

**Profile of patients with
cystic fibrosis assisted at the
Pediatric Referral Center of
Espírito Santo State**

**| Perfil dos pacientes com fibrose
cística atendidos no centro de
referência pediátrico do Espírito
Santo**

ABSTRACT | Introduction:

*Early diagnosis and interdisciplinary care are essential actions to increase survival rates and to improve the quality of life of individuals with cystic fibrosis (CF). **Objective:** Describing the demographic characteristics CF patients, the age when the child was subjected to the first sweat test and the number of patients subjected to the genetic mutation test in a pediatric referral center in a Brazilian state. **Methods:** Retrospective, descriptive, exploratory, documental study based on a quantitative approach; the study was performed in a referral center for CF treatment.*

*Data were collected in medical records and the sample consisted of 117 patients. The categorical variables were presented as absolute and relative frequencies; the metric variables were expressed as mean \pm standard deviation. **Results:** Most patients were subjected to the first sweat test when they were younger than one year old (53.8%).*

*In total, 81.2% of patients among the ones who presented inconclusive sweat test results were subjected to genetic test. The number of performed genetic tests has increased throughout time. **Conclusion:** Most patients were subjected to procedures focused on diagnosis before they completed the first year of life; however, given the importance of early diagnosis, it is worth noticing the number of patients who were subjected to the sweat test at older ages. Only a small percentage of patients who were not subjected to genetic tests presented inconclusive sweat test results. The number of performed genetic tests has increased in recent years. Results highlight the need of improving screening procedures and of getting to early diagnosis in order to assure that all CF individuals will undergo interdisciplinary care since the first weeks of life, as recommended.*

Keywords | Cystic fibrosis; Diagnosis; Health service accessibility; Epidemiology; Genotyping techniques; Chronic obstructive pulmonary disease.

RESUMO | Introdução: O diagnóstico precoce e o atendimento interdisciplinar são fundamentais para o aumento da sobrevivência e a melhora da qualidade de vida dos indivíduos com fibrose cística (FC). **Objetivo:** Descrever características demográficas de pacientes com FC, idade de realização do primeiro teste de suor e o número de pacientes submetidos ao teste de mutações genéticas no centro de referência pediátrico estadual do Espírito Santo. **Métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo exploratório documental com abordagem quantitativa, realizado no centro de referência para tratamento da FC, cuja coleta de dados foi feita nos prontuários, sendo a amostra constituída por 117 pacientes. Na estatística descritiva, variáveis categóricas foram apresentadas em suas frequências absolutas e relativas; e variáveis métricas como média \pm desvio padrão. **Resultados:** A maioria dos pacientes realizou o primeiro teste do suor antes de um ano de idade (53,8%). Entre os pacientes com teste do suor inconclusivo, 81,2% foram submetidos ao teste genético. Foi observado aumento no número de testes genéticos ao longo do tempo. **Conclusão:** A maioria dos pacientes iniciou procedimentos para o diagnóstico da FC antes do primeiro ano de vida, mas merece atenção o número de pacientes que só fizeram o primeiro teste do suor em idades mais avançadas, dada a importância do diagnóstico precoce. Houve aumento na realização de testes genéticos ao longo do tempo. Os resultados mostram a necessidade de otimização dos procedimentos de triagem e encaminhamento para diagnóstico precoce, para que todos os indivíduos com FC recebam acompanhamento interdisciplinar desde as primeiras semanas de vida, conforme preconizado.

Palavras-chave | Fibrose cística; Diagnóstico; Acesso aos serviços de saúde; Epidemiologia; Técnicas de genotipagem; Doença pulmonar obstrutiva crônica.

¹Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

²Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória. Vitória/ES, Brasil.

INTRODUÇÃO |

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva, causada por mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), localizado no braço longo do cromossomo sete¹⁻². Esse gene codifica uma proteína que funciona como um canal de cloreto das membranas epiteliais (regulado pelo AMP cíclico), participando também no transporte de bicarbonato³⁻⁴ e na regulação do transporte de outros íons por meio de interações com outros canais iônicos⁵.

O desequilíbrio do transporte iônico, característico da doença, tem consequências multissistêmicas, pois aumenta a viscosidade das secreções, causando obstrução dos ductos das glândulas, inflamação, lesão e destruição tecidual progressiva⁴. No pâncreas, a perda da função exócrina causa desnutrição crônica⁴.

