



Dissertação da Tese do Mestrado Integrado em Medicina

2015

Fibrose Quística em Portugal: Considerações com base na análise dos dados do Registo Europeu.

Pedro Martinho Santos Sequeira

Faculdade Medicina da Universidade de Lisboa

Orientador

Dra. Pilar Azevedo

Unidade de Pneumologia do Hospital de Santa Maria

Diretor de Serviço

Dra. Prof. Cristina Bárbara Caetano

Unidade de Pneumologia do Hospital de Santa Maria

Índice

Índice de Figuras (pág. 4)

Índice de Tabelas (pág. 6)

Abreviaturas e siglas (pág. 7)

Resumo/Abstract (pág. 8)

Propósito do Trabalho (pág. 10)

I. Introdução

I.I Perspetiva Histórica (pág. 11)

I.II Genética da FQ

Gene e Proteína CFTR (pág. 11)

Mutações do gene CFTR (pág. 11)

Espectro mutacional da FQ (pág. 12)

I.III Manifestações Clínicas

Manifestações Pulmonares e das vias respiratórias (pág. 13)

Manifestações Gastro-Intestinais (pág. 15)

Manifestações Hepato-biliares (pág. 16)

Manifestações Pancreáticas e diabetes relacionado com FQ (CFTR) (pág. 17)

Manifestações do sistema reprodutor (pág. 18)

Correlação entre genótipo e fenótipo (pág. 19)

I.IV Epidemiologia (pág. 19)

I.V Tratamento

Patologia pulmonar (pág. 21)

Insuficiência pancreática (pág. 23)

Doença hepática (pág. 24)

Tratamento modificador da doença (pág. 25)

I.VI Diagnóstico e Rastreio Neonatal

Diagnóstico de FQ (pág. 26)

Rastreio Neonatal (pág. 27)

Rastreio de portadores (pág. 29)

II. Fibrose Quística em Portugal e na Europa (ECFSPR 2010)

II.I Perfil Mutacional (pág. 29)

II.II Epidemiologia (pág. 32)

II.III Diagnóstico (pág. 37)

II. IV Função Pulmonar (pág. 40)

II.V Nutrição e desenvolvimento ponderal (pág. 43)

II.VI Microbiologia (pág. 47)

II.VII Manifestações clínicas e tratamento (pág. 50)

III Conclusão (pág. 59)

Anexo 1. Países Participantes do ECFS Patient Registry Annual 2010 Data Report (pág. 61)

Bibliografia (pág. 62)

Índice de Figuras

Figura 1. Distribuição etária dos doentes com FQ.

Figura 2. Distribuição etária dos óbitos ocorridos em 2010 na Europa.

Figura 3. Protocolo usado em Portugal no programa de implementação do RN para FQ a nível nacional.

Figura 4. Distribuição geográfica da mutação F508del.

Figura 5. Distribuição Geográfica da mutação G542X.

Figura 6. Proporção de mutações identificadas por país em 2010, apenas em doentes que fizeram genotipagem de mutações para FQ.

Figura 7. Proporção de adultos (≥ 18 anos) e crianças (< 18 anos) em 2010.

Figura 8. Distribuição etária dos doentes com FQ em Portugal no ano de 2012.

Figura 9. Distribuição dos doentes com FQ por género, em cada país europeu.

Figura 10. Distribuição dos doentes com FQ por género, com mais 18 anos.

Figura 11. Proporção de doentes com 5 ou menos anos submetidos a rastreio neonatal, por país em 2010.

Figura 12. Valor mediano estimado de FEV₁% por faixa etária e país em doentes com mais de 6 anos sem transplante pulmonar.

Figura 13. Valores estimados de FEV₁% (em quartil) por faixa etária a partir dos 6 anos em Portugal. (2010).

Figura 14. Valores estimados de %FEV₁ agrupados de acordo com a gravidade para doentes entre os 6 e os 17 anos em 2010.

Figura 15. Valores estimados de %FEV₁ agrupados de acordo com a gravidade em doentes entre os 18 e os 29 anos em 2010.

Figura 16. Valores de z-score para o IMC (em quartil) dos 2 aos 17 anos em Portugal (2010).

Figura 17. Valores de z-score para a altura dos doentes, agrupados por faixa etária em 2010.

Figura 18. Valores de z-score para a altura (em quartil) por faixa etária em Portugal (2010).

Figura 19. Valores de z-score para o peso, agrupados por faixa etária em 2010.

Figura 20. Valores de z-score para o peso (em quartil) por faixa etária em Portugal (2010).

Figura 21. Prevalência de infecção crónica por *P.aeruginosa* por país em 2010.

Figura 22. Prevalência de infecção crónica por *S. aureus* por país em 2010.

Figura 23. Prevalência de infecção crónica por *B. cepacia* por país em 2010.

Figura 24. Uso de rhDNase por país, em 2010.

Figura 25. Uso de solução hipertónica na forma inalada, por país, em 2010.

Figura 26. Uso de broncodilatadores, por país, em 2010.

Figura 27. Uso de antibióticos, por país, em 2010.

Figura 28. Uso de macrólidos, por país, em 2010.

Figura 29. Prevalência e gravidade de doença hepática, por país, em 2010.

Figura 30. Uso de ácido ursodesoxicólico, por país, em 2010.

Figura 31. Uso de enzimas pancreáticas por país em 2010.

Figura 32. Tratamento diário com insulina, em doentes com mais de 10 anos, por país, em 2010.

Figura 33. Número de doentes vivos com transplante pulmonar, por país, em 2010.

Figura 34. Número de doentes vivos com transplante hepático, por país, em 2010.

Índice de tabelas

Tabela 1. Características fenotípicas consistentes com diagnóstico de FQ

Tabela 2. Valores de referência para o teste do suor

Tabela 3. Número doentes que participaram do ECFSPR 2010 por país e cobertura nacional estimada.

Tabela 4. Estatística descritiva da demografia (anos) para cada país e na totalidade.

Tabela 5. Estatística descritiva para a idade de diagnóstico (anos) em cada país em 2010

Abreviaturas e siglas

%FEV₁- percentagem de FEV1 em comparação com população normal

ABC- *ATP binding cassette*

ABCVD- ausência bilateral congénita dos vasos deferentes

ATP- Adenosina trifosfato

cAMP- Adenosina monofosfato cíclico

CBF- Cirrose biliar focal

CFTR- Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CFTRD- Diabetes Mellitus no contexto de um quadro de Fibrose Quística.

CFTR-RD- Doenças relacionadas com mutações no gene CFTR

CFRD- Diabetes relacionado com fibrose quística

CTT- codão citosina-timina-timina

ECFS- Sociedade Europeia para a Fibrose Quística.

ECFS-PR- Relatório anual do registo de doentes da Sociedade Europeia para a Fibrose Quística

EUA- Estados Unidos da América

FEV₁- Volume expiratório no primeiro segundo de uma expiração forçada

FQ- Fibrose Quística

FSH- hormona folículo estimulante

GERD- Refluxo gastro esofágico

GI- Gastro intestinal

IGF-I - fator de crescimento semelhante à insulina

Ind. - Informação não determinada

IMC - índice de massa corporal

IV - intravenoso

IRT - tripsinogénio imunoreactivo

LH - hormona luteinizante

MRSA - *S. aureus* resistente à Meticilina

FQ em Portugal com base nos dados do registo europeu

MSSA - *S.aureus* sensível à Meticilina

Phe- fenilalanina

RCT- ensaio clínico randomizado e controlado

RN- Rastreio Neonatal

SIOD- Síndrome de obstrução intestinal distal.

TAC- tomografia axial computadorizada

Resumo

A fibrose quística (FQ) é a doença genética mais comum na raça caucasiana com uma incidência média de 1:2000-3000 nascimentos. É causada por uma mutação no gene CFTR codificador da proteína CFTR, um canal iónico responsável pelo transporte de iões cloreto na porção apical das células de vários epitélios, promovendo a sua hidratação. Afeta sobretudo os sistemas pulmonar, gastro intestinal incluindo pancreático e hepático-biliar, e reprodutor.

Tendo em conta o relatório da Sociedade Europeia para a Fibrose Quística de 2010 e restante literatura, o objetivo do presente Trabalho é a caracterização da população portuguesa de FQ e quando possível fazer uma comparação com os restantes países europeus.

Existem cerca de 300 doentes com FQ em Portugal, cuja idade mediana é de 14,3 anos, com uma idade mediana diagnóstico de 1,4 anos. A mutação mais frequente é a del F508 seguida da R334W e A561E. Em comparação com outros países europeus os doentes portugueses apresentam uma FEV₁% e um IMC mais baixo, nomeadamente durante a infância, embora tenham uma taxa menor de manifestações pancreáticas e hepáticas ao longo da vida. Em relação ao nível de colonização nota-se um aumento na prevalência de *S.aureus* e *P.aeruginosa* e também do uso de antibióticos.

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is the most common genetic disease in Caucasians with an average incidence of 1:2000-3000 births. It is caused by a mutation in the CFTR gene encoding the CFTR protein, an ionic channel responsible for chloride transport in the apical portion of cells of many epithelia, promoting their hydration. It mainly affects the pulmonary, gastrointestinal including pancreatic and liver-biliary, and reproductive system.

Regarding the European Cystic Fibrosis Society Patient Report of 2010 and remaining literature, the aim of this work is the characterization of the Portuguese population of CF and when possible to make a comparison with other European countries.

There are about 300 CF patients in Portugal, whose median age is 14,3 years, with a median age of diagnostic of 1,4 years. The most frequent mutation is F508del followed by R334W and A561E. Compared to other European countries the Portuguese patients have a lower FEV₁% and BMI, especially during childhood, although a lower rate of pancreatic and hepatic manifestations throughout life. Regarding the level of colonization there is an increase in the prevalence of *S. aureus* and *P. aeruginosa* and also in the use of antibiotics.

Propósito do Trabalho

A Sociedade Europeia para a Fibrose Quística (ECFS) reúne todos os anos desde 2003 dados dos vários países europeus relativos à Fibrose Quística (FQ). O último relatório de 2014 (ECFSPR 2010) (1) mostra informação descritiva de 2010, relativa aos mais diversos aspetos da FQ como sejam epidemiologia, espectro mutacional, diagnóstico e rastreio neonatal, função pulmonar, *status* nutricional, complicações e tratamento, contando com 22 países (Anexo1) e 32248 doentes. Portugal participou pela primeira vez em 2007 e desde então tem sempre fornecido informação de dois centros de Fibrose Quística, o Centro de Fibrose Quística do centro Hospitalar Lisboa Norte e o Centro de Fibrose Quística do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital D. Estefânia, que em conjunto cobrem o centro e sul do país.

Após uma introdução sobre a Fibrose Quística com ênfase nos tópicos cobertos pelo ECFSPR 2010, o objetivo deste trabalho é comparar, dentro do possível, os dados relativos a Portugal com os outros países europeus e com dados da literatura de modo a construir uma imagem do que é a FQ em Portugal.

I- Introdução

I.I Perspetiva Histórica

A Fibrose Quística (FQ) é uma doença genética de carácter recessivo, que foi primeiramente descrita em 1936 pelo patologista suíço Guido Fanconi, que reportou as características clínicas e o resultado da autópsia de três pacientes com bronquiectasias e insuficiência pancreática (2). Em 1938, Dr. Dorothy Andersen publicou um estudo com os resultados de 38 autópsias em crianças, descrevendo à altura os achados como “fibrose quística do pâncreas” e reconheceu pela primeira vez a FQ como uma doença hereditária (3).

A alteração do transporte iónico, característico da FQ, tornou-se evidente em 1952 durante uma onda de calor em Nova Iorque, quando várias crianças foram hospitalizadas por desidratação severa e perda de sal através do suor (4). A descoberta das elevadas concentrações de sal no suor dos doentes com FQ levou ao desenvolvimento do teste do suor, sendo este ainda hoje o primeiro método de diagnóstico para esta doença (5). O mecanismo do defeito no transporte de iões cloreto ao nível das glândulas sudoríparas foi demonstrado em 1983 (6) e em 1985 o gene responsável foi localizado no braço longo do cromossoma 7 (7), tendo sido finalmente identificado em 1989 com a designação de gene CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (8), (9), (10)

Quando a FQ foi descoberta na primeira metade do século passado, a maioria dos pacientes falecia durante a infância (11). Com a evolução da terapêutica a sobrevivência destes doentes tem aumentado de forma considerativa, sendo que atualmente, sobretudo nos países desenvolvidos, a população adulta com FQ está ao mesmo nível em número ou mesmo ultrapassa a população infantil com esta doença (12).

I.II Genética da FQ

Gene e Proteína CFTR

O gene CFTR localizado no braço longo do cromossoma 7 é constituído por 27 exões codificantes. O produto de codificação deste gene, a glicoproteína CFTR, é um canal de cloreto de baixa voltagem regulado por meio de cAMP, pertencente à superfamília de Transportadores ATP *binding cassette* (ABC). É maioritariamente expresso na membrana apical células epiteliais das glândulas exócrinas, sendo responsável pelo movimento de iões cloreto e bicarbonato através da membrana celular (13)

Mutações no Gene CFTR

Estão atualmente descritas pelo menos 1900 mutações do gene CFTR. As mutações estão agrupadas em cinco classes consoante o mecanismo molecular pelo qual a mutação altera a síntese, transporte ou função proteica.

As mutações que resultam numa proteína truncada e praticamente não funcional são categorizadas na classe I e incluem mutações nonsense, grandes deleções, inserções e ainda mutações nos *loci* referentes ao processo de splicing. As mutações de classe II resultam na síntese de uma proteína CFTR que não é adequadamente expressa na membrana celular. As mutações de classe III são caracterizadas por uma deficiência na regulação da abertura do canal iónico impedindo que este se abra, embora a proteína esteja completa e incorporada na membrana celular. Na classe IV estão agrupadas as mutações que reduzem a condutância do canal iónico e por fim a classe V refere-se às mutações que resultam numa diminuição marcada do número de canais iónicos na membrana, embora estes tenham uma função normal (14). Posteriormente, em 1999, foi proposta uma classe VI de mutações que se traduzem numa reduzida estabilidade da proteína CFTR ao nível da membrana celular (15).

Espectro mutacional da FQ

A maioria das mutações do gene CFTR que causam FQ correspondem a mutações pontuais que afetam um ou apenas alguns nucleótidos do gene CFTR. Do total de mutações, 39,7% são *missense* (conduzem à substituição de um aminoácido), 15,69% são *frameshift* (pequenas alterações ou deleções que alteram a grelha de leitura), 11,43% são mutações que afetam o local de *splicing* e 8,27% são *nonsense* (originam codões de terminação prematuros). Das restantes alterações no gene CFTR, 13,48% correspondem a variações de sequência, 1,95% corresponde a inserções/deleções *in frame*, 0,75% são ao nível da região promotora e 6,12% correspondem a alterações ainda desconhecidas (16)

Das cerca de 1900 mutações conhecidas do gene CFTR, apenas 127 se correlacionam diretamente com critérios de diagnóstico clínico e laboratorial, pelo têm um efeito de causalidade direto com a FQ. Este grupo de mutações perfaz 95,4% da totalidade de mutações identificadas em doentes com FQ (17).

A mutação mais comum do gene CFTR na população caucasiana é a F508del que perfaz até dois terços de todos os alelos encontrados em pacientes com FQ, sendo que a nível europeu existe um claro gradiente decrescente na prevalência desta mutação de Noroeste para Sudeste (18), com países como a Dinamarca em que a frequência desta mutação chega a 90%, em contraposição à Turquia que se fica por apenas 18,8% (19). De todas as outras mutações existentes apenas quatro que têm uma frequência global superior a 1% (G542X, N1303K, G551D, W128X) (20), sendo que existem variações regionais importantes no que concerne à frequência destas mutações menos prevalentes nomeadamente ao nível dos países Mediterrânicos onde existe uma grande variabilidade mutacional (21), sobretudo em países como Espanha, Grécia, Bulgária e Turquia que foram ao longo da História pontos de passagem migratória para a Europa de grupos vindos do Médio Oriente e África. Pelo contrário os países da Europa Central e do Norte apresentam uma maior homogeneidade do seu espectro mutacional derivada da elevada prevalência da mutação F508del (22).

A mutação F508del consiste na deleção de 3 nucleótidos (CTT) do gene CFTR da qual resulta a deleção de uma Fenilalanina (Phe) na posição 508, o que origina uma proteína CFTR com uma conformação aberrante, sendo por isso imediatamente degradada pela célula (23).

A mutação F508del pertence assim à classe II de mutações do gene CFTR, sendo também esta a classe de mutações mais frequente a nível europeu, em que 80% dos pacientes tem pelo menos uma destas mutações. As restantes classes têm uma distribuição geográfica bastante heterogénea, em que 16,4% dos pacientes tem pelo menos uma mutação de classe I (variação entre 30% a 10%), sendo que as classes III, IV e V estão muito menos representadas com frequências de 3-4%, apresentando grande variabilidade como em Portugal onde se estima que 7% dos doentes tenha uma mutação de classe IV (24).

I.III- Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da FQ dependem do tipo de mutação presente, nível de expressão celular da proteína CFTR nos diferentes órgãos, interação com outros genes e fatores ambientais, assim como da função da CFTR num dado órgão. A proteína CFTR é expressa em tecidos epiteliais produtores de mucinas como o trato respiratório, gastrointestinal (incluindo hépato-biliar e pancreático), reprodutor e génito-urinário, onde a alteração da quantidade e das propriedades das macromoléculas produzidas causa obstrução ductal e destruição tecidual. É também expressa em tecidos que não produzem mucinas em grande quantidade (glândulas sudoríparas e rim) e mesmo em tecidos não epiteliais (cérebro e coração) que não apresentam sinais de patologia (25). Nas vias aéreas, a proteína CFTR encontra-se principalmente nas células serosas das glândulas submucosas (13).

Assim a FQ é uma doença em que maioria dos doentes apresenta sintomas nos primeiros dois anos de vida e em muitos casos com um quadro de afeção multiorgânica (principalmente pulmonar, intestinal e pancreática) (26).

Dependendo da quantidade de proteína CFTR produzida classifica-se a FQ em clássica e não clássica. O fenótipo clássico é causado por uma completa ausência de proteína CFTR e caracteriza-se por infeção bacteriana crónica das vias aéreas superiores e pulmões, má absorção lípica por insuficiência exócrina pancreática, infertilidade masculina devido a azoospermia obstrutiva e elevadas concentrações de iões cloreto no suor.

Em contrapartida a FQ não clássica caracteriza-se por haver ainda alguma produção de proteína CFTR funcional, pelo que normalmente estes doentes não sofrem de insuficiência pancreática e os níveis de cloreto no suor tendem a ser inferiores, ou seja são indivíduos que não preenchem todos os critérios de diagnóstico para FQ. Estas formas não clássicas estão relacionadas com outras patologias (CFTR-RD) como a ausência bilateral congénita dos vasos deferentes (ABCVD), a pancreatite crónica ou recorrente e bronquiectasias disseminadas (27), (28).

Manifestações pulmonares e das vias aéreas superiores

Nos pulmões a proteína CFTR controla o fluxo de iões cloreto das células epiteliais para o meio extracelular arrastando consigo água e promovendo a hidratação da mucosa aérea. Nos doentes com FQ este mecanismo está impedido o que leva à acumulação de água nas células epiteliais e à desidratação severa da camada mucosa que recobre a superfície das vias aéreas. O muco espesso que daqui resulta, obstruí as vias aéreas e constitui o ambiente ideal para a proliferação bacteriana. Adicionalmente verifica-se que os cílios são incapazes de uma clearance pulmonar eficaz, o que constitui a principal causa de morbilidade pulmonar e em último caso de mortalidade nos doentes com FQ (29). A clearance mucociliar ineficaz favorece *per si* a proliferação de microorganismos oportunistas como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, que por vez sua despoletam uma resposta inflamatória crónica associada sobretudo à ação dos neutrófilos, estando implicada no processo de *remodeling* das vias aéreas e aparecimento subsequente de bronquiectasias (30).

As manifestações de doença Pulmonar no indivíduo com FQ podem ser bastantes variáveis. A maioria dos indivíduos não mostra sinais de doença pulmonar logo após o nascimento, embora possam ser observados sibilos, tosse e dificuldade respiratória em crianças com seis pelo menos seis meses de idade. Durante a progressão da doença, a tosse torna-se recorrente e acompanhada de expetoração, por vezes raiada de sangue na doença avançada (31).

Os exames de função pulmonar mostram um padrão de doença obstrutiva com diminuição do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV_1), diminuição do pico do fluxo expiratório e aumento do volume residual (32). A percentagem previsível de FEV_1 ($\%FEV_1$), em comparação com uma população saudável é o principal método para inferir a taxa de declínio da função pulmonar e estratificar a gravidade de um quadro de FQ, além de estar relacionado com a taxa de sobrevivência dos doentes com FQ (33). Uma diminuição significativa do valor de $\%FEV_1$ está relacionada com o género do paciente (sexo feminino), a presença de uma cultura positiva para *Burkholderia cepacia* (*B.cepacia*) ou *P. aeruginosa* (*P.aeruginosa*) multi-resistente, o uso de enzimas pancreáticas (34), um índice de massa corporal (IMC) baixo e diabetes relacionado com FQ (CFRD) (35).

Neonatos e crianças estão frequentemente infectados com *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) e *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*), enquanto que crianças mais velhas e adultos estão mais comumente colonizados com *P. aeruginosa*. Além destes, outros patógenos como a *B. cepacia*, o *Aspergillus fumigatus* e micobactérias não tuberculosas têm vindo cada a ser mais prevalentes, estando associados a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade (36).

A *P. aeruginosa* é o microorganismo mais frequentemente associado à FQ, com taxas de infeção próximas dos 80% nos doentes adultos com esta patologia. Existe um período inicial de colonização do paciente até que este, normalmente entre a primeira e segunda década de vida, desenvolve uma infeção crónica com *P. aeruginosa* mucoide (produtora de biofilme), que destrói o parênquima pulmonar e provoca um declínio acelerado função pulmonar (37).

Dados de 2010 apontam uma prevalência nos pacientes com FQ de *S. aureus* sensível à Meticilina (MSSA) de 67% e de *S. aureus* resistente à Meticilina (MRSA) de 25.7%, tendo esta última aumentado de forma significativa na última década (38).

Comparando os pacientes colonizados com MSSA versus os com MRSA, os últimos têm um maior declínio na função pulmonar com hospitalizações e cursos de antibioterapia mais prolongados. Embora não se saiba se o aumento de gravidade nos *outcomes* clínicos se deva à presença de MRSA ou, se pelo contrário, uma degradação da situação clínica potencia a infeção por este patógeno, provou-se que doentes colonizados com MRSA têm maior risco de mortalidade em relação aos que não estão colonizados e que esse risco se iguala quando o MRSA é erradicado no espaço de um ano (38). Outro estudo (39) sugere ainda que a presença de MRSA é mais deletéria em comparação com MSSA apenas quando há uma infeção concomitante com *P.aeruginosa*.

A *Burkholderia cepacia*, devido ao aumento na esperança média de vida dos doentes com FQ, tem ganho nos últimos anos importância clínica com uma prevalência de infeção que ronda os 3%, sendo muito mais comum na população adulta, com uma prevalência quatro vezes superior em relação à população infantil. É normalmente adquirida através do meio ambiente ao invés do contacto com outros pacientes (40) e resulta normalmente numa infeção crónica de gravidade variável, cujo espectro pode ir de moderada a um declínio rápido da função pulmonar, levando a aumento significativo do tempo de hospitalização e da mortalidade. Em casos raros a infeção pode evoluir para uma pneumonia necrotizante com uma elevada taxa de mortalidade, o chamado “síndrome de *cepacia*” (41).

Uma das complicações pulmonares da FQ é a ocorrência de pneumotórax espontâneo, sobretudo na população adulta, em que o seu advento está positivamente relacionado com a existência

de *P.aeruginosa*, *B. cepacia* ou *Aspergillus* em cultura de expectoração, valores de %FEV₁ 30% abaixo do esperado, alimentação entérica, insuficiência pancreática e hemoptises maciças. É uma causa significativa de morbidade e mortalidade a curto e longo prazo, com uma mortalidade associada nos dois anos seguintes ao pneumotórax de 48,6% (42).

Outra das complicações da doença pulmonar na FQ são as hemoptises e as exacerbações agudas do quadro infeccioso crónico e que em 25 a 30% dos casos resultam numa diminuição irreversível da função pulmonar (decréscimo da %FEV₁) em relação ao valor pré-exacerbação. São factores associados à não recuperação da função pulmonar o sexo feminino, infeção persistente por *B.cepacia* ou MRSA e um valor baseline de FEV₁ baixo (43).

