



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARIANA ISABEL CRUZ REI

***REPERCUSSÕES PULMONARES DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO EM DOENTES COM FIBROSE
QUÍSTICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
MESTRE CLÁUDIA CHAVES LOUREIRO
PROF. DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO**

FEVEREIRO/2012

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Repercussões Pulmonares do Refluxo Gastroesofágico
em Doentes com Fibrose Quística**

Autor: Mariana Isabel Cruz Rei

Afiliação: Centro Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Serviço de Pneumologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, 3000-075
Coimbra

E-mail: marianarei@hotmail.com

Orientador: Mestre Cláudia Chaves Loureiro

Co-orientador: Professor Doutor Carlos Manuel da Silva Robalo Cordeiro

Coimbra,

Fevereiro de 2012

AGRADECIMENTOS

À Dr.^a Cláudia Chaves Loureiro, por todos os ensinamentos veiculados, pela dedicação e empenho incansáveis, forças que sempre me motivaram a ir mais além.

Ao Professor Doutor Carlos Manuel da Silva Robalo Cordeiro, pela sua disponibilidade e orientação, pilares fundamentais no desenvolvimento deste trabalho.

À Dr.^a Fernanda Gamboa, que através do seu trabalho e experiência, me permitiu complementar esta rubrica de forma singular.

À minha Mãe, a quem dedico tudo o que sou. Ao meu Pai e à Andreia, porto de abrigo com que poderei sempre contar.

Ao Gonçalo e à Diana, porque são o abraço firme de todas as horas.

Índice

I - Lista de abreviaturas	5
II – Resumo/Abstract	7
III – Introdução	11
IV – Objectivos	12
V – Desenvolvimento	13
1. <u>Fibrose Quística</u>	13
1.1. Epidemiologia e Definição da FQ	13
1.2. Aspectos Clínicos	16
1.2.1. Tracto Respiratório Superior	
1.2.2. Tracto Respiratório Inferior	
1.2.3. Manifestações Extra-pulmonares	
1.3. Diagnóstico	21
1.4. Monitorização da doença	23
1.5. Tratamento	25
1.5.1. Tracto Respiratório	
1.5.2. Controlo Nutricional	
1.6. Causas de Exacerbação Pulmonar da FQ	29
1.7. Genótipos/Fenótipos Clínicos	31
2. <u>Doença do Refluxo Gastroesofágico</u>	34
2.1. Definição	34
2.2. Patofisiologia	37
2.3. Diagnóstico da DRGE	40

2.4. Terapêutica da DRGE	42
3. <u>DRGE e FQ</u>	45
3.1. DRGE e patologia pulmonar	45
3.2. Prevalência de RGE na FQ	46
3.3. Tipos e padrões de RGE	48
3.4. Mecanismos de RGE na FQ	49
3.5. Impacto do RGE na exacerbação da FQ	53
3.6. Impacto da terapêutica para a DRGE na FQ	56
VI – Conclusão	60
VII – Casuística	61
1. Resumo	61
2. Introdução	62
3. Materiais e Métodos	62
4. Resultados	63
5. Discussão	68
6. Conclusão	70
VIII – Referências	72
IX – Anexo I	78
X – Anexo II	87

I – LISTA DE ABREVIATURAS

ACTB – Ciclo activo de respiração

AINES – Anti-inflamatórios não esteróides

ARH2 – Antagonistas dos receptores da histamina tipo 2

BiPAP – *Bilevel positive airway pressure*

BO – Bronquiolite obliterante

CFTR – Proteína transmembranar reguladora do transporte iónico

CPT – Capacidade pulmonar total

CV – Capacidade vital

CVF – Capacidade vital forçada

DPN – Diferença de potencial nasal

DRFQ – Diabetes relacionada com a fibrose quística

DRGE – Doença do refluxo gastroesofágico

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

EEI – Esfíncter esofágico inferior

ESP – Esclerose sistémica progressiva

FQ – Fibrose quística

HQNO- *2-heptyl-4-hydroxyquinoline N-oxide*

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

IBP – Inibidor da bomba de prótons

IMC – Índice de massa corporal

JGR – Junção gastroesofágica

LBA – Lavado broncoalveolar

PEEI – Pressão do esfíncter esofágico inferior

PEP – Pressão expiratória positiva

PTGO – Prova de tolerância oral à glicose modificada

RDGE – Refluxo duodeno gastroesofágico

RGE – Refluxo gastroesofágico

SAHOS – Síndrome de apneia/ hipopneia obstrutiva do sono

SBO – Síndrome de bronquiolite obliterante

SOID – Síndrome de obstrução intestinal distal

TAC – Tomografia axial computadorizada

TIR – Tripsinogénio imunorreactivo

VEMS/FEV1 – Volume expiratório máximo no primeiro segundo

VR – Volume residual

II – RESUMO

Introdução: A Fibrose Quística (FQ), o mais frequente distúrbio genético da raça caucasiana, é uma doença multissistémica cuja severidade é primordialmente condicionada pela progressão da doença pulmonar crónica. A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) poderá ser tanto uma das manifestações clínicas da FQ quanto um dos factores agravantes da progressão da doença e deterioração da função pulmonar. O refluxo gastroesofágico (RGE) encontra-se aumentado na FQ contudo, a sua prevalência, características, mecanismos e repercussões pulmonares, encontram-se ainda pobremente caracterizadas.

Objectivos: A presente revisão visa a sistematização do conhecimento actual sobre esta associação, estudando causas de exacerbação pulmonar na FQ, factores de risco, prevalência e mecanismos fisiopatológicos da DRGE, no sentido de compreender o seu papel no declínio da função pulmonar e agravamento da sintomatologia respiratória. Foi objectivo secundário apresentar a perspectiva real do serviço de Pneumologia dos HUC, elaborando a casuística dos doentes com FQ aqui assistidos.

Desenvolvimento: Os doentes com FQ apresentam elevada prevalência de RGE, estimada actualmente entre 35% e 81%. Os mecanismos primários envolvidos incluem o aumento do número de relaxamentos transitórios, a hipersecreção ácida e o atraso no esvaziamento gástrico. Os desequilíbrios de pressão toraco-abdominal e a sintomatologia pulmonar também contribuem para o RGE. A DRGE poderá condicionar agravamento da função respiratória por aspiração pulmonar de conteúdos gástricos, ou pela broncoconstrição secundária à agressão da mucosa esofágica, embora seja difícil a demonstração de causalidade directa entre as duas entidades, dado que o agravamento pulmonar é multifactorial. A casuística elaborada no grupo dos 23 doentes com FQ assistidos no serviço de Pneumologia dos HUC, com uso de questionário (adaptação do *Mayo GER Questionnaire*) revelou a presença de sintomas de

RGE nos últimos 12 meses (em 91,30% da amostra), tendo-se estabelecido diferença estatisticamente significativa entre os grupos sob terapêutica com Omeprazol *versus* sem terapêutica com Omeprazol, no que diz respeito à gravidade dos valores de CVF, sendo que os mesmos foram piores no grupo tratado.