A doença pulmonar obstrutiva é a principal causa de morbidade e mortalidade na FC³⁻⁵. A secreção espessa e viscosa nas vias aéreas provoca inflamação crônica precocemente, sendo evidenciada a presença de bronquiectasias em cerca de um terço de pacientes nos primeiros meses de vida. A incapacidade de eliminar as secreções e microrganismos proporciona a geração de um microambiente local pró-inflamatório, que leva a infecções recorrentes e colonização precoce por bactérias, com destruição do parênquima e perda progressiva da função pulmonar⁵.

Outros órgãos afetados são fígado (ducto biliar), glândulas sudoríparas, trato gastrointestinal e reprodutor masculino⁴. A gravidade do comprometimento dos diferentes sistemas depende do tipo de mutação⁴⁻⁵. Entre as mutações descritas, a F508del é a mais frequente, mas, até o momento, mais de 2027 mutações no gene CFTR foram identificadas⁶.

Devido à característica multissistêmica e progressiva da doença, o diagnóstico precoce e o tratamento interdisciplinar são considerados fundamentais para o aumento da sobrevida e para a melhora na qualidade de vida dos pacientes^{5,7-9}. Por esse motivo, a triagem neonatal para a FC é preconizada na maioria dos países⁵.

No Brasil, o teste do tripsinogênio imunorreativo (ITR), para a triagem neonatal da FC, é oferecido pelo SUS juntamente com o teste do pezinho. Pacientes com resultado positivo na triagem devem ser encaminhados para

o teste do suor, para a confirmação do diagnóstico (duas amostras). Nos casos em que o resultado do teste do suor é duvidoso, preconiza-se que o paciente seja encaminhado para pesquisa de mutações genéticas^{5,7}.

Imediatamente após o diagnóstico, o paciente deve ser encaminhado a um centro de referência para o tratamento da FC^{5,7,9}, devido à complexidade e peculiaridade do tratamento⁷, que exige cuidados interdisciplinares desde o início da vida^{5,7,10-13}.

O objetivo deste estudo foi descrever características demográficas de pacientes com fibrose cística, idade de realização do primeiro teste de suor e o número de pacientes submetidos ao teste de mutações genéticas no centro de referência estadual do Espírito Santo.

MÉTODOS |

Trata-se de um estudo retrospectivo exploratório documental, com abordagem quantitativa, no qual foram analisados prontuários de todos os pacientes do Programa Estadual Infantil de FC do Espírito Santo (ES), no centro de referência pediátrico estadual para o tratamento da FC.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 17141013.4.0000.5060, Parecer: 470.757; data da aprovação 27/11/2013). A coleta de dados foi realizada no período de fevereiro a novembro de 2014.

Foram analisados todos os 140 prontuários de pacientes cadastrados desde o início do PEIFC. Os critérios de inclusão foram: pacientes de ambos os sexos, com idade até 18 anos, com diagnóstico de FC ou com suspeita clínica de FC, cadastrados no PEIFC. A idade máxima foi limitada a 18 anos porque, após completarem essa idade, os pacientes do centro de referência pediátrico são encaminhados ao centro de referência estadual para tratamento de adultos com FC, conforme preconizado pelas diretrizes⁷. Os critérios de exclusão foram: prontuários incompletos, com informações insuficientes para a realização da pesquisa.

Do total de 140 prontuários arquivados no PEIFC, 19 não cumpriram os critérios de inclusão (18 prontuários de pacientes com mais de 18 anos na data do início da coleta; um prontuário com apenas a informação do diagnóstico negativo para FC) e quatro foram excluídos por conterem

apenas dados de identificação do paciente, sem outras informações. Portanto, a amostra foi constituída de 117 prontuários.

Os dados coletados nos prontuários dos pacientes foram: idade, sexo, data da admissão do programa, datas e resultados dos exames realizados para o diagnóstico da fibrose cística.

A estatística descritiva foi realizada com a utilização do software IBM SPSS Statistics 18 (Armonk, NY, Estados Unidos). As variáveis categóricas foram apresentadas em suas frequências absolutas e relativas, e as variáveis métricas como média \pm desvio padrão.

RESULTADOS |

A amostra foi composta por 117 pacientes, sendo 69 (58,97%) do sexo masculino. A média de idade dos indivíduos foi de 8,26 ($\pm 5,08$) anos, variando de 0 a 18 anos. Os dados mostraram as seguintes prevalências de pacientes por faixas etárias e gênero: 40,2% com até 6 anos de idade (48,94% masculino; 51,06% feminino), 36,8% na faixa etária de 7 a 12 anos (65,11% masculino e 34,88% feminino) e 23,1% de 13 a 18 anos (66,66% masculino e 33,33% feminino).