No que respeita às hemoptises, um estudo retrospectivo relatou uma incidência de hemoptises em doentes com FQ de 9,1% num período de cinco anos (44). Geralmente são de intensidade moderada mas ocasionalmente podem ser massivas (hemoptise aguda > 240mL/24horas ou hemoptises recorrentes, >100mL/24 horas em vários dias) e potencialmente fatais, sendo que 4,1% dos doentes terá ao longo da sua vida pelo menos um destes episódios graves, embora seja mais prevalente em doentes mais velhos e com doença pulmonar avançada, estando associada à presença de *S.aureus* em cultura de expectoração (45).

A hipoxia crónica e hipercápnia características da FQ levam a um aumento da resistência vascular pulmonar que se traduz em hipertensão pulmonar e nos estádios finais em *cor pulmonale*, com um tempo médio de sobrevivência de 8 meses (32).

Em relação às manifestações das vias aéreas superiores estas são muito mais benignas que as pulmonares, ou seja estão associadas a uma menor morbidade e mortalidade, ainda assim é um fator que tem um impacto negativo na qualidade de vida do doente (46), para além de ser um ponto de partida para colonização pulmonar de vários microorganismos, tal como *P. aeruginosa* (47).

A obstrução dos ostia danifica os cílios e promove inflamação generalizada, com edema da mucosa, exacerbada pela colonização crónica de microorganismos, resultando num quadro clínico de rinosinusite caracterizado tipicamente por congestão e descargas purulentas nasais, além de cefaleias, anosmia e hiposmia (48).

Outra das manifestações frequentes é o desenvolvimento de pólipos nasais, sobretudo durante a adolescência, sendo que a prevalência nos vários estudos raramente ultrapassa os 50% na população estudada. A existência de pólipos nasais está correlacionada com a colonização por microorganismos oportunistas como a *P. aeruginosa* e com o processo inflamatório de base neutrofilica decorrente, embora não haja relação entre a existência de pólipos e uma diminuição da função pulmonar (49).

Manifestações gastro intestinais

A nível do trato gastro intestinal (GI), o canal CFTR é uma das proteínas que controla a excreção de água para o espaço intraluminal através do gradiente osmótico provocado pela saída de iões cloreto e bicarbonato (em menor escala) das células da mucosa (50).

As manifestações mais comuns no trato intestinal, devido ao aumento da viscosidade do muco intestinal são o ileus meconial e a obstipação em recém-nascidos e crianças e a síndrome de

obstrução intestinal distal (SIOD), equivalente ao ileus meconial na idade adulta (51). A nível do trato digestivo superior, nos doentes com FQ, verifica-se uma maior prevalência de úlcera péptica gástro-duodenal (52), de refluxo gastro esofágico (GERD) e das suas complicações associadas como a esofagite, estenose péptica esofágica e o esófago de Barret (53), (54). Vários estudos sugerem que um doente com FQ que também sofra de GERD terá uma doença pulmonar mais grave, uma função pulmonar inferior e mais exacerbações que um doente que não sofra desta patologia (55).

O ileus meconial é considerado a manifestação inicial típica da FQ. Define-se como uma acumulação intraluminal de mecónio viscoso, rico em conteúdo proteico, que obstruí o ileum terminal (56). Apresenta-se de duas formas, simples e complicada. O ileus meconial simples caracteriza-se por incapacidade de excreção do mecónio até 48 após o nascimento, acompanhado de distensão abdominal e possivelmente vômitos biliosos, num quadro sem outras alterações. O ileus meconial pode complicar-se em 50% dos casos por volvo de uma ansa intestinal, que se prolongado pode resultar em isquémia, necrose e perfuração da parede intestinal. O mecónio libertado na cavidade abdominal pode ficar confinado num pseudoquisto ou evoluir para uma peritonite generalizada (53). Na radiografia abdominal o mecónio aparece com um aspeto de “bolhas de sabão” devido à mistura de ar e mecónio no intestino e evidência de perfuração pode ser diagnosticada pela presença de calcificações disseminadas (57)

O ileus meconial está presente em 13-17% dos doentes com FQ (51) e embora seja considerado uma manifestação típica da doença, foi observado que dos doentes com ileus meconial, 21,6% não sofriam de FQ e que estes eram prematuros e tinham um peso à nascença inferior aos que tinham FQ (58). Em relação ao prognóstico de um doente com ileus meconial, mesmo tendo sido sujeito a tratamento cirúrgico, comparativamente a outro que apresenta sintomas semelhantes apenas na infância, não se encontram diferenças significativas no prognóstico a longo prazo em termos de função pulmonar e velocidade de crescimento (59).

A síndrome de obstrução intestinal distal está presente em 16-21% dos doentes com CF, sendo que destes até 50% sofreram de ileus meconial em criança (57). Caracteriza-se pela acumulação de matéria fecal viscosa no lúmen intestinal combinada com secreções mucóides aderentes à parede intestinal da porção ileo-cecal. Pode apresenta-se de forma aguda com uma obstrução intestinal, ou mais frequentemente de forma sub aguda com dor abdominal intermitente, vômitos e distensão abdominal (60). No exame físico e radiografia de abdómen pode ser detectada uma massa no quadrante inferior direito, sendo o diagnóstico confirmado por ecografia ou TAC (57). Um diagnóstico diferencial importante a considerar e que também é frequente na FQ é a obstipação que tem normalmente um quadro clínico mais constante e apresenta-se na radiografia abdominal com uma distribuição mais homogénea da matéria fecal.

É ainda importante referir que os doentes com FQ têm uma prevalência de doença maligna do trato GI muito superior à da população geral, nomeadamente nas neoplasias do colon e recto, sobretudo em indivíduos que sofriam de SIOD, e nas neoplasias do estomago e esófago, sobretudo a nível da junção gastro esofágica (61). Além do aumento na prevalência, o aparecimento da neoplasia do trato GI tende a ser muito mais precoce nos doentes com FQ, sendo que um estudo revelou que a média de diagnóstico deste tipo de neoplasias seria de 32,2 anos (62).

Manifestações Hepato-biliares

A seguir à doença pulmonar as complicações hepatobiliares são as que causam maior mortalidade num doente com FQ. Os canais CFTR são expressos nas membranas apicais dos colangiócitos e no epitélio da vesícula biliar, pelo que a patogénese das complicações hepáticas na FQ advém da obstrução dos ductos biliares que causa progressivamente fibrose e cirrose hepática (63). As manifestações clínicas associadas a estas alterações são a esteatose hepática, cirrose biliar focal podendo progredir para cirrose hepática franca acompanhada de hipertensão portal, anormalidades nos

ductos intra e extra hepáticos, alterações da estrutura da vesícula biliar e desenvolvimento de cálculos biliares (64).

A cirrose biliar focal (CBF), caracterizada por áreas dispersas de fibrose portal, colestase, proliferação e obstrução de ductos biliares é considerada patognomónica da FQ (63). Apresenta-se tipicamente durante a infância e a adolescência, com uma prevalência de 20-30% (65). Este tipo de lesão pode progredir para cirrose multilobular, e dar origem às complicações típicas dos estádios finais de doença hepática e hipertensão portal, como varizes esofágicas, ascite, encefalopatia, fadiga, esplenomegália, hiperesplenismo, e coagulopatia (57). Sendo que 5 a 10% dos doentes com FQ evolui para cirrose multilobular durante a primeira década de vida, vai apresentar na segunda década as complicações supracitadas, nomeadamente hemorragia por varizes esofágicas (65).

Uma vez que as manifestações clínicas de doença hepática se desenvolvem quando as alterações no fígado são já bastante avançadas, e alguns estudos apontam que apenas as alterações iniciais são reversíveis, foi proposto um sistema de diagnóstico para doença hepática em doentes com FQ em que se houver evidência histológica de cirrose focal ou multilobular ou dois dos seguintes critérios avaliados pelo menos duas vezes por ano: a presença de hepatomegália (>2 cm abaixo da grelha costal na linha médio clavicular); resultados anormais da actividade enzimática hepática (ALT, AST, GGT); confirmação de alterações que não a hepatomegália no exame de ultrassom (aumento da heterogeneidade ecogénica do fígado, bordos irregulares, esplenomegália) (66).

Além das manifestações hepáticas secundárias à colestase os doentes com FQ também apresentam manifestações biliares primárias tais como, cálculos biliares, diminuição do tamanho da vesícula biliar e colecistite. A prevalência de cálculos biliares é 15-30% superior em relação à população geral dentro do mesmo grupo etário. Raramente provocam sintomas e por serem constituídos principalmente por bilirrubinato de cálcio não são susceptíveis a terapia com ácido ursodesoxicólico. Outro achado comum é a micro vesícula biliar, observando-se em cerca de 30% dos doentes e resulta da atresia ou estenose dos ductos biliares, não originando na maioria dos casos, sintomatologia importante (57).

Manifestações Pancreáticas e diabetes relacionado com FQ (CFRD)

A seguir ao pulmão, o pâncreas é órgão mais comumente afectado na FQ, sendo que mais de 70% dos doentes em idade infantil mostram uma função exócrina inadequada e que destes, 25% progredirão para insuficiência pancreática exócrina num espaço de 2,8 anos (57). A disfunção pancreática na FQ deve-se à ausência de canais CFTR funcionais na membrana apical das células epiteliais dos ductos pancreáticos (32), o que leva a uma insuficiente excreção de água e iões bicarbonato para o lúmen dos ductos e consequente concentração das secreções exócrinas do pâncreas. As secreções espessadas obstruem os ductos pancreáticos, levando à atrofia das células acinares e produção de substâncias inflamatórias, seguida de fibrose progressiva dos tecidos pancreáticos e sua substituição por tecido adiposo, ectasia dos ductos, formação de quistos e calcificação (53). Mais de 90% da função exócrina tem de estar suprimida para se observarem sintomas como atraso ponderal, esteatorreia, intolerância a gorduras, dor abdominal, distensão abdominal, flatulência (53). A síndrome de má absorção associada à insuficiência pancreática nomeadamente de lípidos e de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) podem levar a anemia, neuropatia, cegueira noturna, alterações da coagulação, osteoporose e acrodermatite (57).

A diabetes relacionada com a FQ, CFRD, é uma entidade separada da diabetes tipo I e tipo II. Na CFRD, segundo o modelo clássico de “colateral damage”, a fibrose progressiva e infiltração de gordura no tecido pancreático levam à destruição das ilhotas de Langherhans, pelo que a diabetes advém da destruição das células beta, produtoras de insulina (67). Apesar da validade deste modelo não existe uma relação direta entre a gravidade da doença exócrina ou a perda de células beta e o aparecimento de alterações na tolerância à glicose, pelo que devem existir outros mecanismos que tenham uma contribuição importante para génese da CFRD. Um dos mecanismos propostos é a ação nefasta do stress oxidativo, devido ao ambiente pró inflamatório presente, sobre as células beta produtoras de insulina (68).

A prevalência de CFRD aumenta com a idade, sendo que mais de 50% dos doentes com mais 40 anos sofrem desta patologia. Embora a mortalidade neste grupo de doentes tenha vindo a baixar, devido a um diagnóstico mais precoce e maior controlo da doença, ainda está acima da mortalidade dos doentes com FQ sem CFRD (69). Na CFRD as implicações a longo termo na saúde pulmonar e no índice de massa corporal (IMC) são consideradas mais importantes que as alterações micro e macrovasculares, classicamente associadas à diabetes tipo I e II (69). Está comprovada uma associação clara entre a CFRD e uma pior função pulmonar, um maior número de exacerbações pulmonares e um nível mais elevado de colonização por *B.cepacia*, *Candida* e *Aspergillus*. Em relação ao estado nutricional, os doentes com CFRD apresentam uma menor altura, peso e IMC, ajustados à idade, tanto em adolescentes como em adultos (70).

A maioria dos doentes com CFRD não tem hiperglicemia em jejum, assim na ausência de sintomas clássicos, o diagnóstico de CFRD é feito recorrendo à prova de tolerância à glicose oral 75g (PTGO) (1,75g/Kg até um máximo de 75 gramas de glicose, medição da glicémia após 2 horas) iniciando o rastreio anual a partir dos dez anos. O diagnóstico de CFRD é feito quando o resultado da PTGO é igual ou superior a 200mg/dL. Ainda podemos classificar os doentes com CFRD consoante apresentem hiperglicemia em jejum (glicémia > 126mg/dL) ou não. Em relação à Hemoglobina A1c, não é útil no controlo glicémico, uma vez que os valores obtidos estão sempre abaixo do esperado em doentes com CFRD (67).

Manifestações do sistema Reprodutor

Mais de 95% dos doentes do sexo masculino com FQ são inférteis, devido a azoospermia obstrutiva. Isto deve-se ao facto de as mutações no gene CFTR induzirem um desenvolvimento anormal dos ductos mesonéfricos com agenesia ou atresia do epidídimo, vasos deferentes ou vesículas seminais (ABCVD). Neste caso que a espermatogénese não é afetada. Embora também haja uma diminuição da fertilidade nos pacientes do sexo feminino, esta não se deve a nenhuma anomalia no desenvolvimento do trato genital, mas possivelmente devido à produção de um muco espesso que atua como barreira à penetração dos espermatozoides. Normalmente estes doentes não têm nenhuma alteração do ponto de vista renal ou urológico (71).

Aproximadamente 50% dos pacientes com ABCVD tem apenas uma mutação no gene CFTR identificada, 20% são homozigóticos e os restantes 30% não têm nenhuma mutação identificada, pelo que a ABCVD é muitas vezes a única expressão clínica de FQ em alguns com mutações no gene CFTR (72).

Correlação entre genótipo e fenótipo

Na generalidade doentes com mutações da classe I-III exibem fenótipos associados com insuficiência pancreática, aumento da frequência de ileus meconial, morte prematura, detioração mais rápida da função pulmonar, aumento da incidência de má nutrição e doença hepática grave. Pelo contrário, doentes com mutações das classes IV e V têm manifestações pulmonares mais ligeiras, maior esperança média de vida e não têm insuficiência pancreática, mas têm um risco superior de vir a desenvolver pancreatite. É útil notar que estas considerações são válidas a nível epidemiológico, não sendo suficientes para fazer um prognóstico individual, uma vez que o quadro clínico também é definido por outros factores genéticos e ambientais (18).

No que se refere à suficiência pancreática há uma marcada correlação entre o genótipo e o grau de suficiência. Doentes que sejam homozigóticos para as mutações F508del, N1303K, W1282X apresentam insuficiência pancreática grave (73).

I.IV- Epidemiologia

A Fibrose Quística ocorre sobretudo em indivíduos de ascendência europeia, sendo muito mais rara no Este Asiático e na maior parte do continente Africano, com a exceção das populações de origem europeia que se estabeleceram neste continente (22). A nível europeu apresenta uma incidência de 1 em 2000-3000 nascimentos, podendo variar bastante entre 1:1800 (Irlanda do Norte) e 1:25000 (Finlândia). No resto do Mundo os níveis de incidência são muito mais baixos, especialmente no continente Asiático (Índia- 1:40.000-100.000; Japão- 1:100.000-350.000) e Africano (1:7056). A América do Norte apresenta valores próximos aos europeus, com uma incidência de 1:3500 nos Estados Unidos da América (EUA) e o continente sul-americano apresenta valores intermédios entre 1:8500 (México) e 1:3900 (Cuba) (74).

Em relação à esperança média de vida em países desenvolvidos, nomeadamente nos EUA, esta situava-se nos 37,8 anos em 2012, tendo aumentado em sistematicamente nas últimas décadas, sendo que a proporção de adultos (> 18 anos) estaria nesse ano em 49,1% (75).

É ainda de notar a diferença na sobrevivência média entre o género feminino e masculino. O estudo de coortes dos anos 70 e 80 evidenciou uma diferença superior a 5 anos na sobrevivência entre géneros com vantagem para o sexo masculino. Esta diferença foi relacionada com baixo peso, pior função pulmonar e colonização mais precoce por *P.aeruginosa*. Apesar do melhoramento nos cuidados de saúde e aumento exponencial da esperança média de vida nos doentes com FQ no início da década de 2000, e embora ambos os géneros tenham beneficiado desta tendência, os doentes do sexo feminino continuavam a mostrar uma sobrevivência média mais baixa que os doentes do sexo masculino. Estudos posteriores vieram a demonstrar que esta diferença é mais notória nos grupos pós pubertários e na idade adulta, não existindo nos doentes em idade infantil. Uma provável explicação para este facto reside na circulação de elevados níveis de estrogénios, nomeadamente de E2, e da sua ação modeladora

na resposta inflamatória crónica e nos mecanismos de imunidade inata, resultando numa maior facilidade de colonização por microorganismos, nomeadamente *P.aeruginosa* (76).

Em relação à distribuição etária, um estudo que congregou 35 países europeus demonstrou que os grupos etários mais representados estão entre os 5 e os 20 anos e que o grupo de doentes com mais de 30 anos já ultrapassa o grupo dos 0-5 anos (Figura 1).

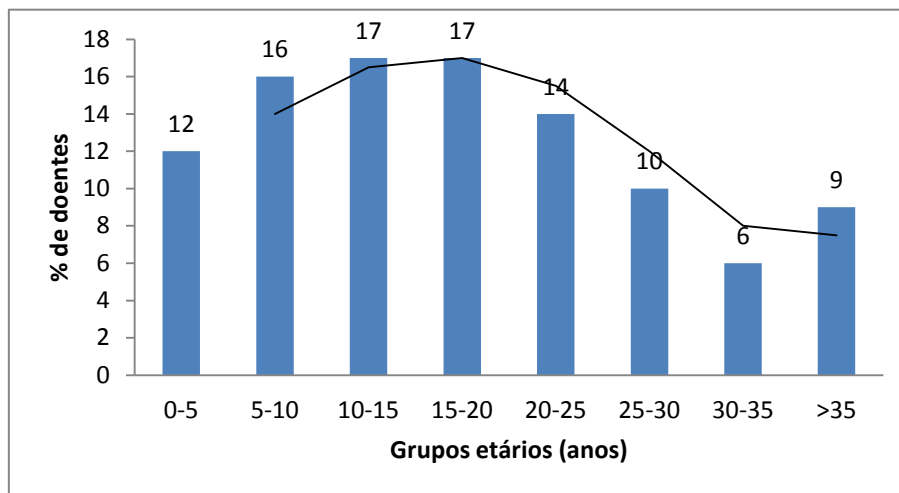


Figura 2- Distribuição etária dos doentes com FQ. Adaptado de (26).

As principais causas de mortalidade entre doentes com FQ, segundo o relatório da Sociedade Europeia para a Fibrose Quística (ECFSPR) em 2010 (1), foram a doença respiratória (57,14%) e causas associadas com transplantação pulmonar e hepática (13,65%). Sendo que a maior parte dos óbitos ocorre na faixa etária dos 21 aos 30 anos, (figura 2).

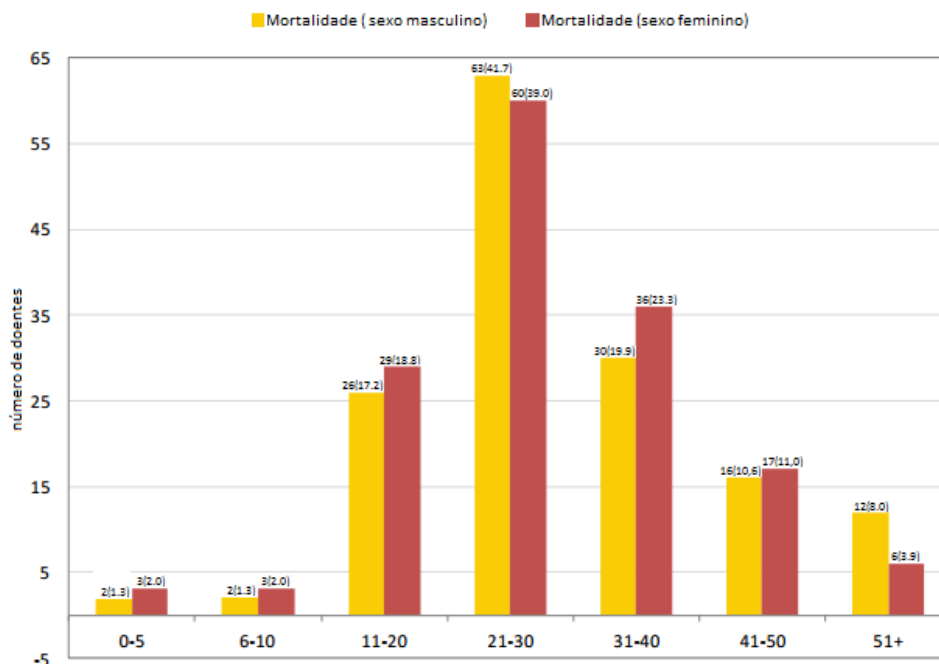


Figura 2. Distribuição etária dos óbitos ocorridos em 2010 na Europa. A coluna amarela representa o sexo masculino e a rosa, o sexo feminino. Em cima de cada coluna estão os valores absolutos de mortalidade para aquela faixa etária (valor à esquerda), consoante o género, totalizando 305 óbitos em 2010 (151 do sexo masculino e 154 do sexo feminino) e a percentagem relativa (valor à direita) do valor da mortalidade de cada faixa etária em relação à mortalidade total no sexo feminino e masculino (p.e dos 0-5 anos houve 3 óbitos do sexo feminino o que equivale a 2% da mortalidade no género feminino). Adaptado de (1)

I.V Tratamento

Tratamento da patologia pulmonar

Os tratamentos típicos tratam os sintomas da FQ e diferem de doente para doente.

A RhDNase contém uma enzima, a desoxiribonuclease I (DNase I), que faz a clivagem de moléculas de DNA, o que reduz a viscosidade do muco. Nos doentes com FQ o processo inflamatório crónico que ocorre a nível pulmonar resulta num excesso de detritos celulares que por sua vez aumentam a viscosidade do muco. Assim a DNase I reduz a viscosidade clivando as cadeias de DNA que se encontram acumuladas no meio extracelular. O aumento da fluidez do muco pela rhDNase permite uma clearance pulmonar mais eficaz, o que melhora a função pulmonar. A rhDNase é além do mais bem tolerada pelos doentes, tornando-a ideal para o tratamento da FQ (77).

Outro tratamento comum, também sob a forma inalada é a solução hipertónica salina que atua através de dois mecanismos de ação. Por um lado diminui o nível de desidratação da superfície epitelial

pulmonar, através do aumento do gradiente de concentração, resultando na saída de água das células e consequente aumento da quantidade de água presente no muco. Por outro lado a solução hipertónica estimula o mecanismo de tosse nos pacientes, promovendo a remoção de muco das vias aéreas (29). A solução hipertónica diminui o número de exacerbações e promove uma melhoria discreta, embora não sustentada, da função pulmonar. Ao contrário, a rhDNAse mostra uma melhoria da função pulmonar que se mantém a longo prazo (78).

O uso de broncodilatadores é bastante frequente, uma vez que os doentes com FQ apresentam obstrução e hipersensibilidade das vias aéreas, embora por mecanismos diferentes. Assim os broncodilatadores, nomeadamente os agonistas beta 2 de longa duração, são eficazes no tratamento de exacerbações com melhoria do FEV1, embora a resposta individual possa ser bastante variável. A longo prazo não existe uma diferença significativa na função pulmonar com o uso destes agentes (79).

Outra componente do tratamento da FQ é a fisioterapia respiratória. São um conjunto de técnicas que têm por objetivo ajudar a eliminar as secreções pulmonares através da mobilização ativa destas. Em conjunto, estes métodos melhoram a drenagem de secreções, diminuem a velocidade de deterioração da função pulmonar e melhoram a qualidade de vida dos doentes, embora os efeitos sejam sobretudo visíveis a curto prazo (80).

O primeiro destes métodos é a percussão ou vibração torácica manual numa posição de drenagem favorável. Permite a drenagem de cada secção pulmonar. Ainda hoje é a técnica mais comumente usada embora existam outras técnicas que aplicam o mesmo princípio, como o uso de um colete compressor que induz vibrações de alta frequência de forma a desprender as secreções ou o uso de um aparelho de pressão expiratória positiva que cria uma pressão positiva quando o doente expira através do aparelho, o que abre as vias aéreas e permite uma mais fácil mobilização de secreções. Todas estas técnicas têm vantagens e desvantagens em termos de facilidade de uso, necessidade de um cuidador, custos ou tempo despendido pelo que a escolha depende sobretudo do doente, uma vez que não existe uma diferença significativa nos resultados obtidos entre os vários métodos (81).

Uma das mais importantes estratégias de tratamento da FQ é o tratamento de infeções, profilaxia e erradicação dos agentes microbianos mais comuns como a *P. aeruginosa* e *S. aureus*, sendo em parte responsável pelo aumento da esperança média de vida dos doentes com FQ nos últimos anos. Paralelamente aos patogéneos mais comuns observa-se ainda a emergência de novos microorganismos como a *B. cepacia* ou micobactérias não tuberculosas, cuja importância clínica tem vindo a aumentar nos últimos anos (36).

