failure exacerbated by respiratory infection was the immediate reason of death in the majority of cases.

Conclusion: This study described a ten-year cohort of 94 CF patients attending to an adult program. FEV₁ and clinical score were associated with clinical outcomes.

Keywords: Adult; cystic fibrosis; mortality; cohort study; pulmonary function

Rev HCPA 2011;31(2):151-159

A fibrose cística (FC) é uma doença genética cujo padrão de hereditariedade é autossômico recessivo (1). A doença, descrita por Andersen (2) em 1938 como "fibrose cística do pâncreas", tinha até menos de 70 anos atrás um

prognóstico quase que uniformemente fatal no primeiro ano de vida. Ao longo dos anos, o avanço no conhecimento sobre a fisiopatologia e nas formas de tratamento tornou cada vez maior a sobrevivência desses pacientes (3).

1. Programa de Fibrose Cística do Adulto, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, UFRGS.

3. Curso de Medicina, Faculdade de Medicina, UFRGS.

4. Programa de Iniciação Científica PIBIC UFRGS-CNPq.

5. Programa de Extensão, Pró-Reitoria de Extensão, UFRGS.

Contato: Paulo de Tarso Roth Dalcin. E-mail: pdalcin@terra.com.br (Porto Alegre, RS, Brasil).

Dados do registro norte-americano mostram que a idade mediana de sobrevivência é, atualmente 36,9 anos. Com a progressiva sobrevivência, o número de adultos com FC tem aumentado progressivamente (4).

O aumento da longevidade na FC resultou em uma maior proporção de problemas médicos relacionados com a idade e com a progressão da doença, modificando as necessidades na assistência da saúde. Exigiu, sobretudo, que profissionais de diferentes especialidades na área de saúde do adulto se envolvessem no atendimento desses pacientes (3).

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) se constitui em um centro de tratamento da FC, sendo que esse trabalho foi iniciado na década de 80 pela equipe de Pneumologia Infantil. A melhora na sobrevivência e o crescente número de pacientes adolescentes e adultos portadores da doença exigiu, nos últimos anos, a criação de uma equipe para tratar os pacientes dessa faixa etária. Em outubro de 1998, foi instituída, pelo Serviço de Pneumologia do HCPA, uma equipe multidisciplinar para tratar os pacientes portadores de FC com idade igual ou maior que 16 anos (5).

O objetivo deste trabalho foi descrever a coorte de pacientes acompanhados pelo Programa de Fibrose Cística para Adultos do HCPA, durante os primeiros 10 anos, apresentando as características clínicas e as associações com as condições de sobreviventes, sobreviventes com transplante pulmonar e óbitos.

MÉTODOS

O estudo consistiu em uma coorte retrospectiva, envolvendo os pacientes acompanhados pelo Programa de Fibrose Cística para Adultos do HCPA, utilizando base de dados previamente desenvolvidas em projetos de extensão e pesquisa e nos prontuários do Hospital.

A pesquisa foi previamente aprovada pela Comissão Científica e de Ética do HCPA sob o protocolo número 08-545. Os autores assinaram termo de compromisso sobre a confidencialidade e utilização dos dados.

População

A população do estudo foi constituída pelos pacientes com FC que estiveram em acompanhamento no Programa de Fibrose Cística do Adulto, do Serviço de Pneumologia do HCPA, no período de outubro de 1998 a outubro de 2008.

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico confirmado de FC de acordo com critérios de consenso (6), com idade igual ou

superior a dezesseis anos e que estiveram em acompanhamento no referido período de estudo.

Na revisão do prontuário, o diagnóstico de FC deveria ter sido estabelecido na presença de uma ou mais característica fenotípica, na história de FC em um irmão ou no teste de triagem neonatal positivo, mais a evidência laboratorial de anormalidade na produção da proteína reguladora da condutância transmembrana da FC (CFTR), documentada por concentrações elevadas de cloro no suor (teste do suor), ou evidências de mutações conhecidas como causa de FC em cada um dos genes da CFTR (genotipagem) (6).

Critérios de inclusão e exclusão

Foram excluídos os pacientes com outra doença de base diagnosticada, como discinesia ciliar ou imunodeficiência primária, e os pacientes sem confirmação pelo teste do suor ou pela pesquisa de mutação.

Medidas e instrumentos

Os pacientes foram identificados através de base eletrônica previamente desenvolvida em projetos de extensão e de pesquisa do Programa para Adultos com FC. Os dados foram obtidos utilizando uma ficha de coleta padronizada. A busca foi realizada nestas bases de dados e no prontuário dos pacientes. Foram registrados: idade, sexo, etnia, estado civil, situação de estudo, situação de trabalho, idade de diagnóstico da FC, identificação da mutação F508del (homo ou heterozigoto), escore clínico de Shwachman-Kulczycki, índice de massa corporal (IMC), presença de insuficiência pancreática exócrina, presença de diabetes melito, uso de oxigenoterapia domiciliar, transplante hepático, bacteriologia do escarro e função pulmonar.