Conclusão: É inquestionável a relevância da DRGE na progressão da FQ, pelo que estudos clínicos com ênfase no efeito da terapêutica anti-refluxo deverão ser efectuados, a fim de esclarecer as suas repercussões pulmonares. Embora escassa a evidência do impacto da DRGE na deterioração da função pulmonar, a sua influência na malnutrição e a possibilidade de melhoria do *outcome* com a terapêutica com IBP, têm vindo a encorajar o tratamento precoce e agressivo da DRGE. Porém, com base na nossa casuística, o tratamento com IBP poderá ser insuficiente, revestindo-se esta temática de actualidade e importância científica.

Palavras-chave: Fibrose quística; Refluxo gastroesofágico; Doença de Refluxo gastroesofágico; mecanismos de refluxo; função pulmonar.

ABSTRACT

Background: Cystic fibrosis (CF), the most common genetic disturb among Caucasian populations, is a multisystem disease, severely involving respiratory tract, which continues to be the major cause of morbidity and mortality in these patients. Gastroesophageal reflux disease (GORD) might contribute to the decline of lung function and progression of pulmonary disease in these patients. Despite the increased gastroesophageal reflux (GOR) symptoms in CF patients, its prevalence and association with gastric aspiration and respiratory impact are not well characterized.

Aim: The purpose of this study is to establish the state of the actual knowledge about this association, assessing the causes of impaired lung disease, as the risk factors, frequency and phatological mechanisms of GORD and the correlation between GOR, incidence of respiratory symptoms and decline of pulmonary function in CF. The second aim is to assess the prevalence of GORD and demonstrate its association with severity of lung disease in CF among real cases provided by the Pneumology Unit of our hospital.

Actual knowledge: The prevalence of increased acid GOR in CF is currently estimated between 35-81%. Several primary mechanisms might be involved, including increased number of lower oesophageal sphincter relaxations, gastric hiperacidity and delayed gastric emptying. It is commonly suggested that pulmonary symptoms and increased toraco-abdominal pressure might also contribute to GOR. Reflux gastric contents may potentially impair pulmonary function through microaspiration and reflex bronchospasm induced by acid aggression in oesophageal mucosa. However, it is difficult to demonstrate a direct relationship between GOR and pulmonary damage, due to multifactorial nature of the impairment of lung disease in CF. In a study with 23 CF patients attended at the Pneumology Unit of Coimbra's University Hospital who completed a modified *Mayo GER Questionnaire*, 21 patients

(91,30%) reported GOR symptoms during the preceding 12 months. A statistically significant difference was established between the group under Omeprazol therapy *versus* the group without Omeprazol therapy, referring to the severity of FVC values, which were more severe in the first group.

Conclusion: Although our findings provide some indication for the relevance of GOR in patients with CF, further prospective investigations and outcome studies with anti-reflux therapies are needed to confirm the deleterious role of reflux in CF progression. Despite the limited evidence that GERD adversely impacts lung function, the fact that GERD can complicate malnutrition in CF and the possibility that acid suppression improves the outcome of this patients, leads to a strong recommendation for aggressive treatment of GERD. However, according to our study, acid suppression treatment might be insufficient, which is a greatly contemporary and scientifically important subject.

Key words: Cystic fibrosis; gastroesophageal reflux; gastroesophageal reflux disease; reflux mechanisms; pulmonary function.

III - INTRODUÇÃO

A Fibrose Quística (FQ) é o mais frequente e severo distúrbio genético da raça caucasiana, acometendo geralmente os recém-nascidos e adolescentes numa incidência de 1:3500 em todo o mundo (1). Trata-se de uma doença crónica multissistémica, de transmissão autossómica recessiva, cujas manifestações cardinais integram doença pulmonar obstrutiva e fibrótica, de evolução progressiva, e malabsorção devido a insuficiência pancreática exócrina (2). Nas últimas décadas, os avanços de diagnóstico e terapêutica dos doentes com FQ têm vindo a proporcionar aumento da sobrevida que, actualmente, se encontra acima dos 30 anos (3).

Este distúrbio é causado por mutações no gene localizado no braço longo do cromossoma 7 que codifica a proteína transmembranar reguladora do transporte iónico (CFTR) de cloro e sódio (4, 5). A desregulação dos canais epiteliais condiciona alteração da secreção de fluidos, aumento da sua viscosidade e ocorrência de fenómenos obstrutivos que produzem as diversas manifestações da doença, com atingimento dos sistemas digestivo e endócrino, glândulas sudoríparas, tracto respiratório superior e inferior e sistema reprodutor (2). Contudo, a doença pulmonar progressiva constitui, ainda, a principal causa de morbimortalidade e mais de 95% dos doentes com FQ morrem devido a complicações resultantes de infecções pulmonares (6, 7). O declínio da função pulmonar deve-se ao perpétuo ciclo de inflamação crónica, infecções recorrentes e fibrose, com destruição irreversível do parênquima, e consequente insuficiência respiratória (8).

Para além do tipo de mutação do gene CFTR, responsável por grande parte da variabilidade interindividual da doença, outras condições associadas à FQ e possíveis causas etiológicas das exacerbações pulmonares deverão ser consideradas. A Doença do Refluxo

Gastroesofágico (DRGE) poderá ser tanto uma das manifestações clínicas da FQ quanto um dos factores agravantes da evolução da doença e declínio da função pulmonar (9-14).

Dada a severidade da FQ e elevada morbimortalidade associadas ao declínio da função pulmonar, reveste-se de grande importância o estudo das causas etiológicas das exacerbações pulmonares, bem como o modo de intervenção precoce nas mesmas, no sentido de diminuir o seu impacto. O presente artigo de revisão visa avaliar o papel da DRGE no declínio da função pulmonar e agravamento da sintomatologia respiratória. Este trabalho de revisão será completado com a casuística de dados clínicos dos doentes com FQ do serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), com o intuito de ilustrar o tema de revisão abordado.

IV - OBJECTIVOS

Pretende-se rever as causas etiológicas das exacerbações pulmonares na FQ, focando em particular o papel da DRGE no declínio da função pulmonar e no agravamento da sintomatologia respiratória. É objectivo secundário fornecer uma perspectiva real do serviço de Pneumologia capaz de traduzir o tema em revisão.

V - DESENVOLVIMENTO

1. FIBROSE QUÍSTICA

1.1 Epidemiologia e Definição da FQ

A Fibrose Quística é a doença crónica autossómica recessiva mais frequente na raça branca, estimando-se que a incidência seja de aproximadamente 1:3500 recém-nascidos na maioria dos países europeus e da América do Norte (1). Verificam-se, contudo, diferenças significativas na prevalência da FQ de acordo com a origem étnica, sendo esta de 1:9200 nos hispânicos e entre 1:2000 a 1:5000 na Médio Oriente e África do Sul (1, 15). Trata-se de um distúrbio monogenético que acomete mais frequentemente os recém-nascidos, crianças e adolescentes da raça branca, na sua forma clássica, de atingimento pulmonar (2).

