

# Artigo de Revisão

## Revision Article

C Damas<sup>1</sup>  
A Amorim<sup>2</sup>  
I Gomes<sup>3</sup>

### Fibrose quística: Revisão

#### *Cystic fibrosis: Review*

Recebido para publicação/received for publication: 07.01.15

Aceite para publicação/accepted for publication: 07.09.19

#### Resumo

A fibrose quística (FQ) é a doença autossómica recessiva mais frequente na raça caucasiana. Caracteriza-se por mutações na CFTR, uma proteína transmembranar responsável pelo transporte de cloretos. Esta proteína tem uma ampla distribuição epitelial, o que dá um carácter sistémico a esta doença e consequentemente múltiplas manifestações clínicas de gravidade variável. A melhoria dos cuidados de saúde, associada ao desenvolvimento do arsenal terapêutico, permitiu um aumento da sobrevivência destes doentes, de tal forma que a FQ já não pode ser abordada como doença da idade pediátrica. Também a evolução técnica na transplantação abriu novas perspectivas quanto ao tratamento desta afecção.

Assim, cada vez mais esta patologia implica um envolvimento multidisciplinar no qual a pneumologia tem uma parte preponderante.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (1): 89-112**

**Palavras-chave:** Fibrose quística, revisão.

#### Abstract

Cystic Fibrosis (CF) is the recessive autosomic disease more frequent in the caucasian race. The main characteristic is a mutation in CFTR, a trans-membranar protein, responsible for chlorates transportation. This protein has a diffuse epithelial distribution, which gives a multisystemic involvement to this disease, with clinical manifestations with variable degrees of severity. The development of better health care associated with new therapeutic options became responsible for an increase of survival, so CF is no longer a paediatric disease. Lung transplantation also has an important role, bringing new treatment perspectives.

So, this pathology has an increased multi-disciplinary involvement in which the pulmonologist have a preponderant role.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (1): 89-112**

**Key-words:** Cystic fibrosis, review.

<sup>1</sup> Interna complementar de pneumologia

<sup>2</sup> Assistente hospitalar de pneumologia

<sup>3</sup> Assistente hospitalar graduada de pneumologia

Serviço de Pneumologia do Hospital de São João, Porto  
Director: Prof. Doutor V P Hespanhol  
Alameda Hernâni Monteiro  
4200 Porto

**Contacto:** Carla Damas  
Travessa Fernando Namora 48 5.º esq  
4425 Pedrouços – Maia

## Introdução

A fibrose quística (FQ) é a doença hereditária, com carácter autossómico recessivo, mais frequente na raça caucasiana, que se caracteriza pela existência de uma mutação no braço longo do cromossoma sete.

Já na Idade Média são feitas referências, no folclore popular do Norte da Europa, ao facto de que crianças cuja pele tinha um gosto salgado morriam cedo<sup>1</sup>. No entanto, apenas na terceira década do século XX Anderson<sup>2</sup> utiliza a designação de fibrose quística do pâncreas para designar uma doença em que se descreviam áreas de fibrose neste órgão, associadas a dilatação quística dos ductos pancreáticos. Farber<sup>3</sup>, em 1944, utilizou o termo mucoviscidose como sinónimo da FQ, tendo em conta as características das secreções, que se apresentavam espessas e viscosas, afirmando tratar-se de uma doença generalizada que afectava as glândulas secretoras. Apenas nos anos 80 se fizeram avanços no conhecimento da etiopatogenia da FQ. Quinton, Knowles e Bouchin descreveram, em 1983, a existência de um canal iónico no epitélio dos canais sudoríparos que condicionava uma alteração na reabsorção do cloro<sup>1</sup>. Em 1989, o gene cuja mutação é responsável pela doença foi clonado pela primeira vez. Este gene codifica uma proteína com 1480 aminoácidos, que funciona como reguladora de condutância transmembranar (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – CFTR). Esta proteína controla um canal iónico de cloretos e sódio localizado a nível da membrana apical das células dos epitélios de alguns órgãos, nomeadamente criptas intestinais, pâncreas, vias biliares, aparelho respiratório, aparelho reprodutor, glândulas sudoríparas e túbulos renais. A distribuição do canal iónico, bem como a alteração da viscosidade das secreções, condicionada pela sua disfunção, justifica o envolvimento sistémico que caracteriza a doença<sup>4</sup>.

## Epidemiologia

A maioria dos autores refere uma incidência de 2500 a 3000 nados-vivos na raça branca, mas existe uma grande variabilidade nos diferentes países. Assim, como exemplo dos países europeus com maior e menor incidência, destaca-se a Irlanda com o valor de 1/1461 e a Finlândia com o valor de 1/25 000<sup>5</sup>. Cerca de 93,7% dos doentes são de raça caucasiana<sup>6</sup>. Nas últimas três décadas tem-se verificado um aumento do número de doentes com o diagnóstico de FQ, sendo que, segundo a *Cystic Fibrosis Foundation*, cerca de 41,8% dos doentes têm mais de 18 anos<sup>7</sup>. Um factor fundamental para que esta situação se verifique é o aumento da sobrevivência dos doentes, sendo a média de idade de diagnóstico de seis meses (0-74 anos)<sup>7</sup>. Em 1938, menos de 50% dos doentes sobreviviam para além do ano de vida; em 1970 a esperança média de vida era de 16 anos e, actualmente, ronda os 36,8 anos<sup>8</sup>. De entre os doentes com FQ, 64% têm idades compreendidas entre os 18-29 anos, 25% entre 30-39 anos, 10% entre 40-49 anos e 2% têm mais de 50 anos<sup>9</sup>. Apesar de não se considerar a existência de diferenças a nível do sexo, cerca de 52,1% dos doentes pertencem ao sexo masculino, o que parece ser justificado por uma discreta vantagem em termos de sobrevivência nos doentes do sexo masculino<sup>9</sup>.

## Genética

### Padrão de transmissão

A FQ é uma doença hereditária, autossómica recessiva. O portador da doença apresenta uma só mutação e é assintomático. Num casal de portadores o risco de FQ na descendência é de 25%; 50% serão portadores; e 25% não terá nenhuma mutação.

---

A FQ é uma doença hereditária, autossómica recessiva

### Gene CFTR

O gene CFTR localiza-se no braço longo do cromossoma 7, contém 180 000 pares de bases e codifica uma proteína com 1480 aminoácidos, reguladora da condutância transmembranar<sup>6,10</sup>. Estão actualmente descritas 1521 mutações ao longo de todo o gene CFTR<sup>11</sup>. A denominação das mutações descreve a alteração na sequência a nível do ADN. As mutações do tipo *missense*, em que a alteração de um nucleótido determina a alteração do aminoácido, correspondem aproximadamente a 50%<sup>12,13</sup>.

A mutação  $\Delta F508$  é a mais prevalente, tendo sido a primeira identificada. O seu aparecimento é condicionado pela deleção da sequência CTT, causando perda da fenilalanina na posição 508. Na população mundial, cerca de 70% dos casos de FQ correspondem a esta mutação, apesar de a sua frequência ser muito variável. Na Europa, esta oscila entre os 87% na Dinamarca e os 21% na Turquia, observando-se um gradiente norte-sul, o que é indicativo de uma maior heterogeneidade molecular na região mediterrânica. Todas as outras mutações são na maioria raras e apenas 11 se encontram em mais de 100 doentes<sup>12,13</sup>.

### Proteína CFTR

Esta proteína pertence a uma família de proteínas designada por ABC (ATP-Binding Cassette). Nesta família incluem-se proteínas que participam na regulação do transporte transmembranar de iões, de aminoácidos, de bactérias e da proteína de resistência a fármacos (*mammalian multidrug resistance*-MDR), nomeadamente à clorocina<sup>10</sup>.

A CFTR é responsável pela regulação de um canal de cloretos, regulado pelo AMPc. Esta proteína tem dois domínios transmembrana-

res (TM1 e TM2) com seis segmentos cada, dois domínios de ligação a nucleótidos (NB1 e NB2) e um domínio R com múltiplos locais de fosforilação. Estas últimas três estruturas encontram-se no citoplasma. A activação do canal de cloretos requer a fosforilação do domínio R mediado pela fosfoquinase A<sup>14, 15</sup>. Enquanto o domínio R se mantém fosforilado, os ciclos de união e hidrólise de ATP a nível de NB1 e NB2 sucedem-se e o canal abre e fecha regularmente<sup>13</sup>. Têm sido descritas outras funções celulares da CFTR, como a regulação de outros canais iónicos (o canal de sódio epitelial, os canais de cloro activados pelo cálcio e os canais de potássio), funções de excitose e de formação de complexos moleculares na membrana plasmática. Assim, o papel da CFTR nas células epiteliais ultrapassa a função de permeabilidade ao cloro<sup>14</sup>.

As diversas mutações têm efeitos sobre a síntese e/ou estrutura da proteína. Com base em estudos funcionais, classificamos as mutações em seis grupos<sup>10,16</sup>:

- Classe I: existe uma ausência total da CFTR, devido a uma terminação precoce do RNA.
- Classe II: a CFTR é sintetizada mas não sofre o processo de maturação e migração adequadas até à membrana, sofrendo degradação prematura. A mutação  $\Delta F508$  é a mais relevante.
- Classe III: ocorre uma redução da resposta ao ATP, com diminuição da sua ligação à CFTR e hidrólise. Nesta classe, as moléculas de CFTR incluem alterações em NB1 e NB2 e do domínio R. A consequência é a alteração da regulação do canal iónico e diminuição da sua actividade.
- Classe IV: identificam-se moléculas de CFTR na superfície celular, mas o fluxo

---

**Estão actualmente descritas 1521 mutações ao longo de todo o gene CFTR**

dos electrólitos através dos canais iónicos é menor (diminuição da condutância) por alteração dos domínios TM 1 e TM2.

- Classe V: existe uma menor síntese de CFTR, mas a sua é função normal.
- Classe VI: produção de CFTR normal, mas com remoção rápida da superfície celular. Ocorre por perda da extremidade COOH da proteína, o que diminui a estabilidade da molécula.

Cerca de 85% dos doentes apresentam mutações pertencentes à classe II e 7% têm mutações da classe I. As mutações das classes I e II caracterizam-se pela inexistência de moléculas de CFTR na superfície celular, enquanto nas restantes classes está presente alguma actividade residual da molécula.