Apenas 53,8% dos pacientes realizaram, com menos de um ano de idade, o primeiro teste do suor para o diagnóstico da FC (Tabela 1).

Tabela 1 – Idade do primeiro teste de suor realizado por indivíduos com fibrose cística do centro de referência pediátrico estadual do Espírito Santo, Brasil

Idade (anos)	Sexo				Total	
	Masculino		Feminino		n	%
	n	%	n	%		
< 1	34	49,3	29	60,4	63	53,8
1-3	12	17,3	6	12,5	18	15,4
4-6	9	13,0	2	4,2	11	9,4
7-9	4	5,7	7	14,7	11	9,4
10-13	10	14,4	4	8,4	14	12
Total	69	100	48	100	117	100

Entre os pacientes com dois testes do suor inconclusivos, 81,2% realizaram análise de mutações no gene *CFTR*, enquanto entre os que tiveram um resultado inconclusivo e um resultado positivo (inconclusivo/positivo), 100% fizeram a análise das mutações. Dentre as crianças com resultado positivo (n=71) ou negativo (n=9) no teste do suor, foram semelhantes os percentuais de análises de mutações realizadas, respectivamente 69% e 66,7%, embora o número absoluto de crianças com resultado negativo que realizou o teste genético (n=6) seja bem menor (Tabela 2).

Ao verificar o número de pacientes submetidos aos exames para análise de mutações no gene *CFTR* ao longo dos últimos anos, observou-se um aumento na sua realização ao longo do tempo, sendo a análise de 32 mutações no gene *CFTR* o exame mais utilizado, principalmente nos últimos cinco anos (67,5%) (Tabela 3).

DISCUSSÃO |

Os resultados mostraram maior prevalência de indivíduos do sexo masculino, o que difere de um estudo realizado em um centro de referência do estado de São Paulo¹⁴, mas corrobora outros estudos brasileiros¹⁵⁻¹⁶. Maior prevalência no sexo masculino também foi encontrada nos países europeus¹⁷ e em outros continentes¹⁸.

Ao classificarmos nossa amostra por faixa etária, é possível verificar que a maior prevalência do sexo feminino ocorreu apenas na faixa etária até seis anos, pois, com o aumento da idade, o sexo masculino assumiu a maior prevalência. Uma pesquisa realizada em 35 países europeus, englobando 29.095 pacientes, também verificou a tendência de maior redução do percentual de mulheres em relação aos homens com o avançar da idade, sugerindo que parece existir uma desvantagem na sobrevivência de mulheres em relação aos homens¹⁷. Esse dado sugere a necessidade de estudos no ES sobre as causas de morte na doença nas diferentes faixas etárias e gêneros.

É consenso na literatura a necessidade do diagnóstico precoce para melhor prognóstico e aumento da sobrevida dos indivíduos com FC^{5,7,16,19}. O presente estudo mostrou que apenas pouco mais da metade (53,8%) realizou o teste do suor com menos de um ano de idade. Merece atenção o fato de que 46,2% dos indivíduos realizaram o teste do suor

Tabela 2 – Resultados do teste do suor e avaliação das mutações no gene CFTR dos pacientes com fibrose cística atendidos em um centro de referência pediátrico estadual do Espírito Santo, Brasil

Resultados Teste do suor	Realizaram avaliação das mutações no gene CFTR				Total	
	Sim		Não		n	%
	n	%	n	%		
Positivo	49	69,0	22	31,0	71	100
Negativo	6	66,7	3	33,3	9	100
Inconclusivo/Inconclusivo	13	81,2	3	18,8	16	100
Inconclusivo/ Positivo	7	100,0	-	-	7	100
SI	2	14,3	12	85,7	14	100
Total	77	65,81	40	34,19	117	100

CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; Inconclusivo/positivo, resultado inconclusivo em um dos testes do suor e positivo em outro teste.

