

Fibrose Cística: Diagnóstico e Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Pediatria
Sociedade Brasileira de Pneumologia e
Tisiologia
Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia
Sociedade Brasileira de Medicina de Família e
Comunidade*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Adde FV, Marostica PJC, Ribeiro MAGO, Santos CIS, Solé D, Vieira SE

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram realizadas buscas ativas nas bases de dados primárias MEDLINE e SciELO, utilizando os seguintes termos descritivos (MESH terms): *Cystic Fibrosis, Early Diagnosis, Prognosis, Neonatal Screening, Genetic Techniques, Pancreatic Extracts, Diet Therapy, DNASE1 protein, human, Saline Solution, hypertonic, Pseudomonas Infections, Physical Therapy Modalities. Subheadings: diagnostic, treatment outcome, prognosis, epidemiology.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

OBJETIVO:

Analisar as recomendações para os principais procedimentos diagnósticos e terapêuticos da Fibrose Cística, com base na melhor evidência científica disponível.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 10.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, cuja prevalência na população chega a 1/2500 nascidos vivos na etnia branca. Nas últimas duas décadas, avanços no diagnóstico e na terapêutica dos pacientes com FC propiciaram aumento da sobrevida, atingindo mediana de 37 anos nos países desenvolvidos. O diagnóstico precoce e a terapêutica adequada são responsáveis pelo aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida do paciente com FC. A pesquisa ativa da doença faz parte do *screening* neonatal vigente em vários países, incluindo alguns estados do Brasil.

1. O DIAGNÓSTICO PRECOCE ESTÁ ASSOCIADO A MELHOR EVOLUÇÃO CLÍNICA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA?

Para avaliar o impacto do diagnóstico precoce, realizado por rastreamento neonatal antes do aparecimento de sintomas clínicos, estudo de coorte retrospectiva comparou as evoluções clínicas de pacientes com diagnóstico realizado antes e depois da introdução do *screening* neonatal de rotina. Não foram encontradas diferenças significantes no estado nutricional entre os dois grupos. Entretanto, o escore de Shwachman-Kulczycki, que avalia a gravidade da doença como um todo, foi melhor no grupo com diagnóstico precoce (7,0, $P < 0,05$). Também foram significativamente melhores a avaliação radiológica ($P < 0,05$) e a função pulmonar nos pacientes com diagnóstico precoce pelo *screening* (VEF1-melhora de 12,3%, $P < 0,01$; CVF – melhora de 12,6%, $P < 0,01$)^{1(B)}.

O seguimento de pacientes até a adolescência também mostra vantagens do diagnóstico precoce por meio de *screening* neonatal. Em coorte histórica que comparou a evolução clínica e de função pulmonar até os 15 anos de idade, de crianças cujo diagnóstico de FC foi realizado por *screening* neonatal ou por teste do suor após o aparecimento de sintomas, o peso e a estatura foram melhores na idade do diagnóstico ($p = 0,01$ e $0,01$) e aos 15 anos ($p = 0,0002$ e $0,01$) nas crianças diagnosticadas por *screening*. Este grupo também apresentou melhores parâmetros de função pulmonar aos 15 anos e evolutivamente. Dos 6 aos 15 anos, as crianças do grupo *screening* apresentaram aumento do VEF1 e da CVF de

4% e 13%, respectivamente, enquanto o grupo com diagnóstico tardio apresentou redução destes parâmetros de 14% e 5%, respectivamente. A colonização por *Pseudomonas aeruginosa* foi semelhante nos dois grupos ($p=0,23$)²(B).

Recomendação

É recomendado o diagnóstico precoce da FC, para obtenção de melhor evolução clínica/nutricional e maior preservação da função pulmonar dos pacientes^{1,2}(B).

2. O “TESTE DO PEZINHO” É SENSÍVEL PARA O DIAGNÓSTICO DA FIBROSE CÍSTICA?

No “teste do pezinho” está incluída a realização da pesquisa da imunotripsina reativa (*ITR*). O teste é utilizado como *screening* neonatal para FC. Os recém-nascidos com *ITR* positivo devem ter o diagnóstico confirmado pelo teste do suor. O valor do teste do pezinho é possibilitar o diagnóstico precocemente, antes do aparecimento de sinais e sintomas clínicos da doença. Em uma coorte de 279.399 recém-nascidos, a pesquisa de *ITR* foi realizada nos primeiros dias de vida e, quando positiva (acima de 140 µg/l), as crianças foram submetidas à nova pesquisa de *ITR*. Nesta segunda pesquisa, foram considerados dois níveis de corte – 120 e 80 µg/l. Após correção para raça, a incidência de FC pelo *screening* foi semelhante à esperada na população estudada. Ao nível de corte do exame inicial, a taxa de falsos-positivos foi de 92,2%, semelhante ao encontrado em *screening* neonatal para outras doenças. Houve quatro casos de falsos negativos. O teste do suor foi negativo em 168 lactentes com o primeiro *ITR* elevado, porém todos negativos e com nível abaixo de 80 mcm/l na segunda amostra. No total, 95,2% (IC