### Correlação genótipo-fenótipo

O fenótipo da FQ é bastante complexo e variável. Vários estudos mostraram uma relação clara entre o genótipo e a ausência bilateral congénita de *vas deferens*, a insuficiência pancreática e os níveis de cloreto no suor<sup>17,18</sup>.

A correlação entre o genótipo e a doença pulmonar tem sido mais difícil de estabelecer. Um estudo publicado em 2005, que incluiu apenas adultos seguidos no mesmo centro, concluiu que os doentes com mutações das classes I e II em ambos os cromossomas tinham valores de função pulmonar mais baixos, maior declínio da função pulmonar, maior risco de desenvolvimento de doença pulmonar moderada a grave e menor sobrevida pela doença pulmonar comparativamente aos doentes com pelo menos uma mutação da classe III, IV ou V<sup>17</sup>.

Em conclusão, pode-se dizer que a correlação genótipo-fenótipo varia com os sistemas/ór-

gãos considerados, estando menos estabelecida a nível pulmonar, existindo em todos os fenótipos uma grande variação individual<sup>18</sup>.

Têm sido feitos vários estudos no sentido de encontrar outros factores contributivos para a grande variabilidade fenotípica da FQ, para além da grande heterogeneidade do gene CFTR. Apesar das influências ambientais e terapêuticas poderem modificar a evolução clínica, existem provavelmente factores genéticos adicionais a contribuírem para a expressão fenotípica final. Um desses factores são os polimorfismos do gene CFTR, ou seja, variações na sequência do gene, que por si só não têm expressão clínica, mas que na presença de uma mutação poderão modular a sua expressão. Outros factores que têm sido objecto de vários estudos são os polimorfismos genéticos não CFTR, ou os designados genes modificadores. Vários candidatos têm sido apontados, mas os resultados não são consensuais. São genes responsáveis pela produção de substâncias/estruturas envolvidas na defesa do hospedeiro, na inflamação, na reparação epitelial, na produção de mucinas e na hiperreactividade brônquica<sup>18</sup>.

### Patogenia

A glândula sudorípara normal produz um líquido isotónico graças ao conteúdo em cloro e sódio. Quando ocorre perda da função da CFTR, o cloro não pode entrar na célula, nem o sódio que está na sua dependência, originando um suor “salgado”. No entanto, não ocorre obstrução nem alterações patológicas *major* das glândulas<sup>14</sup>.

Existem duas teorias sobre as alterações iónicas para explicar o aumento da viscosidade das secreções respiratórias. A teoria isotónica afirma que, na FQ, o epitélio pulmonar se comporta de forma essencialmente opos-

**A correlação entre o genótipo e a doença pulmonar tem sido difícil de estabelecer**

ta ao das glândulas sudoríparas. Neste modelo, a ausência da CFTR leva a uma sobre-actividade da absorção do sódio pelo canal de sódio epitelial. Como no pulmão existem outros canais para o cloro não CFTR, o resultado é um aumento relativo da absorção do sódio, cloro e água. Estas alterações causarão desidratação das secreções e um defeito no transporte mucociliar.

A hipótese alternativa é a teoria hipotónica na qual a superfície epitelial das vias aéreas se comporta de forma semelhante à das glândulas sudoríparas, onde a CFTR é a principal via de absorção do cloro. Como consequência ocorrerão altas concentrações de cloreto de sódio, de que resultará a inactivação dos péptidos anti-microbianos com aumento da predisposição para as infecções bacterianas<sup>14,19</sup>.

Alguns trabalhos recentes analisaram o líquido da superfície das vias aéreas de indivíduos saudáveis e de doentes com FQ, e demonstraram que em ambos os casos são isotónicos, o que aponta para o facto de a primeira teoria referida estar mais próxima da realidade<sup>20</sup>.

É pouco provável que as alterações da absorção do cloreto de sódio ou da função dos péptidos contribuam para as lesões encontradas nos outros órgãos. Nos canais pancreáticos ocorre uma insuficiência na libertação de aniões (incluindo cloro e bicarbonato) e fluidos, verificando-se a acumulação de muco, obstrução das glândulas exócrinas e, por fim, a lesão do órgão. Um mecanismo semelhante justifica as alterações a nível intestinal, hepático e dos ductos deferentes<sup>14</sup>. No pulmão estas alterações são corroboradas pelo achado muito precoce de glândulas submucosas dilatadas, as quais constituem o local de maior expressão da CFTR no organismo<sup>14</sup>.

Outros factores possíveis que contribuirão para o aumento da viscosidade do muco são o aumento da sulfatação das mucinas e os produtos de degradação dos neutrófilos (moléculas de ADN e filamentos de actina), bem como a perda de células ciliadas secundária à inflamação crónica e infecção<sup>20</sup>.

A composição e as propriedades mecânicas anormais das secreções não explicam a propensão para a colonização com um número limitado de bactérias, em particular a *Pseudomonas aeruginosa*. Uma das hipóteses será o aumento da aderência desta bactéria às células epiteliais, secundária ao aumento dos receptores asialogangliósido-1 expressos pelas células com CFTR mutante e nas áreas de epitélio regenerativo<sup>19</sup>. Outra explicação é de que a CFTR mutante servirá como receptor para a internalização da *Pseudomonas aeruginosa* e subsequente fagocitose e *clearance* por descamação. Assim, a maior ligação da bactéria à CFTR mutante levará a menor eliminação da mesma<sup>19</sup>.

## Manifestações clínicas

### Aparelho respiratório

A idade de início dos sintomas respiratórios é muito variável. As principais manifestações do foro respiratório incluem tosse persistente, seca de início e posteriormente com broncorreia abundante, sendo as secreções brônquicas espessas e viscosas. À medida que ocorre a progressão da doença diminui a capacidade de esforço e surge a dispneia. As exacerbações são caracterizadas por um aumento da produção de secreções, da sua viscosidade e purulência, da tosse, redução da tolerância ao esforço e aumento da dispneia, astenia e perda de peso. Pode ocorrer febre, leucocitose, taquicardia, taquipneia,

---

**É pouco provável que as alterações da absorção do cloreto de sódio ou da função dos péptidos contribuam para as lesões encontradas nos outros órgãos**

---

**À medida que ocorre agravamento clínico surge hipocratismo digital**

redução do FEV1, FVC e da Sat O<sub>2</sub>. São consideradas moderadas a discretas se há um declínio modesto na função pulmonar (<10% FEV1), sem novas alterações no Rx do tórax. Se existem modificações radiológicas, declínio de mais de 10% no FEV1, aumento da tosse ou das secreções brônquicas, a exacerbação é considerada como severa<sup>21</sup>. As alterações no exame físico vão depender do grau de gravidade da doença. À auscultação, o mais frequente são as crepitações bifásicas e, por vezes, sibilos, sobretudo quando existe hiperreactividade brônquica (25 a 50% dos casos)<sup>22</sup>. À medida que ocorre agravamento clínico surge hipocratismo digital. O seu aparecimento na infância exige a exclusão de FQ, dado ser um sinal frequente desta patologia nesta faixa etária. A obstrução das vias aéreas conduz a uma hiperinsuflação pulmonar que pode acarretar a deformidade da caixa torácica, com cifose e aumento do diâmetro ântero-posterior. Existem diferentes sistemas de avaliação clínica que valorizam a gravidade geral da doença e predizem um prognóstico. Um dos mais frequentemente usados é o sistema de Scwachman-Kulczyky<sup>23</sup>. A alteração radiológica mais precoce é a hiperinsuflação pulmonar. Com a idade e com as exacerbações aumenta o grau de hiperinsuflação, surge engrossamento peribrônquico e impactações mucóides. A partir dos 5-10 anos podem tornar-se evidentes bronquiectasias quísticas e cilíndricas, principalmente nos lobos superiores. Nos doentes com doença grave, as artérias pulmonares tornam-se mais proeminentes pela hipertensão pulmonar secundária à hipoxemia. A tomografia axial computadorizada (TAC), principalmente a de alta resolução, permite observar com maior detalhe as alterações

descritas, sendo mais sensível do que a função pulmonar na detecção precoce da doença e da progressão da mesma<sup>24</sup>.

Estes doentes desenvolvem um quadro obstrutivo, com aumento do volume residual e redução do fluxo expiratório (nomeadamente do FEF25-75, numa fase inicial, e posteriormente do FEV1). Uma particularidade é a variabilidade dos resultados obtidos no estudo funcional destes doentes, com reduções dos parâmetros durante as exacerbações e posterior recuperação total ou parcial para os valores basais. No entanto, apesar do tratamento agressivo, ocorre um decréscimo progressivo da função pulmonar, que pode variar de doente para doente. Assim, pode ocorrer um decréscimo progressivo do FEV1, uma estabilidade dos valores seguida de um declínio súbito, ou uma redução progressiva dos valores funcionais durante anos de estabilidade clínica<sup>2</sup>.

A função respiratória deve ser avaliada de forma seriada e o FEV1 reflecte claramente a progressão da doença, tendo uma boa correlação com a mortalidade (quando inferior a 30% a mortalidade aos 2 anos atinge os 50%)<sup>22</sup>.

Do ponto de vista gasométrico, pode ocorrer hipoxemia. Numa fase tardia, ocorre hiper-capnia, que conjuntamente com a hipoxia crónica levam ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar ou mesmo *cor pulmonale*. Apesar da insuficiência respiratória crónica, a policetemia raras vezes se identifica nestes doentes, devido à anemia crónica associada à carência de ferro<sup>25</sup>.

A via aérea superior também apresenta frequentemente alterações. A grande maioria dos doentes com FQ desenvolve sinusite crónica, identificando-se em 90-100% dos doentes uma pan-opacificação dos seios perinasais. Em 10-32% dos doentes ocorre polipose na-

sal<sup>1</sup> mais ou menos exuberante. Como consequência da obstrução do sistema de drenagem dos seios perinasais, podem surgir quistos designados por mucocelos<sup>22</sup>.

Existe um conjunto de bactérias características da doença e que são adquiridas segundo uma sequência temporal mais ou menos conhecida, dependente da idade. Nas crianças, as colonizações bacterianas mais frequentes são pelo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*. Mais tarde surge a *Pseudomonas aeruginosa*, que muitas vezes coexiste com o *Staphylococcus aureus*. Mais de 80% dos adultos estão infectados por *P. aeruginosa* e, uma vez colonizados cronicamente, a sua erradicação é quase impossível<sup>24</sup>.