Os antibióticos na forma de aerossol são preferidos em relação às outras formulações uma vez que as infeções pulmonares na FQ são de origem endobronquica e o aerossol permite elevadas concentrações de antibiótico nestes locais sem os efeitos secundários de uma distribuição sistémica (82).

A *P. aeruginosa* é o microorganismo mais comum em doentes adultos com FQ e uma vez que a infecção crónica por este agente está associada a um mau prognóstico o plano de tratamento consiste, numa primeira abordagem, em erradicar a bactéria e atrasar ao durante o maior tempo possível a colonização. Isto é feito recorrendo a vários esquemas posológicos que normalmente incluem uma combinação de Tobramicina e Colistina na forma de aerossol e Ciprofloxacina na forma *Per Os*. As taxas de erradicação variam entre os 80-100% e o tempo entre a erradicação e a colonização varia entre 7,5 e 26 meses (37).

Quando o paciente está já colonizado, a erradicação é virtualmente impossível. Nestes casos a antiobioterapia controla a densidade bacteriana e diminui a resposta inflamatória, prevenindo uma deterioração do tecido pulmonar. Neste caso os antibióticos mais usados são a Tobramicina em aerossol, que por si diminui o número de exacerbações e de hospitalizações, o Aztreonam e a Colistina (82).

A colonização por *S.aureus* está associada a um declínio da função pulmonar, embora de forma menos clara que a colonização por *P. aeruginosa*, pelo que se preconiza a erradicação desta bactéria, especialmente nos casos de MRSA. Existem vários regimes descritos, embora nenhum seja ideal, pelo que se um tratamento falhar é recomendado fazer pelo menos mais duas tentativas e fazer vigilância dos familiares mais próximos. Os regimes consistem normalmente numa combinação de rifampicina/ácido fusídico na forma tópica ou vancomicina em aerossol ou linezolid (36).

No caso dos microorganismos emergentes como a *B. cenocepacia*, multirresistente a vários antibióticos (aminoglicosídeos, beta lactâmicos) e cuja colonização ou infeção crónica está associada a um aumento da morbidade e mortalidade, são usados esquemas triplos para erradicação da bactéria (p.e tobramicina, meropenem e cotrimoxazole) (36).

Além dos tratamentos comuns, os macrólidos são uma classe de antibióticos bastante usados, não só pela sua ação bactericida onde há evidência da sua ação contra *P. aeruginosa* produtora de biofilme, mas também pela sua ação anti inflamatória. Está provado que uma terapia de manutenção com azitromicina diminui o número de exacerbações e melhora a função pulmonar. O Ibuprofeno que reduz o nível de inflamação das vias aéreas e o declínio da função pulmonar, também podem ser usado para este fim (83).

A FQ corresponde a 26% de todos os casos de transplante pulmonar bilateral a nível mundial. Condições como uma valor de FEV₁ <30% dos valores previstos e/ou um declínio rápido da FEV₁, apesar da otimização do tratamento, mal-nutrição e diabetes, exacerbações frequentes e/ou aumento da necessidade de antiobioterapia IV, hemoptises maciças não controláveis por embolização arterial e a existência de pneumotórax recorrente ou complicado, indicam a necessidade de equacionar um transplante pulmonar (84).

Entre 1994 a 2010 a sobrevivência mediana após transplante pulmonar em doentes com FQ foi de 7,5 anos e entre os doentes que sobreviveram ao primeiro ano foi de 10,4 anos, tendo sido superior aos tempos de sobrevivência mediana para todos os transplantados (6,7 anos e 9,4 anos respectivamente) (84).

Apesar do benefício em termos de sobrevivência, existem situações que contra indicam a realização de de um transplante pulmonar tais como a presença de doença maligna nos dois anos anteriores, uma condição intratável de outro órgão (coração, fígado, rins), infeção crónica extra pulmonar (hepatite B e C, HIV). A maioria dos centros não aceita doentes infectados com *B.cenepacia* ou *Mycobacterium abscessus* (83).

Tratamento da Insuficiência Pancreática

Em relação à insuficiência pancreática exócrina, a terapia de substituição enzimática promove ganho de peso, previne a má nutrição, evita a deficiência em vitaminas lipossolúveis e ácidos gordos essenciais, assim como controla os sintomas abdominais da esteatorreia e digestão difícil. Existem várias

preparações enzimáticas disponíveis, sendo que todas contêm os três grupos de enzimas digestivas (lípsases, amílase e protéase). As doses têm de ser constantemente ajustadas em função da alimentação, grau de má-absorção e ganho de peso (85).

Em relação à dieta, são recomendadas refeições com pouco volume e com alimentos fáceis de digerir. As formulações de substituição devem ser tomadas de forma fracionada ao longo da refeição ou logo após esta. Sobre a ingestão de lípidos, os triglicéridos de cadeia média, uma vez que são diretamente absorvidos pela mucosa intestinal, providenciam calorias necessárias aos doentes com baixo peso e reduzem a esteatorreia em doentes que não respondem às enzimas pancreáticas orais. Estes doentes necessitam ainda de suplementos vitamínicos (vitaminas A, D, E, K) (86). Devido ao estado nutricional dos doentes com FQ estes necessitam de um aporte calórico 120 a 150% superior ao normal para a faixa etária e género, por forma a manter um peso normal. A ingestão de hidratos de carbono não é proibida embora se devam evitar açúcares simples e de baixo valor nutricional (67).

A insulina é a terapia de primeira linha no tratamento de CFRD. Há estudos que apontam um aumento da FEV1 em 8% e uma diminuição das exacerbações pulmonares em 42% durante um período de tratamento de um ano com insulina basal (Glargina), com inversão da tendência de perda de peso. Estes factos são atribuídos ao papel anabólico da insulina, que aumenta a síntese proteica e o IMC com aumento da força dos músculos respiratórios (69). O regime de insulina é individual, ainda assim se houver hiperglicemia em jejum pode-se optar por um regime combinado de insulina basal (longa duração) e em bólus (ação rápida). Em doentes sem hiperglicemia em jejum, insulina rápida administrada antes da refeição é a opção mais adequada. Pode ser dada uma dose de insulina extra rápida se houver hiperglicemia antes da refeição (67).

O controlo glicémico pode ser mais difícil de obter em situações de resistência à insulina, tais como infeção pulmonar, gravidez, estado pós transplante pulmonar, toma de corticoides (tratamento de exacerbação) (69).

Tratamento da doença Hepática

O tratamento da doença hepática, uma vez feito o diagnóstico, passa pela tentativa de abrandar a progressão da doença hepática com ácido ursodesoxicólico, optimização do estado nutricional e tratamento das complicações associadas à hipertensão portal (63).

EM relação ao uso de ácido ursodesoxicólico, a dose diária recomendada é de 20mg/Kg, devendo ser administrado de forma fraccionada ao longo do dia. A avaliação dos índices de colestase e de citólise devem ser feitos 3 a 6 meses após o início da terapia (65). Embora o uso de ácido ursodesoxicólico seja medida corrente para o abrandamento da doença hepática, uma revisão sistemática de ensaios clínicos (RCT) contra placebo (87), não conseguiu demonstrar uma eficácia significativa em termos de *outcomes* clínicos, mas apenas uma ligeira redução dos parâmetros laboratoriais (enzimas hepáticas), concluindo que não existe evidência suficiente para suportar o uso frequente de ácido ursodesoxicólico em doentes com FQ.

As complicações da hipertensão portal a longo prazo, sobretudo hemorragias e varizes esofágicas, merecem uma especial atenção por serem potencialmente fatais no decorrer de um

episódio agudo. Nomeadamente deve ser evitado o uso de ácido salicílico e anti inflamatórios não esteroides. O tratamento de varizes esofágicas importantes (pelo menos de grau 2) como profilaxia de hemorragias maciças também deve ser feito (65).

Numa situação extrema pode-se recorrer ao transplante hepático, sendo indicações claras para o tratamento: disfunção hepática progressiva (albumina <30g/L, coagulopatia não corrigida com Vitamina K), desenvolvimento de ascite e icterícia, varizes esofágicas intratáveis, presença de síndromes hépato-pulmonar e porto pulmonar, má nutrição severa que não responde a nutrição hipercalórica (65).

Um estudo que englobou 203 transplantados hepáticos com FQ (55 adultos e 148 crianças) num universo de 93018 transplantados, observou um aumento na sobrevivência entre o grupo de transplantados e os que estavam em lista de espera. A taxa de sobrevivência aos 5 anos foi de 85,8% nos adultos e de 72,7% nas crianças sendo que existe uma diferença significativa entre estes dois grupos. Também existe uma diferença significativa na sobrevivência aos 5 anos entre os doentes transplantados com FQ e os com outras patologias. Observou-se que os doentes pós transplante têm uma diminuição menos acentuada da função pulmonar em relação aos doentes não transplantados, menos infeções pulmonares e uma estabilização do estado nutricional (88).

Havendo possibilidade os doentes devem fazer o transplante hepático antes que a sua função pulmonar atinja um nível de deterioração crítico, uma vez que o transplante hépato-pulmonar tem pior prognóstico que o hepático (88).

Tratamento Modificador da doença

Os tratamentos comuns visam apenas tratar os sintomas e complicações da FQ. Em 2012 foi aprovado o primeiro fármaco (Kalydeco-Ivacaftor) que visava aumentar a eficácia dos canais CFTR e assim alterar o curso natural da doença.

O Ivacaftor aumenta o tempo de abertura dos canais CFTR na membrana celular em doentes com a mutação G551D (mutação de classe III). Um estudo randomizado e controlado (RCT) por placebo demonstrou em crianças de 12 anos que o uso de Ivacaftor por duas semanas aumentava significativamente o FEV₁ em relação ao placebo em 10 pontos percentuais e que este efeito se manteve estável até ao fim do ensaio (48 semanas). Também se observou uma diminuição do número de exacerbações e da sua duração. Em relação ao *status* nutricional os doentes aumentaram significativamente de peso em comparação com placebo (89).

Desde então o Ivacaftor foi aprovado para o tratamento de FQ em crianças a partir dos dois anos que tenham uma de dez mutações no gene CFTR (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, R117H).

Existem atualmente outras moléculas potenciadoras dos canais CFTR em investigação (90), mas até agora nenhuma foi ainda aprovada para uso clínico.

I.VI Diagnóstico e Rastreio Neonatal

Diagnóstico de Fibrose Quística

Em indivíduos não diagnosticados à nascença, a presença de sintomas ou sinais clínicos consistentes com o diagnóstico (tabela 1) de FQ obriga à realização do teste do suor, exame de primeira linha no diagnóstico de FQ. O teste consiste na estimulação das glândulas sudoríparas com pilocarpina através de iontoforese e consequente medição da quantidade de iões cloreto presente na amostra (91).

Os valores de diagnóstico para crianças até e depois dos 6 meses estão listados na tabela 2. Para crianças com menos de 6 meses o teste não deve ser efetuado antes das duas semanas de vida, uma vez que os valores de cloreto diminuem ao longo das primeiras semanas de vida (91).

Para os doentes cujo resultado do teste do suor foi intermédio deve-se avançar para o mapeamento genético de mutações CFTR (91). Normalmente este é feito recorrendo a um painel de mutações específico tendo em conta a população a que pertence o indivíduo, sendo quanto maior for a heterogeneidade genética da população menor a sensibilidade do teste, uma vez que haverá mutações na população que não estarão no painel. Assim um resultado negativo não exclui o diagnóstico e a presença de duas mutações causadoras de CFTR em conjunto com clínica consistente de FQ fazem o diagnóstico de FQ (92).

Tabela 1. Características fenotípicas consistentes com diagnóstico de FQ

<p>Doença crónica pulmonar e dos seios nasais colonização/infecção com patogéneos típicos da FQ tosse crónica produtiva obstrução das vias aéreas pólipos nasais</p> <p>Alterações Gastrointestinais e nutricionais Intestinais: ileus meconial, SIOD, prolapso rectal Hepáticas: icterícia neonatal prolongada, evidência de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular Nutricional: atraso ponderal, complicações secundárias a deficiência de vitaminas lipossolúveis</p> <p>Alterações genitais no sexo masculino resultando em azoospermia obstrutiva</p>

Legenda: SIOD- Síndrome de obstrução intestinal distal; Adaptado de (91).

Tabela 2. Valores de referência para o teste do suor

Faixa etária	Indicativo de FQ	Valor intermédio	FQ improvável
≤ 6 meses	≥ 60mmol/L	30-59mmol/L	≤ 29 mmol/L
> 6 meses	≥ 60mmol/L	40-59mmol/L	≤ 39 mmol/L

Legenda: a concentração indicada é a de iões cloreto na amostra de suor. Adaptado de (91)

Para além do teste do suor (*gold standard*), existem testes auxiliares que ajudam a estabelecer o diagnóstico de FQ revelando um certo fenótipo, p.e insuficiência pancreática, ou pela identificação de anormalidades nos canais iónicos.

A medição da elastase fecal é um teste útil na identificação precoce de insuficiência pancreática, permitindo além do diagnóstico, ajustar a a terapia de substituição enzimática.

Um valor de teste acima de 200 µg por grama de fezes indica uma função pancreática exócrina normal, sendo que um valor abaixo de 100 µg é consistente com insuficiência pancreática. Em casos estabelecidos de insuficiência, valores acima de 100 µg são raros pelo que o teste apresenta uma elevada especificidade. Valores entre 100 e 200 µg são sugestivos de insuficiência exócrina e devem ser interpretados de acordo com o quadro clínico, sendo razoável nestas situações repetir o exame e proceder para testes mais sensíveis como a colheita de gordura nas fezes (93).

A diferença de potencial nasal (NPD) é útil na clarificação de diagnóstico de FQ quando os resultados do teste do suor são inconclusivos (91). A NDP evidencia o anormal funcionamento do transporte de iões através da membrana celular das células epiteliais nasais devido à disfunção da proteína CFTR. Uma vez que mede diretamente a atividade dos canais CFTR também pode ser usado para monitorização de terapêuticas modificadoras da doença como o Ivacaftor (94).

Rastreio Neonatal

O rastreio neonatal (RN) para a FQ não é uma ferramenta de diagnóstico, apenas identifica recém-nascidos em risco de ter FQ. Um resultado positivo, indicando hipertripsinogenemia persistente, deve ser seguido do teste de diagnóstico directo (teste do suor), para confirmar o diagnóstico de FQ. (91)

Nas populações onde é feito o RN há uma diminuição da incidência de má nutrição durante a infância e o melhoramento do *status* nutricional no início da adolescência, devido à instituição precoce da terapia de substituição enzimática e de uma dieta hipercalórica, embora este benefício não se observe depois, durante a idade adulta. Também existe um benefício em relação à insuficiência de vitaminas lipossolúveis, uma vez que a terapia de substituição enzimática precoce reverte este quadro (95). Em relação à função pulmonar não existe uma melhoria significativa em termos de %FEV₁, embora haja uma redução significativa no número de hospitalizações e no uso de antibióticos tanto na infância quanto na idade adulta. Existe uma vantagem clara em termos de sobrevivência, particularmente durante a infância para os doentes diagnosticados através de RN (95).

Todos os protocolos de RN para a FQ começam com a medição do tripsinogénio imunoreactivo (IRT) numa gota de sangue durante a primeira semana de vida do recém-nascido. Um aumento do IRT na primeira semana de vida é um teste sensível para a identificação de FQ, no entanto não é específico, pelo que é necessário recorrer a outro teste por forma a aumentar a especificidade do rastreio e reduzir o número de crianças referenciadas para fazer o teste do suor (96).

A segunda fase do rastreio pode ser a repetição do teste IRT numa segunda amostra de sangue à terceira ou quarta semana de vida (IRT/IRT), a análise do perfil mutacional do gene CFTR usando a amostra de sangue inicial (IRT/DNA) ou o teste de quantificação da proteína associada a pancreatite (PAP), (IRT/PAP), também usando a amostra de sangue inicial. Normalmente diferentes programas de rastreio usam diferentes combinações destes métodos e frequentemente o protocolo poderá ter três ou quatro fases de execução (97)

A escolha dos testes a realizar durante a segunda fase e seguintes do rastreio dependem de vários fatores. A análise mutacional permite um aumento da sensibilidade do protocolo mas às custas do aumento da identificação de portadores possivelmente saudáveis e da referenciação para testes de suor (98), além de que requer um estudo prévio do espectro mutacional da população em questão de modo a usar um painel de mutações adequado, o que pode ser uma dificuldade acrescida se a população tiver uma elevada variabilidade étnica ou genética. Em populações com estas características o IRT/DNA pode ser substituído pelo IRT/PAP, sendo este um protocolo mais barato, pode ser adaptado por forma a ter um desempenho semelhante na deteção de formas clássicas de FQ mas com menos pedidos de testes do suor, embora seja menos eficaz na deteção de formas mais moderadas de FQ (99).

A figura 3 mostra o protocolo que serviu de base para a aprovação do RN de FQ em Portugal (100). Pode-se observar que o protocolo tem 3 fases (IRT/PAP/IRT) e o segundo IRT é feito se nas duas fases anteriores tivermos $IRT \geq 100 \text{ ng/mL}$ e $PAP \geq 0,5 \text{ ng/mL}$ ou IRT entre $65-100 \text{ ng/mL}$ e $PAP \geq 1,6 \text{ ng/mL}$. A referenciação para um centro especializado e realização posterior do teste do suor é feita se o segundo IRT for superior a 50 ng/mL . O diagnóstico é confirmado se o teste do suor for superior a 60 mEq/L , se for inferior o diagnóstico é possível ($30-59 \text{ mEq/L}$) ou improvável ($\leq 29 \text{ mEq/L}$). Nestes dois últimos cenários é sempre feita genotipagem para confirmação ou exclusão do diagnóstico.

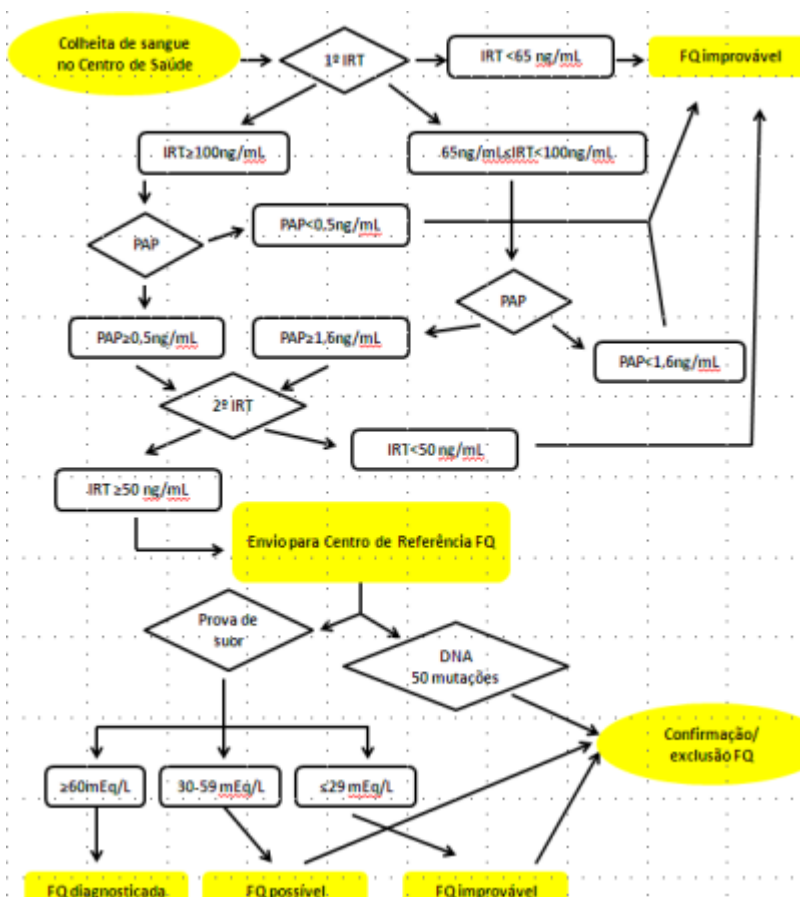


Figura 3. Protocolo usado em Portugal no programa de implementação do RN para FQ a nível nacional. Legenda: IRT- tripsinogénio imunoreactivo; PAP- proteína associada a pancreatite. Adaptado de (100).

Rastreio de portadores

O Rastreio de portadores tem como objetivo identificar casais em que ambos sejam portadores, pelo que em cada gravidez têm uma probabilidade de 25% de vir a ter um filho com FQ. Se o rastreio for feito antes da concepção existem várias possibilidades de atuação como pré-implantação ou diagnóstico pré-natal (101).

O sucesso de um programa de rastreio para portadores de FQ está dependente da qualidade do painel de mutações que se usa no rastreio. As mutações escolhidas devem ser causadoras de FQ e não estarem associadas a fenótipos variáveis, nomeadamente devem ser evitadas aquelas que estão associadas a CFTR-RD. Para que constem no painel de mutações devem ter uma frequência superior a 0,5-1% na população em estudo, pelo que tendo em consideração o gradiente europeu Norte-Sudeste para a mutação F508del, teríamos uma taxa de deteção de 70% a 90% de todas as mutações (92).

II. Fibrose Quística em Portugal e na Europa (ECFSR 2010)

II.I Perfil Mutacional

Em relação ao perfil mutacional do gene CFTR podemos observar que a mutação mais comum a nível europeu é a Fdel508, podendo-se observar o gradiente de prevalência desta mutação de Noroeste para Sudeste (figura 4.) como descrito na literatura. A prevalência a nível Europeu desta mutação é de 63,18%, atingindo na Dinamarca 82,63% e em Israel apenas 23,83% (1). Em Portugal a prevalência da mutação F508del foi estimada entre os 60-80% (figura 4.), sendo que um estudo de levantamento do espectro mutacional português, efetuado com todos os doentes registados em Portugal no ano de 2012, aponta para uma prevalência de 63,4% (102), o que tendo em conta a sua localização geográfica, caracterizado normalmente como um país mediterrânico, o coloca neste aspeto mais próximo dos países da Europa Central e do Norte.

As outras mutações mais comuns, a nível europeu, com uma prevalência acima de 1% são G542X (2,67%), N1303k (2,06%), G551D (1,23%) e W1282X (1,03%) (1). Fazendo uma comparação com o estudo português previamente mencionado (102), existem um total de 7 mutações com uma prevalência acima de 1% (R334W (5%); A561E (2,9%); G542X (2,7%); N1303K (2,2%); G85E (1,8%); R1066C, (1,3%); 3272/26A-G, (1,3%)). Em primeiro plano pode-se observar que as duas mutações mais frequentes em Portugal, R334W e A561E, não estão representadas no grupo das mais comuns a nível europeu, mesmo se estendermos a nossa observação às 13 mais prevalentes (1).

A mutação A561E origina uma alteração ao nível do transporte do canal CFTR para a membrana celular, pertencendo portanto à classe II (103), a mesma classe da mutação F508del, tanto que doentes homocigóticos para A561E têm um quadro clínico semelhante aos doentes homocigóticos para F508del (104)

A mutação R334W é uma mutação de classe IV prevalente sobretudo em populações de origem hispânica (105) e está sobretudo associada a insuficiência pancreática e a um risco elevado de desenvolver pancreatite (106).

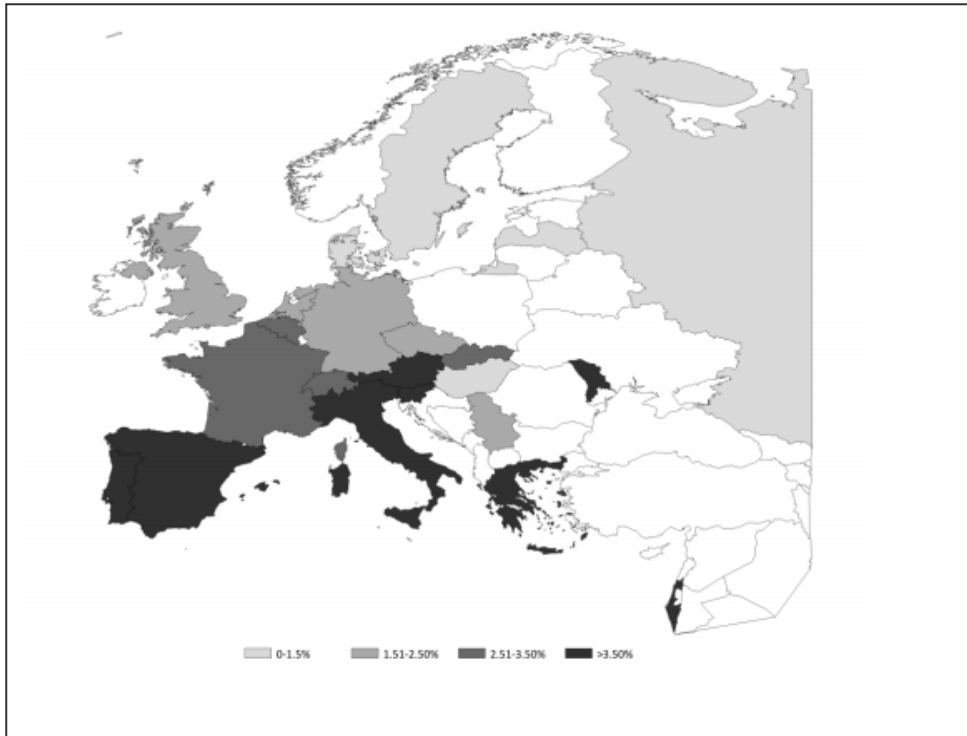


Figura 5. Distribuição Geográfica da mutação G542X. Esta mutação é mais frequente no sudoeste da europa com uma frequência mais elevada na Grécia, sendo raramente encontrada na Escandinávia. Adaptado de (1).