Os desfechos sobreviventes, sobreviventes com transplante pulmonar e óbitos foram definidos a partir da revisão dos prontuários e, quando necessário, confirmados por contato telefônico.

Para o estudo comparativo entre os desfechos, foram considerados os dados obtidos na última avaliação até 2008 para os sobreviventes, na última avaliação antes do transplante pulmonar e na última avaliação antes do óbito.

O escore clínico de Shwachman-Kulczycki foi pontuado em cada caso pelo membro médico mais graduado da equipe. Esta informação foi recuperada a partir das bases de dados de projetos de pesquisa e extensão previamente desenvolvidos pela equipe. Esse sistema de avaliação clínica considera quatro diferentes características (atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos do tórax), sendo cada uma delas pontuadas em uma escala de 5 a 25 pontos (melhor desempenho, maior pontuação), em

que um escore final de 100 pontos representaria o paciente em ótima condição clínica.

O IMC foi obtido a partir dos registros da avaliação nutricional realizada pela nutricionista do programa de FC para adultos.

Para registro da bacteriologia do escarro, foram identificados para cada paciente os três últimos exames, antes do desfecho em questão, realizados no Serviço de Bacteriologia do HCPA. Foram registrados a presença de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina e *Burkholderia cepacia*.

A espirometria foi realizada na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA, dentro dos critérios de aceitabilidade técnica. Foram registrados capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e relação VEF1/CVF. O teste foi realizado em três manobras aceitáveis e o melhor teste foi registrado. Os parâmetros foram também expressos em percentual do previsto para a idade, altura e gênero (7).

Para verificação da função pulmonar e do seu declínio ao longo do tempo de estudo foram revisadas as espirometrias de cada ano de todos os pacientes a partir de 2000 e registrado o exame com melhor valor de VEF1 (melhor VEF1 anual). Todos os exames utilizados no estudo foram realizados na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA, conforme descrição prévia.

Foram registradas também as características clínicas e funcionais pulmonares das pacientes que gestaram durante o período do estudo, bem como os desfechos maternos feitos.

Para o desfecho óbito, foram registradas as causas relacionadas com o evento final.

Análise estatística

Os dados foram digitados em uma base de dados no programa Microsoft® Excel 2007, sendo processados e analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 18.0 e com o programa *Number Cruncher Statistical System* (NCSS) 2007 / *Power Analysis and Sample Size Software* (PASS) 2005.

Foi realizada uma análise descritiva para as variáveis em estudo em cada grupo considerado. Os dados quantitativos foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) ou como mediana (amplitude interquartilica – AI). Os dados qualitativos foram expressos em N (% de todos os casos).

De acordo com o desfecho, os pacientes foram divididos em três grupos para compa-

ração estatística: sobreviventes, sobreviventes com transplante pulmonar e óbito.

A análise dos dados quantitativos com distribuição normal foi realizada pela análise de variância para 1 fator, utilizando o teste de Tukey para comparações múltiplas. A análise dos dados quantitativos sem distribuição normal ou ordinais foi realizada pelo teste Kruskal-Wallis, utilizando para comparações múltiplas o teste Z de Kruskal-Wallis. Os dados qualitativos foram analisados através do teste do qui-quadrado com resíduos ajustados padronizados, utilizando, se necessário, correção de Yates ou teste exato de Fisher.

Para análise das medidas repetidas do melhor VEF1 ao longo dos anos, foi utilizado o modelo de equações estimadas generalizadas, com resposta de escala linear, utilizando como variável dependente o VEF1 e como fatores preditores o grupo de desfecho e o ano.

Uma análise multivariada utilizando a regressão logística binária com o método *forward conditional* foi realizada para identificar os preditores de desfecho precário. Foram incluídas as variáveis com significância menor que 0,1 na análise univariada e que forem julgadas clinicamente não colineares. Para esta análise o desfecho precário foi considerado a combinação de óbitos e sobrevivência com transplante pulmonar, enquanto o desfecho favorável foi considerado a sobrevivência.

Todos os testes estatísticos utilizados foram bicaudais. Foi estabelecido um nível de significância de 5%.

Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi estimado através do programa estatístico PASS 2005, utilizando a análise de poder pela regressão logística, considerando o VEF1 em percentagem do previsto como variável independente (a doença pulmonar é o maior preditor de morte na FC e o VEF1 é o principal parâmetro da gravidade da doença pulmonar na FC) e a mortalidade como variável dependente. Os valores médios de VEF1 na população de pacientes com FC no HCPA ($55,1 \pm 27,8\%$) foram retirados do trabalho de Ziegler et al. (8). Assim, considerando PO (probabilidade basal de que $Y = 1$, quando todas as variáveis forem estabelecidas em seus valores médios) = 0,3, P1 (probabilidade de que X_1 seja 1 desvio-padrão acima da média, quando todas as demais variáveis forem estabelecidas em seus valores médios) = 0,15, alfa = 0,05, beta = 0,20 e teste bicaudal, foi estimado uma amostra de pelo menos 88 pacientes para estabelecer uma razão de chances (RC) no topo de P1 de 5,7.

RESULTADOS

No período de 1998 a 2008, 100 pacientes foram atendidos pelo Programa de Fibrose Cística para Adultos do HCPA. Seis pacientes foram excluídos por não terem confirmação diagnóstica, resultando 94 pacientes com diagnóstico confirmado incluídos no estudo. Cinquenta e dois (55,3%) pacientes eram do sexo masculino e 88 (93,6%) pacientes eram de etnia caucasiana. A média de idade dos pacientes por ocasião da última avaliação foi de $24,0 \pm 7,4$ anos. Quatorze (14,9%) pacientes tinham idade igual ou

maior que 30 anos. A mediana da idade do diagnóstico de FC foi de 6 anos (de 0,1 a 44 anos). Dezesete (18,1%) pacientes tiveram diagnóstico com idade igual ou maior que 18 anos. Setenta e três pacientes (77,7%) eram solteiros, 19 eram casados (20,2) e 2 separados (2,1). Trinta (31,9%) pacientes trabalhavam em tempo integral e 10 (10,6%) em tempo parcial. Treze (13,8%) eram homozigotos para a mutação F508del, 36 (38,3%) eram heterozigotos, 30 (31,9%) não tinha a mutação identificada e 15 (16%) não tinham estudo genético disponível ou realizado (tabela 1).

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes.

Variável	Total n = 94	Sobreviventes n = 77	Sobreviventes transplante pulmonar, n = 6	Óbitos n = 11	p
Idade (anos), média \pm DP	24,0 \pm 7,4	24,1 \pm 8,0	24,5 \pm 2,3	22,3 \pm 4,7	0,727
Sexo, n (%)					
Masculino	52 (55,3)	42 (54,5)	2 (33,3)	8 (72,7)	0,281
Feminino	42 (44,7)	35 (45,5)	4 (66,7)	3 (27,3)	
Etnia, n (%)					
Caucasiana	88 (93,6)	74 (96,1)*	4 (66,7)*	10 (90,9)	0,016
Não caucasiana	6 (6,4)	3 (3,9)*	2 (33,3)*	1 (9,1)	
Estado civil, n (%)					
Solteiro	73 (77,7)	59 (76,6)	0 (0)	9 (81,8)	0,096
Casado	19 (20,2)	17 (22,1)	5 (83,3)	2 (18,2)	
Separado	2 (2,1)	1 (1,3)	1 (16,7)	0 (0)	
Estuda, n (%)	45 (47,9)	37 (48,1)	2 (33,3)	6 (54,5)	0,703
Trabalha, n (%)					
Tempo integral	30 (31,9)	27 (35,1)	1 (16,7)	2 (18,2)	0,216
Tempo parcial	10 (10,6)	10 (13,0)	0 (0)	0 (0)	
Idade diagnóstico (anos), mediana (AI)	6,0 (1,1-15,5)	7,5 (1,0-17,0)	6,0 (2,8-11,8)	3,5 (1,0-11,0)	0,461
Diagnóstico após 18 anos, n (%)	17 (18,1)	17 (22,1)	0 (0)	0 (0)	0,101
Mutações, n (%)					
F508del/F508del	13 (13,8)	8 (10,4)*	2 (33,3)	3 (27,3)	0,04
F508del/não identificada	36 (38,3)	34 (44,2)*	0 (0)*	2 (18,2)	
Não identificada/não identificada	30 (31,9)	25 (32,5)	1 (16,7)	4 (36,4)	
Sem informação	15 (16,0)	10 (13,0)	3 (50,0)*	2 (18,2)	

DP = desvio padrão, N = número de casos, AI = amplitude interquartilica.