Tabela 3 – Evolução do número de mutações avaliadas no gene CFTR a cada ano nos pacientes cadastrados no Programa Estadual Infantil de Fibrose Cística do centro de referência pediátrico do Espírito Santo

Ano	6	23	24	32	336	SI	Total
	n	n	n	n	n	n	n (%)
SI	1	-	-	6	-	9	16 (20,8)
1999	-	-	-	-	-	1	1 (1,3)
2003	-	-	-	-	-	2	2 (2,6)
2004	-	-	-	1	-	1	2 (2,6)
2005	-	-	-	-	-	5	5 (6,5)
2007	-	-	-	-	-	2	2 (2,6)
2008	-	-	-	-	-	3	3 (3,9)
2009	2	1	1	2	-	3	9 (11,7)
2010	-	-	-	3	-	4	7 (9,1)
2011	-	1	-	6	-	3	10 (13,0)
2012	-	-	-	7	-	2	9 (11,7)
2013	-	-	-	5	-	2	7 (9,1)
2014	-	-	-	2	2	-	4 (5,2)
Total	3	2	1	32	2	37	77 (100)

SI, sem informação; m, mutação; CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

após um ano de idade, e 30,8% realizaram o teste somente após quatro anos.

É importante salientar que o teste do pezinho passou a incluir os exames para a triagem da FC apenas na Fase III da triagem neonatal²⁰, que foi instituída no ES em 2009. Portanto, os pacientes que tinham mais de cinco anos na época da coleta de dados nasceram antes da implantação

desse exame, o que pode justificar o diagnóstico tardio em alguns desses pacientes.

Um estudo realizado no ES em 2014 mostrou que enfermeiros e técnicos de enfermagem tinham conhecimento superficial sobre a triagem neonatal e alguns conhecimentos e atitudes equivocados em relação ao teste do pezinho¹⁹. Esses dados sugerem que medidas efetivas devam ser adotadas para que todos os neonatos

sejam submetidos à triagem neonatal e encaminhados imediatamente para a confirmação do diagnóstico, quando a triagem for positiva para FC.

As recomendações norte-americana e europeia para o diagnóstico da FC indicam a avaliação das mutações genéticas para a confirmação do diagnóstico²¹, o que também consta nas diretrizes brasileiras⁷. No presente estudo, apenas 18,8% dos pacientes com diagnóstico inconclusivo não haviam realizado esse exame até o momento da coleta dos dados. Além disso, os resultados mostraram que o número de testes genéticos realizados foi crescente no decorrer do período, assim como também houve aumento no número de mutações investigadas. Essa evolução reflete o fato de que, nos últimos anos, a pesquisa das mutações no gene *CFTR* tem sido cada vez mais preconizada como importante ferramenta diagnóstica para a doença^{5,7-10,21}.

De acordo com as diretrizes mais recentes^{5,7}, a identificação das mutações no gene *CFTR* também deve ser feita nos pacientes com diagnóstico de FC já confirmado, pois tem implicações prognósticas e de planejamento familiar. Além disso, algumas drogas que atuam em mutações específicas estão sendo aprovadas e outras estão em fase de desenvolvimento, com possibilidades de grandes progressos nos próximos anos^{4,7}. Os resultados mostraram que 69% (n=49) dos pacientes com diagnóstico positivo haviam realizado a pesquisa das mutações, percentual que deve aumentar nos próximos anos, pois devemos considerar que esta é uma recomendação recente e que as diretrizes brasileiras foram publicadas em 2017⁷, após o término da coleta de dados.

Também foi observado que seis pacientes com resultado negativo no teste do suor foram submetidos ao teste genético, o que é esperado, considerando que o diagnóstico de FC ou sua exclusão nem sempre é simples, mesmo com avaliação abrangente⁸. Em geral, um teste normal do suor significa uma função normal do *CFTR*. No entanto, existem exceções²². Por isso, é importante que se conheça a utilidade, mas também as limitações dos algoritmos de diagnóstico e o espectro de manifestações clínicas e fenótipos da doença para a elucidação dos diagnósticos mais difíceis⁸.

As principais limitações do estudo estão relacionadas ao fato de tratar-se de uma abordagem retrospectiva, baseada em prontuários, que por vezes apresentavam ausência ou

imprecisão das informações necessárias para a coleta de dados. Também não foi possível o acesso aos prontuários dos pacientes cadastrados no centro de referência que evoluíram para óbito, tendo em vista que esses prontuários são enviados para arquivo em outra instituição, e o centro não mantinha cadastro com os seus dados.