95%: 85-99) dos lactentes com FC que não tiveram íleo meconial puderam ser detectados pela pesquisa de *ITR*, usando o nível de corte de 140 µg/l no primeiro teste e de 80 µg/l, no segundo³(A).

Alguns protocolos de *screening* neonatal também incluem a pesquisa de mutações do gene *CFTR*. A sensibilidade desta pesquisa pode variar em acordo com a prevalência das mutações pesquisadas. Dois protocolos para *screening* neonatal puderam ser comparados, uma vez que a partir de 1993 o primeiro protocolo foi substituído pelo segundo, como rotina no serviço. Em ambos os protocolos, a pesquisa de *ITR* foi realizada nos primeiros dias de vida. No primeiro esquema, nova pesquisa foi realizada quando a primeira foi positiva. No segundo esquema, a análise genética direta para mutação *DF508* foi realizada quando a pesquisa inicial de *ITR* foi positiva. Cerca de 1.000.000 de neonatos foram submetidos ao primeiro protocolo. De 389 com FC, o diagnóstico precoce ocorreu em 92%. Trinta crianças (8%) tiveram diagnóstico clínico feito após *screening* neonatal negativo (falsos-negativos). Com o protocolo *ITR/DNA*, 189.000 neonatos foram testados. Entre 62 crianças com FC, 59 (95%) tiveram o *screening* positivo. Três crianças com FC não tiveram cópias desta mutação. Os falso-positivos foram mais frequentes no esquema *ITR* que no esquema *ITR/ DNA* (0,69% vs. 0,054%). No protocolo *ITR/DNA*, os casos falso-positivos eram portadores. As porcentagens de crianças com FC que tiveram o diagnóstico precoce pelo *screening* foram semelhantes com os dois protocolos. Como a pesquisa de DNA foi feita com a mesma amostra de sangue, o segundo protocolo teve a vantagem de não necessitar nova coleta⁴(B).

Recomendação

A pesquisa de *ITR* presente no “Teste do Pezinho” é indicada como *screening* diagnóstico de FC em todos os recém-nascidos. Os resultados positivos devem ser confirmados com teste do suor³(A).

3. A AUSÊNCIA DA MUTAÇÃO *DF508*, PELA TÉCNICA DE PCR, EXCLUI O DIAGNÓSTICO DE FIBROSE CÍSTICA?

Não. A mutação *DF508* ocorre em diferentes frequências em diferentes populações, sendo habitualmente a mais frequente, mas nunca a única possível. Ela corresponde a cerca de 85% na Dinamarca, aproximadamente 50% no Brasil e 30% das mutações em Israel^{5,6}(C). No Brasil, cerca de 25% dos pacientes têm duas mutações *DF508*, 50% têm uma e 25%, nenhuma. Nesses últimos 25%, haverá doença, apesar da ausência da mutação *DF508*⁷(C).

Recomendação

O resultado negativo da pesquisa da mutação *DF508* não exclui o diagnóstico de FC. Apesar de a mutação *DF508* ser a mais frequente, sua prevalência é variável e a doença pode ocorrer na sua ausência⁵⁻⁷(C).

4. O SEGUIMENTO DO PACIENTE REALIZADO EM CENTROS ESPECIALIZADOS POR EQUIPE MULTIPROFISSIONAL É MAIS EFICAZ QUE O SEGUIMENTO EM CONSULTÓRIO OU CLÍNICA GERAL?

Sim. Os pacientes seguidos em centros de referência têm melhor qualidade de vida e melhores parâmetros de função pulmonar. Estudo comparando centros norte-americanos com mais

de 50 pacientes em seguimento demonstrou que aqueles acompanhados mais assiduamente, que receberam mais intervenções, como antibioticoterapia, uso de mucolíticos e de corticosteroides evoluíram com melhores parâmetros de função pulmonar (VEF₁)⁸(C). Um estudo transversal comparando pacientes do Reino Unido observou melhores desfechos em termos de nutrição, função pulmonar e escore radiológico nos acompanhados desde a infância em centros especializados, quando comparados aos demais pacientes⁹(C).