A medida que as estirpes de *P. aeruginosa* são isoladas nos doentes com FQ com doença mais avançada, adquirem características fenotípicas distintas. Um dos aspectos mais típicos é a produção de uma cápsula de polissacárido, denominada alginato (estirpes mucóides), capaz de englobar as bactérias, formando uma muralha de protecção contra a acção dos cílios, células fagocíticas, anticorpos, factores de complemento e antibióticos<sup>19,20</sup>.

A aquisição deste agente associa-se habitualmente a deterioração clínica e funcional<sup>24</sup>, mais intensa quando se trata de estirpes mucóides.

Dada a maior sobrevida dos doentes, o uso de ciclos repetidos de antibióticos e o de meios de cultura mais selectivos têm sido descritos outros microrganismos multirresistentes, como a *Burkholderia cepacia*, o *Achromobacter xylosoxidans* e a *Stenotrophomonas maltophilia* (os quais se isolam em um terço dos adultos)<sup>9</sup>, bem como fungos (*Aspergillus fumigatus*) e micobactérias atípicas<sup>19</sup>.

A colonização pela *B. cepacia* produz vários tipos de evolução, sendo que a incidência de

infecção por este agente ronda os 6%<sup>26</sup>. A sua aquisição associa-se habitualmente a deterioração clínica e funcional<sup>24</sup>.

Alguns doentes não têm nenhum agravamento, outro grupo sofre um agravamento progressivo com múltiplas agudizações e outros doentes apresentam uma deterioração rapidamente progressiva, com evolução fulminante para pneumonia necrozante que leva à morte (síndrome *cepacia*). Estudos recentes mostraram que a *B. cepacia* corresponde a um grupo de espécies semelhantes, denominadas *genomovars*, pelo que actualmente é denominada por *Burkholderia cepacia complex*. Já foram descritos pelo menos nove *genomovars*. A maioria das infecções na FQ são causadas pelo tipo II (*B. multivorans*), III (*B. cenocepacia*) e V (*B. vietnamiensis*). A maior parte das infecções mais graves e dos casos epidémicos são causadas pela *B. cenocepacia*<sup>19</sup>.

A *S. maltophilia* é outro agente cuja importância e influência na evolução da doença ainda não está esclarecida. A sua incidência ronda os 5 a 10% e frequentemente está associada a co-infecção por *P. aeruginosa*.

As micobactérias (*M. tuberculosis* e atípicas) também foram descritas como agentes patogénicos na FQ, com uma incidência que oscila entre 4 a 20%.

### Complicações respiratórias não infecciosas

#### • Pneumotórax

Por definição, pneumotórax corresponde à presença de ar no espaço pleural, podendo ser primário (neste grupo é incluído o idiopático) ou secundário.

Desde 1966, quando foi publicado o primeiro caso associado à FQ, que o pneumotórax é considerado uma das complicações

---

**Existe um conjunto de bactérias características da doença e que são adquiridas segundo uma sequência temporal mais ou menos conhecida, dependente da idade**

da mesma, sendo atribuído à ruptura de bolhas subpleurais, mais frequentes em doentes mais velhos e com doença mais grave. A sua incidência neste grupo de doentes ronda os 2,8 a 18,9%, correlacionado-se directamente com a idade dos mesmos. O risco é igual em ambos os sexos, não estando referida na literatura uma maior associação ao consumo de tabaco. Também a extensão de tecido pulmonar lesado não determina o risco de pneumotórax.

Se o pneumotórax é pequeno (<20% do hemitórax afectado), assintomático e constituir o primeiro episódio, pode tratar-se de forma conservadora com o doente em repouso, internado e sob oxigenoterapia. Se resolver ou não sofrer alteração em 24 horas, o doente pode ter alta. Se o pneumotórax é sintomático e/ou > 20%, dever-se-á colocar um dreno torácico<sup>27,28</sup>.

Dadas as elevadas taxas de fracasso com o tratamento anterior e de recorrência, a maioria dos doentes necessita de pleurodese. No respeitante à pleurodese cirúrgica, apesar de ser o método mais eficaz no tratamento do pneumotórax persistente ou recidivante (entendendo-se por pneumotórax recidivante aquele que recorre no mesmo lado num período inferior a sete dias), a maioria dos indivíduos não tem condições cirúrgicas, quer pela insuficiência respiratória, quer pela insuficiência cardíaca. Nestes casos a pleurodese química pode ser uma opção. Este procedimento foi até há algum tempo considerado contra-indicação absoluta para transplante pulmonar, devido ao risco aumentado de aderências e hemorragia. Sob este ponto de vista, a pleurodese cirúrgica é mais segura, sendo actualmente uma contra-indicação relativa e devendo cada caso ser analisado individualmente.

Face à elevada taxa de recorrência de pneumotórax (cerca de 50%), alguns autores defendem a realização de pleurodese após o primeiro episódio.

Uma possibilidade a considerar é a utilização de cola fisiológica por minitoracotomia.

#### • Hemoptises

As hemoptises moderadas a graves são das complicações mais sérias, com necessidade de intervenção imediata, associadas a deterioração da função pulmonar, tendo uma incidência que varia de 5 a 61%. Surgem num contexto de infecção respiratória, ainda que para o seu aparecimento possam contribuir outros factores, como o tratamento com anti-inflamatórios não esteróides (AINE) ou penicilinas semi-sintéticas, o défice de vitamina K ou a administração de fármacos em aerossol<sup>28</sup>.

Define-se hemoptise maciça quando o volume da hemorragia é superior a 240 ml/24 horas ou quando origina episódios recorrentes de hemoptise moderada (3 ou mais emissões de sangue de 100 ml/dia numa semana) ou hemorragia recorrente que põe em perigo a vida do doente<sup>28</sup>.

O tratamento inicial de uma hemoptise maciça é assegurar a permeabilidade da via aérea e manter a estabilidade hemodinâmica. Se o local da hemorragia é suspeito, o doente deve permanecer em decúbito lateral sobre o lado afectado. Deve-se suspender a fisioterapia pelo menos durante 48 horas, bem como a medicação nebulizada e os AINE. É aconselhável o início de antibioterapia endovenosa, preferencialmente com actividade anti-pseudomonas. Se as medidas anteriores não controlarem a hemoptise, impõe-se o recurso à embolização arterial. Se a hemoptise não cessa, deve considerar-se a reembolização, até 3 vezes no mesmo episódio. A eficá-

**As hemoptises moderadas a graves são das complicações mais sérias, com necessidade de intervenção imediata**



cia da embolização é de 75 a 93% depois da primeira, segunda e terceira tentativas<sup>28</sup>.

Em casos especiais, quando as manobras anteriores falharam, a origem da hemorragia é bem localizada e o doente tem boas condições cirúrgicas, pode-se considerar a ressecção pulmonar local<sup>29</sup>.

Depois de superado o episódio agudo, a hemoptise maciça não parece agravar o prognóstico a longo prazo<sup>28</sup>.

#### • *Aspergilose broncopulmonar alérgica*

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) resulta de uma reacção de hipersensibilidade ao *Aspergillus fumigatus*, apesar de já terem sido descritas reacções semelhantes a outras espécies de *Aspergillus* e a outros fungos.

A prevalência da ABPA na FQ varia entre 1-15%, embora a colonização ocorra em 57% dos doentes<sup>28,29</sup>. Ocorre um pico de incidência na adolescência. Outros factores associados à ABPA são a atopia, a deterioração da função pulmonar e a colonização por *P. aeruginosa*, *B. cepacia* e *S. maltophilia*<sup>28</sup>.

O diagnóstico de ABPA é difícil, dada a sobreposição dos sintomas e sinais entre a ABPA e a FQ.

Os critérios de diagnóstico englobam um agravamento clínico agudo ou subagudo, não atribuível a outras causas, um valor de IgE total sérica >1000 UI/ml (2400 ng/ml), um prick test >3 mm a *Aspergillus* ou IgE para *A. fumigatus in vitro* positivo, precipitinas ou IgG sérica específica para *A. fumigatus* positivo e novas alterações radiológicas que não resolveram com antibioterapia e cinesiterapia<sup>31</sup>. O tratamento consiste em corticoterapia durante 2-3 meses. Deve-se ponderar a associação com itraconazol, se houver má resposta ou toxicidade aos corticóides e em casos de ABPA corticodependente<sup>28</sup>.

## Aparelho digestivo

### • *Doença Pancreática*

A lesão do pâncreas inicia-se na vida intra-uterina, de forma que em 85% dos doentes a **insuficiência pancreática exócrina** (IPE) surge no primeiro ano de vida<sup>32</sup>. Em 5-10% dos casos a IPE manifestar-se-á nos primeiros 10 anos de vida<sup>33</sup>.

As manifestações clínicas da IPE só surgem quando a secreção pancreática é inferior a 98% e consistem em esteatorreia, emagrecimento, distensão abdominal, malnutrição e hipovitaminose (vitaminas lipossolúveis A, D, E e K). Aproximadamente 20% dos doentes apresentam prolapso rectal secundário à esteatorreia (mais frequente nos primeiros anos de vida). A pancreatite aguda ocorre em 0,5% dos casos, sendo mais frequente nos doentes com insuficiência pancreática<sup>33</sup>.

Actualmente, o teste de eleição para o diagnóstico e seguimento da IPE é o doseamento da elastase fecal, dada a sua elevada sensibilidade (90%) e especificidade (98%) e também pelo facto de não ser influenciado pela administração de suplementos de enzimas pancreáticas<sup>32,33</sup>.

O método de imagem inicial para a avaliação do envolvimento pancreático é a ecografia. Cerca de 70-100% dos doentes apresentam alterações, nomeadamente diminuição de volume, calcificações, quistos e aumento da ecogeneidade devido à substituição da glândula por gordura<sup>33</sup>.

A **intolerância à glicose** e a **diabetes** relacionadas com a FQ (DRFQ) são complicações da doença dependentes do aumento da sobrevida (>15% dos doentes com mais de 35 anos) e a sua prevalência é 100 vezes superior, comparativamente à população geral. Habitualmente, surge entre os 18-21 anos,

---

**O método de imagem inicial para a avaliação do envolvimento pancreático é a ecografia**

predomina nas mulheres e associa-se a um aumento da morbidade e mortalidade.