* Teste do qui-quadrado para variáveis categóricas; * = resíduos ajustados padronizados $> 1,96$ or $< -1,96$ implica em percentagem significativamente diferente; análise de variância para 1 fator para variáveis contínuas com distribuição normal ou teste de Kruskal Wallis para variáveis sem distribuição normal; teste de Tukey ou teste Z de Kruskal Wallis para comparações múltiplas. Os dados apresentados referem-se à última avaliação disponível até 2008 para os sobreviventes; à última avaliação antes do transplante pulmonar; e à última avaliação antes do óbito.

A mediana do escore clínico de Shwachman-Kulczycki foi de 75,0 pontos (de 20 a 100 pontos). Setenta (74,5%) pacientes tinham diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina e 11 (11,7%) tinham diagnóstico de DM. A média do IMC foi de $20,1 \pm 2,7$ kg/m². Treze (14%) pacientes utilizavam oxigenoterapia domiciliar

contínua. Sessenta e oito (72,3%) pacientes eram colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, 56 (59,6%) por *S. aureus*, 16 (17%) por *B. cepacia* e apenas 2 (2,1%) por *H. influenza*. A média da CVF em % previsto foi $66,4 \pm 25,1\%$ e a média do VEF1 foi $56,4 \pm 28,8\%$, conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 - Características clínicas.

Variável	Total n = 94	Sobreviventes n = 77	Sobreviventes transplante pulmonar, n = 6	Óbitos n = 11	p
Escore S-K (pontos) [§]	75,0 (65,0-90,0)	80,0 (65,0-90,0) ^A	57,5 (50,0-61,3) ^B	40,0 (37,5-57,5) ^B	<0,001
IMC (kg/m ²) [†]	20,1 ± 2,7	20,5 ± 2,6 ^A	21,0 ± 1,4 ^A	17,1 ± 2,0 ^B	<0,001
Insuf. Pancreática, n (%)	70 (74,5)	55 (71,4)	4 (66,7)	11 (100,0)	0,114
DM, n (%)	11 (11,7)	7 (9,1)	1 (16,7)	3 (27,3)	0,199
Oxigênio domiciliar, n (%)	13 (14,0)	1 (1,3)*	5 (83,3)*	7 (70,0)*	<0,001
Transplante hepático, n (%)	2 (2,1)	2 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0,798
Bacteriologia escarro, n (%)					
<i>P. aeruginosa</i>	68 (72,3)	53 (68,8)	6 (100,)	9 (81,8)	0,196
<i>S. aureus</i>	56 (59,6)	49 (63,6)	2 (33,3)	5 (45,5)	0,207
<i>S. aureus</i> resistente a oxacilina	16 (17,0)	11 (14,3)	1 (16,7)	4 (36,4)	0,190
<i>B. cepacia</i>	16 (17,0)	12 (15,6)	1 (16,7)	3 (27,3)	0,628
CVF (L) [†]	2,9 ± 1,3	3,2 ± 1,1 ^A	1,6 ± 0,4 ^B	1,5 ± 0,6 ^B	<0,001
CVF (% prev) [†]	66,4 ± 25,1	74,7 ± 21,0 ^A	40,5 ± 5,9 ^B	32,9 ± 12,7 ^B	0,023
VEF ₁ (L) [†]	2,1 ± 1,2	2,4 ± 1,1 ^A	0,9 ± 0,2 ^B	0,8 ± 0,3 ^B	<0,001
VEF ₁ (% prev) [†]	56,4 ± 28,8	65,5 ± 25,4 ^A	25,0 ± 3,1 ^B	21,4 ± 9,3 ^B	<0,001
VEF ₁ /CVF (% [†])	69,1 ± 13,9	72,3 ± 11,9 ^A	54,3 ± 6,2 ^B	39,0 ± 4,9 ^B	<0,001

S-K =Shwachman-Kulczycki, IMC =índice de massa corporal, N =número de casos, DM =diabete melito, CVF =capacidade vital forçada, VEF₁ =volume expiratório forçado no primeiro segundo. [§] =mediana (amplitude interquartil), [†] = média ± DP.

* Teste do qui-quadrado para variáveis categóricas; * = resíduos ajustados padronizados >1,96 or < -1,96 implica em percentagem significativamente diferente; análise de variância para 1 fator para variáveis contínuas com distribuição normal ou teste de Kruskal Wallis para variáveis ordinais ou sem distribuição normal; teste de Tukey ou teste Z de Kruskal Wallis para comparações múltiplas (médias ou medianas significativamente diferentes se letras diferentes).

Os dados apresentados referem-se à última avaliação disponível até 2008 para os sobreviventes; à última avaliação antes do transplante pulmonar; e à última avaliação antes do óbito.