Em 1938, ano em que o referido distúrbio foi inicialmente descrito por Dorothy Andersen, a sobrevida média era inferior a 1 ano de idade (16). Nos dias de hoje, em virtude dos avanços terapêuticos, mais de 41% dos doentes atingem a idade adulta (18 anos ou mais) pelo que a média da sobrevida se encontra acima dos 30 anos (3). O estudo aprofundado desta doença reveste-se assim de grande importância dada a sua frequência, gravidade e potencial de evolução terapêutica com aumento da sobrevida.

A FQ é um distúrbio genético fatal autossómico recessivo, de envolvimento multissistémico, causado por mutações no gene que codifica a proteína transmembranar reguladora do transporte iónico (CFTR), localizado no braço longo do cromossoma 7 (4, 5). Enquanto até aqui o progresso se baseava na terapêutica sintomática, a descoberta do gene CFTR em 1989 (17) abriu as portas à investigação do défice de proteína CFTR. Esta cadeia polipeptídica simples, constituída por 1480 aminoácidos (2), apresenta funções de canal de iões cloreto e de regulação das vias de condução dos iões cloreto e sódio, influenciando deste modo a entrada e saída de água nas células. A forma totalmente processada da CFTR

encontra-se na membrana plasmática de células epiteliais. A sua disfunção conduz a diminuição da secreção de cloreto e a aumento da absorção de sódio, e consequentemente, de água (18).

Encontram-se actualmente reportadas na *Cystic Fibrosis Mutation Database* cerca de 1500 mutações, presumivelmente patológicas (19), e diversos painéis de mutação de elevada sensibilidade disponíveis para diferentes populações e etnias (20). A mutação mais comum é uma deleção de 3-pb (classe II), que resulta na ausência da fenilalanina na posição 508 do aminoácido (F508del) do produto proteico e tem uma prevalência de cerca de 70% no Norte da Europa e América do Norte e de 59,9% na população portuguesa (4, 21). Segundo a última publicação sobre epidemiologia molecular da FQ em Portugal, datada de 2004, as mutações A561E e R1066C são, em seguida à F508del, as mais frequentes (3,7 e 3,2% respectivamente) e consideradas específicas da população portuguesa (20, 21).

A classificação usualmente aplicada nas mutações do gene CFTR causadoras de FQ tem por base as características funcionais do respectivo produto genético. Neste sistema de classificação, a mutação de classe I resulta na ausência de produção de proteína funcional; as de classe II incluem defeitos no *packing/folding* proteico, bem como no seu transporte celular até à membrana apical; as de classe III exibem defeitos na regulação dos canais de cloro e falência na resposta a sinalização química intracelular para abertura (20, 22). Deste modo, as mutações das classes I, II e III correspondem respectivamente a défices na síntese, processamento e regulação da proteína e são consideradas as formas mais graves, associando-se de modo consistente a insuficiência pancreática e a valores elevados de NaCl (21). As mutações de classe IV correspondem a diminuição da condução iónica através do canal, estando associadas a formas ligeiras, e as de classe V resultam no decréscimo de produção de proteína CFTR funcional (20, 22).

Os epitélios afectados na FQ exibem funções diferentes no seu estado normal, pelo que as manifestações serão específicas para cada órgão, embora todos eles expressem anormalidades no transporte iónico (4). As secreções respiratórias, tais como as do aparelho gastrointestinal e do pâncreas, apresentam um baixo teor em sódio, cloreto e água, conduzindo à diminuição da secreção de fluidos e aumento da viscosidade, o que provoca fenómenos de obstrução e produz as diversas manifestações clínicas da doença (8). Por sua vez, nos ductos das glândulas sudoríparas a função anormal da CFTR traduz-se pela inibição da absorção de cloreto e pela produção de suor concentrado, com valores elevados de cloreto e sódio (2).

O pulmão é o órgão mais afectado e a sua patologia a principal causa de morte nestes doentes, dado que o espessamento das secreções favorece a obstrução das vias respiratórias com inflamação crónica e fibrose, conduzindo inexoravelmente à destruição irreversível do parênquima pulmonar e insuficiência respiratória (6, 7, 23).

A forma clássica ou típica da doença é diagnosticada se o paciente demonstra doença clinicamente evidente em um ou mais sistemas e se apresenta elevação do cloro na prova do suor (>60mmol/L). A maioria dos doentes apresenta manifestações da doença em múltiplos sistemas envolvidos na FQ, mormente o pâncreas, o tracto respiratório superior e inferior e no aparelho reprodutor masculino (15).

Contudo, cerca de 2% dos pacientes preenchem os critérios diagnósticos para a FQ, embora apresentando resultados normais ou *borderline* na prova do suor (30 a 59mmol/L); nestes casos o diagnóstico dependerá da análise de DNA (presença de 2 cópias de mutação no gene CFTR) ou na medição da diferença de potencial nasal. Este padrão é geralmente designado como “não clássico” ou atípico (24). A prevalência estimada poderá, no futuro, sofrer alterações, dada a crescente sensibilidade dos métodos diagnósticos (15). O termo “não

clássico” tem igualmente sido aplicado em doentes cuja clínica se encontra limitada apenas a um órgão ou sistema (tais como pancreatite crónica, azoospermia obstrutiva isolada), embora esta definição dependa do rigor dos métodos usados na determinação da doença clínica (24). Doentes com diagnóstico de FQ efectuado na idade adulta terão, com maior probabilidade, um padrão atípico, acompanhado de valores na prova de suor normais ou *borderline*, doença pulmonar ligeira e manifestações gastrointestinais ligeiras ou mesmo inexistentes (25).

1.2. Aspectos Clínicos da FQ

1.2.1. Tracto Respiratório Superior

Embora a evidência radiográfica de pansinusite seja universal nos doentes com FQ, a sinusite sintomática é menos frequente e ocorre principalmente na infância, podendo traduzir-se por obstrução nasal e rinorreia. Pólipos nasais podem ocorrer em 26% dos casos (8).

1.2.2. Tracto Respiratório Inferior

A desidratação da superfície da via aérea por desregulação dos canais epiteliais de sódio e a retenção de secreções viscosas conduzem à obstrução das vias aéreas, o que perpetua o ciclo de infecção recorrente e libertação de mediadores inflamatórios, condicionantes da destruição do parênquima pulmonar (5).

A obstrução crónica das vias aéreas por secreções espessadas é rapidamente seguida de colonização por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e ainda *Burkholderia cepacia* (15). A aquisição de *Pseudomonas Aeruginosa* ocorre frequentemente nos primeiros anos de vida e, através da produção de HQNO, protege as colónias de *Staphylococcus Aureus* dos aminoglicosídeos e promove a sua resistência (26). Micobactérias atípicas, mais comumente *Micobacterium abscessus* ou *Micobacterium avium complex*, também poderão colonizar o parênquima pulmonar, sendo responsáveis por rápido declínio da função pulmonar. O complexo *Burkholderia cepacia* suscita particular

preocupação, dado que a sua infecção pode conduzir ao “síndrome cepacia”, um episódio rapidamente progressivo e frequentemente fatal caracterizado por febre, pneumonia de difícil controlo, perda ponderal (27). As infecções fúngicas, nomeadamente por *Aspergillus fumigatus* e *Candida albicans*, são cada vez mais frequentes, provavelmente devido ao crescente número de doentes na adolescência ou em idade adulta. Cerca de 50% dos doentes apresentam *Aspergillus fumigatus* na expectoração e 10% destes têm aspergilose broncopulmonar alérgica (6).