CONCLUSÃO |

A maioria dos pacientes iniciou os procedimentos para o diagnóstico da FC antes do seu primeiro ano de vida. Contudo, considerando a necessidade do diagnóstico precoce para um melhor prognóstico da doença e maior sobrevida, merece atenção o fato de que pouco menos da metade dos pacientes só realizaram o primeiro teste do suor em idades mais avançadas. Foi observado um percentual pequeno de pacientes com resultado inconclusivo do teste do suor que não tinham no prontuário exames genéticos para a confirmação do diagnóstico, mas o estudo mostrou que nos últimos anos houve aumento no número de testes genéticos realizados e no número de mutações pesquisadas. Os resultados mostraram a necessidade de otimização dos procedimentos de triagem e encaminhamento imediato para investigação diagnóstica, para que todos os indivíduos com FC recebam acompanhamento interdisciplinar desde as primeiras semanas ou meses de vida, conforme preconizado.

REFERÊNCIAS |

1. Rommens JM, Iannuzz MC, Kerem BS, Drumm ML, Melmer G, Dean M et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989; 245(4922):1059-65.
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245(4922):1066-73.
3. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med*. 2015; 372(4):351-62.
4. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015; 16(1):45-56.

5. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388(10059):2519-31. <<http://www.gbefc.org.br/gbefc/Registro2013Portugues.pdf>>.
6. Cystic Fibrosis Mutation Database [Internet]. Disponível em: URL: <<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>>. Acesso em 20 jun 2018.
7. Athanzio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EFA. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(3):219-45.
8. Ooi CY, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Martin S, Ray PN, et al. Does extensive genotyping and nasal potential difference testing clarify the diagnosis of cystic fibrosis among patients with single-organ manifestations of cystic fibrosis? *Thorax*. 2014; 69(3):254-60.
9. Conway S, Balfour-Lynn IM, Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European cystic fibrosis society standards of care: framework for the cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(Supl. 1):S3-S22.
10. Wooldridge JL, Mason S, Brusatti J, Albers GM, Noyes BE. Improvements in cystic fibrosis quarterly visits, lung function tests, and respiratory cultures. *Pediatrics*. 2015; 136(6):1611-6.
11. Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, Corey M, Dembski B, Goss CH, et al. European cystic fibrosis society standards of care: quality management in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(Supl. 1):S43-59.
12. Rand S, Hill L, Prasad SA. Physiotherapy in cystic fibrosis: optimising techniques to improve outcomes. *Paediatr Respir Rev*. 2013; 14(4):263-9.
13. Goldbeck L, Fidika A, Herle M, Quittner AL. Cochrane corner: psychological interventions for individuals with cystic fibrosis and their families. *Thorax*. 2015; 70(11):1089-91.
14. Coutinho CAAC, Marson FAL, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. Mutações no gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator em um centro de referência para a fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2013; 39(5):555-61.
15. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) [Internet]. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) [acesso em 20 jan 2018]. Disponível em: URL: <<http://www.gbefc.org.br/gbefc/Registro2013Portugues.pdf>>.
16. Donadio MVF, Souza GC, Tiecher G, Heinzmann Filho JP, Paim TF, Hommerding PX, Marostica PJC. Bone mineral density, pulmonary function, chronological age, and age at diagnosis in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89(2):151-7.
17. Mehta G, Macek Junior M, Mehta A; European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros*. 2010; 9(Supl. 2):S5-S21.
18. El-Falaki MM, Shahin WA, El-Basha NR, Ali AA, Mehane DA, El-Attar MM. Profile of cystic fibrosis in a single referral center in Egypt. *J Adv Res*. 2014; 5(5):563-8.
19. Cohen-Cymbberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(11):1463-71.
20. Reis EFS, Partelli ANM. Teste do Pezinho: conhecimento e atitude dos profissionais de enfermagem. *Rev Bras Pesq Saúde*. 2014; 16(1):25-33.
21. Ooi CY, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Martin S, Gonska T, et al. Comparing the American and European diagnostic guidelines for cystic fibrosis: same disease, different language? *Thorax*. 2012; 67(7):618-24.
22. Edmondson C, Grime C, Prasad A, Cowlard J, Nwokoro CEC, Ruiz G, et al. Cystic fibrosis newborn screening: outcome of infants with normal sweat tests. *Arch Dis Child*. 2017; 103(8):753-6.

Correspondência para/ Reprint request to:

Flávia Marini Paro

Rua Dulce de Brito Espíndola, 72, apto. 403,

Jardim Camburi, Vitória/ES, Brasil

CEP: 29090-340

Tel.: (27) 3335-7546

E-mail: flamarpar@yahoo.com

Submetido em: 22/04/2018

Aceito em: 28/06/2018