Da coorte estudada, os desfechos até o ano de 2008 foram: 77 pacientes (81,9%) sobreviventes, 6 pacientes sobreviventes com transplante pulmonar e 11 pacientes com evolução ao óbito. Nove pacientes tiveram como causa do óbito insuficiência respiratória crônica agudizada por infecção respiratória, um paciente teve como causa do óbito hemoptise maciça e um paciente como causa do óbito complicações no pós-operatório imediato de transplante pulmonar. A média de idade dos sobreviventes foi 24,1 anos (mediana de 22 anos), a média de idade em que ocorreu o transplante pulmonar foi 24,5 anos (mediana de 24 anos) e a média de idade em que ocorreu o óbito foi 22,3 anos (mediana de 21 anos).

Na Tabela 1, é apresentada a comparação entre as características gerais dos pacientes estudados entre os três grupos de desfechos. Houve diferença estatisticamente significativa entre grupos para a etnia (P = 0,016), sendo a etnia caucasiana significativamente menos frequente no grupo de transplante pulmonar. Também houve diferença estatisticamente significativa para presença da mutação F508del (P = 0,04), sendo que a presença de homozigose foi mais frequente nos grupos de sobreviventes com transplante pulmonar e no grupo de óbitos, do que no grupo de sobreviventes. Não se ob-

servou diferença estatisticamente significativa para as demais variáveis estudadas (P >0,05).

Na Tabela 2, é apresentada a comparação entre as características clínicas dos pacientes estudados entre os três grupos de desfechos. A mediana do escore clínico de Shwachman-Kulczycki foi significativamente maior no grupo de sobreviventes (80,0 pontos) do que nos grupos de sobreviventes com transplante pulmonar (57,5 pontos) e do que no grupo de óbitos (40,0 pontos, P<0,001). O IMC foi significativamente menor no grupo de óbitos (17,1 ± 2,0 kg/m²) do que nos grupos de sobreviventes (20,5 ± 2,6 kg/m²) e de sobreviventes com transplante pulmonar (21,0 ± 1,4 kg/m², P<0,001). O uso de oxigenoterapia domiciliar foi significativamente diferente nos três grupos, sendo que no grupo de sobreviventes apenas 1 paciente (1,3%) estava em uso de oxigênio, comparado com 5 (83,3%) no grupo de sobreviventes com transplante pulmonar e 7 (70,0%) no grupo de óbitos (P <0,001). O grupo de sobreviventes teve a CVF em L (3,2 ± 1,1 L) e em % previsto (74,7 ± 21,0) significativamente maior que o grupo de sobreviventes com transplante pulmonar (respectivamente, 1,6 ± 0,4 L e 40,5 ± 5,9 %) e do que o grupo de óbitos (respectivamente, 1,5 ± 0,6 L e 32,9 ± 12,7%; P<0,001 e P = 0,023). O grupo de sobreviventes teve o VEF₁ em litros

($2,4 \pm 1,1$ L) e em % previsto ($65,5 \pm 25,4\%$) significativamente maior que o grupo de sobreviventes com transplante pulmonar (respectivamente, $0,9 \pm 0,2$ L e $25,0 \pm 3,1\%$) e do que o grupo de óbitos (respectivamente, $0,8 \pm 0,3$ L e $21,4 \pm 9,3\%$; $P < 0,001$ e $P = 0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa para as demais variáveis estudadas ($P > 0,005$).

As variáveis etnia, IMC, escore clínico, VEF₁ e uso de oxigenoterapia domiciliar contínua, controladas por sexo e idade, foram incluídas na análise de regressão logística binária. As variáveis VEF₁ ($\beta = -0,34$, RC = 0,72, intervalo

de confiança – IC = 0,54-0,94, $P = 0,017$) e escore clínico ($\beta = -0,36$, RC = 0,70, IC = 0,50-0,97, $P = 0,034$) se associaram de forma independente com o desfecho precário.

A Figura 1 mostra a comparação entre os grupos de pacientes com fibrose cística (sobreviventes com e sem transplante de pulmão e óbitos) quanto ao melhor VEF₁ anual, utilizando o modelo linear generalizado com equações estimadas. Houve diferença significativa entre os três grupos ($P < 0,001$) e entre os anos do estudo ($P = 0,038$).

