

Artigo Original

Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos*

Cystic fibrosis in adults clinical and spirometric aspects

ANTÔNIO CARLOS M. LEMOS^(TE SBPT), ELIANA MATOS^(TE SBPT), ROSANA FRANCO^(TE SBPT),
PABLO SANTANA, MARIA ANGÉLICA SANTANA^(TE SBPT)

Introdução: A fibrose cística é diagnosticada usualmente na infância. No Brasil, poucos estudos abordam seu diagnóstico na idade adulta.

Objetivo: Descrever as características demográficas, clínicas e os achados de espirometria dos pacientes com fibrose cística diagnosticados na idade adulta, na Bahia (Brasil).

Método: Foram avaliados 28 pacientes com fibrose cística diagnosticada na idade adulta no Centro de Referência de Fibrose Cística do Estado da Bahia. As variáveis de interesse foram: idade, gênero, cor, índice de massa corpórea (IMC), cultivo do escarro, porcentagem do previsto da capacidade vital forçada (% CVF), porcentagem do previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo (% VEF₁) e resposta ao broncodilatador.

Resultados: A média de idade dos pacientes foi de 31,1±12,4 anos. A proporção de negros e mulatos foi de 53,7%, e a média de IMC foi 18,7±3,0Kg/m². Em doze pacientes (43%) foi confirmada *P. aeruginosa* no escarro. As médias ±DP dos percentuais do previsto da CVF e do VEF₁ foram de 58,9±21,6% e 44,1±23% respectivamente. No grupo colonizado por *P. aeruginosa* as médias dos parâmetros espirométricos foram inferiores às do grupo não colonizado. Entretanto, somente em relação à CVF esta diferença alcançou significância estatística (p= 0,007).

Conclusão: Concordante com a literatura, este estudo reforça que o diagnóstico de fibrose cística deve ser investigado em pacientes com infecções respiratórias de repetição, sinusite e bronquiectasias, mesmo na idade adulta. Os valores dos percentuais da CVF e VEF₁ em relação ao previsto foram menores nos pacientes colonizados por *P. aeruginosa*, evidenciando uma maior deterioração da função pulmonar.

Introduction: Cystic Fibrosis is usually diagnosed in childhood. In Brazil, few studies have approached CF diagnosed in adulthood.

Objective: The aim of this study was to describe demographic and clinical characteristics and spirometric data of patients with CF diagnosed in adulthood (over 16 years of age) in Bahia, Brazil.

Methods: Twenty-eight patients with cystic fibrosis diagnosed in adulthood were evaluated at the Reference Center of Cystic Fibrosis of the state of Bahia. Variables of interest were age, gender, race, body mass index (BMI), sputum culture, presence of sinusitis and bronchiectasis, spirometric tests with the best values performed for forced expiratory volume in the first second (% FEV₁), forced vital capacity (FVC) and response to bronchodilators.

Results: Mean age of diagnosis was 31.1 ± 12.4 years. Of the patients, 53.4% were black and mulattos and the mean BMI was 18.7 ± 3.0 kg/m². *P. aeruginosa* was present in 12 (43%) of the total patients. The mean percentages ± SD of FVC and FEV₁ were 58.9 ± 21.6% and 44.1 ± 23%, respectively. In the group of patients with presence of *P. aeruginosa* in the sputum cultures mean of the spirometry parameters were lower than those of the *P. aeruginosa*-free group. However, this difference achieved a statistically significant difference (p = 0.0007) only in FVC.

Conclusions: In agreement with many authors, this study strengthen the point of view that CF must be investigated in patients with recurrent infections, sinusitis and bronchiectasis even in adulthood. Values of the percentages of FVC and FEV₁ in relation to those foreseen were lower in patients bearers of *P. aeruginosa* thereby showing a higher deterioration of the pulmonary function.

(J Bras Pneumol 2004; 30(1) 9-13)

Descritores: Fibrose cística/diagnóstico. Adulto. Espirometria/métodos.

Key words: Cystic fibrosis/diagnosis. Adult. Spirometry/methods.

Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho:

FC - fibrose cística
IMC - índice de massa corpórea

CVF - capacidade vital forçada
VEF₁ - volume expirado forçado no primeiro segundo
CFTR - regulador da condutância trans-membrana da fibrose cística
DP - desvio padrão

* Trabalho realizado pelo Núcleo de Pesquisa em Pneumologia (NUPEP), no Centro de Referência de Fibrose Cística da Bahia, Hospital Especializado Octávio Mangabeira, Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Apoio da Disciplina de Pneumologia da FAMED/UFBA
Endereço para correspondência: Antônio Carlos Moreira Lemos. Rua Plínio Moscoso, 486, Apto 302 - Chame-Chame. Salvador - Bahia - Brasil . CEP: 40.155-92. Fax: (71) 276-1595 e-mail: acmlemos@uol.com.br
Recebido para publicação, em 2/5/02. Aprovado, após revisão, em 10/10/03.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). Mais de 1400 mutações já foram relacionadas pelo *Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium*⁽¹⁾.

A incidência da FC varia de 1/1200 até 1/4000 na população branca, sendo considerada rara em asiáticos e africanos⁽²⁾. No Brasil, não há estudos epidemiológicos ou de triagem neonatal abrangentes que permitam estimar a incidência da doença. A estimativa é de que menos de 10% do total anual de casos são diagnosticados⁽³⁾.

O diagnóstico da FC é sugerido pelas manifestações clínicas e confirmado pela demonstração de níveis elevados de cloro no suor (cloro igual ou maior que 60mEq/l)⁽⁴⁾. A apresentação clássica é a de uma doença pulmonar supurativa e obstrutiva, em que pode estar presente exocrinopatia pancreática e/ou história familiar⁽⁴⁾. Aproximadamente 90% dos pacientes têm insuficiência pancreática exócrina⁽⁴⁾. A azoospermia obstrutiva está presente na maioria dos homens⁽⁴⁾. Os pacientes portadores de FC com suficiência pancreática são caracterizados por um curso clínico mais suave, melhor estado nutricional, melhor função pulmonar e diagnóstico mais tardio⁽⁵⁾. A variabilidade da expressão fenotípica da FC é dependente de fatores como mutações do gene, carga genética e fatores ambientais⁽²⁾.

Este estudo, realizado no Centro de Referência de Fibrose Cística do Estado da Bahia, teve como objetivo descrever as características demográficas e clínicas, e os achados espirométricos de 28 pacientes, cujo diagnóstico de FC foi realizado na idade adulta (após os 16 anos de idade). É um dos poucos estudos de FC em adultos no Brasil, tornando-se de maior relevância quando consideramos o fato de que a população da Bahia é etnicamente diferente de outras regiões do país, com alto grau de miscigenação.

MÉTODOS

Foram estudados 28/110 (24,1%) pacientes com diagnóstico tardio de FC (após os 16 anos de idade), acompanhados em centro de referência em Salvador, Bahia (Brasil), durante o período de 1991 a 2001.

Para o diagnóstico de FC, os critérios utilizados foram os recomendados pela Cystic Fibrosis Foundation em 1999, a saber: existência de uma ou mais das características fenotípicas clássicas ou história familiar, associadas a níveis de cloro no suor maiores que 60mEq/l, em amostras de suor com peso acima de 100mg⁽⁶⁾. Todos os pacientes realizaram quatro dosagens de cloro no suor, pelo método quantitativo de iontoforese com pilocarpina⁽⁷⁾. O diagnóstico de sinusite e bronquiectasias foi fundamentado na correlação clínico-radiológica⁽⁸⁾.

As variáveis de interesse foram demográficas: idade, gênero, cor; estado nutricional: índice de massa corpórea (IMC); espirométricas: porcentagem do previsto da capacidade vital forçada (CVF) e porcentagem do previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), antes e após uso de broncodilatador; e microbiológicas: cultivo do escarro, de pelo menos três amostras em períodos diferentes, demonstrando a presença ou ausência de *P. aeruginosa*.