Recomendação

Os pacientes com FC devem ser, preferencialmente, seguidos em centros de referência para o tratamento da doença^{8,9}(C).

5. O USO DE ENZIMAS PANCREÁTICAS EM MICROESFERAS É MAIS EFICAZ QUE O USO DE ENZIMAS EM PÓ?

As enzimas em pó podem ser inativadas pelo suco gástrico ácido e serem pouco ativas no duodeno, enquanto as microesferas dissolvem-se somente em pH > 5,5. No entanto, o pH duodenal pode ser menor do que esse nível, devido à menor secreção de bicarbonato nesse sítio em pacientes fibrocísticos, retardando a absorção para porções tão distais como o íleo. Em ensaio clínico aleatorizado aberto, os pacientes receberam, inicialmente, uma preparação de microesferas e, a seguir, foram alocados em ordem aleatória para três períodos quinzenais de outro preparado de microesferas e a dois preparados diferentes de enzimas em pó. Os pacientes apresentaram, nas semanas em que receberam enzimas em microesferas, menos sintomas gastrointestinais e melhor absorção de gordura¹⁰(B).

Em ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo, de desenho do tipo *crossover*, os pacientes receberam a droga na forma de microesferas e um placebo da preparação em pó e o contrário na outra etapa do estudo, em ordem aleatória. As enzimas sob a forma de microesferas controlaram melhor a esteatorreia ($11,8 \pm 9,2 \text{ g} \times 23,2 \pm 18,9 \text{ g}$, $P < 0,02$), a dor abdominal ($8,8 \pm 13,8 \times 23,4 \pm 24,1$, $P < 0,05$) e a frequência de evacuações ($1,7 \pm 0,6 \times 2,1 \pm 0,9$, $P < 0,01$)¹¹(B).

Recomendação

No paciente com FC, a terapêutica de reposição de enzimas pancreáticas em microesferas é mais eficaz que as enzimas em pó para o controle dos sintomas gastrointestinais e para a melhor absorção de gorduras^{10,11}(B).

6. A DIETA HIPERLIPÍDICA, HIPERPROTEICA E HIPERCALÓRICA É MAIS EFICAZ QUE A DIETA COM TEOR NORMAL OU COM RESTRIÇÃO DE GORDURAS PARA O APORTE NUTRICIONAL DO PACIENTE COM FIBROSE CÍSTICA?

No passado, dietas hipogordurosas foram recomendadas para o manejo da esteatorreia que os pacientes com FC apresentam, pois se acreditava que a ingestão de gordura favorecia essa perda e também comprometia a absorção de outros nutrientes. Estudos comparando diferentes dietas em pacientes com FC demonstraram que a maior oferta de gordura na dieta, associada à adequada suplementação de enzimas pancreáticas, promove maior absorção intestinal, a despeito de aumentar a excreção de gorduras. Isso contribuiu para melhorar o aporte calórico e, principalmente, para a melhora do estado nutricional e da sobrevida

dos pacientes^{12,13}(B). No seguimento de uma coorte por quatro anos, o aporte calórico de 120% ou mais das RDA (*Recommended Dietary Allowances*) foi associado à melhora nutricional e à estabilização da função pulmonar, em declínio no período anterior ao início da dieta sem restrição de gorduras¹³(B).

A ingestão energética de 120% a 150% das RDAs é recomendada para suplantiar o maior gasto energético basal decorrente da doença pulmonar, o maior catabolismo proteico e as perdas energéticas pelas fezes secundárias à má absorção intestinal pela insuficiência pancreática exócrina e pela perda dos ácidos biliares nas fezes. Do valor energético total da dieta, cerca de 40% das calorias devem provir dos lipídeos, 50% dos carboidratos e 12% a 15% das proteínas^{14,15}(D).

Recomendação

Para o aporte nutricional adequado de pacientes com FC é recomendada dieta hipercalórica, hiperproteica e hiperlipídica^{12,13}(B).

7. O USO DE ANTIBIÓTICO INALATÓRIO ANTIPSEUDOMONAS RETARDA O DECLÍNIO DA FUNÇÃO PULMONAR E MELHORA O PROGNÓSTICO DO PACIENTE COM FIBROSE CÍSTICA?