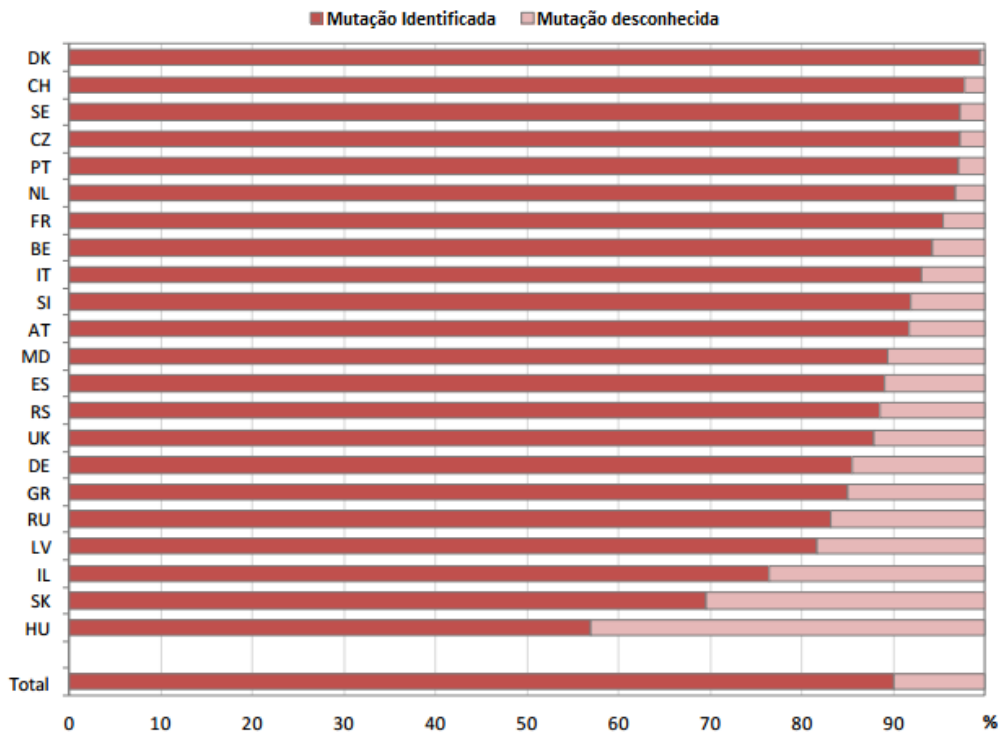


Figura 6. Proporção de mutações identificadas por país em 2010, apenas em doentes que fizeram genotipagem de mutações para FQ. O gráfico mostra a percentagem de mutações que não foram identificadas após o exame de genotipagem (barra em rosa claro). Adaptado de (1).

II.II Epidemiologia

No ano de 2010 foram registados 138 doentes a partir dos dois centros portugueses que contribuíram para o ECFSPR 2010, tendo sido extrapolado que esse valor corresponderia a 48% de todos os doentes com FQ em Portugal, (tabela 3) ou seja a 287 indivíduos. O estudo de levantamento mutacional português supracitado (102) indica um total de 298 doentes pelo que a estimativa teria um erro inferior a 4%.

Em relação à incidência, na população europeia é de 1:2000-3000 nascimentos, sendo que em Portugal, um estudo de 2010 revelou uma incidência para a zona centro do país de 1:14000 nados vivos (107), embora um trabalho recente, no âmbito da implementação a nível nacional do rastreio neonatal para a FQ, tenha chegado a uma incidência de 1:7500 nados vivos (100), valor mais próximo de outro estudo de 2008 que aponta uma incidência de 1: 6000 nados vivos (108).

Em relação à caracterização por faixas etárias da população com FQ podemos ver que há uma predominância da população jovem (< 18 anos) com uma representação, no caso português, entre os 60-65% (figura 7), acima da média europeia, 50,7% (1). Neste caso é preciso ter em conta que muitos centros atendem maioritariamente ou exclusivamente população infantil pelo que estes valores para a população com menos de 18 anos podem estar enviesados, uma vez que muitos países apenas enviam dados de centros individuais pelo que estes podem apenas mostrar a relação entre centros para adultos e para crianças (1). Em relação a um possível erro no caso português, a figura 8 mostra dados relativos a 2012 em que a população jovem chega aos 60%, valor coincidente com o fornecido pelo ECFSPR 2010.

Comparando a figura 8 com a figura 1, em que a última mostra a mesma distribuição mas a nível europeu, podemos ver que ambas linhas de tendência têm uma configuração semelhante, salvo as diferenças na escala do grupo etário, em que ambas apresentam mínimos semelhantes nas pontas (grupo etário mais jovem e mais velho). No que diz respeito ao máximo e grupos etários principais, temos que tanto a população portuguesa como a europeia de FQ estão concentradas entre a primeira e a terceira décadas de vida com mais de 50% dos doentes nesta fase, embora Portugal tenha mais doentes abaixo dos 18 anos (60%) enquanto a média Europeia está nos 50%. Isso também é visível na tabela 4 em que a idade mediana dos doentes portugueses é de 14,3 anos enquanto a mediana europeia é de 17,8 anos.

Outro dado importante é a questão da paridade entre géneros na FQ. Está provado que o sexo feminino está associado a uma maior mortalidade, sobretudo na idade adulta pelo que há uma preponderância do sexo masculino em relação ao feminino, como já foi discutido. Observando a figura 9, que mostra distribuição por género, vemos um ligeira predominância do sexo masculino que se acentua quando se observa apenas a população adulta (figura 10.), o mesmo se podendo verificar em relação a Portugal. Curiosamente o estudo já citado (102) que trabalhou toda a população portuguesa de FQ apresenta um preponderância do sexo feminino com 53%.

Tabela 3. Número doentes que participaram do ECFSPR 2010 por país e cobertura nacional estimada. Adaptado de (1)

País	2010	Cobertura estimada
Alemanha*	5003	95%
Austria	511	57% ¹
Bélgica*	1138	>90%
Dinamarca*	450	100%
Eslováquia*	333	>90%
Espanha	918	30% ¹
França*	5759	90%
Grécia	96	20% ¹
Holanda*	1306	97%
Hungria*	557	90%
Israel	429	72% ¹
Itália*	4119	70%
Letónia	30	>90% ¹
Moldávia*	42	100%
Portugal	138	48% ¹
Reino Unido	9384	100%
República Checa*	523	100%
Rússia	359	15-20%
Sérvia	121	>90%
Suécia*	509	80-85%
Suíça	443	55%
Total	32248	

Legenda: * Países com registo nacional estabelecido; 1- cobertura estimada uma vez que o número total de doentes é desconhecido Adaptado de (1).

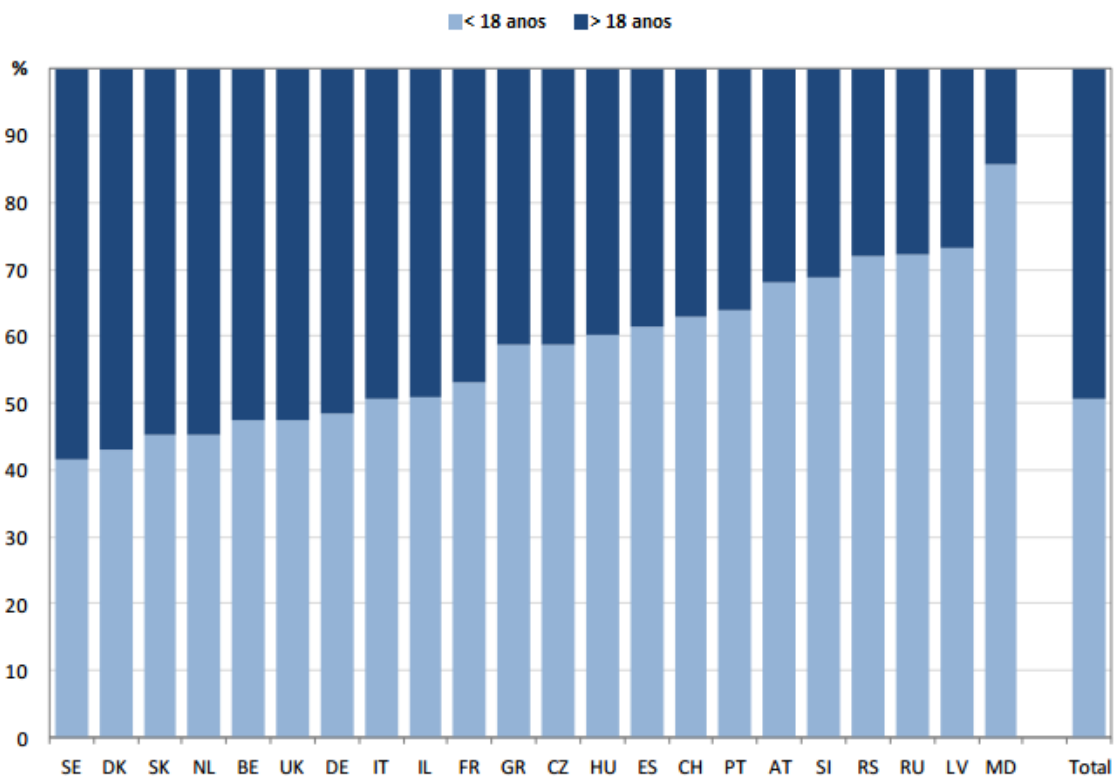


Figura 7. Proporção de adultos (≥ 18 anos) e crianças (< 18 anos) em 2010. Adaptado de (1).

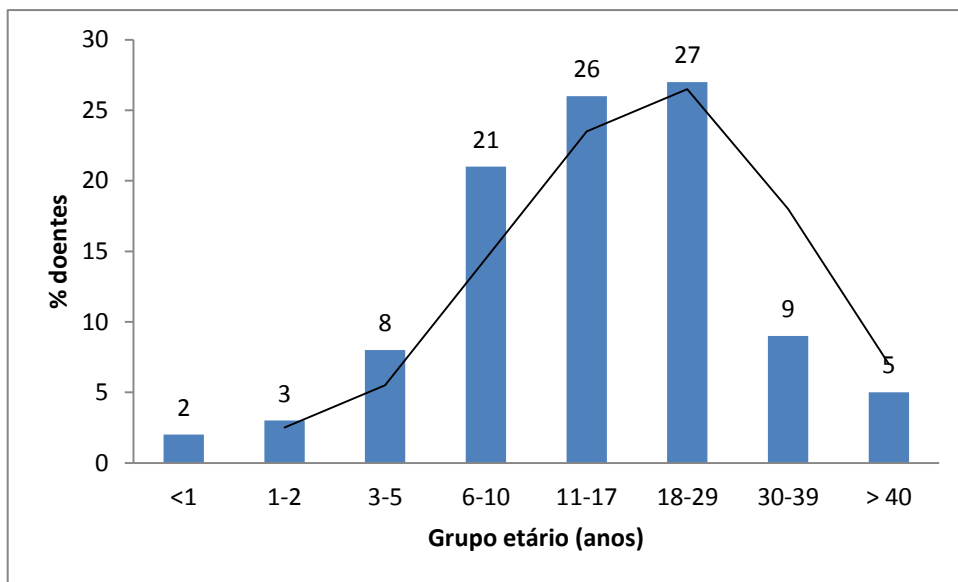


Figura 8. Distribuição etária dos doentes com FQ em Portugal no ano de 2012. Adaptado de (102)

Tabela 4. Estatística descritiva da demografia (anos) para cada país e na totalidade. Adaptado de (1).

País	N	média	Min.	Pctl 25.	Mediana	Pctl 75.	Max.
Alemanha	4959	20,2	0,1	10,8	18,5	28,0	72,5
Austria	509	14,9	0,0	6,5	13,6	19,9	56,5
Bélgica	1131	20,9	0,2	10,7	19,0	29,5	69,5
Dinamarca	447	22,2	0,2	11,8	20,8	32,8	62,3
Eslováquia	332	20,6	0,2	11,8	19,0	27,1	75,2
Espanha	909	16,9	0,0	7,6	14,7	24,0	67,8
França	5699	18,5	0,0	8,1	16,8	26,2	80,0
Grécia	92	15,4	0,6	6,2	15,3	22,0	42,4
Holanda	1289	21,2	0,2	11,0	19,0	30,1	71,5
Hungria	557	16,3	0,5	9,2	15,5	21,4	61,9
Israel	429	19,2	0,3	9,2	17,7	25,6	68,0
Itália	4087	19,9	0,1	8,7	17,8	29,5	78,1
Letónia	30	12,4	2,2	5,7	11,2	18,4	28,0
Moldávia	42	8,5	0,4	2,5	5,7	14,7	23,7
Portugal	136	16,2	1,0	9,0	14,3	21,4	44,6
Reino Unido	9281	20,1	0,0	10,0	18,9	28,0	80,1
República Checa	508	17,1	0,5	9,2	15,5	23,9	55,0
Rússia	351	12,5	0,1	4,0	10,5	20,0	43,2
Sérvia	118	13,4	0,7	6,7	10,5	19,2	45,4
Suécia	507	22,6	0,2	11,3	20,5	31,7	68,6
Suíça	439	17,1	0,7	8,9	15,4	23,4	56,0
Total	31932	19,2	0,0	9,5	17,8	27,3	80,1

Legenda: n- número de doentes; Min- idade do doente mais novo; Pctl 25.- percentil 25; Pctl 75.- percentil 75; Max.- idade do doente mais velho

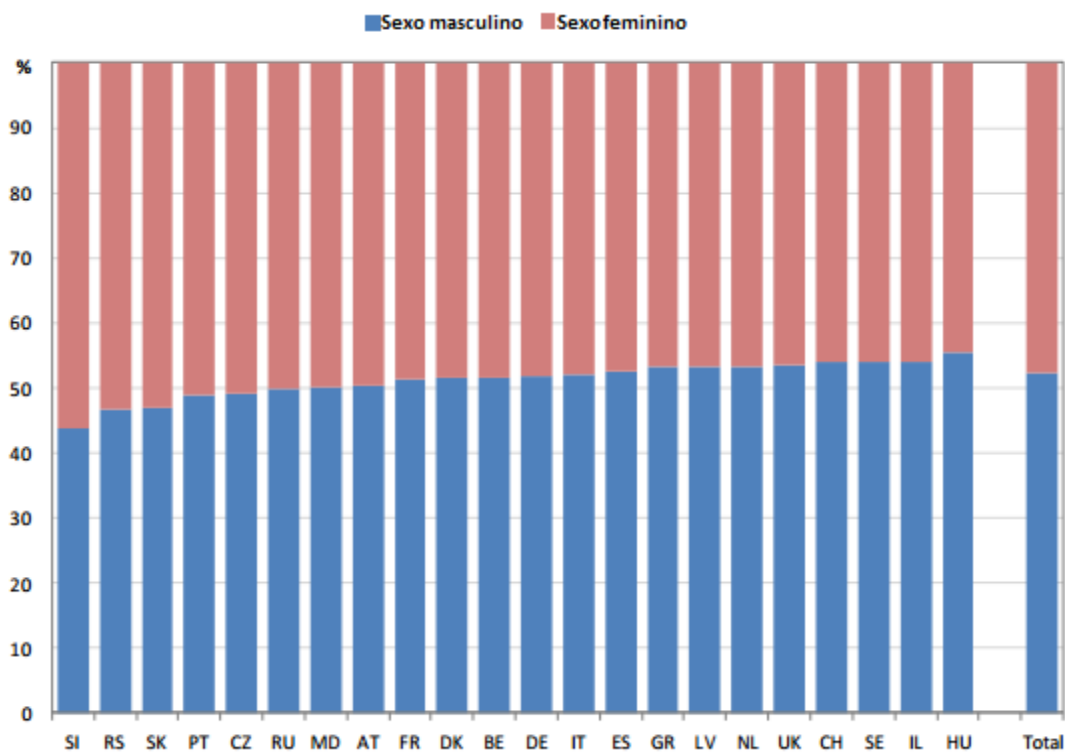


Figura 9. Distribuição dos doentes com FQ por género, em cada país europeu. Adaptado de (1).

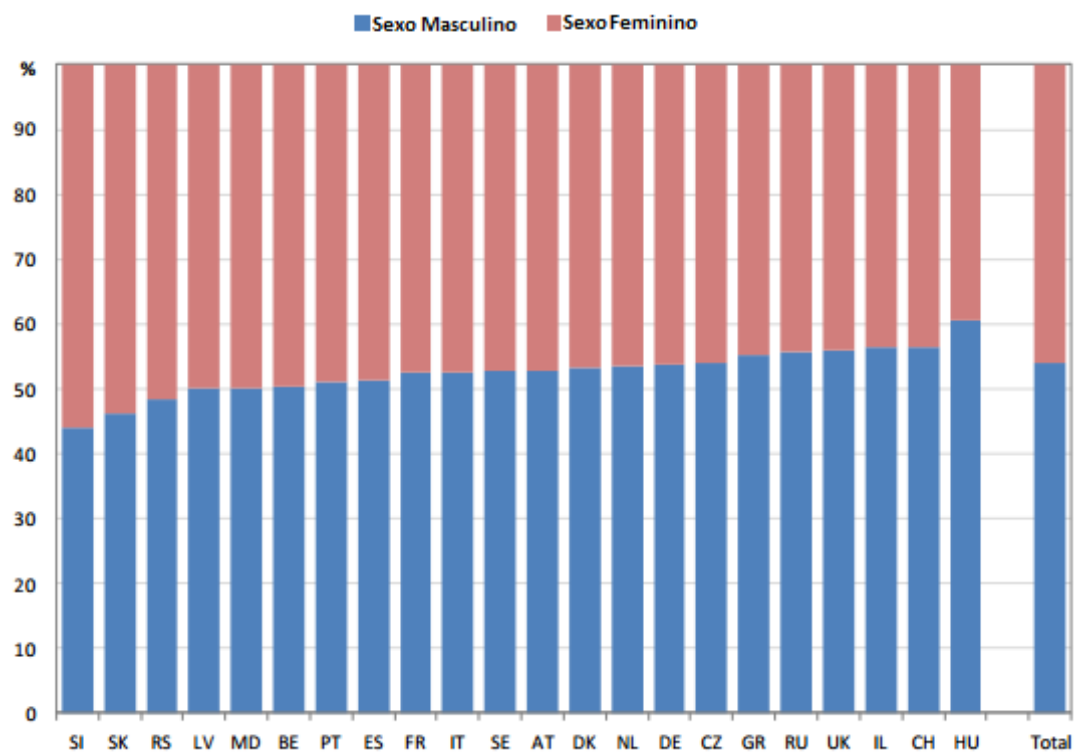


Figura 10. Distribuição dos doentes com FQ por género, com mais 18 anos. Adaptado de (1).

II.III Diagnóstico

O futuro do diagnóstico da FQ passará inevitavelmente pela inclusão a nível nacional de um programa de RN, com as inerentes vantagens já supracitadas. Em Portugal foi aprovado no dia 21 de Outubro de 2014 o plano do rastreio neonatal para a FQ após um estudo que caracterizou a população de doentes com FQ sob o ponto de vista mutacional, com vista a escolher o painel de mutações mais adequado possível (102), seguido de um ensaio piloto (100) em que com um protocolo de rastreio (IRT/PAP/IRT) se testaram 15000 recém-nascidos, 51 dos quais apresentaram um resultado positivo na primeira fase do protocolo (até ao sexto dia de vida), tendo sido novamente repetido o IRT no fim do primeiro mês de vida. Nesta segunda fase 48 recém-nascidos normalizaram os valores de IRT, sendo que os restantes 3 foram encaminhados para o centro especializado em FQ da área de residência. Em dois dos casos foi confirmado o diagnóstico através do teste do suor e do estudo molecular.

A nível europeu os países que têm um programa de RN nacional ou em várias regiões são a França (nacional), Áustria (nacional), Itália, Espanha (109), Rússia (nacional) (110), o Reino Unido (nacional) (111) e a Eslováquia (nacional) (112), pelo que são estes países que apresentam uma maior percentagem de doentes submetidos a RN (figura 11.)

Em comparação com os outros países, os que têm programas de RN para FQ apresentam uma idade de diagnóstico abaixo da mediana europeia (0,42 anos), à exceção da Rússia e da Eslováquia (tabela 5), uma vez que os seus programas começaram respetivamente em 2007 e 2009 (110) (112), pelo que nesta altura, em 2010, ainda não se observava o efeito do RN a este nível.

Portugal apresentava uma idade mediana de diagnóstico de 1,40 anos em 2010. Com a aprovação do RN em 2014 espera-se que dentro de alguns anos Portugal estar a par dos seus congéneres europeus.



Figura 11. Proporção de doentes com 5 ou menos anos submetidos a rastreio neonatal, por país em 2010. A barra verde escura representa a percentagem de rastreios neonatais efetuados, a verde clara a percentagem de não efetuados. Adaptado de(1).

Tabela 5. Estatística descritiva para a idade de diagnóstico (anos) em cada país em 2010. Adaptado de (1).

País	n	Ind.	média	Min.	Pctl 25.	Mediana	Pctl 75.	Max.
Alemanha	4359	644	3,06	0,00	0,17	0,64	2,83	62,95
Austria*	487	24	2,03	0,00	0,10	0,20	0,90	52,81
Bélgica	1128	10	4,38	0,00	0,11	0,55	3,50	65,01
Dinamarca	450	0	2,31	0,00	0,17	0,50	2,00	42,67
Eslováquia*	304	29	8,11	0,00	0,25	3,00	12,30	59,00
Espanha*	898	20	3,83	0,00	0,20	0,50	2,90	57,00
França*	5487	272	4,10	0,00	0,08	0,25	3,00	78,50
Grécia	88	8	2,02	0,04	0,33	0,67	1,67	19,00
Holanda	893	413	4,87	0,00	0,20	1,00	4,80	59,42
Hungria	0	557	-	-	-	-	-	-
Israel	427	2	5,89	0,00	0,11	0,75	7,50	60,00
Itália*	4055	64	5,37	0,00	0,13	0,44	5,16	70,86
Letónia	30	0	3,63	0,10	0,50	1,04	5,00	14,00
Moldávia	42	0	2,33	0,00	0,30	0,50	1,90	19,00
Portugal	138	0	5,15	0,00	0,30	1,40	7,10	40,00
Reino Unido*	7859	77	3,42	0,00	0,08	0,30	2,00	79,18
República Checa	523	0	2,78	0,00	0,10	0,50	2,70	53,90
Rússia*	333	26	3,70	0,00	0,00	1,00	5,00	41,00
Sérvia	115	6	2,89	0,10	0,30	0,80	4,00	16,70
Suécia	458	51	3,86	0,00	0,20	0,68	2,97	62,28
Suíça	435	8	2,24	0,00	0,10	0,50	2,00	40,00
Total	28588	2212	3,89	0,00	0,08	0,42	3,00	79,18

Legenda: n- número de doentes;; Ind.- informação não determinada; Min- idade mínima de diagnóstico; Pctl 25.- percentil 25; Pctl 75.- percentil 75; Max.- idade máxima de diagnóstico. * países que têm implementado um programa de RN para FQ. Em casos de diagnóstico pré-natal a idade de diagnóstico foi estabelecida como 0,00.

II.IV Função Pulmonar

Em termos de prognóstico o valor de FEV_1 quando comparado com uma população de referência ($\%FEV_1$) é o melhor preditor individual da gravidade da doença pulmonar na FQ (35).

Um estudo longitudinal que incluiu mais de 20000 doentes entre 1994 e 2005 procurou entender a história natural da FQ e a evolução do declínio da FEV ano após ano (113). Concluiu-se que numa população de doentes com FQ, a $\%FEV_1$ apresenta um declínio inicial modesto que se torna mais significativo no início da adolescência até ao início da vida adulta, seguido por outro período de declínio modesto até aos 30 anos, a partir do qual a $\%FEV_1$ parece estabilizar. É assim importante monitorizar e tentar controlar a $\%FEV_1$ durante a adolescência uma vez que esta parece ser um preditor particularmente importante na sobrevivência nos doentes com FQ. A nível individual o declínio médio na $\%FEV_1$, de ano para ano, é de 1-3 pontos, sendo que esta progressão se agudiza até aos 15 anos e depois é mais suave durante a idade adulta, até aos 45 anos. É importante notar que a nível individual pode existir bastante variabilidade no grau de declínio apresentado.