Na avaliação do estado nutricional, através do IMC, considerou-se portadores de estado nutricional deficiente os pacientes com IMC < 18,5 kg/m². A espirometria com determinação da CVF e VEF1, antes e após inalação de broncodilatador (400mcg de fenoterol), foi realizada em todos os pacientes, utilizando-se o espirômetro Vitalograph, segundo os critérios da American Thoracic Society (ATS)⁽⁹⁾. Os valores previstos foram calculados utilizando-se a tabela de Morris⁽¹⁰⁾. A determinação do volume residual não foi realizada.

Os dados foram analisados através do software estatístico SPSS, versão 9.0, as variáveis quantitativas foram expressas através de suas médias \pm desvio padrão (DP) e as variáveis qualitativas descritas por proporções. A significância estatística das diferenças entre médias foi feita através do teste de Mann-Whitney. Todos os testes estatísticos foram bicaudais e o nível de significância considerado foi de 5%.

RESULTADOS

A média de idade + DP dos pacientes foi de 31,1+13 anos, com mediana de 28,5 e variação de 17 a 67 anos. Dos 28 pacientes, 53,7% (15/28) eram negros e mulatos. Dezessete pacientes (60,7%) eram do sexo feminino. A

média de IMC foi de $18,7 \pm 3,0 \text{ Kg/m}^2$. A dosagem de cloro no suor variou de $71,4 \text{ mEq/l}$ a 136 mEq/l com média de $97,1 \pm 16,8 \text{ mEq/l}$. Vinte e seis pacientes (93%) tinham quadro clínico-radiológico de sinusite e bronquiectasias, e apresentavam hipocratismo digital. Todos os pacientes, exceto um, tinham história pediátrica de doença respiratória. Apenas um paciente teve o diagnóstico de *cor pulmonale*. Um paciente fazia suplementação enzimática por apresentar esteatorréia. Dos 11 pacientes do sexo masculino, 6 (54%) realizaram espermograma, e em 4 (67%) foi confirmada azoospermia. A mutação $\Delta F508$ não foi detectada nos 7 pacientes em que foi pesquisada.

Os cultivos de escarro (três amostras) apresentaram os seguintes resultados: em 12 (43%) foram isoladas *Pseudomonas aeruginosa*; em 5 (18%) *Staphylococcus aureus*; em 1 (3%) *Haemophilus influenzae* e em 9 (30%) houve crescimento por bactérias saprófitas. Em 3 casos nos quais *Staphylococcus aureus* foi isolado, 1 apresentava *Klebsiella pneumoniae* associada.

Os dados espirométricos dos pacientes estão contidos na Tabela 1. As médias \pm DP dos percentuais do previsto da CVF e do VEF1 foram de $58,9 \pm 21,9\%$ e $44,1 \pm 23,0\%$, respectivamente. A resposta ao broncodilatador foi positiva em oito pacientes (28,8%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos parâmetros funcionais em relação à cor, sexo e IMC. Quando consideramos os pacientes colonizados por *P. aeruginosa*, a média do percentual do previsto da CVF foi significativamente menor, quando

comparada com a média dos valores observados nos pacientes não colonizados ($p=0,007$). A média do percentual do previsto do VEF1 foi menor no grupo colonizado por *P. aeruginosa*, entretanto esta diferença (colonizados versus não colonizados) não alcançou significância estatística ($p=0,092$).

DISCUSSÃO

Usualmente a FC é diagnosticada na infância. Cerca de apenas 8% dos casos são diagnosticados após os 10 anos de idade⁽¹¹⁾. Nesta situação, a fibrose cística tem uma expressão fenotípica menos grave⁽¹¹⁾. A prevalência de fibrose cística é maior em brancos do que em negros, sendo nos Estados Unidos da América de 1:3.200 nos brancos e 1:17.000 nos negros⁽¹²⁾. A razão para uma maior proporção de negros e mulatos na atual série pode ser atribuída à predominância da população negra e mulata em Salvador, que é de 77,5%⁽¹³⁾.