Há duas situações bem estabelecidas onde a antibioticoterapia inalatória é benéfica na FC: na colonização inicial e na colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA). O tratamento de erradicação da PA na colonização inicial de vias aéreas utiliza esquemas antibioticoterápicos agressivos para, ao menos temporariamente, erradicar a PA e postergar a

infecção brônquica crônica, o que melhora o prognóstico do paciente. Em ensaio clínico que comparou o tratamento com tobramicina (80 mg inalatória – 2 vezes ao dia) ou placebo, logo após o início da colonização pulmonar por PA durante 12 meses, a porcentagem de pacientes com negatização das culturas de secreção respiratória para PA foi maior no grupo tratado, durante todo o período do estudo ($p < 0,005$)¹⁶(B). Diversos esquemas terapêuticos têm sido propostos, a maioria deles associa a via sistêmica (ciprofloxacina oral ou antibióticos parenterais) e a via inalatória (colistin ou tobramicina)¹⁶⁻¹⁸(B). Na avaliação do seguimento de 146 pacientes com FC, 99 apresentaram o primeiro episódio de colonização por PA durante o estudo e 12 desenvolveram colonização crônica. A introdução precoce de tratamento protegeu cerca de 80% dos pacientes da infecção crônica por um período de até 15 anos¹⁹(B).

A infecção broncopulmonar crônica pela PA ocorre na grande maioria dos pacientes com FC com o avançar da idade, levando a intensa resposta inflamatória e lesões tissulares pulmonares progressivas e irreversíveis (bronquiectasias). Nessa situação, os antibióticos por via inalatória são importantes como terapia supressora, pois atingem altas concentrações nas secreções brônquicas, com baixa absorção e toxicidade sistêmica, diminuindo o número de colônias de PA nas vias aéreas. As drogas mais usadas são tobramicina, gentamicina, ampicilina e colistin²⁰(B). Diversos estudos têm mostrado que o uso de antibióticos inalatórios a longo prazo, para o tratamento da infecção crônica, promove estabilização ou melhora da função pulmonar, diminui o número das exacerbações, o uso de antibióticos por via oral ou endovenosa e diminui a densidade de PA no escarro. Em

um estudo multicêntrico, aleatorizado, duplo-cego e controlado com placebo, avaliou-se o uso da tobramicina especialmente formulada para nebulização – 300 mg/5 ml duas vezes ao dia, durante 24 semanas, em ciclos de 28 dias, com intervalos de 28 dias sem a medicação. Foram avaliados 520 pacientes com FC ≥ 6 anos, colonizados cronicamente por PA, com VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo) entre 25% e 75% dos valores previstos. Houve aumento médio no VEF₁ de 10%, na 20ª semana de tratamento, diminuição na densidade de PA no escarro e redução no número de internações e no uso de antibiótico endovenoso no grupo com tratamento ativo comparado ao placebo²¹(A).

Recomendação

É recomendada a antibioticoterapia inalatória, para a erradicação da PA, no paciente com FC frente aos episódios iniciais de colonização de vias aéreas¹⁹(B). Também é recomendado o uso de antibióticos inalatórios para o tratamento da infecção broncopulmonar crônica por PA²¹(A).

8. O USO DE DORNASE- α (DNASE HUMANA RECOMBINANTE) PARA O TRATAMENTO DA HIPERVISCOSIDADE DAS SECREÇÕES RESPIRATÓRIAS ALTERA A MORBIMORTALIDADE DA DOENÇA?

A desoxirribonuclease recombinante humana (rhDNase ou dornase- α) é uma enzima que reduz a viscosidade da secreção brônquica. A dornase- α causa a hidrólise do DNA extracelular, derivado do núcleo de neutrófilos degenerados, presente no muco dos pacientes com FC e um dos responsáveis pelo aumento da sua viscosidade.