O principal factor de risco é a doença pancreática progressiva, já que o défice de insulina se torna evidente quando há perda de 80% da função das células  $\beta$ . A DRFQ é a forma mais frequente de diabetes não auto-imune e é diferente da diabetes tipos 1 e 2. Os doentes podem permanecer assintomáticos durante anos, surgindo apenas hiperglicemias em períodos de *stress* ou infecções. Os primeiros sintomas ou sinais são muitas vezes a incapacidade de manter ou aumentar de peso e o agravamento da função pulmonar<sup>32-34</sup>.

Todos os doentes com IPE e mais de 10 anos devem realizar anualmente uma avaliação do metabolismo da glicose, incluindo um teste de tolerância oral à glicose (1,75 gr/kg, máximo de 75 g) nos casos duvidosos<sup>33-35</sup>.

#### • *Doença gastrintestinal*

A incidência do **refluxo gastroesofágico** é superior à da população geral, podendo ser de 30%. É importante o seu diagnóstico porque pode influenciar negativamente a função pulmonar<sup>33</sup>.

A **síndrome de obstrução do intestino distal** (SOID), ou equivalente do íleo meconial<sup>33,34</sup>, ocorre em cerca de 3,5% dos doentes com FQ<sup>3</sup> e caracteriza-se pela obstrução do íleo e cólon ascendente. Está associada a genótipos de pior prognóstico, com doença pulmonar grave. Ocorre quase exclusivamente em doentes com insuficiência pancreática<sup>3</sup>, estando descritos vários factores desencadeantes, como a desidratação, o uso de fármacos modificadores da motilidade intestinal (como os narcóticos) e a falta de adesão à terapêutica de suplementação enzimática. Do ponto de vista clínico, a SOID

não difere de outros quadros de oclusão intestinal, variando desde a dor nos quadrantes inferiores do abdómen, até à distensão abdominal, náuseas e vómitos. O aspecto fundamental nesta síndrome é o seu reconhecimento e tratamento precoces de forma a evitar a cirurgia.

O íleo meconial está presente em 10-20% dos recém-nascidos com FQ, sendo considerado patognomónico. No entanto, não estão descritas mutações específicas que pre-disponham ao seu aparecimento.

#### • *Doença hepato-biliar*

O envolvimento hepático e das vias biliares pode condicionar a longo prazo o desenvolvimento de fibrose biliar focal (patognomónica) e cirrose multilobular. Calcula-se que cerca de 17% das crianças têm doença hepática clinicamente significativa<sup>33,34</sup>.

A hepatopatia é na maioria dos casos assintomática (inclusive em alguns casos cursa sem alterações analíticas), mas constitui a segunda causa de morte, depois das complicações cardiorrespiratórias. É mais frequente em homens. O envolvimento grave surge na pré-puberdade ou na puberdade e ocorre em doentes com IPE<sup>31</sup>.

A natureza focal da fibrose e a distribuição dos canalículos biliares fazem com que não se manifestem os sinais de colestase e a função hepática se mantenha normal por muito tempo<sup>33,35</sup>.

Não existe um teste simples para diagnóstico da doença hepática, pelo que é preciso a combinação de achados clínicos, exames analíticos e imagiológicos. Os critérios de diagnóstico mais aceites são 2 das seguintes alterações, em pelo menos 2 consultas consecutivas, no período de um ano: hepatomegalia (>2 cm abaixo do rebordo costal

O envolvimento hepático e das vias biliares pode condicionar a longo prazo o desenvolvimento de fibrose biliar focal e cirrose multilobular

direito), confirmada por ecografia, aumento da TGO, TGP e gama-GT e alteração do padrão ecográfico (excluindo esteatose)<sup>36-38</sup>. O envolvimento hepatobiliar pode manifestar-se por colestase neonatal, elevação assintomática da função hepática, hepatomegalia assintomática, esteatose hepática, colelitíase, colecistite e hipertensão portal<sup>33,39</sup>.

### Infertilidade

A maioria dos homens com FQ (97%) apresenta agenesia do ducto deferente (ADD) bilateral<sup>40</sup>, de que resulta numa azoospermia obstrutiva, sem possibilidade de correcção cirúrgica.

Contudo, podem ser identificados múltiplos fenótipos que vão desde a normalidade, alterações das características do esperma, atrofia ou agenesia das vesículas seminais e encurtamento do epidídimo, até à ausência bilateral de ducto deferente. Esta miríade de manifestações suscitou dúvidas no que respeita à importância da CFTR na espermatogénese. Vários estudos sugeriram que esta proteína possa estar envolvida na maturação do esperma e no desenvolvimento das glândulas do epidídimo e ducto deferente, isto porque foram demonstradas mutações da CFTR em indivíduos saudáveis com redução da qualidade do esperma e azoospermia mas sem ADD<sup>41</sup>.

A ADD é considerada uma entidade que por si só obriga ao despiste de FQ. Deve ser proposta a realização de um espermograma a todos os adolescentes com FQ<sup>41</sup>.

Actualmente, novas técnicas de fertilização tornaram a paternidade possível, nomeadamente com recurso a aspiração microcirúrgica ou percutânea de esperma, obtendo-se, mediante injeção intracitoplasmática do esperma, taxas de fertilização que rondam os 37-48%<sup>42</sup>.

Se no sexo masculino a infertilidade é um aspecto importante e bem estabelecido, na mulher o panorama é um pouco diferente no que respeita à gravidade, importância e repercussões.

A CFTR é encontrada em grande quantidade no colo uterino, sendo a sua expressão dependente da concentração hormonal<sup>43</sup>. Um aspecto observado nestas mulheres é a inexistência de uma maior fluidez do muco uterino no período de ovulação. O restante tracto genital, apesar de apresentar alguns receptores de CFTR, não mostra alterações que justifiquem uma redução da capacidade reprodutora. Frequentemente, as mulheres têm alterações menstruais (22% com amenorreia e 28% com irregularidade), principalmente se existirem alterações pulmonares graves, sendo que a incidência de infertilidade ronda os 20%<sup>43</sup>.

Se, numa mulher saudável, as alterações associadas à gravidez são bem toleradas, elas podem por si só condicionar a evolução da gravidez numa mulher com FQ. O consumo de O<sub>2</sub>, o maior débito cardíaco, a hiperventilação e o aumento das secreções condicionado pela produção hormonal podem contribuir para o aumento da dispneia, de exacerbações infecciosas e atelectasias. A idade gestacional é um dado importante ao limitar a escolha dos antibióticos e das suas doses.

A função pulmonar é considerada o principal factor preditivo de sobrevivência materna e fetal, associada ao estado nutricional (IMC < 18 kg/m<sup>2</sup>), à existência de diabetes e à infecção ou colonização por *B. cepacia* (pode ser uma contra-indicação relativa). Em vários estudos o FEV1 é considerado o factor mais importante de prognóstico, sendo a evolução favorável se este parâmetro rondar os 50 a 60%. No pólo oposto, encontra-se a hipertensão pulmonar e o *cor*

---

**A maioria dos homens com FQ apresenta agenesia do ducto deferente bilateral**

*pulmonale*, cuja presença é indicação para abortamento e contra-indicação absoluta para a gravidez.

Apesar do previamente descrito, a probabilidade de a gravidez ser bem sucedida ronda os 70 a 80%<sup>43</sup>. Quanto ao modo como a gravidez vai interferir na evolução da doença materna, os estudos divergem mas coincidem com a importância de uma boa função pulmonar no início da gravidez, apesar de se encontrarem descritos casos de deterioração da função pulmonar associada a exacerbações infecciosas, mais grave do que seria de esperar para a reserva existente. No entanto, a opinião geral e a experiência existente permitem considerar que, nas doentes estáveis, a gravidez em pouco modifica a evolução da doença e o prognóstico.

Nunca é de mais referir a importância do aconselhamento genético como parte integrante dos tratamentos de fertilidade, de forma que todas as decisões sejam tomadas numa perspectiva informada e consciente. Em particular na mulher, é importante considerar os riscos para a mãe durante e depois da gravidez e a responsabilização pela criança no caso de morte prematura da mãe.

#### **Alterações músculo-esqueléticas**

Muitos doentes com FQ apresentam doença óssea e articular, incluindo baixa densidade mineral óssea (DMO). A doença óssea (osteopenia ou osteoporose) pode levar a cifose e fracturas. É mais comum em adultos (38-77%) do que em crianças (19-67%) e nos doentes transplantados. A sua causa é multifactorial, atribuindo-se a factores como administração de glucocorticóides, baixo índice de massa corporal, hipovitaminose D, alteração da absorção de cálcio, infecções

respiratórias e deterioração da função respiratória. As crianças e adultos com FQ devem fazer uma densitometria óssea de rastreio e, caso seja normal, devem repetir após 2-5 anos.

O tratamento inclui medidas gerais, como exercício físico, consumo adequado de produtos lácteos, exposição ao sol, suplementos de cálcio e vitamina D. Alguns autores recomendam o uso de bifosfonatos com resultados satisfatórios<sup>9</sup>.

Em 30% dos doentes aparecem sintomas articulares inespecíficos, e em 2-8,5% surge uma verdadeira artrite. A idade média de aparecimento é dos 13-20 anos, manifestando-se como episódios recorrentes de dor articular, inflamação, hipersensibilidade e limitação de movimentos, a intervalos de várias semanas-meses, com duração de 7-10 dias. O envolvimento é geralmente assimétrico e será provavelmente secundário a processos imunológicos. A resposta aos AINE é boa<sup>44</sup>.

A osteoartropatia hipertrófica é a segunda complicação articular mais frequente, com incidência de 2-7% e idade média de aparecimento por volta dos 20 anos. Envolve o osso, as articulações e os tecidos moles (periostite proliferativa crónica), de forma insidiosa e simétrica. Afecta os cotovelos, pulsos, joelhos e raramente pequenas articulações da mão. O derrame articular é frequente, principalmente nos joelhos. A sua etiologia é desconhecida. Surge nos doentes com doença pulmonar grave e tende a exacerbar-se com as infecções respiratórias, cujo tratamento conduz a melhoria dos sintomas articulares<sup>44,45</sup>.

O Quadro I mostra, em resumo, algumas das manifestações clínicas mais frequentemente associadas à FQ.