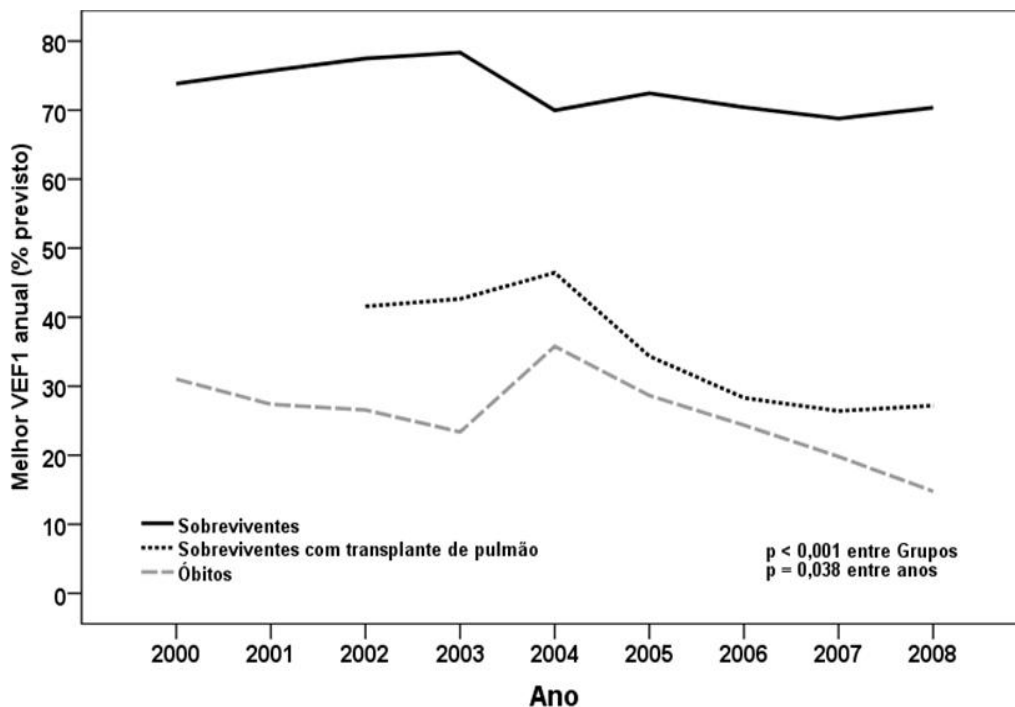


Figura 1 - Comparação entre os grupos de pacientes com fibrose cística (sobreviventes com e sem transplante de pulmão e óbitos) quanto ao melhor volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) anual, utilizando o modelo linear generalizado com equações estimadas. Houve diferença significativa entre os três grupos ($P < 0,001$) e entre os anos do estudo ($P = 0,038$).

A Tabela 3 mostra as características das pacientes que gestaram. Os dados são descritos por ocasião da primeira gestação. Cinco pacientes gestaram ao longo do período do estudo. Três delas tiveram uma gestação e duas tiveram duas gestações. Três delas (60%) tinham diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina. A média de idade por ocasião da primeira gestação foi $25,4 \pm 2,6$ anos, a mediana do escore

clínico foi de 90 pontos (de 65 a 100 pontos), a média do IMC foi de $20,2 \pm 2,3$ kg/m², a média da CVF foi de $69,8 \pm 17,1$ previsto e a média do VEF₁ foi de $57,3 \pm 15,5\%$ do previsto (mínimo de 35,3% e máximo de 72,3%). Os desfechos maternos fetais foram favoráveis em todos os casos. A complicação materna identificada em 3 casos foi exacerbação infecciosa da doença pulmonar que exigiu tratamento hospitalar.

Tabela 3 - Características das pacientes por ocasião da primeira gestação.

Variável	Total (N = 5)
Idade na 1ª gestação (anos), média ± DP	25,4 ± 2,6
Número de pacientes com 1 gestação (n)	3
Número de pacientes com 2 gestação (n)	2
Idade diagnóstico (anos), mediana (AI)	7,0 (4,5 – 8,5)
Mutações, N (%)	
F508del/F508del	0
F508del/não identificada	1
Não identificada/não identificada	4
Escore S-K (pontos), mediana (AI)	90,0 (85,0-95,0)
IMC (kg/m ²), média ± DP	20,2 ± 2,3
Insuf. Pancreática, N (%)	3 (60)
DM, N (%)	0 (0)
CVF (L), média ± DP	2,5 ± 0,6
CVF (% prev), média ± DP	69,8 ± 17,1
VEF ₁ (L), média ± DP	1,8 ± 0,5
VEF ₁ (% prev), média ± DP	57,3 ± 15,5
VEF ₁ /CVF (%), média ± DP	67,3 ± 9,1

DP = desvio-padrão, N = número de casos, AI = amplitude interquartilica, S-K = Shwachman-Kulczycki, IMC = índice de massa corporal, N = número de casos, DM = diabete melito, CVF = capacidade vital forçada, VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo descreve a coorte de 94 pacientes acompanhados pelo Programa de Fibrose Cística para Adultos do HCPA, durante os primeiros 10 anos de sua atividade. Destes pacientes, 81,9% sobreviveram no período de estudo, 6 pacientes sobreviveram com transplante pulmonar e 11 pacientes evoluíram ao óbito. Os fatores que se associaram de forma independente com a evolução precária (óbito e sobrevivência com transplante pulmonar) foram o escore clínico de Shwachman-Kulczycki e o VEF₁. Dentre os pacientes que evoluíram para óbito, a grande maioria (82%) foi devido a insuficiência respiratória crônica agudizada por infecção respiratória. Foram observadas sete gestações em cinco pacientes e todas as gestações tiveram desfechos maternos fetais favoráveis.