Esta série é uma das poucas relatadas no Brasil constituída de pacientes com fibrose cística com diagnóstico tardio. Gan *et al.* descreveram uma série de 143 pacientes com FC, em que o diagnóstico tardio (após os 16 anos de idade) foi feito em cerca de 20% dos casos. Segundo os autores, o diagnóstico tardio em FC não parece depender apenas de um retardo diagnóstico, mas da constituição de um grupo de pacientes com expressão genotípica distinta, com doença pulmonar mais leve e ausência de sintomas digestivos⁽¹⁴⁾. É possível que os pacientes deste estudo, provenientes de

TABELA 1
Parâmetros de espirometria no grupo total e de acordo com a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (n= 28)

Parâmetros de função pulmonar	Total	Colonização por <i>P. aeruginosa</i> #		p*
		Sim (n=12)	Não (n=15)	
CVF (% do previsto)				
Média (\pm DP)	58,9 (\pm 21,6)	44,1 (\pm 18,7)	67,7 (\pm 18,2)	0,007
Variação	21,0 - 92,0	21,0 - 84,0	35,0 - 92,0	
VEF1 (% do previsto)				
Média (\pm DP)	44,1 (\pm 23,0)	33,1 (\pm 13,8)	50,1 (\pm 24,4)	0,092
Variação	15,0 - 92,0	17,0 - 65,0	15,0 - 92,0	

CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expirado forçado no primeiro segundo; * Teste de Mann-Whitney; # Um paciente do grupo total não apresentava expectoração para exame bacteriológico.

uma região com alta miscigenação, com ascendência negra africana e branca portuguesa, façam parte de um grupo de pacientes com expressão fenotípica de doença mais leve. Os autores, portanto, atribuem a alta proporção de pacientes diagnosticados após os 16 anos de idade observada no presente estudo, 28/110 (24,1%), a um melhor curso da doença durante os primeiros anos de vida e a falta de serviços de saúde com treinamento suficiente para diagnosticar e tratar esta condição mais precocemente. Chamamos a atenção dos clínicos e pneumologistas no sentido de se familiarizarem com esta possibilidade diagnóstica em pacientes na idade adulta, levando-se em conta que o teste de eletrólito no suor é um exame simples e de baixo custo.

A manifestação clínica predominante nesta série foi a broncorréia (100%). O fato de apenas um paciente ter necessidade de suplementação enzimática pode representar uma expressão fenotípica menos grave das manifestações gastro-intestinais. Este tipo de apresentação menos grave tem sido descrito em pacientes com mutações diferentes da F508⁽²⁾. Raskin *et al.*, estudando pacientes brancos das regiões Sul e Sudeste do Brasil, relataram uma frequência da mutação $\Delta F508$ (a mais comum) de 47,4%, similar à das populações do sul da Europa (italianos e espanhóis), principais ascendentes da população dessa região⁽¹⁵⁾. É possível que estudos de genótipo da população no presente estudo mostrem diferenças em relação aos dados encontrados por Raskin *et al.* Em afro-brasileiros do estado de Minas Gerais, sudeste do Brasil, onde a taxa de miscigenação é de 50%⁽¹⁶⁾, a prevalência da mutação $\Delta F508$ é de 10,5%⁽³⁾. Neste estudo, em 7 de 28 pacientes (25%), em que a mutação $\Delta F508$ foi pesquisada, os resultados foram negativos.