Se observarmos a progressão da $\%FEV_1$ na população do ECFSPR 2010 (figura 12.) pode-se observar o padrão de evolução supracitado, ou seja, um declínio ligeiro até aos 14 anos, dos 15 aos 24 anos um declínio mais acentuado e depois até aos 30 anos, de novo um ritmo de descida moderado. A estabilização do valor de $\%FEV_1$ acontece após os 30 anos. É ainda de notar a grande variabilidade existente entre os vários países.

A curva de declínio da $\%FEV_1$ no caso português (figura 13.) segue o mesmo padrão que a curva europeia embora os valores de cada ponto sejam ligeiramente inferiores. Observa-se no entanto uma velocidade de declínio mais significativa entre os 15-19 e os 20-24. Neste caso não foi possível inferir ter dados após os 24-29 anos, uma vez que a amostra não tinha um número suficiente de doentes (> 10) para ser significativa.

Na figura 14 estão os doentes entre os 6 e os 17 anos, agrupados por gravidade da doença pulmonar de acordo com a $\%FEV_1$, em doença ligeira ($\%FEV_1 > 80\%$), doença moderada ($\%FEV_1 80-40\%$) e doença grave ($\%FEV_1 < 40\%$). Pode-se observar que Portugal tem uma percentagem elevada de doentes com doença severa e moderada e uma quantidade relativa de doentes com doença ligeira reduzida em comparação com a média europeia, mas que parece recuperar a partir dos 18 anos (figura 15.) já com uma percentagem de doença severa muito perto média europeia, à custa do aumento significativo de doentes com doença moderada, mas ainda com uma fração de doentes com boa condição pulmonar muito abaixo da média europeia.

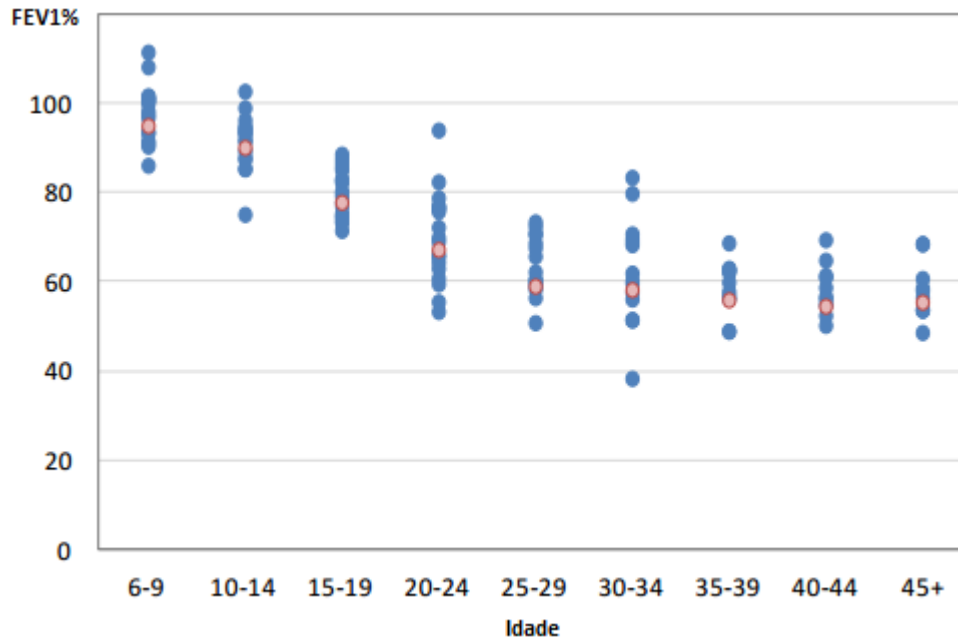


Figura 12. Valor mediano estimado de FEV1% por faixa etária e país em doentes com mais de 6 anos sem transplante pulmonar. Cada ponto azul representa a mediana de FEV1% para cada país, os pontos vermelhos representam a mediana de FEV1% para aquele grupo etário. Adaptado de ECFSPR 2010 Annual Data Report, (2014).

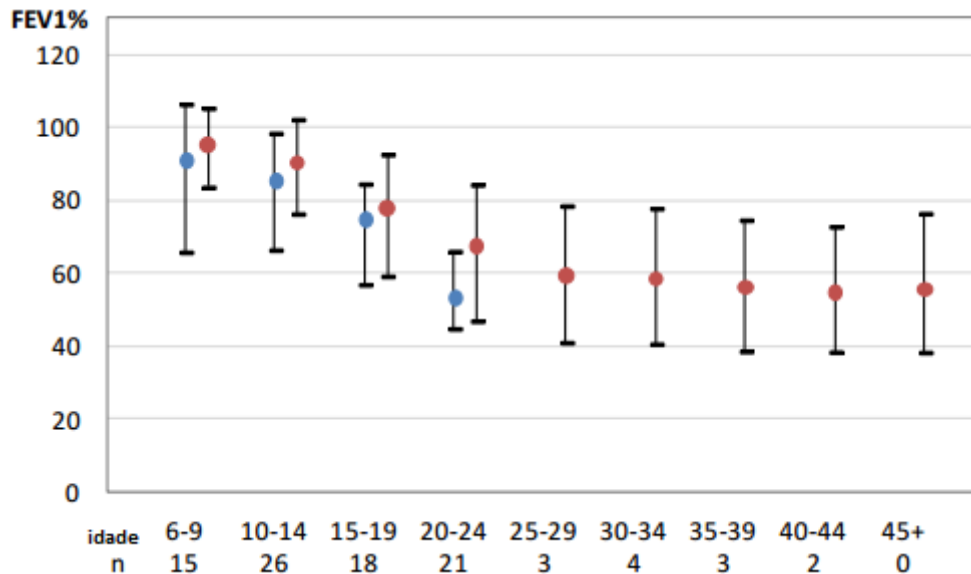


Figura 13. Valores estimados de FEV1% (em quartil) por faixa etária a partir dos 6 anos em Portugal (2010). Legenda: n- número de doentes por faixa etária; ponto azul- mediana de Portugal; ponto vermelho- mediana de todos os países, excepto Portugal. Os valores inferiores e superiores da caixa de bigodes são respectivamente o percentil 25 e o percentil 75. Apenas foram considerados os grupos etários de Portugal com mais de 10 doentes. Adaptado de ECFSPR 2010 Annual Data Report, (2014).

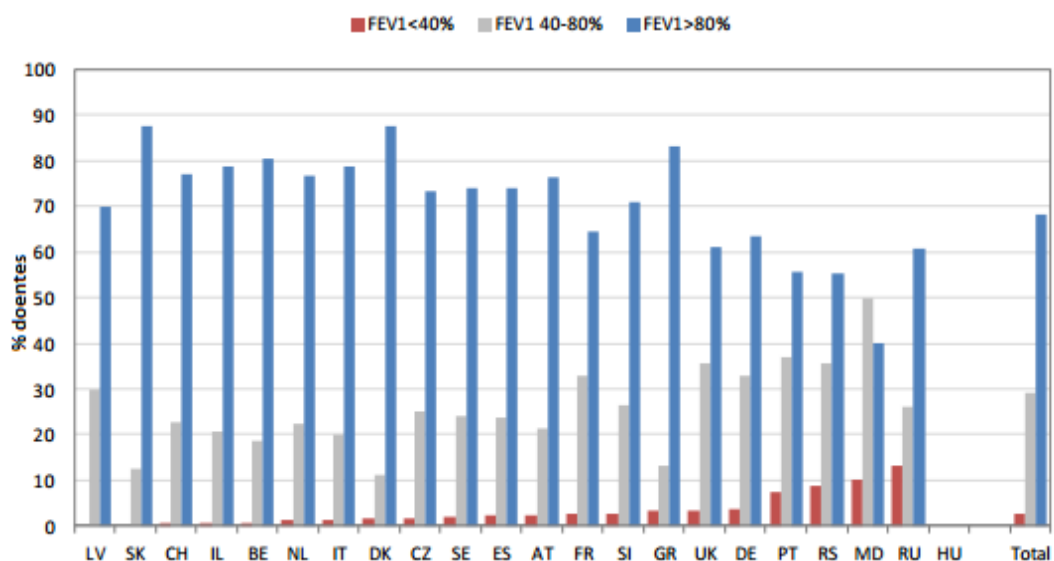


Figura 14. Valores estimados de %FEV₁ agrupados de acordo com a gravidade para doentes entre os 6 e os 17 anos em 2010. Legenda: (barra vermelha FEV1 <40%; barra cinzenta FEV1: 40-80%; barra azul FEV1 >80%) para doentes entre os 6 e os 17 anos. Adaptado de (1).

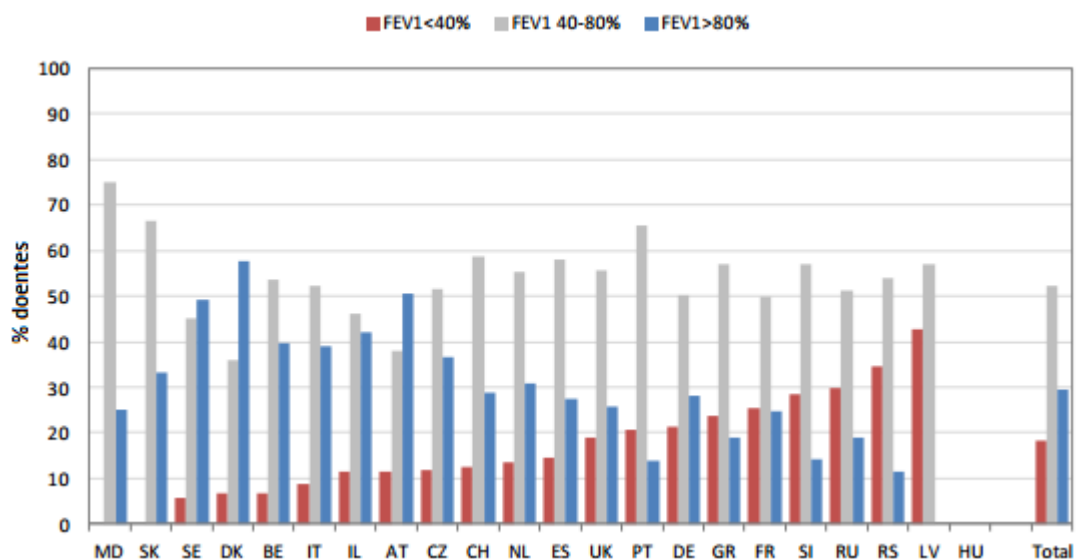


Figura 15. Valores estimados de %FEV₁ agrupados de acordo com a gravidade em doentes entre os 18 e os 29 anos em 2010. Legenda: (barra vermelha FEV1 <40%; barra cinzenta FEV1: 40-80%; barra azul FEV1 >80%). Adaptado de (1)

II.V Nutrição e Desenvolvimento Ponderal

A nutrição tem um papel fundamental na sobrevivência e qualidade de vida dos doentes com FQ. Sendo que existem vários fatores como a insuficiência pancreática, doença pulmonar crónica supurativa, e anorexia que podem alterar o balanço energético do doente, conduzindo à má-nutrição (114).

A má nutrição afeta o crescimento pulmonar e reduz a a percentagem de massa magra corporal, o que causa fraqueza do diafragma e dos outros músculos respiratórios. Também pode estar associada a uma reduzida tolerância ao exercício físico, alterações da resposta imunitária e dos mecanismos antioxidantes, facilitando assim a propagação de infeções e a manutenção de um ambiente pró-inflamatório (114). Um IMC abaixo de percentil dez está associado a uma diminuição da %FEV₁ em 25,8%, sendo que uma %FEV₁ de 80% está associada a um IMC de percentil acima de 50. Assim baixo peso deve ser considerado quando o IMC está abaixo do percentil 10 e não do percentil 5, como normalmente é classificado. Existe também uma associação significativa entre o valor de Z score do IMC e %FEV₁ e entre a quantidade de massa muscular e %FEV₁ (114).

Para doentes abaixo dos 18 anos calculou-se o Z-score do IMC comparando com uma população *standard*. Verificou-se que no caso de Portugal o valor mediano para o Z-score do IMC foi de -0.4 (1), o que está ligeiramente abaixo do valor mediano europeu de -0,35. Quando verificamos os Zscores para as faixas etárias até aos 18 anos (figura 16.) podemos ver este desfasamento em relação à mediana europeia, sobretudo na faixa dos 2-7 anos com uma diferença no Z-score de -0,5. Neste caso verifica-se a relação entre o IMC e o %FEV₁ supracitada.

Nos doentes com mais de 18 anos foi calculado o valor de IMC para cada país. No caso de Portugal o valor mediano situava-se nos 20,7 sendo que o percentil 25 foi de 18,3, ou seja pelo menos 25% da amostra portuguesa com mais de 18 anos estava abaixo do IMC para baixo peso (IMC < 18,5) (1). Para comparar o valor mediano português de IMC com os outros países europeus, calculou-se o percentil 50 para os valores medianos de IMC, obtendo um valor de 20,45 ou seja Portugal tem um IMC mediano que está dentro da tendência europeia, sendo que mais de metade dos países tem um IMC mediano inferior ao de Portugal.

Além de alterações no IMC os doentes com FQ têm regularmente um atraso no desenvolvimento ponderal, em que o pico de crescimento dá-se mais tarde e é de menor dimensão em relação à população geral, sobretudo para os doentes com má função pulmonar (115). Isso pode-se confirmar na figura 17 em que a o Z-score para altura dos doentes diminui até aos 10-14 e só depois, quando se dá o pico de crescimento tardio, vê-se alguma recuperação embora nunca se atinja a normalidade, Z-score de zero. Em relação ao peso (figura 19.) observa-se uma situação análoga em que

há uma diminuição do Z-score, neste caso até aos 19-24 anos e depois uma recuperação, atingindo mesmo a normalidade. Nas duas situações (figuras 18 e 20), Portugal apresenta um resultado que é inferior à mediana europeia sobretudo no que respeita aos valores do peso (figura 20.).

Apesar de uma nutrição hiperlipídica e tratamento intensivo com recurso à terapia de substituição enzimática, os doentes com FQ apresentam atraso pubertário e no pico de crescimento. Pode-se observar que esta alteração no desenvolvimento é acompanhada pelo atraso significativo em atingir níveis pubertários de várias hormonas como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) e hormonas sexuais esteroides (116).

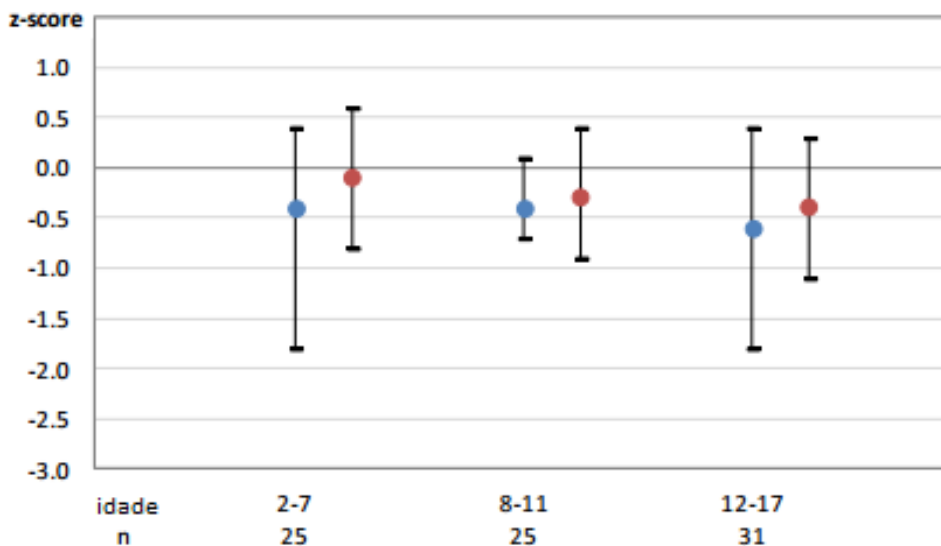


Figura 16. Valores de z-score para o IMC (em quartil) dos 2 aos 17 anos em Portugal (2010). Legenda: n- número de doentes por faixa etária; ponto azul- mediana de Portugal; ponto vermelho- mediana de todos os países, exceto Portugal. Os valores inferiores e superiores da caixa de bigodes são respetivamente o percentil 25 e o percentil 75. Adaptado de (1).

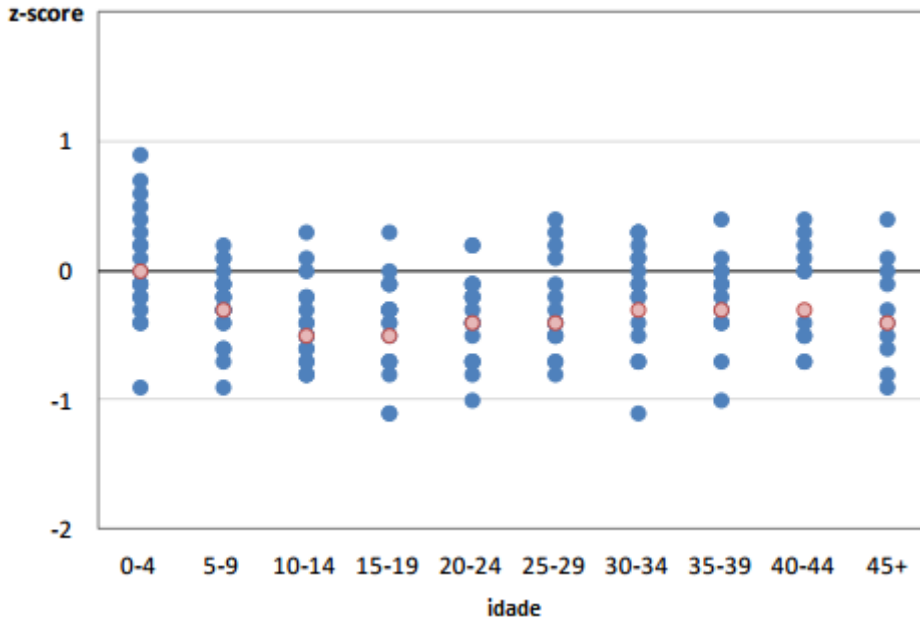


Figura 17. Valores de z-score para a altura dos doentes, agrupados por faixa etária em 2010. Está representado o valor de z-score para cada país (ponto azul) e o valor médio de z-score para cada faixa etária (ponto vermelho). Adaptado de (1).

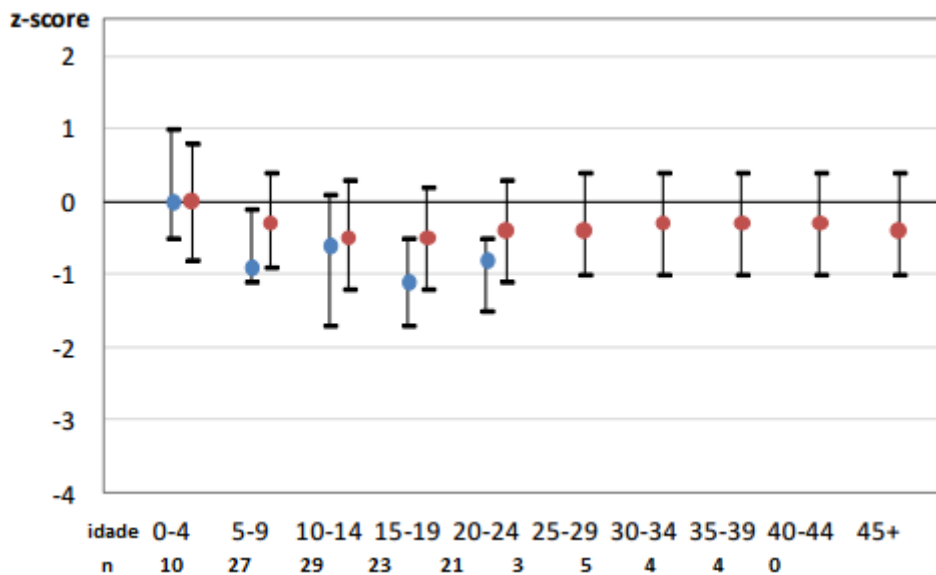


Figura 18. Valores de z-score para a altura (em quartil) por faixa etária em Portugal (2010). Legenda: n- número de doentes por faixa etária; ponto azul- mediana de Portugal; ponto vermelho- mediana de todos os países, exceto Portugal. Os valores inferiores e superiores da caixa de bigodes são respetivamente o percentil 25 e o percentil 75. Apenas foram considerados os grupos etários de Portugal com mais de 10 doentes. Adaptado (1).

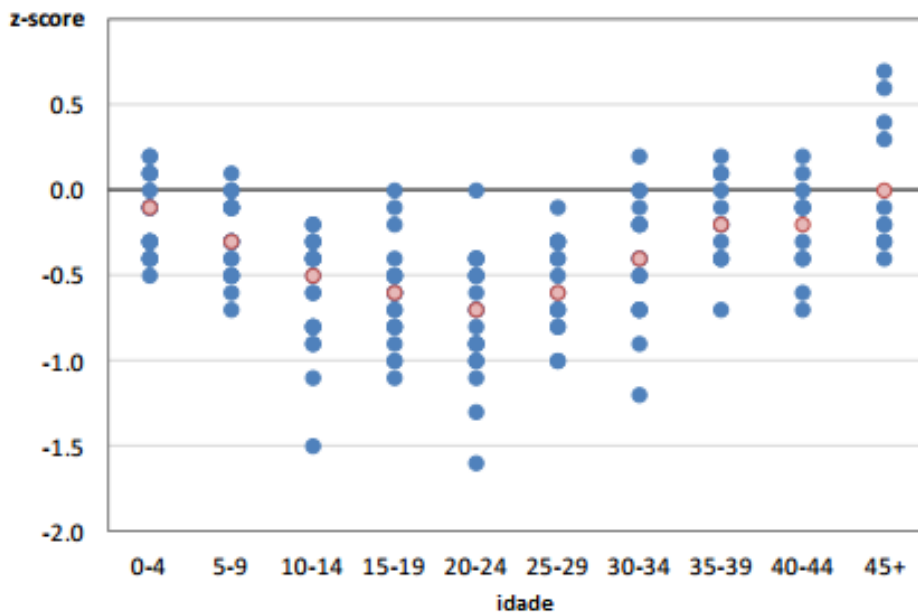


Figura 19. Valores de z-score para o peso , agrupados por faixa etária em 2010. Está representado o valor de z-score para cada país (ponto azul) e o valor médio de z-score para cada faixa etária (ponto vermelho). Adaptado de (1).

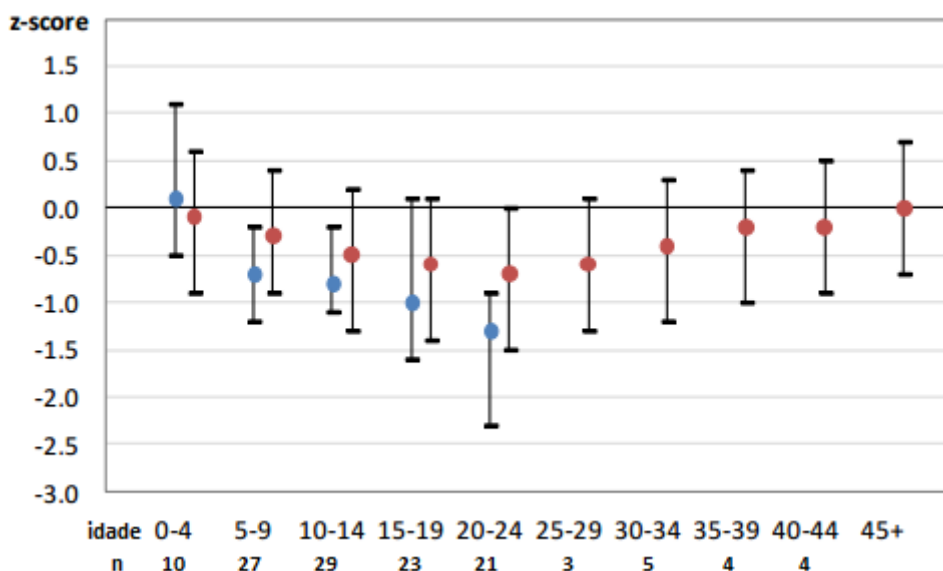


Figura 20. Valores de z-score para o peso (em quartil) por faixa etária em Portugal (2010). Legenda: n- número de doentes por faixa etária; ponto azul- mediana de Portugal; ponto vermelho- mediana de todos os países, excepto Portugal. Os valores inferiores e superiores da caixa de bigodes são respectivamente o percentil 25 e o percentil 75. Apenas foram considerados os grupos etários de Portugal com mais de 10 doentes. Adaptado de (1)

II.VI Microbiologia

Devido ao facto de cada país usar diferentes critérios para classificar um doente como infetado crónico por um certo microorganismo, a ECFS usou uma definição em que um doente está infetado se apresenta mais de 50% das colheitas de expectoração positivas, colhidas nos últimos 12 meses com um número mínimo de 4 colheitas e/ou se apresentar um aumento significativo na contagem de anticorpos específicos, de acordo com os *cut off* do laboratório local. O doente pode apresentar este quadro no presente ou em anos recentes e não haja razão para que a sua situação se tivesse alterado (1).