**A osteoartropatia hipertrófica é a segunda complicação articular mais frequente**

**Quadro I – Manifestações clínicas**

| Doença sino-pulmonar  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colonização /infecção com agentes típicos da FQ (<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Burkholderia cepacia</i>)</li> <li>• Tosse persistente, produtiva</li> <li>• Alterações radiológicas persistentes (bronquiectasias, infiltrados e hiperinsuflação)</li> <li>• Obstrução das vias aéreas</li> <li>• Pólipos nasais e alterações radiológicas dos seios perinasais</li> <li>• Hipocratismo digital</li> </ul> |
| Alterações digestivas   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolapso retal e DIOS</li> <li>• Insuficiência pancreática e pancreatite recorrente</li> <li>• Doença hepática crónica com evidência clínica ou histológica de cirrose biliar ou multilobular</li> </ul>   |
| Síndrome de perdas salinas  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcalose metabólica</li> <li>• Deficiência aguda de sal</li> </ul>   |
| Alterações urogenitais  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azoospermia obstrutiva (agenesia dos ductos de Wolf)</li> </ul>  |

**Diagnóstico**

Em 1998 foram definidos como critérios de diagnóstico a evidência de pelo menos uma alteração clínica característica (Quadro I), ou história familiar de FQ, ou rastreio neonatal positivo associado à existência de duas mutações da CFTR ou evidência da disfunção da CFTR pela prova de suor ou pela diferença de potencial nasal (DPN)<sup>23</sup>. Mas estabelecer um diagnóstico de FQ nem sempre é simples.

Desde a descoberta da alteração genética em 1989 constatou-se a existência de uma grande heterogeneidade nas manifestações clínicas da FQ, daí que se subdivide actualmente em dois grandes grupos: FQ típica ou clássica e a FQ atípica ou não clássica<sup>46</sup>.

No primeiro grupo encontram-se os doentes com um ou mais aspectos fenotípicos característicos e uma prova de suor superior a 60 mmol/l, o que corresponde à maioria dos doentes. Geralmente é possível definir uma mutação em cada um dos genes CFTR.

Podem ter IPE ou não apresentar uma evolução grave com rápida progressão dos sintomas ou uma evolução mais moderada<sup>46</sup>. A FQ atípica engloba indivíduos com envolvimento de pelo menos um órgão e prova de suor normal (<30 mmol/l) ou intermédia (30-60 mmol/l). A comprovação diagnóstica exige a detecção de uma mutação em cada gene da CFTR ou a quantificação directa da disfunção da CFTR pela medição da DPN. A maioria dos doentes não tem IPE e a doença pulmonar é discreta. Quando são detectadas duas mutações, geralmente uma é classificada como “ligeira”<sup>46</sup>. Alguns doentes com envolvimento de um só órgão podem ser mais correctamente definidos, segundo a classificação proposta pela OMS, como tendo doenças relacionadas com a CFTR, nas quais é identificada pelo menos uma mutação. Esta lista inclui azoospermia obstrutiva isolada, pancreatite crónica, aspergilose broncopulmonar alérgica, bronquiectasias disseminadas, panbron-

**Constatou-se a existência de uma grande heterogeneidade nas manifestações clínicas da FQ**

O diagnóstico de FQ é essencialmente clínico

quiolite difusa, colangite esclerosante e hipertripsinogenemia neonatal<sup>47</sup>.

O diagnóstico de FQ é essencialmente clínico e os testes de diagnóstico têm como objetivo principal a sua confirmação, ou, em casos mais atípicos, o seu suporte ou exclusão.

A **prova de suor**, desenvolvida em 1959 por Gibson e Cooke, designada por *quantitative pilocarpine iontophoresis test* continua a ser o teste *gold standard* para a confirmação diagnóstica<sup>48,49</sup>. É um método quantitativo que mede a concentração de ião cloreto (Cl<sup>-</sup>) no suor, sendo que concentrações superiores ou iguais a 60 mmol/l são consideradas patológicas, excepto nos lactentes com menos de 3 meses, nos quais se considera positivo quando >40 mmol/l<sup>50,51</sup>. Há algumas patologias que podem cursar com provas de suor positivas mas que são distintas da FQ<sup>51</sup>.

Aproximadamente 98% do total dos doentes com FQ tem uma prova de suor positiva, reduzindo-se para 90% nos casos de diagnóstico na vida adulta<sup>49,51</sup>.

O método original de recolha de suor tem sido substituído por outras técnicas de execução mais fácil, nomeadamente a determinação da condutividade dos electrólitos no suor pelo método *Macroduct Sweat Collection System/Wescor Sweat Check Conductivity Analyzer*. Estes testes são considerados de rastreio e têm valores de referência diferentes do método de Gibson e Cooke, pelo que, na interpretação de uma prova de suor, há que ter em consideração a metodologia utilizada. Segundo as normas do Reino Unido sobre o teste de suor, valores de condutividade <60mmol/l é pouco provável que estejam associados a FQ e valores superiores a 90 mmo/l suportam o diagnóstico<sup>50</sup>. Segundo a *Cystic Fibrosis Foundation*, uma medição da condutividade pelo método *Wescor*

*Sweat Check*, com resultado superior ou igual a 50 mmol/l, deverá ser seguido de uma avaliação quantitativa de cloro<sup>51</sup>.

A prova de suor apoia o diagnóstico de FQ se for positiva em pelo menos duas avaliações. Resultados superiores a 160 mmol/l são fisiologicamente impossíveis<sup>22</sup>.

Idealmente, a prova de suor deverá realizar-se só após as 2-3 primeiras semanas de vida, com o doente clinicamente estável, bem hidratado, sem sinais de doença aguda e sem receber tratamento com corticóides<sup>51</sup>.

Os indivíduos com suspeita de FQ e com prova de suor normal ou intermédia devem efectuar um **estudo genético**. É um teste bastante específico mas com sensibilidade entre os 70-90%, uma vez que os painéis comerciais de rastreio incluem apenas as mutações mais comuns em dada população. Os doentes com diagnóstico depois dos 18 anos maior probabilidade de terem mutações raras<sup>23</sup>. Outra limitação deste teste decorre de, por vezes, ser difícil reconhecer se a mutação reúne os critérios de FQ ou se corresponde apenas a um polimorfismo<sup>46,51</sup>.

Nos indivíduos com clínica sugestiva de FQ, a identificação de duas mutações confirma o diagnóstico, mas a sua ausência não exclui. Neste caso, pode-se recorrer à sequenciação completa do gene CFTR, ou nos centros onde se efectua a medição da DPN pode-se restringir o estudo genético completo para os doentes com traçado de DPN inconclusivo<sup>46</sup>.

O transporte iónico na membrana apical das células gera uma **DPN** que é maior nos doentes com FQ do que nas pessoas normais (-45,3±11,4 vs -18,2±8,3 mV). É esta alteração que fundamenta o uso da medição da DPN.

Esta técnica permite avaliar a diferença de potencial determinado por dois eléctrodos, um

colocado no antebraço (subcutâneo) e outro na mucosa nasal (próximo do corneto inferior). A diferença de potencial medida (considerando como valores normais  $-24,7 \pm 0,9$  mV e  $-53 \pm 1,8$  mV como anormais)<sup>4</sup> está correlacionada com o movimento do sódio ao longo das membranas celulares e é este aspecto que está alterado nos doentes com FQ. A medição é feita após a perfusão da cavidade nasal com amilorida, ocorrendo nesse momento uma redução da diferença de potencial, superior nos doentes com FQ quando comparada com a redução que ocorre em indivíduos normais (de 73% e 53%, respectivamente)<sup>4</sup>. Depois desta manobra, a cavidade nasal é irrigada com uma solução salina isotónica e isoprotrenol, havendo um aumento da diferença de potencial em indivíduos normais, mas que não ocorre em indivíduos com FQ.

Este exame é complicado no que se refere à sua execução e implica a existência de material e pessoal especializado<sup>51,52</sup>, o que restringe a sua utilização a doentes com dificuldades na confirmação do diagnóstico ou com doença das glândulas sudoríparas. A polipose nasal pode condicionar resultados falsos negativos. O grau de alterações na diferença de potencial não está correlacionada com a gravidade da doença, mas pode estar relacionada com os diferentes fenótipos da mesma, sendo que a secreção anormal de cloretos está associada a insuficiência pancreática e a hiperabsorção de sódio a doença pulmonar grave<sup>49,53</sup>.

A presença de pólipos nasais ou de inflamação da mucosa nasal pode provocar falsos negativos. É viável em crianças com poucas horas de vida, mas crianças mais velhas (2-5 anos) podem necessitar de alguma sedação. Em caso de positividade, deve repetir-se pelo menos uma vez, para confirmação dos resultados.

## Tratamento

### Cinesiterapia respiratória

A incapacidade de eliminação das secreções brônquicas, em parte pela redução do *clearance* mucociliar e pelo aumento da viscosidade das mesmas, é um aspecto importante na patogénese das infeções respiratórias nestes doentes. Como tal, desde há algum tempo que a cinesiterapia respiratória tem sido utilizada para facilitar a eliminação das secreções. Com isso, para além da redução do número de infeções respiratórias, diminui-se a obstrução brônquica, melhoram-se as trocas e, ao eliminar as secreções ricas em elastase proveniente da autólise dos neutrófilos, reduz-se o risco de lesão pulmonar.

No entanto, ainda se mantêm algumas reservas quanto ao melhor método a seguir. Isto porque o sucesso da cinesiterapia depende em grande parte da *compliance* do doente, que por sua vez pode ser determinada pela técnica utilizada. Quanto a este aspecto, existem várias hipóteses com diversos estudos comparativos realizados.

Associado ao recurso à cinesiterapia, o uso de broncodilatadores, soluções salinas hipertónicas e agentes modificadores do muco parecem otimizar os resultados obtidos.

A cinesiterapia *standard*, com a utilização de técnicas de percussão torácica e drenagem postural, é demorada, requer pessoal especializado, e por vezes a adesão ao tratamento por parte do doente é reduzida, principalmente pelo tempo investido. Um outro aspecto importante a salientar é o refluxo gastroesofágico associado à drenagem postural. Este inconveniente pode ser relativamente contornado recorrendo a outras técnicas, como a pressão expiratória positiva (PEP).