O atingimento das vias aéreas inferiores manifesta-se nos estádios iniciais por episódios de bronquite e broncopneumonia, seguidos das manifestações causadas por bronquiectasias difusas. A evolução clínica da doença é marcada por exacerbações da infecção e inflamação pulmonar, que se caracterizam pelo aparecimento de tosse produtiva com expectoração purulenta, dispneia, presença de ferveores ou sibilância à auscultação, anorexia, atraso de crescimento ou perda ponderal e declínio dos valores da função respiratória (27). O hipocratismo digital pode ser encontrado em indivíduos com doença pulmonar moderada a severa (15).

Apesar da *compliance* respiratória ser semelhante entre crianças com FQ e a população sem doença, alterações subtis na estrutura e função pulmonar poderão ser identificadas desde idades precoces, previamente ao estabelecimento clínico da doença. Os doentes desenvolverão ao longo do tempo um síndrome obstrutivo crónico, avaliado por estudos de função pulmonar: o aumento da razão entre o volume residual e a capacidade pulmonar total (VR/CPT) e a diminuição dos débitos expiratórios intermédios constituem as mais sensíveis e precoces alterações da obstrução das vias aéreas (27). A progressão da doença é acompanhada de declínio do volume expiratório máximo no primeiro segundo (VEMS ou FEV1) e da razão entre o FEV1 e a capacidade vital forçada (FEV1/CVF) (28). A progressão da doença é favorecida por alterações reversíveis (acumulação intra-luminal de

secreções) e irreversíveis (bronquiolite e destruição crónica do parênquima) que condicionarão posteriormente a redução da capacidade vital (CV). São indicadores de gravidade valores baixos de VEMS e/ou declínios anuais superiores ao esperado (4% em idade inferior a 18 anos e 2% se igual ou superior a 18 anos) (6).

A hiperinsuflação é a primeira alteração radiológica, seguindo-se o aparecimento de reforço broncovascular. Por razões ainda não esclarecidas, as alterações radiográficas tendem a surgir inicialmente nos lobos superiores, estendendo-se posteriormente aos lobos inferiores com a evolução da doença. A impactação mucóide, inflamação crónica e infecção recorrente levam a espessamento peribrônquico e ao aparecimento de bronquiectasias quísticas e saculares, e imagens “em carril” (27). A hiperinsuflação crescente condiciona abaixamento das cúpulas diafragmáticas, aumento do espaço retroesternal e cifose proeminente, atingindo um ângulo superior a 40 graus em cerca de 60% dos jovens adultos (29).

A FQ está associada a algumas complicações pulmonares. O Pneumotórax ocorre em cerca de 19% dos casos, sendo mais comum em doentes mais velhos com doença pulmonar severa (3). As hemoptises ligeiras são frequentes, especialmente em adultos e associadas a exacerbações infecciosas. As hemoptises massivas (300 a 500mL em 24h) são menos comuns (2 a 7%), podendo ser abundantes em situações de hipertensão pulmonar. No entanto, as hemoptises fatais são raras (21). A insuficiência respiratória e o *cor pulmonale* são complicações tardias severas da FQ e constituem factores determinantes do prognóstico.

1.2.3. Manifestações Extra-pulmonares

Gastrointestinais

A maioria dos doentes com FQ apresentam **insuficiência pancreática**, responsável pelo aparecimento de diversos sintomas gastrointestinais associados a maldigestão e malabsorção de gorduras, proteínas e vitaminas lipossolúveis, nomeadamente esteatorreia,

desnutrição e atraso de crescimento. A disfunção pancreática exócrina ocorre em 85 a 90% dos doentes com idade superior a 1 ano, mas apenas em 59% dos recém-nascidos com FQ (30), facto que se reveste de grande importância sob o ponto de vista diagnóstico, que poderá ser tardio naqueles com normal função pancreática. Os doentes com função pancreática residual são mais susceptíveis de desenvolver episódios recorrentes de pancreatite aguda. As calcificações pancreáticas ocorrem em 7% dos pacientes e os quistos são muito frequentes na FQ (14).

A incidência da **Diabetes relacionada com a FQ (DRFQ)** aumenta com a idade do doente e estima-se numa prevalência global de aproximadamente 5%. Cerca de 15 a 20% dos adultos com FQ desenvolverão DRFQ, sendo estes quase exclusivamente insuficientes pancreáticos, pelo que esta patologia está fortemente relacionada com mutações de classe I a III (20). As exacerbações da doença pulmonar e o tratamento com corticosteróides poderão estar associados ao aumento da resistência à insulina e severidade da intolerância à glicose, com eventual necessidade de recorrer a insulino-terapia (8).

Diversos autores têm vindo a demonstrar que a **doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)** se encontra frequentemente associada à FQ (10, 19) podendo desempenhar um papel relevante na etiologia das exacerbações respiratórias. O estudo dos mecanismos do refluxo gastroesofágico e o modo como a DRGE poderá influenciar a evolução da FQ e o declínio da função pulmonar serão desenvolvidos em rubrica posterior. Foi ainda descrita uma frequência aumentada de úlcera péptica, gástrica e duodenal, provavelmente relacionadas com a hipersecreção ácida gástrica e comprometimento da secreção de bicarbonato na FQ (14).

Entre 10 a 20% dos recém-nascidos apresentam a síndrome do **íleus meconial** (8), um quadro de obstrução do intestino delgado distal acompanhado de distensão abdominal, ausência de eliminação do mecónio e vómitos, que constitui a primeira manifestação da

doença. Na infância e idade adulta está descrita a ocorrência de síndrome de obstrução intestinal distal (SOID), quadro caracterizado por episódios recorrentes de obstrução parcial ou completa que ocorre em 10 a 47% dos doentes e poderá estar associado a inadequada administração de suplementos pancreáticos (14, 31). A clínica SOID pode sugerir apendicite aguda, cuja frequência não se encontra elevada nos doentes com FQ. O prolapso rectal tem uma incidência inferior a 1% (3).

As manifestações clínicas hepatobiliares são variadas, sendo a cirrose biliar focal a complicação mais característica da FQ (10 a 72%) (21). Está descrita a ocorrência de colestase neonatal em 5% dos casos, com conseqüente aumento dos níveis de bilirrubina conjugada e icterícia, mas sem progressão para doença hepática sintomática (8). Alguns doentes podem desenvolver cirrose biliar multilobular, e as complicações da doença hepática são causa de morte em 2 a 5% dos casos. A colecistite, a colelitíase, a estenose distal do ducto biliar comum e a colangite esclerosante são outras das complicações que podem ocorrer na FQ (14).

Renais

A doença renal não constitui uma complicação comum da FQ. A entidade mais prevalente é a nefrolitíase, com uma ocorrência estimada entre 3% e 6%, em comparação com 1% a 2% em indivíduos sem FQ (14).