A *P.aeruginosa* é o microorganismo cuja infecção crónica mais claramente está relacionado com uma diminuição da função pulmonar e um mau prognóstico, pelo que é importante iniciar o tratamento de erradicação o mais cedo possível. O *S.aureus* é também muito prevalente entre os doentes com FQ, especialmente em crianças. A infeção por MRSA é deletéria para a função pulmonar, sobretudo se houver infeção concomitante com *P.aeruginosa*. Em Portugal a percentagem de doentes infetados crónicos com *P. aeruginosa* em 2010 foi de 39,9% e com *S.aureus* foi de 45% (1), encontrando-se ambas ligeiramente acima da média europeia (figuras 21 e 22).

Registou-se uma elevada percentagem de infeção crónica por *B.cepacia* nos doentes portugueses, (8,7%) (1), em comparação com a maioria dos outros países europeus (figura 23.). Este facto pode dever-se em parte ao surto de *B.cepacia* que ocorreu no centro de FQ do Centro Hospitalar Lisboa Norte em 2003-2005 por contaminação de soluções salinas não estéreis para inalação. Após a deteção da contaminação o número de isolados diminuiu gradualmente ao longo dos anos, embora se tenha mantido relativamente alto devido à colonização persistente dos doentes (117). Sendo este um dos dois centros representativos no ECFSPR 2010 e logo o de maior dimensão, pode-se atribuir parte da causa desta percentagem de infeção crónica por *B.cepacia* ao incidente de 2003-2005.

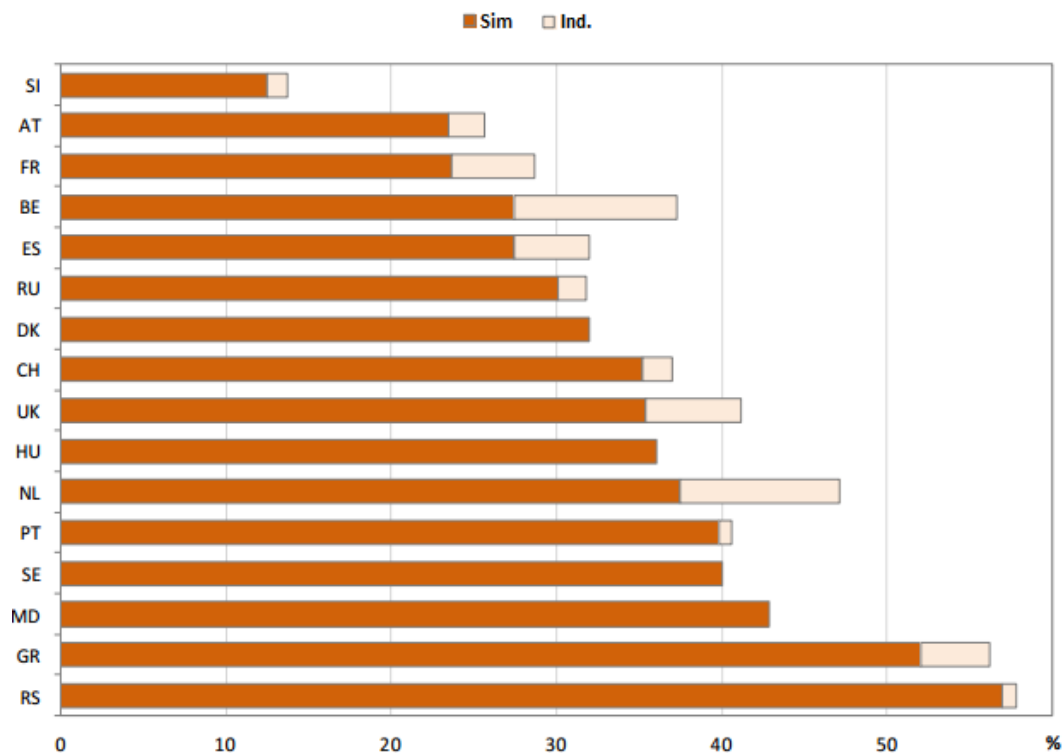


Figura 21. Prevalência de infeção crónica por *P.aeruginosa* por país em 2010. Legenda: ind.- Informação não determinada. A barra horizontal define a percentagem de doentes com infeção crónica a *P.aeruginosa* (laranja escuro) e a percentagem de pacientes em que essa informação não foi determinada (laranja claro). Adaptado de (1).

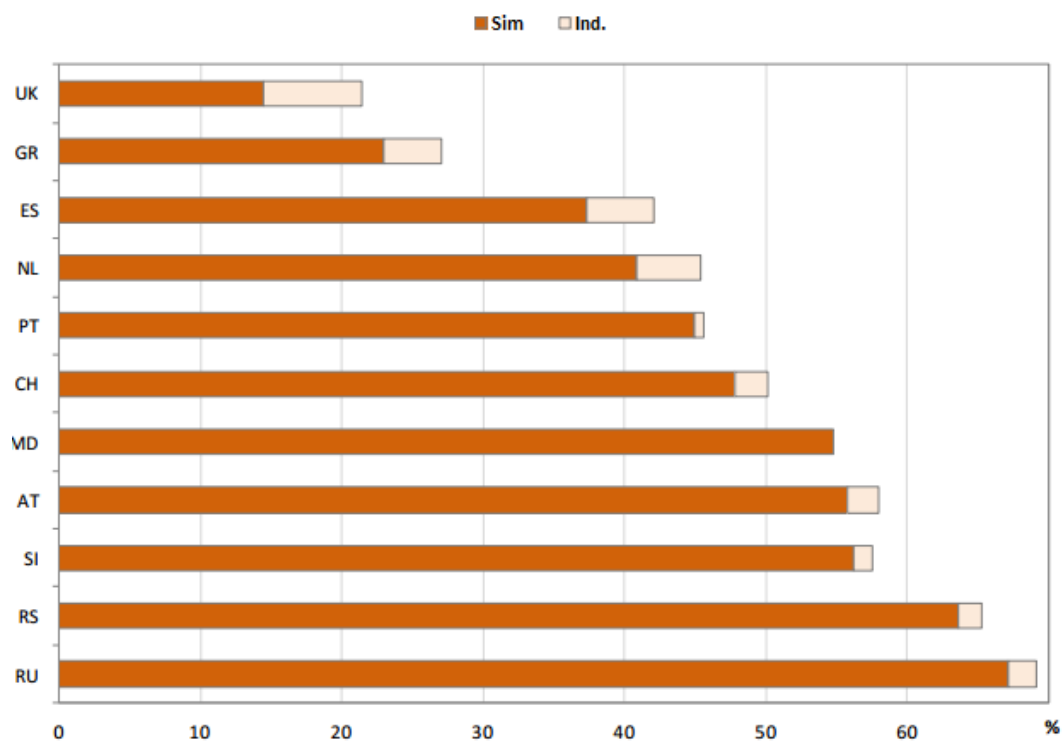


Figura 22. Prevalência de infeção crónica por *S. aureus* por país em 2010. Legenda: ind.- Informação não determinada. A barra horizontal define a percentagem de doentes com infeção crónica a *S. aureus* (laranja escuro) e a percentagem de pacientes em que essa informação não foi determinada (laranja claro). Adaptado de (1).

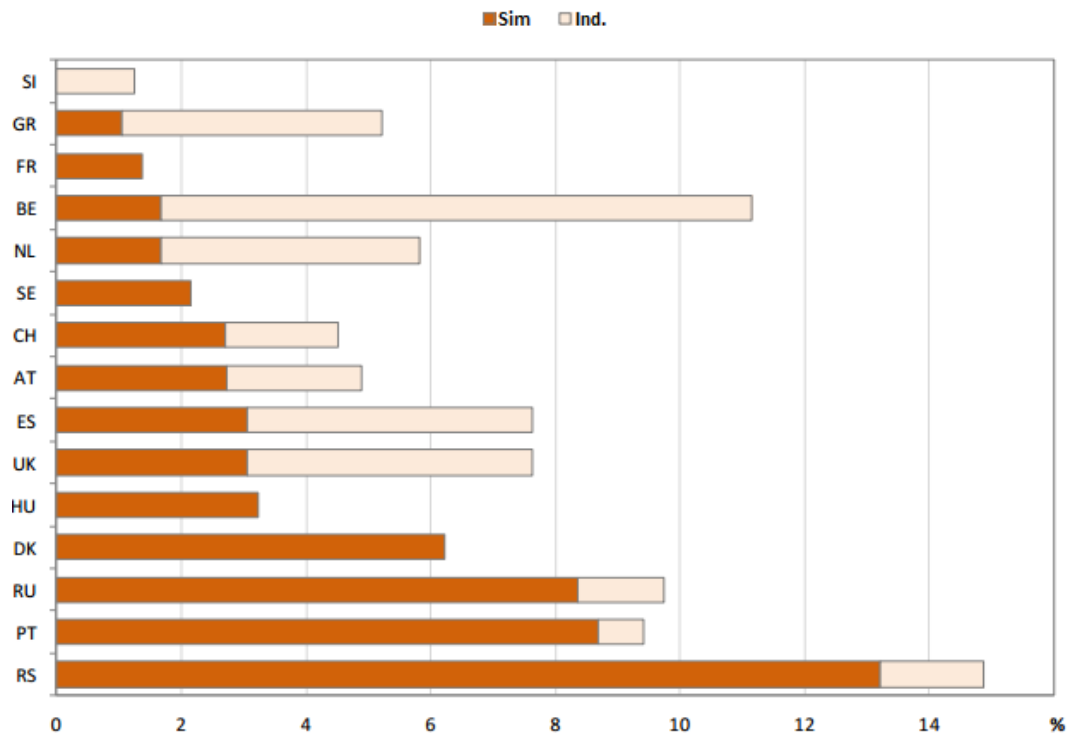


Figura 23. Prevalência de infecção crónica por *B. cepacia* por país em 2010. Legenda: ind.- Informação não determinada. A barra horizontal define a percentagem de doentes com infecção crónica a *B. cepacia* (laranja escuro) e a percentagem de pacientes em que essa informação não foi determinada (laranja claro). Adaptado de (1).

II.VII Manifestações Clínicas e Tratamento

A rhDNase, a solução hipertónica salina e os broncodilatadores representam três classes de fármacos muito comuns no tratamento da FQ, embora apresentem níveis de evidência e eficácia bastante diferentes.

Em Portugal a rhDNase é bastante utilizada (figura 24), devido à sua ação comprovada no melhoramento da função pulmonar a longo prazo associado à sua excelente tolerabilidade. Já a solução hipertónica, não é usada nos dois centros de FQ que representam Portugal, apresentando a taxa de utilização mais baixa da Europa (figura 25.). Possivelmente devido aos resultados pouco consistentes na função pulmonar a longo prazo, a escolha recai sobre a rhDNase em detrimento da solução hipertónica. O uso de broncodilatadores está guardado para as exacerbações e apresenta uma resposta muito variável de indivíduo para indivíduo, pelo que também não é muito usado (figura 26.).

Em relação à antibioterapia, 43,5% dos doentes portugueses fez antibioterapia inalada por mais de três meses durante o ano de 2010 (1), tendo sido um dos países europeus onde mais se fez antibioterapia (figura 27). Na FQ a antibioterapia tem de ser administrada não só nas exacerbações mas também por longos períodos, por forma a manter uma carga bacteriana baixa e melhorar a função pulmonar, o que traz consigo o problema do aparecimento de resistências por parte dos microorganismos, nomeadamente na *P.aeruginosa*. Uma das estratégias que se deve usar é tentar fazer a erradicação precoce da bactéria e assim atrasar a necessidade de antibioterapia frequente (118).

Outro exemplo de antibioterapia de longo curso (6 meses a 1 ano) é o uso de macrólidos, mais propriamente azitromicina, não tanto como agente bactericida mas devido às suas propriedades imunomoduladoras e anti inflamatórias. Nos doentes que fazem este esquema há um risco cinco vezes maior de emergência de uma estirpe de *S.aureus* resistente a macrólidos e de dez vezes para uma estirpe de *H.influenza* resistente a macrólidos (119). Neste caso a percentagem de doentes que usou macrólidos durante mais de 3 meses foi de 33,4% (1), havendo uma grande variabilidade entre os vários países europeus (figura 28.).

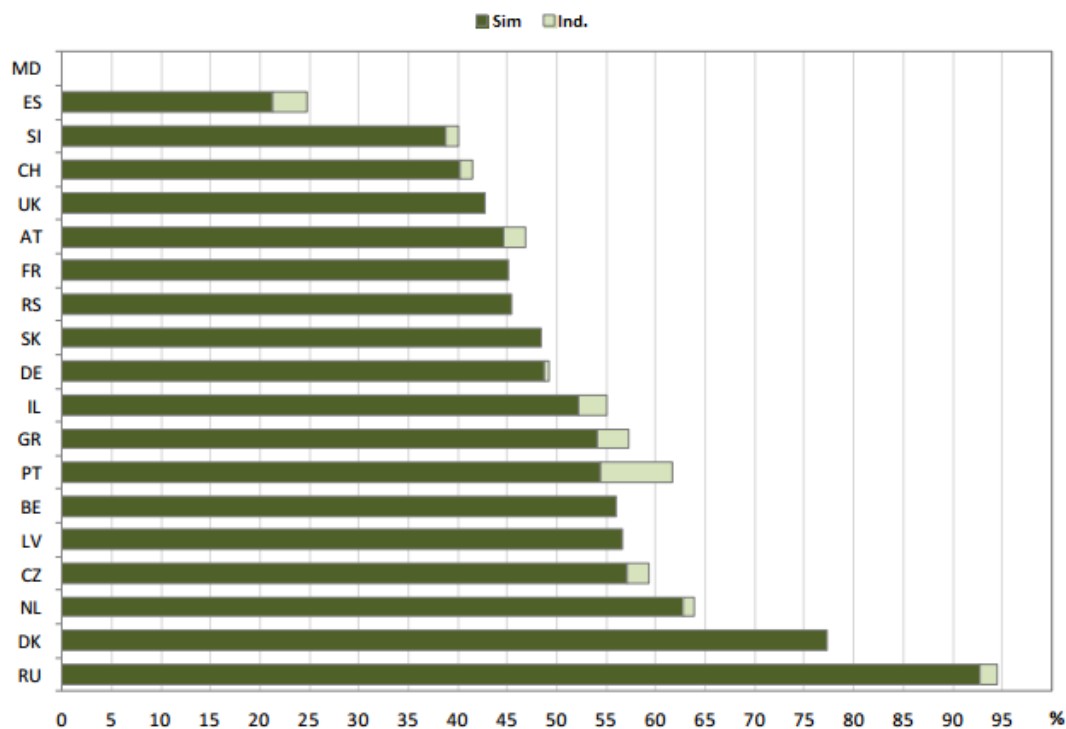


Figura 24. Uso de rhDNase, por país, em 2010. Legenda: Ind- informação não determinada. A barra verde escura mostra a percentagem de doentes que usaram rhDNase (Pulmozyme[®]) durante mais de 3 meses em 2010. A barra verde clara mostra a percentagem de doentes em que a informação é desconhecida. Adaptado de (1).

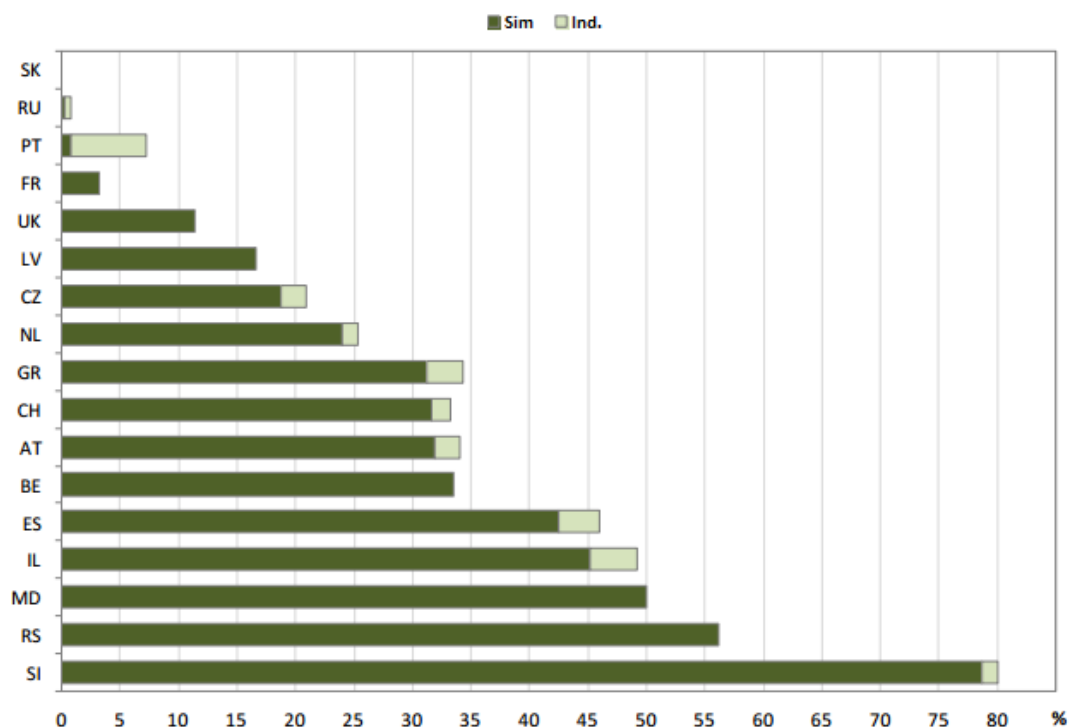


Figura 25. Uso de solução hipertónica na forma inalada, por país, em 2010. Legenda: Ind- informação não determinada. A barra verde escura mostra a percentagem de doentes que usaram solução hipertónica durante mais de 3 meses em 2010, a barra verde clara mostra a percentagem de doentes em que a informação é desconhecida. Adaptado de (1).

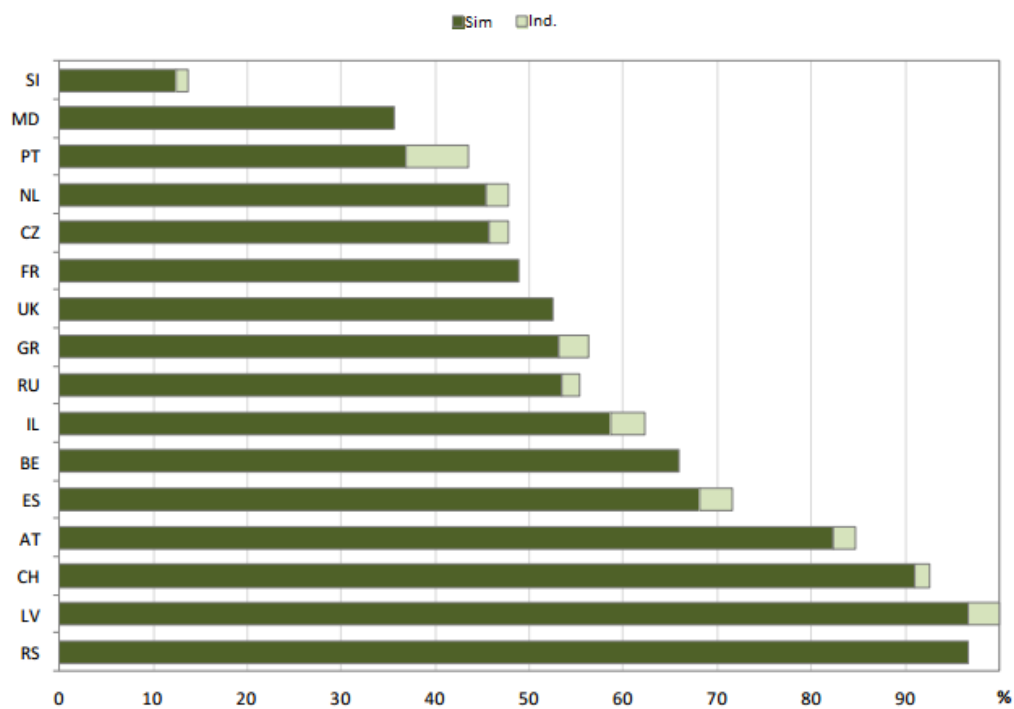


Figura 26. Uso de broncodilatadores, por país, em 2010. Legenda: Ind- informação não determinada. A barra verde escura mostra a percentagem de doentes que usaram broncodilatadores, durante mais de 3 meses, em 2010. A barra verde clara mostra a percentagem de doentes em que a informação é desconhecida. Adaptado de (1).

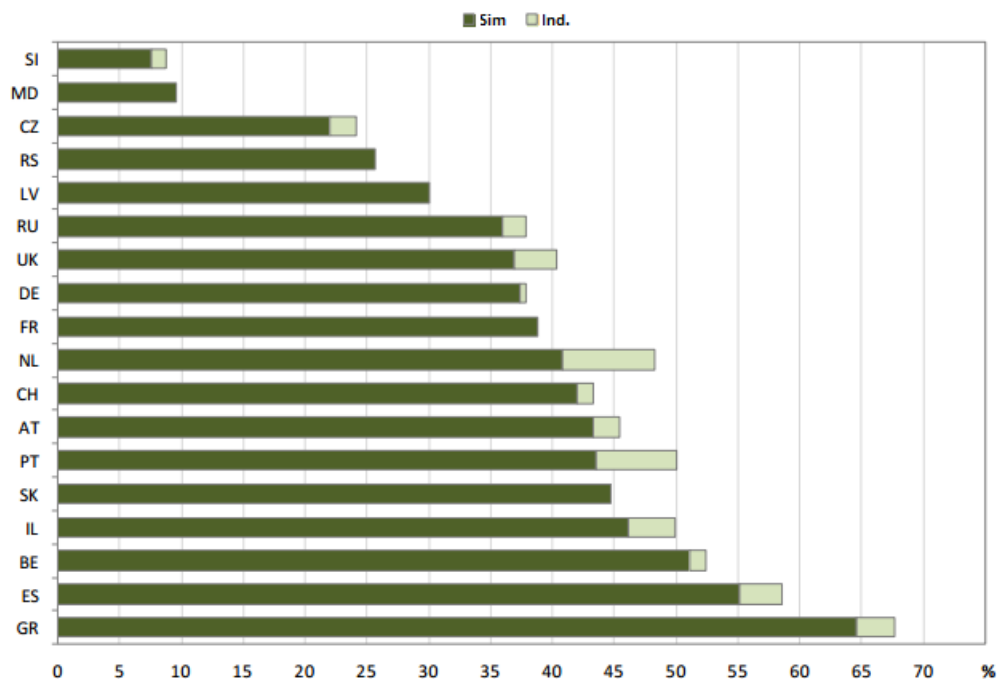


Figura 27. Uso de antibióticos, por país, em 2010. Legenda: Ind- informação não determinada. A barra verde escura mostra a percentagem de doentes que usaram antibióticos inalados, de qualquer tipo, durante mais de 3 meses, em 2010. A barra verde clara mostra a percentagem de doentes em que a informação é desconhecida. Adaptado de (1).