Outras técnicas possíveis de utilização são a expiração forçada activa, PEP, válvulas de Flutter (baratas e uma boa alternativa para adultos activos) e o oscilómetro.

Na FQ, o benefício da cinesiterapia foi demonstrado através do atraso na progressão da doença pulmonar. No entanto, não se observaram diferenças significativas quanto à técnica a utilizar. O uso de broncodilatadores, de agentes modificadores do muco e uma boa hidratação parecem otimizar os resultados obtidos na cinesiterapia, sendo a aplicação de soluções salinas menos consensual, pois podem induzir broncospasmo.

Caso o doente tolere, deve ser encorajado o exercício físico (marcha, natação ou ciclismo).

### Antibioterapia

A realização de exames bacteriológicos de expectoração, incluindo antibiograma, deve ser solicitada, no mínimo, anualmente, e de preferência cada três meses<sup>9</sup>.

Relativamente ao *S. aureus*, alguns centros optam por instituir antibioterapia profiláctica, de forma a evitar ou pelo menos atrasar a colonização<sup>54,55</sup>. Esta forma de abordagem pode reduzir o número de hospitalizações ou tomas de antibiótico nos primeiros anos de vida; no entanto, parece estar relacionada com uma infecção mais precoce por *P. aeruginosa*. Outros centros iniciam terapêutica após o primeiro isolamento, mantendo-a ininterruptamente, independentemente de ocorrer infecção por gram-negativos<sup>56</sup>. A terceira opção é tratar apenas as infecções sintomáticas, mantendo-a até erradicar o agente ou ocorrer melhora sintomática (a experiência de centros que optam por esta terceira hipótese traduz-se em menos de 10% dos doentes cronicamente infectados pelo agente)<sup>55</sup>.

Por outro lado, sempre que se fala em profilaxia, a resistência a antibióticos deve ser considerada. Isto parece ser verdade para o uso de cefalosporinas, macrólidos e tetraciclina, mas não para a flucoxacilina, sendo esta, numa abordagem inicial, o fármaco mais indicado no tratamento da infecção por *S. aureus*<sup>55</sup>.

Dadas as graves repercussões clínicas e funcionais que implica a aquisição de *P. aeruginosa*, a sua detecção e eliminação é de grande importância. Actualmente, distingue-se colonização inicial (primeira cultura positiva), intermitente ou esporádica (culturas consecutivas intermitentemente positivas e negativas) e crónica (culturas positivas persistentes)<sup>58</sup>. A colonização intermitente pode anteceder a crónica em média em 12 meses. Cada uma destas situações pode ou não ser acompanhada de critérios de exacerbação<sup>58</sup>. É fundamental um seguimento microbiológico que permita detectar a primeira colonização por *P. aeruginosa*. O uso de antibióticos de forma agressiva nesta situação pode prevenir a persistência da colonização e atrasar a infecção crónica. Considera-se erradicação quando, após tratamento, há pelo menos três culturas negativas separadas entre si no mínimo de 1 mês<sup>58</sup>. A erradicação só ocorrerá nas fases de colonização inicial e, mais raramente, na fase de colonização intermitente.

O tratamento nas situações de colonização inicial ou intermitente requer abordagem sistémica, geralmente por via oral, e associação com antibióticos inalados, como a colistina (1-3 milhões de U/12 h) ou a tobramicina não fenólica na formulação para inalação (Tobi®) (300 mg/12 h) em ciclos *on-off* de 28 dias. Alternativamente, pode utilizar-se a via endovenosa (EV), associada



ou não a tratamento inalado. A duração do tratamento pode variar de 3-4 semanas até 6-12 meses<sup>58</sup>.

O tratamento da colonização crónica, denominado também tratamento de manutenção ou supressivo crónico, destina-se a reduzir, de forma sustentada, a carga bacteriana e, conseqüentemente, a resposta inflamatória. Tem sido demonstrado que esta abordagem (inclusive na ausência de exacerbações) não só evita a deterioração funcional, como pode favorecer a sua recuperação<sup>58</sup>. O tratamento mais frequentemente usado consiste na inalação de antibióticos, como a colistina ou a tobramicina. O uso deste último antibiótico demonstrou uma clara melhoria da função pulmonar, uma diminuição da densidade da *P. aeruginosa* na expectoração e número de dias de hospitalização<sup>59,60</sup>. Alguns centros de FQ têm optado por outra estratégia, que consiste na administração ev de  $\beta$ -lactâmicos de forma regular, por exemplo a cada 3-4 meses, independentemente da sintomatologia. Os resultados desta opção, quando analisados em ensaios clínicos controlados, não têm sido superiores à terapêutica convencional, que restringe o uso de antibióticos ev unicamente para as exacerbações<sup>61</sup>.

Quanto à monitorização do tratamento, apesar do ideal ser uma visita domiciliária pelo pessoal de enfermagem, actualmente, pela escassez de recursos humanos, opta-se pela observação em consulta uma semana após iniciar o tratamento em ambulatório e, posteriormente, no término do tratamento. A administração da antibioterapia em aerossol permite obter uma maior concentração antibiótica no órgão-alvo, com redução dos efeitos laterais sistémicos. No entanto, o seu preço, o acesso deficiente do fármaco às pequenas vias

aéreas (só 1 a 10% do fármaco atinge as pequenas vias aéreas, 15 a 25% permanece nas vias aéreas superiores)<sup>62</sup> e o tempo dispendido pelo doente são alguns aspectos menos positivos desta forma de administração.

Esta terapêutica pode complicar-se com hemoptises significativas que levam à sua suspensão. No caso particular da tobramicina, deve evitar-se o uso deste fármaco em doentes com insuficiência renal, com disfunções auditiva, vestibular ou neuromuscular. Também é conveniente evitar a associação deste fármaco à furosemida, ácido etacrínico, manitol ou outros fármacos com potencial nefro ou ototóxico.

O tratamento da exacerbação aguda consiste na redução imediata do inóculo bacteriano, para o qual é usada terapêutica ev, excepto nas exacerbações leves, nas quais se escolhem fármacos por via oral. Geralmente usa-se um aminoglicosídeo (geralmente tobramicina) associado a um  $\beta$ -lactâmico com actividade antipseudomonas, ou associação de qualquer um deles com a ciprofloxacina durante 2-3 semanas<sup>58</sup>. A escolha precisa deve basear-se nos exames bacteriológicos da expectoração mais recentes e nos estudos de sensibilidade. Não se pode esquecer que os microrganismos responsáveis pela exacerbação podem ser diferentes conforme a idade do doente, sendo que nos mais jovens se isolam mais frequentemente *S. aureus* ou *H. influenza*, o que condiciona a escolha da antibioterapia.

Dado o risco de desenvolvimento de resistências, devem usar-se associações de antibióticos e diversificar os esquemas terapêuticos, com base num adequado seguimento clínico e microbiológico.

Sempre que for necessário tratamento antibiótico endovenoso, poderá ser considerada

---

**O tratamento da exacerbação aguda consiste na redução imediata do inóculo bacteriano**

a possibilidade de tratamento domiciliário. A selecção adequada dos doentes é fundamental para o sucesso deste programa. Diversos aspectos devem ser considerados, nomeadamente: idade, distância do domicílio (não deve ser superior a 2 horas de percurso), adesão ao tratamento, e aspectos psicossociais (a existência de telefone, água corrente e condições de higiene, entre outras), os quais constituem o maior obstáculo a este tipo de abordagem (60%)<sup>61</sup>.

A insuficiência respiratória, a sépsis e as hemoptises severas a moderadas constituem impedimento para esta opção de tratamento em 45% dos casos, enquanto em 40% a má adesão ao tratamento condiciona a decisão.

É fundamental que a opção por esta forma de tratamento seja voluntária, não sendo a idade contra-indicação. Quanto ao acesso, a maior parte dos estudos aponta para a utilização de um acesso venoso periférico. Se se prevê administração prolongada do fármaco ou o acesso periférico for difícil de obter pode-se ponderar a colocação de cateter de longa duração.

O tratamento da infecção por *B. cepacia* deve guiar-se pelos resultados de sensibilidade *in vitro*. Nalguns doentes, pode ser útil a associação de três dos seguintes antibióticos:  $\beta$ -lactâmico (meropenem ou ceftazidima), a ciprofloxacina, o cloranfenicol, a minociclina ou a rifampicina. Nunca é sensível à colistina e raramente aos aminoglicosídeos. Em nenhum caso a sensibilidade ou resistência *in vitro* garante o êxito ou fracasso do tratamento<sup>62</sup>.

A *S. maltophilia* e o *A. xylosoxidans* também são resistentes à maioria dos antibióticos. A *S. maltophilia* pode ser sensível ao trimetoprim-sulfametoxazol, considerando-se o fármaco de eleição. Também se re-

comenda o uso de minociclina, doxiciclina, moxifloxacina, levofloxacina. No caso do *A. xylosoxidans* recomendam-se várias associações, das quais se salienta a piperacilina-tazobactam, com um aminoglicosídeo e uma fluoroquinolona<sup>62</sup>.

### Agentes modificadores do muco

Na FQ há um aumento da viscosidade das secreções com origem na redução do teor da água, mas também na libertação do ADN dos neutrófilos que sofreram lise. Com base nesta informação recorre-se ao uso de dornase alfa recombinante humana (rh DNase) que reduz a viscosidade do muco. A utilização de rh-DNase está associada a uma diminuição do número de exacerbações e hospitalizações (cerca de 28%), à melhoria da função pulmonar (cerca de 5,8%) e do FEV1 e FVC, independentemente do recurso a cinesiterapia.

O fármaco é administrado uma vez por dia, sob a forma de nebulização, na dose de 2,5 mg. Quanto a efeitos laterais, que são pouco frequentes, referem-se a rouquidão, o *rash* cutâneo e, raramente, um risco aumentado de hemorragia.

O preço continua ainda a ser um aspecto a considerar nos tratamentos mais prolongados. Estudos recentes demonstraram que nebulizações com soro hipertónico, precedidas por broncodilatadores, são uma terapêutica segura e eficaz nestes doentes, aumentando o *clearance* mucociliar e promovendo uma melhoria da função pulmonar<sup>63</sup>.