Estudo multicêntrico norte-americano, aleatorizado, duplo-cego, controlado com placebo avaliou 968 pacientes acima de cinco anos, com CVF (capacidade vital forçada) acima de 40%, quadro pulmonar estável, divididos em três grupos terapêuticos: placebo, dornase- α 2,5 mg uma ou duas vezes ao dia, via inalatória, durante 24 semanas. Houve aumento no VEF1 de 8% nas primeiras semanas nos tratados, mantendo-se melhora de 6% durante o estudo. Não houve melhora no placebo e o efeito foi semelhante com uma ou duas doses ao dia. As exacerbações pulmonares diminuíram de forma significativa e houve melhora na qualidade de vida²²(A). Mais recentemente, outro estudo aleatorizado, duplo-cego, placebo controlado e multicêntrico avaliou o efeito da terapêutica com dornase- α por dois anos em crianças de 6 a 10 anos com doença pulmonar leve (CVF \geq 85%). Foram avaliados 239 pacientes no grupo dornase- α e 235 no placebo, com idade média de 8,4 anos e VEF1 médio de 95%. Após 96 semanas, o grupo que recebeu tratamento mostrou aumento significativo no VEF1 ($3,2 \pm 1,2\%$ - $P=0,006$) e no FEF25-75 ($7,9 \pm 2,3\%$ $P=0,0008$), além de queda de 34% no risco de exacerbações respiratórias. A utilização de dornase- α a longo prazo, por via inalatória, na dose de 2,5 mg uma vez ao dia, melhora a função pulmonar, diminui o risco de exacerbação e do número de dias com antibioticoterapia endovenosa²³(A).

Recomendação

O uso de dornase- α está indicado para pacientes acima de seis anos, com doença pulmonar moderada a grave, podendo ser considerada nos casos leves, principalmente quando já existem alterações estruturais nas

vias aéreas observadas nos exames de imagem²³(A).

9. A TERAPÊUTICA INALATÓRIA COM DORNASE- α É MAIS EFICAZ QUE O USO DE SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA?

Nos últimos anos, alguns estudos avaliaram a terapêutica com solução salina hipertônica (SSH) em FC, com resultados heterogêneos. Seu mecanismo de ação se baseia no aumento dos níveis de sódio e cloro e, conseqüentemente, de água nas vias aéreas, reidratando o fluido periciliar e aumentando o transporte mucociliar, além de ter um efeito estimulante da tosse.

Ensaio clínico australiano com 164 pacientes comparou o uso inalatório, após uso de broncodilatador, de SSH 7% *versus* solução salina 0,9% por 48 semanas. Foram incluídos pacientes acima de seis anos de idade. O grupo que recebeu SSH apresentou um benefício funcional modesto. Não houve diferença significativa nos parâmetros funcionais (FEV1 e FEF25-75) entre os dois grupos durante o período do estudo ($p=0,79$). No entanto, a diferença absoluta na função pulmonar ponderada, após todas as avaliações pós-randomização, foi significativamente melhor no grupo SSH ($p=0,03$). Os pacientes tratados com solução hipertônica apresentaram menos exacerbações pulmonares (redução relativa de 56% - $p=0,02$)²⁴(A). Ensaio clínico aleatorizado e cruzado avaliou 40 pacientes comparando SSH 7% *versus* dornase- α diariamente ou em dias alternados, durante 12 semanas, e mostrou melhora no VEF1 apenas com dornase- α ²⁵(A). Em ou-

tro estudo, a comparação da terapêutica, a curto prazo, com SSH 5,85% e dornase- α por três semanas, em estudo aleatorizado e cruzado em 14 pacientes, demonstrou um aumento semelhante no VEF1 com ambas terapêuticas ($7,7 \pm 14\%$ para SSH e $9,3 \pm 11,7\%$ para dornase- α)²⁶(B). A revisão sistemática dos estudos sugere que a inalação com SSH leva a uma melhora modesta na função pulmonar após quatro semanas, não sustentada após 48 semanas, diferente do que ocorre com a dornase- α . Entretanto, a SSH também reduz as exacerbações pulmonares, o uso de antibióticos, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes²⁷(A).

Recomendação

A terapêutica com solução hipertônica é eficaz para a redução das exacerbações e para melhora da qualidade de vida, porém promove melhora discreta e não sustentada da função pulmonar. A terapêutica com dornase- α é mais eficaz para o tratamento do paciente com FC²⁷(A).

10. A VENTILAÇÃO ESPONTÂNEA SOB PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA (CPAP) É MAIS EFICAZ QUE OUTRAS TÉCNICAS PARA A FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA DO PACIENTE COM FIBROSE CÍSTICA?

Os estudos que comparam a eficácia de técnicas fisioterapêuticas na depuração de secreções pulmonares na FC apresentam limitações metodológicas, falta de padronização e sistematização dos procedimentos²⁸(B). A ventilação espontânea em pressão positiva contínua (CPAP) é um recurso de ventilação não invasiva (VNI).