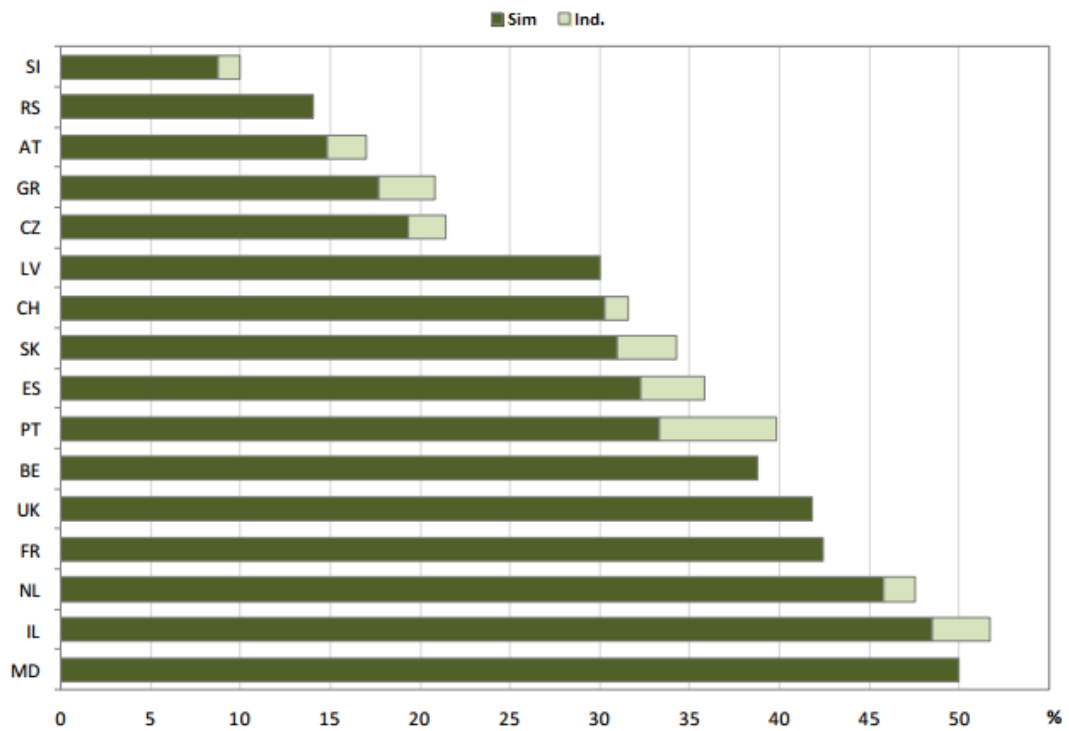


Figura 28. Uso de macrólidos, por país, em 2010. Legenda: Ind- informação não determinada. A barra verde escura mostra a percentagem de doentes que usaram macrólidos, durante mais de 3 meses, em 2010. A barra verde clara mostra a percentagem de doentes em que a informação é desconhecida. Adaptado de (1).

Devido às diferentes definições de cirrose hepática entre os vários países o ECFSR 2010 adotou a definição usada pelo registo inglês, ou seja, divide os doentes em dois grupos, um dos quais é “cirrose com hipertensão” (doença severa, pode incluir hiperesplenismo e/o hipertensão portal) e o outro é “cirrose sem hipertensão” (1).

Portugal apresenta 90,6% dos doentes sem alterações hepáticas, apenas um caso com manifestações cirróticas acompanhadas de hipertensão/hiperesplenismo e outros onze casos com manifestações hepáticas mas sem cirrose, o que faz com que seja dos países com menor número de doentes com manifestações hepáticas, sobretudo se apresentarem cirrose (figura 29.).

No que respeita ao uso de ácido ursodesoxicólico este não tem relação com o número de doentes que sofre de manifestações hepáticas, nem com a sua gravidade. Portugal apresenta 23,9% dos doentes medicados com ácido ursodesoxicólico (figura 30), embora menos de 1% tenha doença cirrótica. Sendo uma prescrição comum não existe evidência suficiente que corrobore a sua eficácia clínica enquanto protetor hepático, como já foi discutido anteriormente.

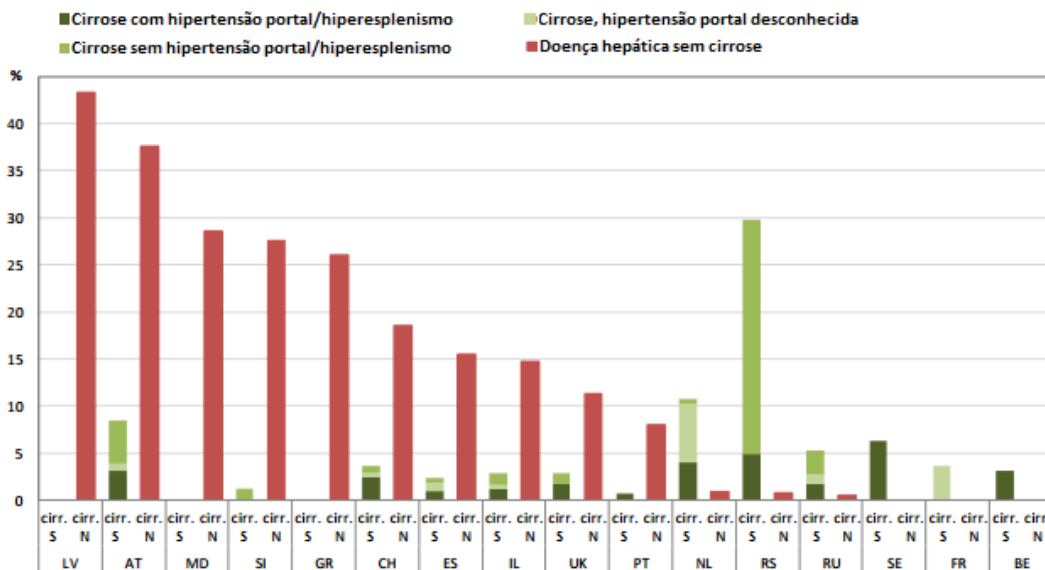


Figura 29. Prevalência e gravidade da doença hepática, por país, em 2010. Legenda: os doentes com doença hepática foram agrupados em dois grupos, os que tinham cirrose (cirr. S – barra verde) e os que não tinha cirrose (cirr. N – barra rosa). O grupo dos que tinham cirrose foi subdividido de acordo com existência de hipertensão portal/hiperesplenismo ou se essa informação estava disponível. Adaptado de (1).

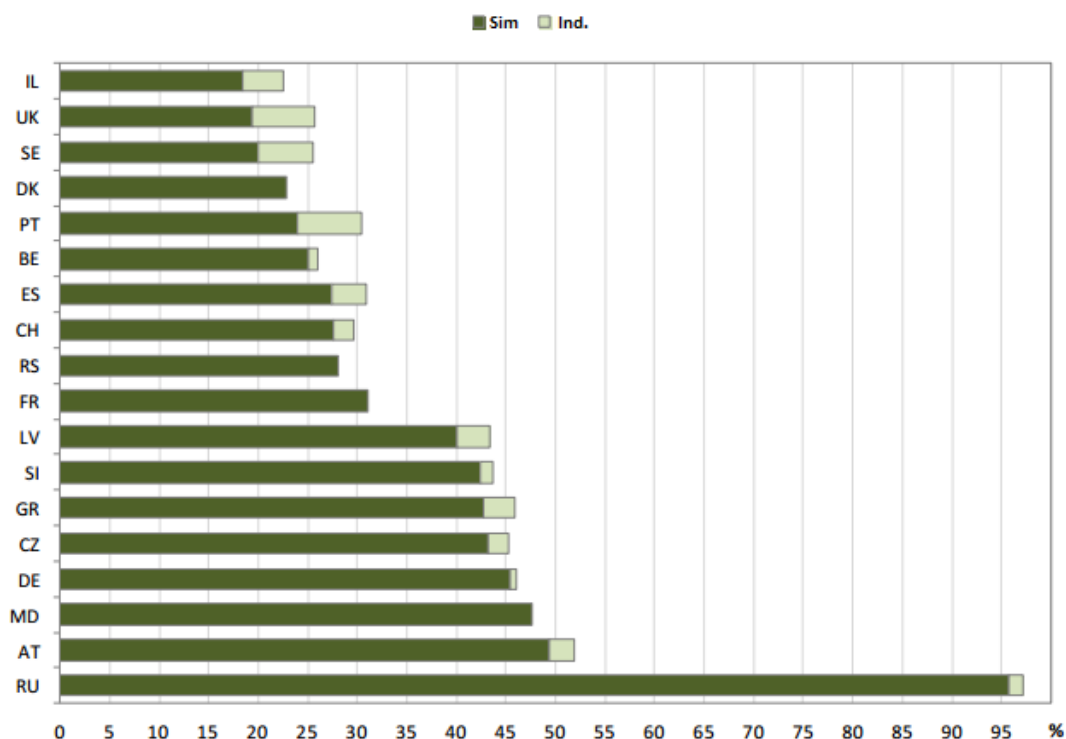


Figura 30. Uso de ácido ursodesoxicólico, por país, em 2010. Legenda: Ind- informação não determinada. A barra verde escura mostra a percentagem de doentes que tomam ácido ursodesoxicólico, a barra verde clara mostra a percentagem de doentes em que a informação é desconhecida. Adaptado de (1).

No que respeita à insuficiência pancreática exócrina podemos ter uma aproximação da percentagem de doentes que sofre desta patologia, observando o número de doentes que fez terapia enzimática de substituição. Pode-se ver que Portugal é dos países cujo os doentes menos recorrem à terapia enzimática de substituição e ainda assim quase 80% dos doentes usam este tipo de terapia, pelo que se pode extrapolar que existe uma prevalência de insuficiência pancreática entre os doentes portugueses de pelo menos 80% e que ainda assim é uma prevalência inferior à da maioria dos países europeus (figura 31.). Isto poderá ser explicado em parte pela elevada prevalência da mutação R334W, a segunda mais prevalente em Portugal e que se caracteriza por suficiência pancreática e apenas uma prevalência de 60% da mutação F508del que confere um fenótipo de insuficiência pancreática.

A insuficiência pancreática endócrina e a CFRD são estimadas pela percentagem de doentes que toma insulina diária, uma vez que os critérios de diagnóstico de CFRD diferem de país para país. Assim Portugal apresenta uma baixa percentagem de uso de insulina diária (11,2%) (1) em comparação com os países europeus (figura 32), ou seja, a prevalência de CFRD em Portugal também deve ser igualmente baixa.

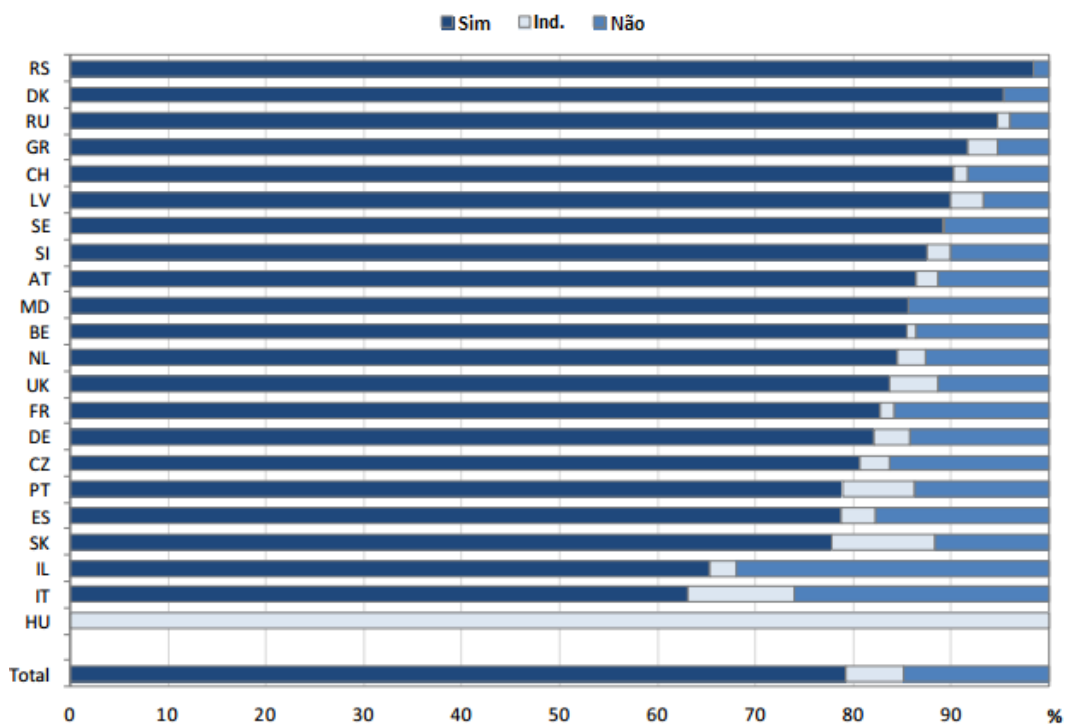


Figura 31. Uso de enzimas pancreáticas por país em 2010. Legenda: Ind.- informação não determinada. Adaptado de (1).

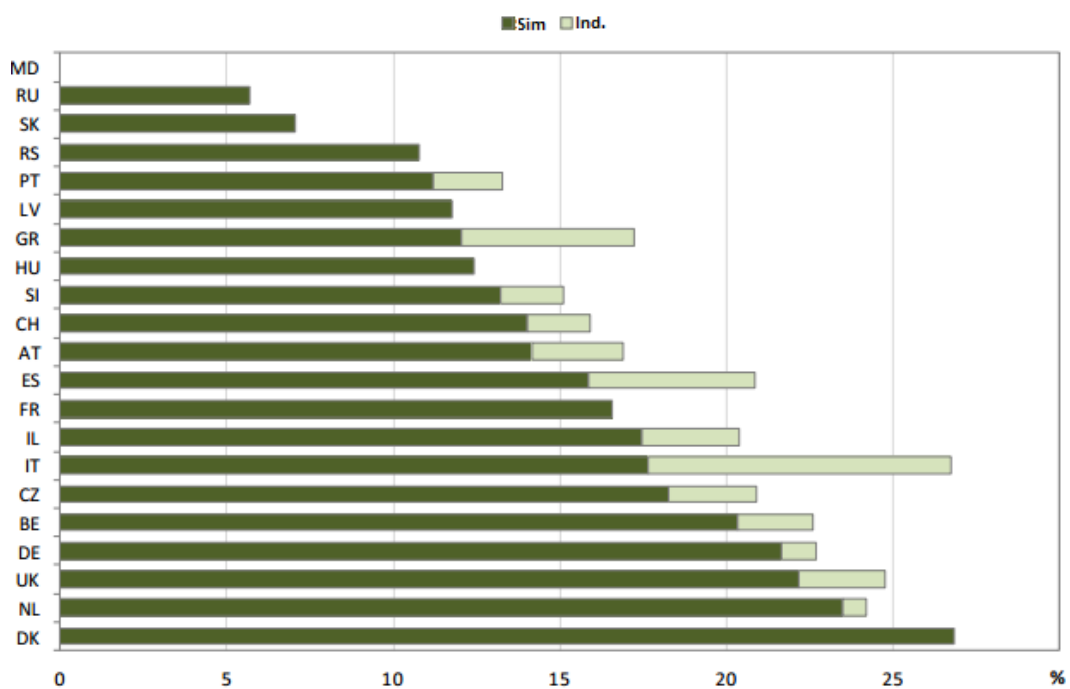


Figura 32. Tratamento diário com insulina, em doentes com mais de 10 anos, por país, em 2010. Legenda: Ind. Informação não determinada. Uma vez que a presença de CFRD é registada de diferentes formas nos vários países, usou-se o uso de insulina diária como marcador da presença de diabetes. Adaptado de (1)

Em relação à população transplantada podemos ver que em 2010 os transplantados pulmonares correspondiam a 3% (4 doentes) da amostra total e que os transplantados hepático a 0,7% (1 doente) (figuras 33 e 34). Em relação ao transplante pulmonar observa-se que a percentagem de doentes vivos em relação ao total é baixa comparada com a maior parte dos países europeus em que estes apresentam taxas 2 e três vezes superiores à portuguesa.

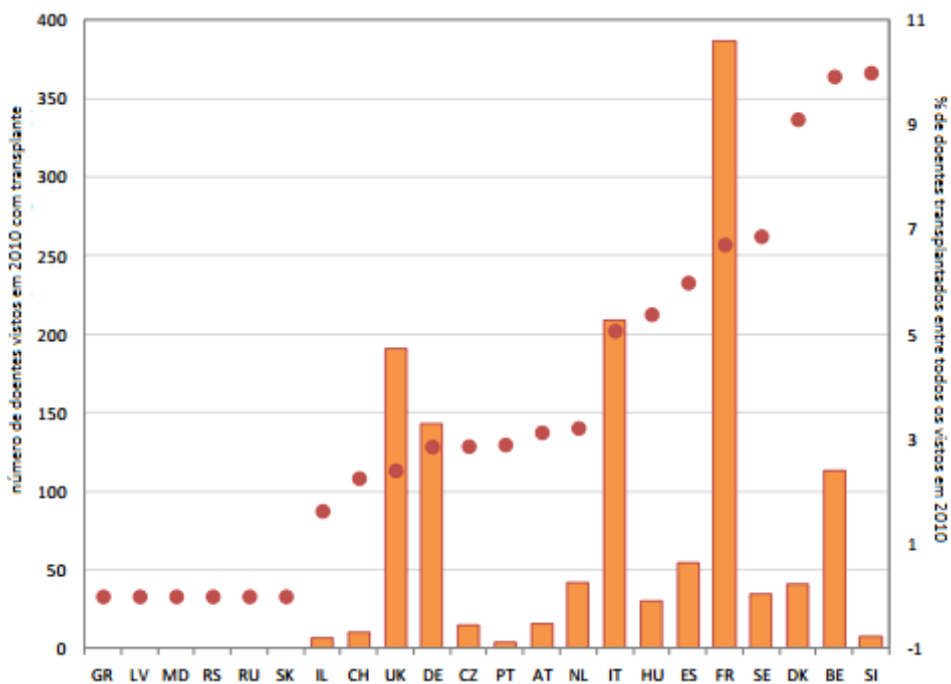


Figura 33. Número de doentes vivos com transplante pulmonar, por país, em 2010. O gráfico mostra o número de doentes vivos em 2010 que foram submetidos a transplante pulmonar em alguma altura da vida (barra laranja) e a percentagem a que corresponde o grupo de transplantados em relação ao total de doentes observados em 2010 (ponto vermelho, eixo direito). Adaptado de (1).

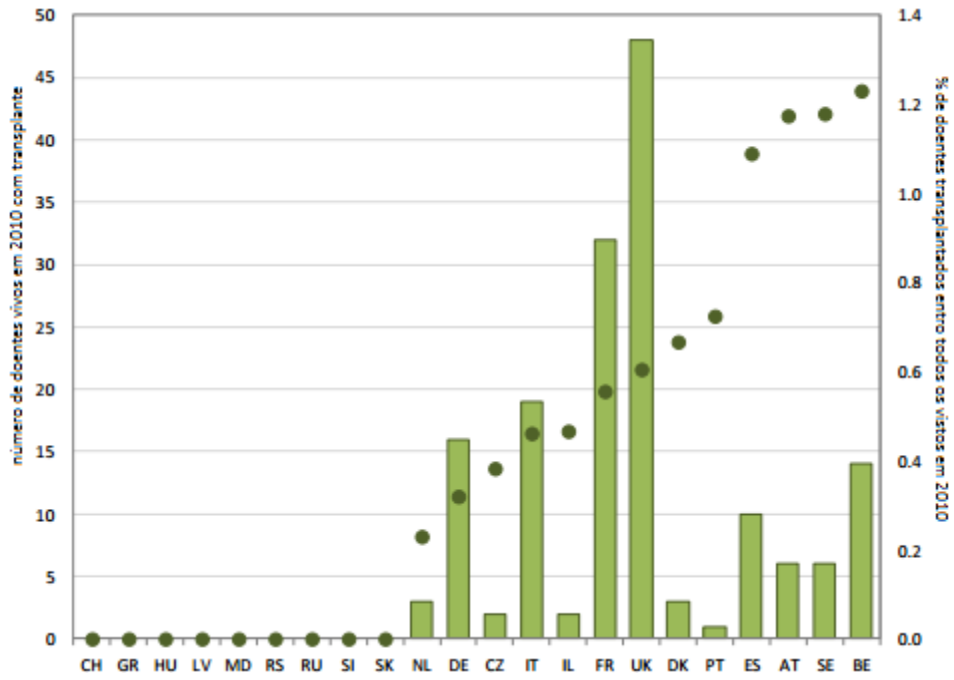


Figura 34. Número de doentes vivos com transplante hepático, por país, em 2010. O gráfico mostra o número de doentes vivos em 2010 que foram submetidos a transplante hepático em alguma altura da vida (barra verde) e a percentagem a que corresponde o grupo de transplantados em relação ao total de doentes observados em 2010 (ponto verde, eixo direito). Adaptado de (1).

III. Conclusão

Da análise do ECFSPR 2010 e restante literatura foi possível traçar um quadro da Fibrose Quística em Portugal. Atendendo às várias limitações do estudo como sendo a extrapolação para a população portuguesa de doentes com FQ das conclusões tiradas a partir de uma amostra que cobre 48% da população total, amostra essa que não foi randomizada da população total uma vez que participaram apenas dois centros de FQ e que servem a mesma região geográfica portuguesa, centro e sul do país, pelo que levando em conta a variabilidade da distribuição genética pelo território nacional este é um facto a ter em conta. Outro fator importante e que acrescenta viés às conclusões tiradas quando são feitas comparações com o resto da Europa é o facto de muitos países, nomeadamente de leste, terem a sua rede de centros de FQ ainda pouco organizada e a informação enviada por estes centros não ser representativa do estado de arte da FQ naquele país.

Tendo em mente os pontos atrás referidos, conclui-se que em Portugal o número de doentes com FQ é de pelo menos 298, com uma idade mediana de 14,3 anos. A idade mediana de diagnóstico foi de 1,4 anos, mas que se prevê que venha a baixar com a implementação do programa de RN para a FQ em finais de 2014.

Em relação à função pulmonar, na faixa etária dos 6 aos 17 anos, Portugal apresenta uma elevada taxa de doentes com doença pulmonar grave e moderada, embora se verifique alguma recuperação após os 18 anos, sobretudo à custa do aumento dos doentes em situação moderada. A fração de doentes com doença ligeira é muito baixa em qualquer das faixas etárias.

No que concerne ao IMC antes dos 18 anos há uma diminuição ligeira, sobretudo entre os 2-7 anos que normaliza após os 18 anos, mas mesmo assim, pelo menos 25% dos doentes nesta faixa etária está numa situação de baixo peso (IMC<18,5). Pode-se verificar neste caso a relação positiva entre IMC e função pulmonar.

Em relação à colonização por microorganismos, Portugal apresenta valores ligeiramente superiores em relação à *P.aeruginosa* e *S.aureus* e um valor significativamente mais elevado de infeção por *B.cepacia*, possivelmente relacionado com incidente atrás mencionado.

No tratamento da doença pulmonar há uma preferência pela rhDNase em detrimento da solução hipertónica salina e o uso de broncodilatadores não é muito significativo em termos europeus, ainda que seja usado por 30% dos doentes portugueses. Portugal foi dos países onde os doentes são mais submetidos a antibioterapia pelo menos durante três meses e em particular azitromicina com uma percentagem de uso que ronda os 30-35%, com as vantagens e desvantagens já previamente mencionadas.

A doença hepática em Portugal, como manifestação da FQ é pouco frequente, estando abaixo dos 10%, sobretudo em relação à doença cirrótica com menos de 1%, sendo mais comuns manifestações hepáticas que não cirrose, com 8%. O uso de ácido ursodesoxicólico verifica-se em 23,9%, o que neste contexto parece ser excessivo.

No que respeita à doença pancreática exócrina, Portugal apresenta uma prevalência de pelo menos 80%, o que em termos europeus, segundo os dados apresentados, ainda pode ser considerado um valor baixo, possivelmente por termos uma taxa de F508del relativamente baixa e de a segunda mutação mais frequente em Portugal estar associada a suficiência pancreática. Em relação à CFRD Portugal apresenta uma taxa de 11,2%, podendo ser considerada baixa se comparada com os restantes países europeus.

Por fim em relação ao número de transplantados pulmonares, observa-se uma percentagem de 3% em relação a todos os doentes vivos em 2010 o que fica aquém de outros países que apresentam uma taxa duas ou três vezes superior.

Anexo 1. Países participantes do ECSF Patient Registry Annual 2010 Data Report.