### Broncodilatadores

O uso deste tipo de medicamentos na FQ ainda é muito discutível, em parte por falta de estudos nestas circunstâncias que permitam esclarecer a vantagem do recurso aos mesmos. No entanto, cerca de 50 a 60% dos doentes a

---

**Na FQ há um aumento da viscosidade das secreções**

quem são administrados estes fármacos (habitualmente agonistas beta de longa duração) apresentam melhoria da função pulmonar. Várias acções lhes têm sido atribuídas, para além do relaxamento da musculatura lisa brônquica, aumento do *clearance* mucociliar, efeitos directos sobre as células inflamatórias, aderência bacteriana e, possivelmente, por efeitos directos na função do CFTR.

### Oxigenioterapia e ventilação

A necessidade de recorrer a suporte ventilatório (quer por técnicas invasivas ou não invasivas) é uma opção a considerar em doentes com insuficiência respiratória, assente nos parâmetros gasométricos.

O recurso a oxigenioterapia de longa duração (OLD) é necessário, de acordo com as principais indicações da mesma ( $PO_2 < 55 \text{ mmHg}$  e  $Sat O_2 < 88\%$ )<sup>64</sup>. O objectivo é reduzir a hipoxemia e com isso diminuir o risco de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, os quais agravam o prognóstico e modificam a abordagem no que respeita ao transplante pulmonar. Nos doentes com dessaturação nocturna (valores de  $Sat O_2$  inferiores a 88% por um período superior a 10% do total de tempo avaliado) ou associada a alterações na prova de marcha (valores de  $Sat O_2$  inferiores a 88%), a oxigenioterapia em período diurno também deve ser considerada<sup>9</sup>.

No que respeita à ventilação não invasiva (VNI), a abordagem destes doentes enquadra-se nas *guidelines* habituais para esta terapêutica. Estes parâmetros consistem em  $PaCO_2 > 45 \text{ mmHg}$ , com  $pH < 7,35$  ou  $PO_2/FiO_2 < 200$ , associados a critérios de ordem clínica, como taquipneia com FR superior a 24 ciclos/min, uso de músculos acessórios da respiração, movimentos paradoxais e agravamento marcado da dispneia<sup>65</sup>.

### Nutrição

Um objectivo a perseguir na FQ é a manutenção de um estado nutricional adequado, pelo que uma dieta rica em gorduras, hipercalórica e com suplementos vitamínicos e enzimas pancreáticas é habitualmente instituída. Isto torna-se mais evidente se o doente se apresenta com aspecto malnutrido, com o índice peso/altura abaixo de percentil 85 ou se refere perda de cerca de 5% do peso nos últimos 2 meses.

O tratamento da IPE consiste na administração oral de enzimas pancreáticas. A dose tem que ser ajustada à idade do doente e ao número diário de refeições. Recomenda-se para as crianças com mais de 4 anos e adultos 500 U de lipase/kg antes das principais refeições, até ao máximo de 2500 U/kg, para evitar o desenvolvimento de colonopatia fibrosante<sup>35</sup>.

### Anti-inflamatórios

O processo inflamatório na FQ está bem descrito e o recurso a anti-inflamatórios não esteróides (AINE) tem sido difundido, com o pressuposto de que a diminuição da resposta inflamatória local com redução da migração de neutrófilos e consequente libertação de ADN, redução da viscosidade do muco e da aderência bacteriana, levaria a melhoria clínica e funcional a qual, até à data, não foi comprovada a não ser em situações pontuais.

O recurso à corticoterapia oral habitualmente ocorre por períodos pequenos se existem sintomas “asma-like”, e períodos maiores quando se trata de aspergilose broncopulmonar alérgica. No entanto, os estudos e ensaios associados a estes fármacos não têm sido bem sucedidos, dado os efeitos laterais que a eles estão associados.

---

**Um objectivo a perseguir na FQ é a manutenção de um estado nutricional adequado**

O uso de corticóides inalados tem por base reduzir a hiperreactividade brônquica, a tosse e a dispneia, apesar dos três ensaios efectuados não terem sido conclusivos.

Na idade pediátrica (entre os 5 e os 13 anos) o uso de ibuprofeno por períodos de cerca de 4 anos parece reduzir a progressão da doença pulmonar. No entanto, devem monitorizar-se os níveis séricos e os efeitos laterais a nível renal e gástrico. Nos adultos não foi demonstrada a utilidade deste fármaco, podendo ser utilizado no tratamento da artrite.

Os macrólidos têm sido alvo de estudos recentes, nomeadamente a azitromicina. Os vários ensaios desenvolvidos têm mostrado um aumento do FEV1, do peso corporal, redução do número de hospitalizações e melhoria da qualidade de vida, principalmente se associados outros fármacos, como a tobramicina ou a rhDNAse<sup>66</sup>.

Actualmente recomenda-se em doentes com mais de 6 anos e cronicamente colonizados com *P. aeruginosa* a administração de azitromicina na dose de 250 mg ou 500 mg três vezes por semana, conforme o doente tenha menos ou mais de 40 kg, respectivamente<sup>67</sup>.

Desconhece-se o mecanismo preciso de acção dos macrólidos, mas, ao não se documentarem efeitos bactericida/bacteriostáticos destes fármacos, é proposto que a sua actividade anti-inflamatória seja responsável pela melhoria observada. *In vitro*, foi constatado que a associação dos macrólidos a outros antibióticos com actividade anti-pseudomónica pode ter um efeito sinérgico<sup>58</sup>.

#### Apoio psicológico e social

Dada a cronicidade da doença, a mortalidade e morbilidades associadas, estes doentes requerem apoio específico que compreende aspectos pessoais e sociais importantes. Os

internamentos sucessivos, a limitação da actividade física, os múltiplos componentes da terapêutica de suporte, nomeadamente a cineterapia respiratória e outros factores condicionam uma vivência limitada, com prejuízo da actividade profissional. Esta, além das repercussões económicas, também tem aspectos de carácter pessoal ao limitar o sentimento de realização e a integração social do doente. Por isto, é importante considerar o acompanhamento psicológico e apoio social, de forma a que a integração seja facilitada.

#### Transplantação pulmonar

Apesar do aumento da sobrevida dos doentes com FQ, cerca de 80% destes doentes morre prematuramente devido a doença pulmonar terminal. Nestas circunstâncias, e quando as restantes opções terapêuticas falham, a transplantação pulmonar é a opção a considerar. No entanto, ainda é objecto de alguma discussão a selecção dos candidatos e os critérios a seguir. Outro aspecto que também deve ser considerado é a escassez de dadores, sendo a lista de espera de cerca de 2 anos, o que condiciona a sobrevida destes doentes, verificando-se que cerca de 15 a 40% morre antes do transplante<sup>68</sup>. O inverso também deve ser considerado. Isto porque a sobrevida no pós-transplante é de cerca de 56% e 48% aos três e cinco anos respectivamente, motivo porque esta abordagem também reduz significativamente a sobrevida dos doentes.

Quanto à definição dos critérios de inclusão num programa de transplante, eles baseiam-se em vários estudos que definiram um ponto a partir do qual a probabilidade de o doente morrer aumenta, tendo em conta as suas características clínicas (idade, peso, número de hospitalizações/ano, FEV1 e microbiologia).

---

**Cerca de 80% destes doentes morre prematuramente devido a doença pulmonar terminal**

Assim, as *guidelines* internacionais<sup>68</sup> consideram como critérios de inclusão os seguintes:

- FEV1 < 30%
- hipoxemia e hipercapnia graves.
- aumento da frequência e duração das exacerbações e hospitalizações
- complicações pulmonares *major*, como as hemoptises
- aumento das resistências aos antibióticos.

Tradicionalmente, o transplante é bilateral, recorrendo-se a uma toracoesternotomia bilateral. O recurso a dadores vivos no transplante bilateral dos dois lobos inferiores é uma opção nos doentes pediátricos.

São contra-indicações para a transplantação pulmonar as seguintes:

- diabetes *mellitus* com atingimento de órgão-alvo.
- falência multiorgânica
- insuficiência hepática
- neoplasia maligna diagnosticada nos últimos cinco anos
- osteoporose grave
- infecção activa por *Mycobacterium tuberculosis*, infecção por VIH e hepatite B
- problemas sócio-económicos graves.

As infecções por *P. aeruginosa* multirresistente, *B. cepacia*, *A. fumigatus* e micobactérias atípicas, bem como aderências pleurais, transplante ou toracotomias prévias e a corticoides dependência são contra-indicações relativas. Quanto às complicações, elas podem ser consideradas como imediatas ou tardias. Neste último grupo inclui-se a rejeição tardia. No pós-transplante imediato a infecção, a rejeição, a bronquiólite obliterante e a deiscência de sutura são as principais complicações. As que se en-

contram associadas ao uso de imunossupressores são sempre um problema a considerar, obrigando muitas vezes à sua suspensão (por exemplo, as doenças linfoproliferativas associadas ao micofenolato, as alterações hepáticas condicionadas pela azatioprina ou as crises convulsivas após administração de ciclosporina).

### Prognóstico

Avanços significativos no tratamento das infecções respiratórias, insuficiência pancreática e uma melhoria da prestação de cuidados por equipas multidisciplinares resultaram num aumento da sobrevivência, que actualmente ultrapassa os 30 anos. Este aumento é devido em grande parte ao desenvolvimento de antibióticos eficazes no tratamento da infecção por *P. aeruginosa*. Por outro lado, apesar dos avanços conseguidos de forma a determinar a correlação fenótipo-genótipo, para a maioria dos genótipos, se não tratados, o prognóstico é mau, motivo pelo qual a adesão ao tratamento é fundamental para reduzir a lesão pulmonar na idade adulta. Para a maioria dos doentes com FQ, o tratamento implica cuidados diários, medicação profiláctica, administração de suplementos de enzimas pancreáticas e vitamínicos e cinesioterapia diária. Da má adesão à terapêutica (que oscila entre os 30-70%) resulta um aumento das exacerbações, progressão da doença e prescrição mais frequente e desnecessária de fármacos mais potentes e tóxicos.

Quanto à função pulmonar, ela habitualmente é medida pelo FEV1. Valores de FEV1 inferiores a 10% encontram-se associados, na maior parte dos casos, a alguns factores que no seu conjunto contribuem para um agravamento do prognóstico. Entre eles contam-se baixo peso, pneumotórax, sintomas

respiratórios como forma de apresentação da doença, infecção por *P. aeruginosa* (especialmente se for uma aquisição em idade precoce de uma estirpe mucóide) e *B. cepacea*.