A doença pulmonar é o maior preditor de morte na FC e o VEF₁ é o principal parâmetro da gravidade da doença pulmonar na FC (9). O escore clínico de Shwachman-Kulczycki, ao avaliar atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos do tórax agrega uma outra dimensão de gravidade e de prognóstico na abordagem da doença. Portanto, este estudo reforça a importância da monitoração destas variáveis na prática clínica. Esta monitoração se torna de capital importância quando observamos na Figura 1 do estudo o comportamento diferente das curvas de VEF₁ para os três grupos de desfechos estudados. A FC é uma doença cuja

expressão da gravidade da doença pulmonar é muito variável e a identificação precoce do decaimento do VEF₁ ou do escore clínico aponta para a necessidade de uma abordagem mais intensiva no manejo da doença.

A coorte descrita de pacientes adultos, com idade média de 24 anos compreende um grupo de pacientes mais jovens do que o descrito na literatura (9). Neste estudo, 14 (14,9%) pacientes tinham idade igual ou superior a 30 anos, em contraposição aos dados norte-americanos (4) que relatam que 35% dos pacientes adultos têm idade igual ou superior a 30 anos. Além disto, o grupo de pacientes estudados apresentava doença pulmonar mais grave, expressa pela média do VEF₁ de 56% do previsto, quando comparado com os dados do registro canadense de fibrose cística (10) que relata média de VEF₁ de 63,1% do previsto para os pacientes com idade igual ou maior que 18 anos. Uma explicação plausível para essas diferenças seria que o trabalho desenvolvido pela equipe pediátrica no HCPA foi iniciado na década de 80, enquanto a maioria dos centros de FC, em países desenvolvidos, iniciou sua atividade na década de 60. Dessa forma, o impacto sobre a sobrevivência dos pacientes e sobre a doença pulmonar em nosso centro de FC ainda não atingiu a mesma magnitude do que de centros em países desenvolvidos.

Importante ressaltar é que, mesmo se tratando de um grupo jovem, 42,5% dos pacientes trabalhavam, 47,9% estudavam e 20,2% esta-

vam casados. Esta produtividade social pode ser comparada com os dados norte-americanos (9) onde metade dos pacientes estavam empregados, 25% eram estudantes e aproximadamente um terço era casado.

Neste estudo, a revisão da bacteriologia do escarro evidenciou 68 (72,3%) pacientes com *Pseudomonas aeruginosa*, 56 (59,6%) com *S. aureus* e 16 (17,0%) com *B. cepacia*. Dados norte-americanos (11) mostram que *Pseudomonas aeruginosa* é o patógeno mais frequente na FC, atingindo a frequência de 80% dos casos em pacientes adultos. O *S. aureus* aparece em 40% dos casos e a *B. cepacia* em 3,1%. No presente estudo, a prevalência de infecção bacteriana não se associou com os desfechos estudados.

Neste estudo, a pesquisa da mutação F508del estava disponível no prontuário de 79 (84%) dos pacientes. Considerando apenas os pacientes que realizaram a pesquisa da mutação, 16,5% eram homocigotos para F508del, 45,6% eram heterocigotos e 38,0% não tinham a referida mutação. Nos dados norte-americanos, o genótipo homocigoto para a mutação F508del é relatado em 21,1% dos adultos e o genótipo heterocigoto em 51,7% dos casos. (9) Em nosso meio, Maróstica *et al* (12), estudando pacientes no sul do Brasil, relataram uma frequência de 29,5% para a presença de homocigose da mutação F508del e 42,6% para a presença de heterocigose. No presente estudo, a presença de homocigose para a mutação F508del se associou de forma significativa com o desfecho, sendo mais frequente nos grupos que sobreviveram com transplante pulmonar e no grupo que evoluiu para óbito, e menos frequente no grupo de sobreviventes. Estudo prévio (13) fundamenta este achado, mostrando que a presença da homocigose da mutação F508del está associada com fenótipos de maior gravidade da doença. Importante justificar que a identificação da heterocigose ou homocigose da mutação F508 del não foi incluída na análise de regressão logística binária pelo fato de haver dados faltantes para esta variável em 15 (16%) dos pacientes.