Músculo-esqueléticas

Barreto C *et al*, descreve a presença de densidade mineral óssea inferior ao normal em cerca de 33% dos adultos com FQ, o que favorece a ocorrência de fracturas patológicas e cifose (21). Entre as diversas manifestações osteoarticulares destacam-se o hipocratismo digital e osteoartropatia pulmonar hipertrófica, cujas exacerbações coincidem com as exacerbações pulmonares. Outras formas menos comuns incluem o atingimento das grandes

articulações ou a artrite das pequenas articulações com vasculite cutânea, a qual se associa a patologia pulmonar severa (15).

Sistema Reprodutor

O início tardio da puberdade é comum em ambos os sexos, encontrando-se fortemente associado a factores nutricionais e atraso de crescimento. A azoospermia obstrutiva está presente na grande maioria dos doentes do sexo masculino com FQ, mormente devido à ausência congénita bilateral dos canais deferentes, constituindo uma importante causa de infertilidade, embora actualmente seja possível recorrer a aspiração testicular e fertilização *in vitro* (20). Nas doentes do sexo feminino a fertilidade encontra-se diminuída em 20% dos casos, devido aos efeitos da doença pulmonar crónica no ciclo menstrual, ao espessamento do muco cervical e a anormalidades no transporte de líquido nas trompas e parede uterina (6). Na gravidez, o *outcome* materno e fetal é geralmente favorável se o FEV1 pré-gestacional for de 50 a 60% do valor previsto (15).

Outros sistemas

As glândulas sudoríparas produzem secreções anormalmente hiperconcentradas em Na⁺ e Cl⁻, durante o repouso e exercício físico, o que pode conduzir a situações de alcalose metabólica e deplecção salina principalmente na infância durante as épocas mais quentes (8).

1.3. Diagnóstico

Embora a FQ já se encontre caracterizada geneticamente, o diagnóstico permanece clínico na maioria dos casos. Porém, a heterogeneidade das manifestações clínicas e a presença de formas de apresentação e evolução ligeiras ou atípicas conduziram ao estabelecimento consensual de critérios clínicos e laboratoriais (5, 21). Estes critérios de diagnóstico, que têm em conta a presença ou ausência de manifestações fenotípicas típicas da

FQ, encontram-se descritas na tabela 1 (5). Com o intuito de clarificar casos considerados não clássicos ou atípicos têm sido desenvolvidas novas técnicas, nomeadamente a determinação da diferença de potencial nasal (DPN) e a medição da secreção de cloreto em biopsias rectais, para os quais se torna indispensável estabelecer procedimentos *standard*.

Características Fenotípicas para o diagnóstico de CF	Critérios de Diagnóstico
<p>Doença sinopulmonar crónica supurativa, acompanhada de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tosse crónica produtiva ▪ Pneumonias ou infecções pulmonares recorrentes ▪ Colonização persistente com patógenos típicos da FQ ▪ Síndrome pulmonar obstrutivo crónico nos estudos de função pulmonar ▪ Radiografias ao tórax com alterações crónicas ▪ Pansinusite crónica <p>Azoospermia obstrutiva</p> <p>Síndrome de depleção salina, acompanhada ou não de alcalose metabólica</p> <p>Distúrbios nutricionais/gastrointestinais, com:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Íleus meconial ▪ Insuficiência pancreática com malabsorção ▪ Esteatorreia <p>Hipoproteinémia</p> <p>Défices de vitaminas lipossolúveis</p> <p>Má progressão ponderal</p> <p>Síndrome de obstrução intestinal distal</p> <p>Pancreatite recorrente</p> <p>Doença hepatobiliar</p>	<p>Uma ou mais características fenotípicas clássicas e evidência de anomalia do gene CFTR, baseada em uma das seguintes condições:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Presença de 2 mutações associadas a FQ no gene CFTR, ou ▪ Dois valores de cloro alterados na prova quantitativa do suor (>60 mEq/L), ou ▪ Valores da Diferença de potencial nasal transepitelial (DPN) compatíveis com FQ <p>Na ausência de características fenotípicas clássicas (sintomas ou sinais):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dois valores de cloro alterados na prova do suor, ou ▪ Valores da diferença de potencial nasal compatíveis com FQ. <p>No programa de rastreio a recém-nascidos: concentrações séricas de tripsinogénio imuno-reactivo (TIR) elevadas e</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Presença de 2 mutações associadas à FQ no gene CFTR, ou ▪ Dois valores de cloro alterados na prova do suor, ou ▪ Valores da diferença de potencial nasal compatíveis com FQ. ▪ In útero: presença de 2 mutações associadas à FQ no gene CFTR

Tabela 1, adaptação de Moskowitz et al. (5): Características fenotípicas para o diagnóstico de FQ e Critérios de diagnóstico.

Novas abordagens diagnósticas têm sido alvo de larga investigação, nomeadamente no âmbito da avaliação das glândulas sudoríparas, da análise genética e do estudo de testes sanguíneos. A expressão do CFTR em leucócitos e eritrócitos sobreleva a possibilidade de desenvolvimento de testes sanguíneos não genéticos no diagnóstico da FQ e de estudo de novas terapias para esta doença (32).

1.4. Monitorização da doença

O atingimento de um melhor *status* clínico e melhoria da sobrevida em pacientes com FQ não se deve apenas ao entendimento dos mecanismos moleculares da FQ, sendo ainda resultado do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas baseadas nos *insights* do curso natural da doença.

A monitorização da progressão da doença pulmonar e da eficácia terapêutica assume um papel de relevo. Parâmetros clínicos como estudos de função pulmonar convencionais parecem não ser suficientemente sensíveis, ao passo que exames imagiológicos são métodos sensíveis e potencialmente úteis na orientação terapêutica (33). A radiografia torácica é presentemente a modalidade mais amplamente usada, apesar da sua baixa sensibilidade na detecção de alterações morfológicas recentes. A Tomografia Axial Computorizada (TAC) adveio assim como o *goldstandard* na definição de novas alterações morfológicas, sendo o método mais fiável para este fim (34). Porém, dado implicar uma elevada exposição a radiação e considerando a constante necessidade de estudos imagiológicos durante toda a vida destes doentes, outros métodos têm sido propostos. A Ressonância Magnética (RM) oferece uma variedade de técnicas de imagem morfológicas e funcionais, sem uso de radiação ionizante, tendo demonstrado resultados comparáveis à TC na detecção de alterações

morfológicas, e superiores na abordagem de alterações funcionais (33). O exame bacteriológico das secreções brônquicas, seguido de meios selectivos e testes de sensibilidade antibiótica, são essenciais na identificação de colonizações pulmonares e permite uma intervenção terapêutica precoce (27). O recurso a radiografia e TAC dos seios perinasais é justificado pela elevada incidência de sinusite na FQ, a qual pode provocar exacerbações pulmonares (8).

Determinações repetidas da altura, peso e IMC, bem como a atenção com os hábitos nutricionais permitem a detecção precoce da deterioração nutricional, sendo recomendado o acompanhamento da criança com FQ em intervalos de 3 meses (35).

A monitorização da patologia ósteoarticular deve incluir a doseamento regular dos níveis de cálcio, fósforo, hormona paratiroideia e vitamina D. Doentes com idade superior a 8 anos e factores de risco presentes deverão ainda realizar osteodensitometria óssea, a qual permite um diagnóstico de osteoporose e intervenção terapêutica precoces (29).