AT- Austria

BE- Bélgica

CH- Suíça

CZ- República Checa

DK- Dinamarca

DE- Alemanha

ES- Espanha

FR- França

GR- Grécia

HU- Hungria

IL- Israel

IT- Itália

LV- Letónia

MD- Moldávia

NL- Holanda

PT- Portugal

RS- Sérvia

RU- Rússia

SE- Suécia

SI- Eslovénia

SK- Eslováquia

UK- Reino Unido

Bibliografia

1. **Zolin, A., McKone, E. F., van Rens, J., Fox, A., Lansa, P., Preftitsi, A., Pypops, U., et al.** *ECFSPR Annual Report 2010*. Denmark : European Cystic Fibrosis Society, 2014.
2. **Fanconi, G., Wellinger, E., Knauer, C.** Das Coeliakie-Syndrom bei bronchiectasien. *Wien Med Wochenschr.* 1963, Vols. 86,753-756.
3. **Andersen, D. H.** Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathological study. *Am J Dis Child.* 1938, Vols. 56: 344-349.
4. **Di Sant' Agnese, P. A., Darling, R. C., Perera, G. A., Shea, E.** Abnormal electrolyte composition in sweat in cystic fibrosis of pancreas, its clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics.* 1953, Vols. 12, 549-563.
5. **Gibson, L., Cooke, R.** A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fobrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis . *Pediatrics.* 1959, Vols. 23, 545-549.
6. **Quinton, P. M.** Chloride impermeability in cystic fibrosis . *Nature.* 1983, Vols. 301, 421-422.
7. **Tsui, L. C., Buchwald, M., Barker, D., Braman, J. C., Knowlton, R., Schumm, J. W., Eiberg, H., et al.** Cystic fibrosis locus defined b a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science.* 1985, Vols. 245, 1073-1080.
8. **Kerem, B., Rommens, J. M., Buchanan, W. J. A., Markiewicz, D., Cox, T. K., Chakravarti, A., Buchwald, M., et al.** Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.* 1989, Vols. 245, 1073-1080.
9. **Rommens, J. M., Lannuzi, M. C., Kerem, B., Drumm, M. L., Melmer, G., Dean, M., Rozmahel, R., et al.** Identification of the cystic fibrosis gene: chromossome walking and jumping. *Science .* 1989, Vols. 245, 1059-1065.
10. **Riordan, J. R., Rommens, J. M., Kerem, B., Alon, N., Rozmahel, R., Grzelczak, Z., Zielenski, J., et al.** Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complemetary DNA. *Science.* 1989, Vols. 245, 1066-1073.
11. **Mantle, D., Norman, A.** Life Table for cystic fibrosis. *British Medical Journal .* 1966, Vols. 2, 1238-1241.
12. **European Cystic Fibrosis Foundation.** Patient Registry Annual data report 2010. 2011.
13. **Hanrahan, J. W., Wioland, M. A.** Revisiting cystic fibrosis transmembrane conductance regulator structure and function . *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2004, Vols. 1, 17-21.
14. **Kreindler, J. L.** Cystic Fibrosis.exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. *Pharmacology & Therapeutics.* 2010, Vols. 125, 219-229.
15. **Haardt, M., Benharouga, M., Lechardeur, D., Kartner, N., Lukacs, G. L.** C-terminal truncations destabilize the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator without impairing its biogenesis. *The Journal of Biological Chemistry.* 1999, Vols. 274(31), 21873-21877.
16. [www.genet.sickkids.on.ca. Cystic Fibrosis Mutation Database.](http://www.genet.sickkids.on.ca/Cystic_Fibrosis_Mutation_Database) [Online]

17. **Sosnay, P. R., Siklosy, K. R., Van Goor, F., Kaniecki, K. Yu, H., Sharma, N., Ramalho, A. S., et al.** Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nature Genetics*. 2013, Vols. 45(10), 1160-1167.
18. **Castellani, C., Cuppens, H., Macek Jr, M., Cassiman, J. J., Kerem, E., Durie, P., Tullis, E., et al.** Consensus on the use of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008, Vols. 7, 179-196.
19. **Mishra, A., Greaves, R., Massie, J.** The relevance of Sweat testing for the diagnosis of Cystic Fibrosis in the Genomic era. *Clinic Biochemist Reviews*. 2005, Vols. 26(4), 135-153.
20. **Rowntree, R. K., Harris, A.** The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Annals of Human Genetics*. 2003, Vols. 67(5), 471-485.
21. **Farez-Vidal, M, E., Gómez-Llorente, C., Blanco, S., Morales, P., Casals, T., Gómez-Capilla, A.** Multimutational Analysis of eleven cystic fibrosis mutations common in the Mediterranean Areas. *Clinical Chemistry*. 2004, Vols. 11, 2155-2157.
22. **Bobadilla, J. L., Macek, Jr. M., Fine, J. P., Farrel, P. M.** Cystic Fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations- correlation with incidence data and application to screening. *Humam Mutation*. 19, 2002, Vol. 6, 575-606.
23. **Bartoszewski, R. A., Jablonsky, M., Bartoszewska, S., Stevenson, L., Dai, Q., Kappes, J., Collawn, J. F., et al.** A synonymous single nucleotide polymorphism in $\Delta F508$ CFTR alters the secondary structure of the mRNA and the expression of the mutant protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2010, Vols. 285, 28741-28748.
24. **De Boeck, K., Zolin, A., Cuppens, H., Olesen, H. V., Viviani, L.** The relative frequency of CFTR mutation classes in european patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014, Vols. 13, 403-409.
25. **Rose, M. C., Voynow, J. A.** Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiological Reviews*. 2006, Vols. 86(1), 245-278.
26. **Mehta, G., Macek, M. Jr., Mehta, A.** Cystic fibrosis across Europe: EurocareCF analysis of Demographic data from 35 countries. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010, Vol. 9, Supplement 2: S5-S21.
27. **Knowles, M. R., Durie, P. R.** What is Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2002, Vols. 347, 439-442.
28. **Bombieri, C., Claustres, M., De Boeck, K., Derichs, N., Dodge, J., Girodon, E., Sermet, I.** Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *Journal of Cystic fibrosis*. 2011, Vols. Vol 10(Suppl 2), S86-S102.
29. **Reeves, P. E., Molloy, K., Pohl, K., McElvaney, N. G.** Hypertonic saline in treatment of Pulmonary Disease in Cystic Fibrosis. *The Scientific World journal*. 2012, Vols. 2012, 465230-465241.
30. **Ulrich, M., Worlitzsch, D., Viglio, S., Siegmann, N., Ladarola, P., Shute, J. K., Geiser, M.** Alveolar inflammation in cystic fibrosis. *Journal of Cystic fibrosis* . 2010, Vols. 9, 217-227.
31. **Gibson, R. L., Burns, J. L., Ramsey, W. B.** Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratoy and Critical Care Medicine*. 2003, Vols. 168, 918-951.

32. **Huffmyer, J. L., Littlewood, E. K., Nemergut, E. C.** Perioperative management of the adult with cystic fibrosis. *Anesthesia and Analgesia*. 2009, Vols. 109, 1949-1961.
33. **Taylor-Robinson, D., Whitehead, M., Diderichsen, F., Olesen, H. V., Pressler, T., Smyth, R. L., Diggle, P.** Understanding the natural progression in % FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Thorax*. 2012, Vols. 67(10), 860-866.
34. **Konstan, M. W., Wagener, J. S., VanDevanter, D. R., Pasta, D. J., Yegin, A., Rasouliyan, L., Morgan, W. J.** Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012, Vols. 11, 405-411.
35. **Kerem, E., Viviani, L., Zolin, A., MacNeill, S., Hatziaorou, E., Ellemunter, H., et al.** Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS Patient Registry. *European Respiratory Journal*. 2014, Vols. 43 (1), 125-133.
36. **Jain, K., Smyth, A.R.** Current dilemmas in antimicrobial therapy in cystic fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2012, Vols. 6(4), 407-422.
37. **Schelstraete, P., Haerynck, F., Van Daele, S., Deseyne, S., De Baets, F.** Eradication therapy for Pseudomonas aeruginosa colonization episodes in cystic fibrosis patients not chronically colonized by P.aeruginosa. *Journal of Cystic Fibrosis* . 2013, Vols. 12, 1-8.
38. **Lo, D. K., Hurley, M. N., Muhlebach, M. S., Smyth, A. R.** Interventions for the eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, 2.
39. **Hubert, D., Réglie-Poupet, H., Sermet-Gaudelus, I., Ferroni, A., Les Bourgeois, M., Burgel, P.R., Serreau, R.** Association between Staphylococcus aureus alone or combined with Pseudomonas aeruginosa and the clinical condition of patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013, Vols. 12, 497-503.
40. **Horsley, A., Webb, K., Bright-Thomas, R., Govan, J., Jones, A.** Can Early Burkholderia cepacia complex infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2011, Vols. 1(18), 1-7.
41. **Regan, K. H., Bhatt, J.** Eradication therapy for Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, Vol. 10.
42. **Kioumis, I. P., Zarogoulidis, K., Huang, H., Li, Q., Dryllis, G., Pitsiou, G., Machairiotis, N., et al.** Pneumothorax in Cystic Fibrosis. *Journal of Thoracic Disease*. 2014, Vols. 6(Suppl 4), S480-S487.
43. **Waters, V. J., Stanojevic, S., Sonneveld, N., Klingel, M., Grasmann, H., Yau, Y. C., Tullis, E., et al.** Factors associated with response to treatment of pulmonary exacerbations in Cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015.
44. **Efrati, O., Harash, O., Rivlin, J., Bibi, H., Meir, M. Z., Blau, H., Mussafi, H., et al.** Hemoptysis in Israeli CF patients. Prevalence, treatment and clinical characteristics. *Journal of Cystic Fibrosis* . 2008, Vols. 7, 301-306.
45. **Flume, P. A., Yankaskas, J. R., Ebeling, M., Hulsey, T., Clark, L. L.** Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2005, Vols. 128, 729-738.

46. **Berkhout, M. C., Van Rooden, C. J., Rijntjes, E., Fokkens, W. j., Bouazzoui, L. H., Heijerman, H. G. M.** Sinusal Manifestations of cystic fibrosis: A correlation between genotype and phenotype? *Journal of Cystic Fibrosis* . 2014, Vols. 13, 442-448.
47. **Mainz, J. G., Schadlich, K., Schien, C., Michl, R., Schelhorn-Neise, P., Koitschev, A., Koitschev, C., et al.** Sinusal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double blind, placebo-controlled pilot study. *Journal of Drug Design, Development and Therapy*. 2014, Vols. 8, 209-217.
48. **Oomen, K. P. Q., April, M. M.** Sinusal manifestations in Cystic Fibrosis. *International journal of Otolaryngology*. 2012, Vols. 2012, 1-7.
49. **Mainz, J. G., Koitschev, A.** Pathogenesis and management of nasal polyps in cystic fibrosis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2012, Vols. 12, 163-174.
50. **Murek, M., Kopic, S., Geidel, J.** Evidence for intestinal chloride secretion. *Experimental Physiology*. 2009, Vols. 95(4), 471-485.
51. **Van der Doef, H. P. J., Mokke, F. T. M., Van der Ent, C. K., Houwen, R. H, J.** Intestinal Obstruction Syndromes in Cystic Fibrosis: Meconium Ileus, Distal Intestinal Obstruction Syndrome and Constipation . *Current Gastroenterology Reports*. 2011, Vols. 13(3), 265-270.
52. **Bahmanyar, S., Ekblom, A., Askling, J., Johannesson, M., Montgomery, S. M.** Cystic fibrosis gene mutations and gastrointestinal diseases. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010, Vols. 9, 288-291.
53. **Agrons, G. A., Corse, W. R., Markowitz, R. I., Suarez, E. S., Perry, D. R.** Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 1996, Vols. 16, 871-893.
54. **Holt, E. W., Yimam, K. K., Liberman, M. S.** Esophageal Adenocarcinoma in a 40-Year- Old Man With Cystic Fibrosis: Coincidence or Not? *The Ochsner Journal*. 2013, Vols. 13, 252-255.
55. **Robinson, N. B., Di Mango, E.** Prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and implications for lung disease. *Annals of the American Thoracic Society* . 2014, Vols. 11(6), 964-968.
56. **Mushtaq, I., Wright, V. W., Drake, D. P.** Meconium Ileus secondary to cystic fibrosis. The East London experience. *Pediatric Surgery International*. 1998, Vols. 13, 365-369.
57. **Kelly, T., Buxbaum, J.** Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015.
58. **Gorter, R. R., karimi, A., Kneepkens, C. M., Heji, H. A.** Clinical and genetic of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010, Vols. 50(5), 569-572.
59. **Jonhson, J. A., Bush, A., Buchdahl, R.** Does presenting with meconium ileus affect the prognosis of children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2010, Vols. 45(10), 951-958.
60. **Colombo, C., Ellemunter, H., Houwen, R., Munck, A., Taylor, C., Wilschanski, M.** Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis. *Journal of Cystic fibrosis*. 2011, Vols. 10 (Suppl 2), S24-S28.

61. **Maisonneuve, P., Marshall, B. C., Knapp, E. A., Lowenfels, A. B.** Cancer risk in Cystic Fibrosis: A 20-year NationWide Study from the United States. *Journal of Natural Cancer Institute*. 2013, Vols. 105(2), 122-129.
62. **Neglia, J. P., FitzSimmons, S. C., Maisonneuve, P., Schoni, M. H., Schoni-Affolter, F., et al.** The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 1995, Vols. 332(8), 494-499.
63. **Feranchak, A., P.** Hepatobiliary Complications of Cystic Fibrosis. *Current Gastroenterology Reports*. 2004, Vols. 6, 231-239.
64. **King, L. J., Scurr, D. E., Murugan, N., Williams, S. G. J., Westaby, D., Healy, C. J.** Hepatobiliary and Pancreatic Manifestations of Cystic Fibrosis: MR Imaging Appearances. *RadioGraphics*. 2000, Vols. 20, 767-777.
65. **Debray, D., Kelly, D., Houwen, R., Strandvik, B., Colombo, C.** Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011, Vols. 10 (Suppl 2), S29-S36.
66. **Dubiel-Kobelska, N., Klineciewicz, B., Cichy, W.** Liver disease in Cystic Fibrosis. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2014, Vols. 9(3), 136-141.
67. **Kelly, A., Moran, A.** Update on Cystic Fibrosis-related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013, Vols. 12, 318-331.
68. **Ntimbane, T., Comte, B., Mailhot, G., Berthiaume, Poitout, V., Prentki, M., Rabasa-Lhoret, et al.** Cystic Fibrosis-Related diabetes: From CFTR Dysfunction to Oxidative Stress. *Clinical Biochemist Reviews*. 2009, Vols. 30(4), 153-177.
69. **Perano, S., Rayner, C. orowitz, M.** Cystic fibrosis related diabetes- a new perspective on the optimal management of postprandial glycemia. *Journal of Diabetes and its complications*. 2014, Vols. 28, 904-911.
70. **Marshall, B. C., Butler, S. M., Stoddard, M., Moran, A. M., Liou, T. G., Morgan, W. J.** Epidemiology of Cystic Fibrosis-related diabetes. *Journal of Pediatrics*. 2005, Vols. 146, 681-687.
71. **Lissens, W., Mercier, B., Tournaye, H., Bonduelle, M., Férec, C., Seneca, S., Devroey, P., et al.** Cystic fibrosis and infertility caused by congenital bilateral absence of the vas deferents and related clinical entities. *Human Reproduction*. 1996, Vols. 11(Suppl 4), 55-78.
72. **Attardo, T., Vicari, E., Mollica, F., Grazioso, C., Burrello, N., Garofalo, M. R., Lizzio, M. N., et al.** Genetic, andrological, and clinical characteristics of patients with congenital bilateral absence of the vas deferents. *International journal of Andrology*. 2001, Vols. 24, 73-79.
73. **Walkowiak, J., Herzig, K. H., Witt, M., Pogorzelski, R., Barra, E., Sobczynska-Tomaszewka, A., Trawinska-Bartnicka, M., et al.** Analysis of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis: one mild CFTR mutation does not exclude pancreatic insufficiency. *European Journal of Clinical Investigation*. 2001, Vols. 31(9), 796-801.
74. **WHO(World Health organization),.** The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. 2004.
75. **Cystic Fibrosis Foundation.** Cystic Fibrosis Foudation Patient Registry 2012 annual data report. 2013.

76. **Sanjay, H., Chotirmall, H., Greene, C. M., Harvey, B. J., McElvaney, N. G.** The Cystic Fibrosis "Gender Gap": Past Observations Present Understanding and Future Directions. Dr. Dinesh Sriramulu (Ed.). *Cystic Fibrosis- Renewed Hopes Through Research*. Croatia : InTech, 2012.
77. **Suri, R.** The Use of Human Deoxyribonuclease(rhDNase) in the Management of Cystic Fibrosis. *Biodrugs*. 2005, Vols. 19(3), 135-144.
78. **Wark, P., McDonald, V. M.** Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Systematic Reviews* . 2009, Vol. 2 (CD001506).
79. **Brand, P. L. P.** Bronchodilators in cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2000, Vols. 93(Suppl 38), 37-39.
80. **Flume, P. A., Robinson, K. A., O'Sullivan, B. P., Finder, J. D., Vender, R. L., Willey-Counrand, DB., White, B. T., et al.** Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Airway Clearance Therapies. *Respiratory Care*. 2009, Vols. 54(4), 522-537.
81. **Lester, M. K., Flume, P. A.,.** Airway-Clearance Therapy Guidelines and Implementation. *Respiratory Care*. 2009, Vols. 54(6), 733-750.
82. **Ballman, M., Smyth, A., Geller, D. E.** Therapeutic approaches to chronic cystic fibrosis respiratory infections with available, emerging aerosolized antibiotics. *Respiratory Medicine*. 2011, Vols. 105(S2), S2-S8.
83. **Smyth, A. R, Bell, S. C., Bojcin, S., Bryon, M., Duff, A., Flume, P., Kashirskaya, N., et al.** European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practise guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014, Vols. 13, S23-S42.
84. **Hirche, T. O., streit, H., Shimmin, D., Knoop, C., Hebestreit, H., Shimmin, D., Solé, A., Elborn, J. S., et al.** Practical Guidelines: Lung Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis. *Pulmonary Medicine*. 2014, Vols. 2014 (art ID 621342), 22 pags. .
85. **Somaraju, U.R., Solis-Moya, A.** Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* . 2014, Vols. 10, art CD008227.
86. **Domínguez- Muñoz, J. E.** Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: When is it indicated, what is the goal and how to do it? *Advances in Medical Sciences*. 2011, Vols. 56(1), 1-5.
87. **Cheng, K., Ashby, D., Smyth, R. L.** Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2014, Vols. 12, art. CD000222.
88. **Mendizabal, M., Reddy, K. R., Cassuto, J., Olthoff, K. M., Faust, T. W., Makar, G. A., Rand, E. B., et al.** Liver Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis: Analysis of United Network for Organ Sharing Data . *Liver Transplantation*. 2011, Vols. 17, 243-350.
89. **Ramsey, B. W., Davies, J., McElvaney, N. G., Tullis, E., Bell, S. C., Drevínek, P., et al.** A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *The New England Journal of Medicine*. 2011, Vol. 365(18).
90. **Boyle, M. P., Bell, S. C., Konstan, M. W., McColley, S. A., Rowe, S. M., Rietschel, E., et al.** A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine*. 2014, Vols. 2(7), 527-538.

91. **Farrel, P. M., Rosenstein, B. J., White, T. B., Accurso, F. J., Castellani, C., Cutting, G. R., Durie, P. R., et al.** Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *Journal of Pediatrics*. 2008, Vols. 153(2), S4-S14.
92. **Castellani, C., Macek Jr., M., Cassiman, JJ., Duff, A., Massie, J., Kate, L. P., Barton, D., et al.** Benchmarks for Cystic Fibrosis carrier screening: A European consensus document. *Journal of Cystic fibrosis*. 2010, Vols. 9, 165-178.
93. **Nandhakumar, N., Green, M. R.** Interpretations: How to use faecal elastase testing. *Archives of Disease in Childhood- Education and Practice*. 2010, Vols. 95, 119-123.
94. **Yen Ng, R. T., Marson, F. AL., Ribeiro, J. D., Ribeiro, A. F., Bertuzzo, C. S., Ribeiro, M. O., Severino, S. D., et al.** Nasal potential Difference in Cystic Ffrosis considering Severe CFTR Mutations. *Disease Markers*. 2015, Vols. 2015 (art. 306825), 11 pags.
95. **McKay, K. O.** Cystic Fibrosis: Benefits and clinical outcome. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007, Vols. 30, 544-555.
96. **Southern, K., W.** Determining the optimal newborn screening protocol for cystic fibrosis. *Thorax*. 2012, Vols. 67(4), 281-182.
97. **Castellani, C., Southern, K. W., Brownlee, K., Roelse, J. D., Duff, A., Farrell, M., Mehta, A.** European best practice guidelines for cystic fibrosis noenatal screening. *Journal of cystic fibrosis*. 2009, Vols. 8, 153-173,.
98. **Comeau, A. M., Parad, R. B., Dorkin, H. L., Dovey, M., Gerstle, R., Haver, K., Lapey, A., et al.** Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystis fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detetions. *Pediatrics*. 2004, Vols. 113(6), 1573-1581.
99. **Sarles, J., Giorgi, R., Berthézène, P., Munck, A., Cheillan, D., Dagorn, JC., Roussey, M.** Neonatal screening for cystic fibrosis: Comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014, Vols. 13, 384-390.
100. *Estudo piloto para o rastreio noenatal de Fibrose Quística.* **Lopes, L., Marcão, Carvalho, I., Sousa, C., Fonseca, H. Rocha, H., Vilarinho, L.** 2014.
101. **Castellani, C., Massie, J.** Newborn screening and carrier screening for cystic fibrosis: alternative or complementary. *European Respiratory Journal*. 2014, Vols. 43, 20-23.
102. *Genetic characterization of Cystic Fibrosis patients in Portugal.* **Pereira, A., Azevedo, P., Cavaco, J., Félix, M., Gamboa, F., Amorim, A., Vaz, L., et al.** Lisboa, Portugal : European Respiratory Society Annual Congress 2013 , 2013. P1191(5421).
103. **Mendes, F., Rosa, M. R., Dragomir, A., Farinha, C. M., Roomans, G. M., Amaral, D., Penque, D.** Unusually common cystic fibrosis mutation in Portugal encodes a misprocessed protein. *Biochemical and Biophysical Research communications*. 311, 665-671, 2003.
104. *F508del and A561E, cystic fibrosis mutations that disrupt the trafficking, thermostability and gating of CFTR have diferential sensitivity to small-molecule CFTR modulators.* **Wang, y., Liu, J., Gorard, C. V., Povey, J. N., Sheppard, D. N.** Birmingham, UK : 37th Congress of IUPS, 2013. PCB192.

105. **Maisonneuve, P., Campbell III, P., Durie, P., Lowensfels, A. B.** Pancreatitis in hispanic Patients With Cystic Fibrosis Carrying the R334W Mutation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* . 2004, Vols. 2, 504-509.
106. **Michael, J. C., Ooi, C. Y.** Pancreatitis in Cystic Fibrosis and CFTR-Related Disorder. Prof. Luís Rodrigo(Ed.). *Acute Pancreatitis*. Rijeka, Croatia : InTech, 2012.
107. **Lemos, S., Gamboa, F., Pinheiro, J. A.** Fibrose quística na Região Centro de Portugal. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 41(1), 11-15, 2010.
108. **Farrel, P., M.** The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of Cystic Fibrosis* . 2008, Vols. 5, 450-453.
109. **Southern, K. W., Munck, A., Pollitt, R., Travert, G., Zanolla, L., Dankert-Roelse, J., Castellani, C.** A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2007, Vols. 6(1), 57-65.
110. *ECFS National Screening Working Group Newsletter*. **Southern, K., Sommerburg, O., Barben, J., Dankert- Roelse, J., Munch, A., Mayell, S., et al.** 2014 (jan.), Vol. 6.
111. **UK Newborn Screening programe Center.** *Health Professional Handbook. A guide to newborn blood spot screening for healthcare professionals*. 2012.
112. *Newborn screening (NBS) in Slovakia- new approach*. **Dluholucky, S., Knapkova, M.** 2013 joint Meeting NBS>S and ISNS, Atlanta : s.n., 2013.
113. **Liou, T. G., Elkin, E. P., Pasta, D. J., Jacobs, J. R., Konstan, M. W., Morgan, W. J., et al.** Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010, Vols. 9, 250-256.
114. **Souza dos Santos Simon, M. I., Drehmer, M., de Abreu e Silva, F. A., Hoffmann, A., Druck Ricachinewsky, C., de Fonseca Andrade Procianoy, E., Scattolin, I., Saldanha Menna Barreto, S.** Association of nutritional status, plasma, albumin levels and pulmonary fuction in cystic fibrosis. *Nutrición Hospitalaria*. 2011, Vols. 26(6), 1322-1327.
115. **Byard, P. J.** The adolescent growth spurt in children with cystic fibrosis. *American Journal of Human Biology*. 1994, Vols. 21(3), 229-40.
116. **Arrigo, T., Rulli, I., Sferlazzas, C., De Luca, F.** Pubertal development in cystic fibrosis: an overview. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2003, Vols. 16 (Suppl 2), 267-270.
117. **Coutinho, C. P., dos Santos, S. C., Madeira, A., Mira, N. P., Moreira, A. S., Sá-Correia, I.** Long-term colonization of the cystic fibrosis lung by Burkholderia cepacia complex bacteria: epidemiology, clonal variation, and genome-wide expression alterations. *Frontiers in cellular and infection mivrobiology*. 2011, Vol. 1(12) 11 pags.
118. **Sriramulu, D.** Evolution and impact of Bacterial Drug Resistancein the context of cystic fibrosis disease and nosocomial settings. *Microbiology Insight*. 2013, Vols. 6, 29-36.
119. **Principi, N., Blasi, F., Esposito, S.** Azithromycin use in patients with cystic fibrosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2012.