Os resultados das espirometrias encontrados foram compatíveis com distúrbio ventilatório obstrutivo moderado a grave. Mesmo não tendo sido realizada a determinação do volume residual, a redução da CVF pode ser atribuída, principalmente, ao componente obstrutivo das vias aéreas, com conseqüente aumento do volume residual⁽¹⁷⁾. Comparando as médias dos percentuais previstos da CVF (58,9%) e do VEF₁

(44,1%) com as relatadas para estes dois parâmetros nos pacientes norte-americanos (80,9% para CVF e 68,9% para o VEF₁)⁽¹¹⁾, foi observada uma maior gravidade nos pacientes da presente série. Gan *et al.*, na Holanda, demonstraram que os testes espirométricos apresentaram valores inferiores nos pacientes com FC diagnosticados antes dos 16 anos (CVF de 71,9% e VEF₁ de 52%), quando comparados com os diagnosticados após essa idade (CVF de 89,8% e VEF₁ de 72,5%), sendo ambas diferenças estatisticamente significantes⁽¹⁴⁾. Esses valores também foram superiores aos observados neste estudo. Estes achados podem ser atribuídos a diferenças amostrais, especialmente relativas a aspectos étnicos, condições sócio-econômicas, idade no diagnóstico e condutas no tratamento. Essas variáveis interferem na evolução do paciente com fibrose cística, em que fatores ambientais, número e gravidade de infecções respiratórias, carga genética, estado nutricional e retardo na procura de atenção médica e/ou não reconhecimento da patologia pelos serviços de saúde, podem ser determinantes de diferenças nos parâmetros funcionais pulmonares⁽²⁾.

Foram observados um menor percentual do previsto da CVF ($p=0,007$) e uma tendência de menor percentual do previsto do VEF₁ ($p=0,092$) nos pacientes colonizados por *P. aeruginosa*. Fritz-Simmons *et al.*, demonstraram que pacientes colonizados por *P. aeruginosa* têm menor valor de VEF₁ (64,5% do previsto) do que os não colonizados (87,7%)⁽¹¹⁾. Os valores de VEF₁ da atual série foram menores do que os encontrados no estudo acima referido. Estas diferenças, também, podem ser explicadas pela diversidade tanto de tamanho amostral, como das características étnicas e sócio-econômicas das populações estudadas. Concordante com a literatura, este estudo reforça a idéia de que o diagnóstico de FC deve ser investigado em pacientes com infecção respiratória de repetição, sinusite e bronquiectasias, mesmo na idade adulta. Os valores espirométricos apresentam maior comprometimento nos pacientes colonizados por *P. aeruginosa*.

Referências:

1. *Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium*. Available from: URL: <http://www.genetic.sikkids.on.ca/cftr/>.
2. Mickle JE, Cutting GR. Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. *Clin Chest Med* 1998;19:443-58.
3. Raskin S. Estudo multicêntrico das bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras [tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2001.
4. Welsh MJ, Tsui LC, Beat TF, Beaudet AL, Sly WC. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p.3799-879.
5. Gaskin K, Gurwitz D, Durie P, Corey M, Levison H, Forstner G. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *J Pediatr* 1982;100:857-62.
6. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic fibrosis foundation consensus panel. *J Pediatr* 1998;132:589-95.
7. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959;23:549.
8. Moreira JS, Silva LCC, Camargo JJ, Porto NS. Bronquiectasias. In: Silva LCC, editor. *Compêndio de pneumologia*. 2a ed. São Paulo: Fundação Byk; 1991. p.375-89.
9. American Thoracic Society. Standardization of spirometry - 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285-98.
10. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
11. Fitz-Simmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993;1:122.
12. Hamosh A, Fitz-Simmons SC, Macek M Jr, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr* 1998;132:255-9.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional por amostra de domicílios 1999: microdados. São Paulo; 2000.
14. Gan KH, Geus WP, Bakker W, Lamers CB, Heijerman HG. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. *Thorax* 1995;50:1301-4.
15. Raskin S, Phillips JA, Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T, *et al*. Cystic fibrosis in the Brazilian population: DF508 mutation and KM- 19/XV-2C haplotype distribution. *Hum Biol* 1997;69:499-508.
16. Salzano FM, Freire-Maia N. Populações brasileiras: aspectos demográficos, genéticos e antropológicos. São Paulo: Companhia Editora Nacional; 1967.
17. Fernandes A, Mallmann F, John A, Faccin C, Dalcin P, Menna Barreto S. Relação entre alterações funcionais e radiológicas em pacientes com fibrose cística. *J Pneumol* 2003;29:196-201.