Outros exames como a ecografia abdominal na vigilância de alterações morfológicas pancreáticas, vesiculares e hepáticas devem ser realizados rotineiramente. Também o doseamento da elastase fecal deve ser efectuada no sentido de monitorizar o grau de insuficiência pancreática (21).

A DRFQ deve ser diagnosticada e tratada precocemente, dado o elevado impacto na evolução ponderal e deterioração da função pulmonar. Recomenda-se a determinação da glucose plasmática ocasional desde idades precoces e *follow-up* dos doentes com níveis superiores a 126mg/dL. Os doentes com idade superior a 10anos deverão realizar anualmente a prova de tolerância oral à glicose modificada (PTGO) (21).

Os doentes com FQ beneficiam ainda de acompanhamento num centro especializado em FQ, por uma equipa multidisciplinar dedicada que realce a necessidade de consultas

periódicas, exames complementares de diagnóstico regulares e a monitorização da adesão à terapêutica (35).

Dada a associação entre DRGE e FQ e a possibilidade de esta entidade desempenhar um papel de relevo na etiologia das exacerbações e evolução da doença respiratória (10, 12, 13, 19), seria recomendável proceder a um rastreio clínico da DRGE a todos os doentes com FQ.

1.5. Tratamento

A introdução de novas terapêuticas e de uma abordagem precoce e agressiva da doença pulmonar tem promovido grandes desenvolvimentos na sobrevida e qualidade de vida, bem como melhoria do *outcome* dos doentes com FQ (36). A natureza multissistémica da doença implica uma abordagem multidisciplinar, pelo que para além do controlo da doença pulmonar é fundamental considerar, entre outros, o *status* nutricional, a insuficiência pancreática e o controlo glicémico, a sinusite crónica e o contexto psico-social (37). O objectivo primordial da terapêutica é o controlo das manifestações pulmonares, prevenindo e retardando a progressão da destruição pulmonar (8).

1.5.1. Tracto Respiratório

No contexto do tratamento da obstrução brônquica, o programa de reeducação funcional respiratória diária visa a mobilização e drenagem das secreções brônquicas e deve ser individualizado e adaptado ao risco de hipoxémia e complicações. São diversas as técnicas de drenagem postural instituídas, designadamente o ciclo activo da respiração (ACTB), a drenagem autogénica, máscaras de pressão expiratória positiva (PEP) e o Flutter (pressão expiratória positiva oscilatória) (8, 21). Também a actividade física global contribui para a drenagem das secreções e fortalecimento dos músculos respiratórios. A alfa dornase (DNase) reduz a viscosidade da expectoração por hidrólise do DNA derivado de neutrófilos, com

impacto significativo na clearance das secreções brônquicas. A administração crónica via inalatória de solução salina hipertónica tem sido proposta como terapêutica de hidratação da mucosa dadas as suas propriedades hiperosmolares, contribuindo deste modo para um aumento modesto mas significativo da função pulmonar (38). Vários doentes com FQ demonstraram aumento da VEMS aquando da administração de broncodilatadores beta-adrenérgicos, anticolinérgicos e/ou teofilina, independentemente da presença de sintomas asma-like, sendo que se verificou maior progresso nos casos de hiperreactividade e de doença pulmonar ligeira (39).

Os antibióticos são usualmente prescritos no curso da doença pulmonar na FQ, que decorre com exacerbações agudas ou subagudas periódicas. Deste modo, a definição dos sinais e sintomas que exprimem a exacerbação pulmonar aguda reveste-se de grande importância no âmbito das decisões terapêuticas e na realização de estudos de investigação. São aspectos que definem uma agudização infecciosa: aumento da frequência e intensidade da tosse e da produção de expectoração purulenta, astenia, anorexia, hemoptises, febre, polipneia, tiragem, modificações auscultatórias, aumento da PCR e o declínio do valor do VEMS e da saturação de O₂, podendo ainda surgir imagens radiológicas de novo (40). A escolha do antibiótico é baseada no exame bacteriológico das secreções brônquicas, bem como na resposta clínica do doente a terapêuticas anteriores e a sua instituição nas exacerbações deverá ter uma duração média de 14 a 21 dias. A antibioterapia oral é adequada nas exacerbações ligeiras e quando os microorganismos são sensíveis à terapêutica implementada. A antibioterapia intravenosa é preconizada nas exacerbações severas, no caso do desenvolvimento de resistências a todos os antibióticos administrados via oral ou em caso de falência da antibioterapia oral. Dada a frequência da colonização pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, e a sua associação com o rápido declínio da função respiratória, os antibióticos administrados por via inalatória em uso prolongado, tais como a Tobramicina e a

Colistina, têm sido implicados na erradicação da infecção inicial e na supressão da colonização/infecção crónica (41). Considerando o papel central da infecção crónica bacteriana na progressão da doença pulmonar, nomeadamente por *P. Aeruginosa* e *B. Cepacia*, regimes prolongados de antibioterapia oral têm sido testados no sentido de suprimir o crescimento das colónias e a frequência de exacerbações. Os macrólidos, em particular a azitromicina, encontram-se indicados no controlo da inflamação em doentes colonizados com *P. aeruginosa* (36, 38) Deverá, contudo, ser investigado o papel da iatrogenia medicamentosa, dado que alguns estudos associam a antibioterapia, corticoterapia, uso de teofilina e de AINES a alterações da pressão do EEI, do pH gástrico e da flora gastrointestinal, favorecedores de DRGE e outras condições preponderantes no agravamento da função pulmonar (42-44).

A terapêutica anti-inflamatória é frequentemente instituída na FQ, dado que neste distúrbio a resposta inflamatória é excessiva e persistente, constituindo uma causa major de destruição do parênquima pulmonar com progressão para bronquiectasias e doença obstrutiva pulmonar severa. Sugere-se deste modo a administração de ibuprofeno em doses elevadas nos estádios iniciais da doença e em idade pediátrica, nos casos com função pulmonar preservada (VEMS > 60% do previsto) (36). A corticoterapia inalatória na FQ é controversa e deve ser evitada, embora possa ser considerada nos casos de asma ou aspergilose pulmonar concomitante (38). O uso crónico de glucocorticóides sistémicos não é recomendado em crianças nem em adultos, dados os efeitos secundários associados ao seu uso prolongado, nomeadamente atrasos de crescimento, diabetes, osteoporose e risco aumentado de cataratas (36).

Com o intuito de evitar a progressão para hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, nos casos em que a PaO₂ é inferior a 55 mmHg ou a Saturação O₂ é inferior 88%, a oxigenoterapia poderá estar indicada, reduzindo a retenção de CO₂. Porém, apesar dos

esforços na optimização da terapêutica, a progressão para hipercápnia e insuficiência respiratória global é geralmente inevitável. O BiPAP (Bilevel positive airway pressure) poderá ser um recurso importante em doentes que aguardam o transplante pulmonar (8).