Na última década a terapêutica genética levantou algumas expectativas, nomeadamente pela hipótese de poder administrar o gene da CFTR funcional aos doentes. No entanto, vários problemas se encontram ainda por

resolver nestes domínios, nomeadamente a segurança (com recurso a genes virais como vectores) e eficácia (terapêutica com genes lipossómicos). Actualmente, os ensaios sobre este tipo de terapêutica já estão a ser efectuados em adultos humanos. No entanto, ainda há um longo caminho a percorrer até esta forma de tratamento poder entrar na rotina.

### Bibliografia

- Schidlow D, Fiel S. Cystic Fibrosis in Clinical Respiratory Medicine; chapter 40, pp 499-513.
- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938; 56:344-99.
- Faber D. Pancreatic function and disease in early life. *Arch Path* 1944; 37:328.
- Bethesda MD. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2000 Annual report.
- Moreno RMG, Posadas AS, Espinosa AC. Antecedentes históricos y epidemiología. *In Monografias NeumoMadrid. Fibrosis Quística. Ergon* 2005; VIII:9-20.
- Stein R, The diagnosis of Cystic Fibrosis; *New Eng J Med*, 1997; 336:487-97.
- Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2004 – Annual date report. Bethesda MD. Cystic Fibrosis Foundation, 2005.
- Cystic Fibrosis Foundation 2006. [www.cff.org](http://www.cff.org).
- Yankaskas JR, *et al.* Cystic Fibrosis Adult Care Consensus Conference Report. *Chest* 2004; 125: 15-39 s.
- Guggino WB, Banks-Schlegl SP. Macromolecular interactions and ion transport in Cystic Fibrosis. *Am J Resp Critical Care Med* 2004; 170:815.
- The Cystic fibrosis genetic analysis consortium, CF-GAG. <http://www.genet. Sickkids.on.ca/cftr>. Update Sept 08, 2006.
- Rafinia MN, Linde L, Keron B. The CFTR gene: structure, mutations and specific therapeutic approaches. *In CF in the 21<sup>st</sup> Century* 2005; pp. 2-10 Karger.
- Senent TC. Genética. *In Monografias NeumoMadrid. Fibrosis Quística. Ergon* 2005; VIII:29-43.
- Rowe S, Miller S, Sarscher E. Mechanisms of disease Cystic Fibrosis; *New Eng J Med* 2005; 352(19):1992-9.
- Anderson MP, Berger HA, Rich DP, *et al.* Nucleotide triphosphates are required to open CFRT-generated chloride channels. *Science* 1991; 253:205.
- Ratjen F, Doning G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681.
- Gracia J, Mata F, Alvarez A, Casals T, *et al.* Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in Cystic Fibrosis; *Thorax* 2005; 60:558-63.
- Dorfman R, Ziclanski J. Genotype-phenotype correlations in CF. *In CF in the 21<sup>st</sup> Century* 2005; pp: 61-68 Karger.
- Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.
- Schidlow DV, Taussing LM, Knowles MR. Cystic fibrosis foundation consensus report on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15:187-98.
- Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with Cystic Fibrosis. *N Eng J Med* 1996; 335:179-88.
- Hernandez GG. Patogenia in *Monografias NeumoMadrid. Fibrosis Quística. Ergon* 2005; VIII: 45-55.
- Shwachman H, Kulczyky LL. Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis studies made over stoll year period. *Am J Dis Child* 1958; 96:6-15.
- Rodrigues MAN, González AS. Afectación respiratória en el niño *Monografias NeumoMadrid. Fibrosis Quística. Ergon* 2005; VIII(VI): 79-90.
- Reid D, Withers NJ, Francis L, Wilson W, Kotsimbos TC. Iron deficiency in Cystic Fibrosis relationship to lung disease severity and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Chest* 2002; 121:48-54.
- Lipuma JJ. Burkholderia and emerging pathogens in Cystic Fibrosis. *Semin Resp Crit Care Med* 2003; 24:681.

27. Schidlow DV, Taussing LM, Knowles MR. Cystic fibrosis foundation consensus report on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15:187-98.
28. Prados C, Máiz L, Antelo C, Baranda F, Blázquez J, Borro JM, *et al.* Fibrosis quística: consenso sobre el tratamiento del pneumotórax y de la hemoptisis masiva y sobre las indicaciones del transplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 411-6.
29. Monografías NeumoMadrid. vol VIII/2005 Fibrosis Quística. Martínez MTM, Herrero P.A. Cap Complicaciones respiratorias no infecciosas más frecuentes. pp. 99-111.
30. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, *et al.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur Resp J* 2000; 16:464-71.
31. Sanchez MCP, Camera LG, Navarro, IF. Afectación respiratoria en el adulto Monografías NeumoMadrid. Fibrosis Quística. *Ergon* 2005; VIII(VII):91-8.
32. Lacaille F, Schmitz J. Cystic Fibrosis. *Semin Pediatr Gastroenterolog Nutr* 1993; 4:1-15.
33. Monografías NeumoMadrid vol VIII/2005 Fibrosis Quística Moreno RMG, Posadas AS. Cap Manifestaciones digestivas. Novo MDG, Castillo CG, Manzanares J, pp. 113-130.
34. Leus J, Van Bervliet S, Robberecht E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. *Eur J Pediatr* 2000; 159:563-8.
35. Gilljam M, Chapman C, Tullis E *et al.*; GI complications after lung transplantation in patients with Cystic Fibrosis. *Chest* 2003; 123:37.
36. Colombo C. *Hepatology* 2002; 36:1374-82.
37. Monografías NeumoMadrid vol VIII/2005 Fibrosis Quística Moreno RMG, Posadas AS. Cap Otras manifestaciones prevalentes. Moreno RMG, Posadas AS, Diego DSJ, pp. 131-139.
38. Kerem E, Conway S, Elborn Stuart, Heijerman H Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus: *Journal of Cystic Fibrosis* 2005; 4:7-26.
39. Yankaskas, JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic Fibrosis Adult Care. Consensus Conference Report. *Chest* 2004; 125:1S-39S.
40. Dodge JA; Male fertility in cystic fibrosis. *Lancet* 1995, 346:587.
41. Chillon M, Casals T, Mercier B, *et al.* Mutations in Cystic Fibrosis gene in patients with congenital absence of vas deferens. *New Eng J Med* 1995; 332:1475
42. McCallum JJ, Milunsky JM, Cunningham DL. Fertility in men with Cystic Fibrosis. An update on current surgical practices and outcomes. *Chest* 2000; 118:1059-62.
43. Gilljam M, Antonion M, Shin J, *et al.* Pregnancy in Cystic Fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest* 2000; 118:85.
44. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, *et al.* Low bone mineral density density in adults with Cystic Fibrosis. *Thorax* 1999; 54:961.
45. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos, *et al.* Reduced bone density in Cystic Fibrosis. Delta F508 mutations is an independent risk factor. *Eur Resp J*, 2005; 25:54.
46. Boeck K, Wilschanski M, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 61:627-35.
47. World Health Organisation. Classification of cystic fibrosis and related disorders. Report of a joint working group of WHO/ICF(M)/ECFS/ECFTN 2001. (Reprinted in *J Cystic Fibros* 2002; 1:5-8).
48. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23:545-49.
49. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. Report from the multi-disciplinary working group. July 2002 (<http://WWW.acb.org.uk>).
50. Monografías NeumoMadrid vol VIII/2005 Fibrosis Quística Moreno R M G, Posadas A S. Cap Diagnóstico. Landeira C A, Aguero M I G, Carrasco M C M pág 141-54.
51. Rosenstein B, Cutting G. The diagnosis of Cystic Fibrosis: a consensus statement. *Journal of Pediatrics* 1998; 132:589-95.
52. Boyle MP, Dirner-West M, Miljam L, *et al.* Multicenter study of the effect of solution temperature on nasal potential difference measurements. *Chest* 2003; 124:482.
53. Fajac I, Hubert D, Guillermot D, *et al.* Nasal airway ion transport is linked to the Cystic Fibrosis phenotype in adult patient. *Thorax* 2004; 59:971.
54. Robinson P. Paediatric origins of adult lung disease *Thorax* 2001;56:237-41.
55. Smith A, Walters S. Prophylactic antibiotics for Cystic Fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD001912.
56. McCaffery K, Oliver RE, Franklin M, *et al.* Systematic review of anti-staphylococcal antibiotherapy in Cystic Fibrosis. *Thorax* 1999; 54:380-383

57. Cantón R, Cobos N, Gracia J, Baquero F, *et al.* Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente com fibrose quística. Archivos de Bronconeumologia 2005; 41(Sup 1):1-25.
58. Ramsey BW, Burns J, Smith AL. Safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with cystic fibrosis. The results of 2 phases placebo controlled trials. *Pediatr Pulmonol* 1997;14:137-8.
59. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, *et al.* Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N England J Med* 1999; 340:23-30.
60. Nir M, Lanng S, Johansen HK, Koch C. Long-term survival and nutritional data in patients with cystic fibrosis treated in a Danish centre. *Thorax* 1996; 51:1023-7.
61. Kettler LJ, Sawyer SM, Winefield HR, Greville HW. Determinants of adherence in adults with Cystic Fibrosis. *Thorax* 2002; 57:459-64.
62. Pico G. Aerosolized antibiotics. *Chest* 1998. Education on line. Lesson 21; vol 15.
63. Elkeis MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, *et al.* Controlled trial of long term inhaled hypertonic saline in patients with Cystic Fibrosis. *N Eng J Med* 2006, 356: 229-40.
64. Wijkastra PJ, Guyatt GH, Ambrosino N, Celli BR, Guell R, Muir JF, *et al.* International approaches to the prescription of long-term oxygen. *Eur Respir J* 2001; 18:909-13.
65. Wedziche JA, Muir JF. Non-invasive ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary disease, Bronchiectasis and Cystic Fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20:777-84.
66. Jones AP, Wallis CE. Recombinant Deoxiribonuclease for Cystic Fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (2):CD001127.
67. Sainan L, Marshall B, Mayer-Hemblem N, *et al.* Azithromycin in patients with cystic Fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1749-56.
68. Yankaskas JR, Mallory GB and Consensus Committee. Lung transplantation in Cystic Fibrosis. *Chest* 1998; 113:217-26.