Um aspecto importante a ser salientado é que 17 (18,1%) casos tiveram diagnóstico de FC depois dos 18 anos de idade. Embora o diagnóstico de FC seja usualmente feito na infância (70% dos casos no primeiro ano de vida), a frequência do diagnóstico na vida adulta tem aumentado. Gilljam *et al.* (14) relataram, em um estudo de coorte retrospectivo, que o diagnóstico de FC na vida adulta aumentou após a data de 1990 de 7% para 18% e isto foi atribuído à maior suspeição clínica como à melhora no recurso diagnóstico como ao desenvolvimento da medida do potencial nasal e da disponibilidade de estudos genéticos com pesquisa ampliada de mutações. Em geral, os pacientes diagnosticados na vida adulta possuem formas não clássi-

cas de FC. Eles apresentam doença respiratória crônica, porém de menor gravidade, menor frequência de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* e menor frequência de insuficiência pancreática do que os pacientes com FC diagnosticados na infância. Além disso, outro fator que contribui para a dificuldade diagnóstica é que uma considerável parcela destes pacientes apresenta teste do suor normal ou limítrofe (14,15).

Embora existam relatos sobre a redução na fertilidade feminina na FC, essa afirmativa tem sido questionada (16). Ao longo do período deste estudo, foram registradas sete gestações em cinco pacientes que apresentavam média de VEF1 de 57,2%. Os desfechos maternos fetais foram favoráveis. A literatura relata que os desfechos fetais e maternos da gestação na FC, em geral, são favoráveis. O risco da gestação está aumentado na doença pulmonar avançada (VEF1 <50% do previsto), no diabetes melito e na desnutrição, porém, o ponto de corte para contra-indicação clínica da gestação não está estabelecido (16).

A principal limitação do estudo envolve o seu delineamento retrospectivo. O estudo envolveu observações por longo período de tempo e obtenção de informações recuperadas de prontuários médicos e base de dados de estudos prévios realizados com metodologias diferentes. Os dados faltantes impediram que variáveis clínicas importantes fossem incorporadas na análise.

A importância clínica do estudo deve ser ressaltada. Ele se constitui no relato de uma das maiores e de uma das primeiras coortes de pacientes adultos com FC no Brasil.

Como conclusão, este trabalho descreve a coorte constituída por 94 pacientes acompanhada nos primeiros 10 anos de um programa para adultos com fibrose cística, mostrando que 81,9% dos pacientes sobreviveram no período de estudo, 6 pacientes sobreviveram com transplante pulmonar e 11 pacientes evoluíram ao óbito. Os fatores que se associaram de forma independente com a evolução precária (óbito e sobrevivência com transplante pulmonar) foram o escore clínico de Shwachman-Kulczycki e o VEF1. A principal causa de óbito foi insuficiência respiratória crônica agudizada por infecção respiratória.

Financiamento

Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do HCPA; Bolsa de Pesquisa PIBIC/UFRGS-CNPq; Bolsa de Extensão, Pró-Reitoria de Extensão, UFRGS.

O projeto de pesquisa foi protocolado na Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 08-545.

REFERÊNCIAS

1. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003; 361(9358):681-9.
2. Anderson DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child*. 1938;56:344.
3. Dalcin PTR, Abreu e Silva FA. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol*. 2008;34(2):107-17.
4. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA*. 2007; 298(15):1787-93.
5. Kang SH, Piovesan DM, Hoffmann CF, Franciscatto E, Millán T, Lacerda C, et al. Características dos pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Revista AMRIGS*. 2004;48(3):162-70.
6. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998; 132(4):589-95.
7. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis*. 1976;113(5):587-600.
8. Ziegler B, Rovedder PME, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin PTR. Capacidade submáxima de exercício em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2007;33(3):263-9.
9. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125(1 Suppl):1S-39S.
10. Canadian Cystic Fibrosis Foundation. Canadian cystic fibrosis patient data 2008. Available from: URL:<http://www.cysticfibrosis.ca>.
11. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(8):918-51.
12. Marostica PJ, Raskin S, Abreu-e-Silva FA. Analysis of the delta F508 mutation in a Brazilian cystic fibrosis population: comparison of pulmonary status of homozygotes with other patients. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31(4):529-32.
13. Hubert D, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Fajac I, Lacronique J, Matran R, et al. Genotype-phenotype relationships in a cohort of adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 1996;(11):2207-14.
14. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest*. 2004;126(4):1215-24.
15. Widerman E, Millner L, Sexauer W, Fiel S. Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. *Chest*. 2000;118(2):427-33.
16. Sueblinvong V, Whittaker LA. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic fibrosis population. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):433-43.

Recebido: 18/06/2011

Aceito: 19/07/2011