O transplante pulmonar constitui assim a última abordagem para estádios terminais da doença pulmonar. O *outcome* deste procedimento tem revelado uma evolução positiva significativa, com uma sobrevida de 84% e 61% ao primeiro e terceiro ano, respectivamente. Mais de 50% dos doentes apresentam bronquiolite obliterante ao terceiro ano pós-transplante, uma complicação geralmente fatal da rejeição crónica (45).

1.5.2. Controlo Nutricional

Considerando que o consumo energético basal se encontra aumentado em 7 a 35% mesmo nas fases iniciais da FQ, o aporte calórico deverá ser 120 a 150% superior às recomendações internacionais para a idade e sexo, o que se obtém inicialmente através de dieta hipercalórica e mais tarde por meio de suplementos nutricionais orais (21). As indicações para suporte nutricional enteral ou parenteral são semelhantes às usadas em outras patologias (43).

No controlo da insuficiência pancreática recomenda-se a administração de enzimas pancreáticas (500 a 2000 UI de lipase/kg/refeição) e de suplementos de vitaminas lipossolúveis ADEK, responsáveis por uma adequada absorção de gorduras em 80% dos doentes com FQ (10). A elevada ocorrência de hipersecreção ácida gástrica e hiposecreção pancreática e duodenal de bicarbonato conduz a um pH ácido, que impede a dissolução óptima dos suplementos enzimáticos administrados. A optimização da suplementação de enzimas pancreáticas, nomeadamente através da supressão ácida farmacológica, assume deste modo um papel de relevo na manutenção de uma adequada absorção e nutrição (8).

Vários estudos demonstraram resultados promissores da administração de ácido ursodesoxicólico no atraso da progressão de lesões hepáticas na FQ, embora a sua eficácia terapêutica não tenha ainda sido comprovada em ensaios randomizados (15).

1.6. Causas de Exacerbação Pulmonar na FQ

Investigações recentes sugerem que as exacerbações desempenhem um importante papel no declínio da função pulmonar, a qual poderá não retornar à linha de base após a exacerbação (46). A compreensão dos factores mais fortemente correlacionados com o declínio da função pulmonar em cada grupo etário será essencial no desenvolvimento de novas e adequadas abordagens terapêuticas e preservação da função pulmonar. Os resultados da espirometria da função pulmonar, em particular o valor o FEV1 e a percentagem prevista de FEV1, constituem importantes indicadores de prognóstico na FQ, identificando o grau de deterioração pulmonar, não sendo porém capaz de estimar o risco de progressão da doença. O ritmo de declínio da percentagem prevista de FEV1, a qualquer momento da vida do doente, vai permitir aferir a agressividade do atingimento pulmonar, independentemente do estágio de doença pulmonar (47).

A variabilidade no *outcome* dos doentes com FQ é de causa multifactorial, na qual estão envolvidos factores genéticos, ambientais e associados à terapêutica. Entre os factores bem estabelecidos associados ao declínio da função pulmonar e pior prognóstico destacam-se má condição física, idade precoce do aparecimento das manifestações clínicas pulmonares, stress, depressão, colonização/infecção crónica por *Pseudomonas Aeruginosa* e *Burkholderia Cepacia*, infecções respiratórias virais, tabagismo activo ou passivo, insuficiência pancreática, DRFQ, desnutrição, sexo feminino e baixo status socioeconómico (8, 47). A linha de base do FEV1 entre as exacerbações, a incidência de exacerbações anuais tratadas com antibioterapia intravenosa, a quantidade de expectoração produzida diariamente, a presença de ferevres

crepitanes e sibilos em mais de 50% das visitas no último ano, a ocorrência de sinusite e a elevação das provas de função hepática também demonstraram ser factores de risco para o declínio de FEV1 em crianças e adolescentes (48).

A actividade física global e o exercício aeróbio promovem a drenagem de secreções brônquicas e o fortalecimento dos músculos respiratórios, pelo que poderão traduzir um aumento de 1 a 2 anos na sobrevida (49). O agravamento do status nutricional encontra-se directamente relacionado com o declínio dos parâmetros de função pulmonar, constituindo igualmente um factor preditivo de morbi-mortalidade em crianças e adultos com FQ de forma independente do grau de disfunção pulmonar. Em adição, a desnutrição (índice de massa corporal inferior a 18,5kg/m²) incrementa o risco de mortalidade em doentes com FQ em lista de espera para transplante pulmonar. Dever-se-à realçar a interacção entre desnutrição e função pulmonar, considerando que intervenção nutricional poderá beneficiar ambos os parâmetros, retardando o declínio da função pulmonar a par da melhoria do status nutricional, com largo impacto na qualidade de vida e prognóstico dos doentes com FQ (43, 50).

Por sua vez, genótipos associados a cursos mais ligeiros, terapêutica agressiva e precoce e o status sócio-económico constituem outros parâmetros que poderão melhorar o outcome dos doentes (8). Os avanços *major* na terapêutica da FQ nos últimos 15 anos, os quais incluem a introdução de dornase alfa (DNase), tobramicina inalatória, ibuprofeno em doses elevadas e da terapia salina hipertónica, contribuíram de forma decisiva para a melhoria dos parâmetros respiratórios e redução das exacerbações pulmonares e número de hospitalizações, tal como se verificou em diversos estudos efectuados (46). A idade de diagnóstico, a acessibilidade aos serviços de saúde e um entendimento da doença que permita uma boa adesão à terapêutica deverão igualmente ser considerados (8).

Diversos estudos documentaram a relação entre DRGE e a FQ (10, 12, 13, 19), bem como o papel do RGE no declínio da função e agravamento da sintomatologia respiratória (51-54), o que sugere que esta entidade possa constituir uma das múltiplas causas etiológicas das exacerbações pulmonares e progressão da doença.

1.7. Genótipos/ Fenótipos Clínicos

Como resultado da identificação da base genética da FQ, tem sido possível caracterizar as consequências das mutações do gene CFTR e descrever as correlações genótipo-fenótipo. Entre os doentes com FQ existe uma vasta variabilidade fenotípica que se manifesta ao diagnóstico, durante o curso natural da doença, bem como em resposta a intervenções terapêuticas e a insultos ambientais (55). Existe uma variação genotípica significativa entre doentes com FQ com o mesmo genótipo CFTR, o que indica fontes de variabilidade extrínsecas à mutação CFTR, porém, a variabilidade no gene CFTR detém por si só uma forte contribuição para a heterogeneidade clínica (4).

Grande parte dos indivíduos diagnosticados com FQ são crianças com fenótipos descritos como “clássicos”, definição que assenta na presença de valores elevados de cloreto no suor, infecções respiratórias recorrentes e doença pulmonar progressiva crónica (>95%), insuficiência pancreática exócrina (~85%) e défices nutricionais (46). Contudo, o diagnóstico pode igualmente ser estabelecido entre a infância e a idade adulta, na presença de doença ligeira ou moderada, sintomas atípicos tais como a insuficiência pancreática, a pancreatite idiopática e azoospermia obstrutiva, as quais podem surgir em 10 a 15% dos casos (55), ou até mesmo previamente ao aparecimento das manifestações clínicas da doença, tal como o descrito na tabela 1 (5).