Diversos estudos compararam a eficácia de técnicas de pressão positiva contínua em vias aéreas com outras técnicas de fisioterapia respiratória em pacientes com FC, porém os estudos são heterogêneos e grande parte inclui pequenas casuísticas e não apresenta evidência de boa qualidade. A revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados, envolvendo cerca de 500 participantes, não encontrou diferenças significantes no clareamento de vias aéreas e no VEF1, a curto prazo. Os estudos com avaliações a longo prazo apresentam resultados conflitantes. De modo que, até o momento, não é possível a conclusão para maior benefício ou não das técnicas de VNI com pressão positiva em relação às outras²⁸(B). Recente revisão sistemática da literatura também não encontrou evidência de superioridade entre as diferentes técnicas de fisioterapia respiratória²⁹(B). Apesar da falta de evidência científica a favor ou contra as técnicas, *The Pulmonary Therapies Committee* recomenda a realização da fisioterapia respiratória em todos os pacientes com FC. A prescrição de um método de terapia desobstrutiva deve ser individualizada de acordo com a idade, a preferência do paciente, os efeitos adversos e a gravidade da doença pulmonar. A preferência do paciente na escolha do método é um fator a ser considerado para a melhora da aderência ao tratamento²⁹(B).

Recomendação

A fisioterapia respiratória é sempre recomendada no paciente com FC frente à gravidade da doença. Não há evidência de que o uso de CPAP seja superior a outras técnicas de fisioterapia respiratória^{28,29}(B).

CONFLITO DE INTERESSE

Adde FV: Recebeu honorários por comparecimento a congresso patrocinado pela empresa United Medical; Recebeu honorári-

os por ministrar conferência patrocinada pelo Laboratório Roche. Marostica PJC: Recebeu honorários por comparecimento a congressos patrocinados pelas empresas United Medical e Roche.

REFERÊNCIAS

1. McKay KO, Waters DL, Gaskin KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in New South Wales. *J Pediatr* 2005;147:s47-s50.
2. Collins MS, Abbott MA, Wakefield DB, Lapin CD, Drapeau G, Hopfer SM, et al. Improved Pulmonary and Growth Outcomes in Cystic Fibrosis by Newborn Screening. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:648-55.
3. Hammond KB, Abman SH, Sokol RJ, Accurso FJ. Efficacy of statewide neonatal screening for cystic fibrosis by assay of trypsinogen concentrations. *N Engl J Med* 1991;325:769-74.
4. Wilcken B, Wiley V, Sherry G, BayLiss U. Neonatal screening for cystic fibrosis: a comparison of two strategies for case detection in 1.2 million babies. *J Pediatr* 1995;127:965-70.
5. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. *Hum Mutat* 1997;10:135-54.
6. Shoshani T, Augarten A, Gazit E, Bashan N, Yahav Y, Rivlin Y, et al. Association of a nonsense mutation (W1282X), the most common mutation in the Ashkenazi Jewish cystic fibrosis patients in Israel, with presentation of severe disease. *Am J Hum Genet* 1992;50:222-8.
7. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros* 2008;7:15-22.
8. Johnson C, Butler SM, Konstan MW, Morgan W, Wohl ME. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. A center based analysis. *Chest* 2003;123:20-7.
9. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specializing in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998;316:1771-5.
10. Beverley DW, Kelleher J, MacDonald A, Littlewood JM, Robinson T, Walters MP. Comparison of four pancreatic extracts in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1987;62:564-8.
11. Vys H, Matthew DJ, Milla PJ. A comparison of enteric coated microspheres with enteric coated tablet pancreatic enzyme preparations in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1990;149:241-3.
12. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison HA. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41:583-91.
13. Luder E, Kattan M, Thornton JC, Koehler KM, Bonforte RJ. Efficacy of a nonrestricted fat diet in patients

- with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1989;143:458-64.
14. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cystic Fibrosis* 2002;1:51-75.
 15. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:246-59.
 16. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Doring G, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:88-92.
 17. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2005;26:458-61.
 18. Douglas TA, Brennan S, Gard S, Berry L, Gangell C, Stick SM, et al. Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009;33:305-11.
 19. Hansen CR, Pressler T, Høiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J Cyst Fibros* 2008;7:523-30.
 20. Frederiksen B, Koch C, Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Ped Pulmonol* 1997;23:330-5.
 21. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999;340:23-30.
 22. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:637-42.
 23. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001;139:813-20.
 24. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354:229-40.
 25. Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:1316-21.

26. Ballmann M, Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2002;1:35-7.
27. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD001506.
28. Elkins MR, Jones A, van der Schans C. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003147.
29. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, et al. Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Airway Clearance Therapies. *Respir Care* 2009;54:522-37.