Embora não existam correlações genótipo-fenótipo absolutas, duas generalizações foram admitidas: indivíduos com insuficiência pancreática apresentam geralmente duas

mutações no gene CFTR na categoria de disfunção severa (tais como as mutações DF508 e G551D), enquanto que indivíduos com suficiência pancreática apresentam frequentemente pelo menos uma mutação ligeira que poderá estar associada a algum grau de função da proteína CFTR (5). Em suma, pacientes homozigóticos ou com um componente heterozigótico para mutações do gene CFTR de classe I a III tendem a apresentar doença mais severa comparativamente com indivíduos com pelo menos uma mutação de classe IV a V (20).

O pulmão apresenta a maior variabilidade de doença severa de entre todos os órgãos envolvidos na FQ, sendo que factores genéticos, aspectos ambientais e terapêuticas instituídas assumem papéis fundamentais na progressão da doença (55). O fenótipo pulmonar da FQ pode ser determinado por meio de estudos da função pulmonar (FEV1), marcadores bacteriológicos (idade da primeira colonização por *Pseudomonas Aeruginosa*, exacerbações pulmonares que impliquem antibioterapia via intravenosa, follow-up de alterações estruturais (scores para TAC de alta resolução) e através da sobrevida (20). Diversos estudos demonstraram que indivíduos com mutações de classe I, II e III apresentam um declínio de FEV1 mais acentuado do que pacientes com mutações de classe IV ou V (56). Porém, a considerável variabilidade dos valores de FEV1 em pacientes provenientes dos dois grupos, bem como o vasto espectro de fenótipos e escassez de dados relativos às consequências funcionais e clínicas de centenas de mutações do gene CFTR (2), desacreditam o prognóstico de severidade de doença pulmonar baseado apenas no genótipo CFTR (20). Sabati *et al* verificaram que doentes com maior idade apresentam mais frequentemente doença pulmonar severa (vs. FEV1 > 90%, 28.0 vs. FEV1 > 40%, 36.8, p=0,03), não demonstrando contudo diferenças na severidade da afecção pulmonar no que se refere ao índice de massa corporal (IMC), genótipo DF508, status de diabetes relacionada com FQ e uso de enzimas pancreáticas (59). Correlações entre genótipo e fenótipo poderão ser úteis a um nível epidemiológico no

sentido de determinar associações, mas não deverão ser usadas na indicação de prognóstico a título individual (20).

Concretamente, em relação à DRGE, não existe muita evidência na literatura. Brodzicki *et al*, de uma amostra de 40 doentes de FQ de idade pediátrica não verificaram correlação estatisticamente significativa entre a frequência ou severidade do RGE e com a idade, sexo, status nutricional, presença de mutação DF508 ou sintomatologia típica de DRGE reportada (12). Por outro lado, as características do RGE e do conteúdo aspirado dependerão do genótipo, sendo a aspiração de bÍlis mais preponderante nos genótipos DF508 homozigóticos, o que sugere a associação deste genótipo a distúrbios da motilidade intestinal que possam favorecer o refluxo duodeno-gástrico e aumento da concentração de ácido biliar no estômago (52).

No que respeita à relação entre o genótipo e outras manifestações da FQ, não foi ainda demonstrada correlação significativa entre uma mutação específica do CFTR e íleus meconial, síndrome de obstrução intestinal distal, doença hepática e diabetes relacionada com FQ. Sabe-se, porém, que estas manifestações raramente ocorrem na presença de uma mutação associada a suficiência pancreática (57).

Witt e Pogorzelski investigaram a relação entre a mutação DF508 e o fenótipo em crianças com FQ, não encontrando correlação estatisticamente significativa entre o genótipo e factores como função pulmonar, suficiência pancreática ou tipo de colonização pulmonar bacteriana (58).

2. DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

2.1. Definição

O refluxo gastroesofágico é um processo fisiológico universal e diário que ocorre na maioria da população de modo assintomático (9). O primeiro consenso internacional relativo à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) foi estabelecido em 2006 é conhecido como a “Definição de Montreal”, segundo a qual esta condição existe quando o refluxo é acompanhado de sintomatologia significativa, complicações ou lesões recorrentes em localizações esofágicas ou extra-esofágicas com repercussões na qualidade de vida (21, 53, 59).

A DRGE pode ser classificada em dois grupos, de acordo com a apresentação fenotípica e achados endoscópicos: presença de lesões na mucosa esofágica, que inclui esofagite erosiva (20 a 30%) e esófago de Barret (6 a 12%), ou ausência de lesões, o que traduz doença de refluxo não erosiva, igualmente designada por DRGE sintomática (60 a 70%) (60).

A DRGE inclui síndromes esofágicas e extra-esofágicas, sendo que os esofágicas são classificados de acordo com a presença de sintomatologia ou de lesões esofágicas, ao passo que os síndromes extra-esofágicas são categorizados em função de associações estabelecidas ou propostas (61).

Síndrome esofágico	
<u>Síndrome com sintomas</u>	<u>Síndrome com lesão esofágica</u>
Síndrome típica de refluxo	Esofagite
Síndrome de dor precordial – refluxo	Estenose
	Esófago de Barret
	Adenocarcinoma
Síndrome extra-esofágico	
<u>Associações estabelecidas</u>	<u>Associações propostas</u>
Síndrome de tosse – refluxo	Faringite
Síndrome de laringite - refluxo	Sinusite
Síndrome de erosão dental – refluxo	Fibrose pulmonar idiopática
	Otite média recorrente

Tabela 2, adaptação de Vakil et al (61): Síndromes esofágicas e extra-esofágicas.

A DRGE é um dos distúrbios gastrointestinais mais prevalentes, estimando-se que afecte cerca de 20% da população norte-americana, 9 a 17% na Europa, 12 a 15% na Austrália e a 2 a 5% na Ásia (62). Trata-se de um distúrbio multifactorial causado por diferentes mecanismos fisiopatológicos, que incluem disfunções a nível hormonal, motor, mucoso e neural (63).

Os sintomas cardinais típicos da DRGE são pirose ou ardor retroesternal e regurgitação ácida, embora outras manifestações esofágicas possam estar implicadas, tais como odinofagia, disfagia e hipersalivação devido a reflexo vagal. O ardor retroesternal apresenta uma especificidade de 89% e um valor preditivo positivo de 81% para DRGE, enquanto que a regurgitação apresenta 95% e 57% de especificidade e valor preditivo

positivo, respectivamente. A presença de ambos os sintomas exhibe uma precisão diagnóstica superior a 90% (64).

Os sintomas cardinais da doença não se encontram presentes em todos os casos, podendo então surgir manifestações atípicas, pelo que sensivelmente 80% dos doentes apresentam pelo menos um sintoma extra-esofágico (65). Foi sugerida a associação da DRGE com diversas manifestações e patologias do foro pulmonar, tais como tosse crónica, toracalgie não cardíaca, sintomas asma-like, bronquite, bronquiectasias, pneumonias de aspiração, fibrose pulmonar e síndrome de apneia obstrutiva do sono. Outras manifestações extra-esofágicas incluem rouquidão, globus, laringite, granuloma das cordas vocais, otite e sinusite, cáries e erosões dentárias (66).

A DRGE pode, deste modo, acompanhar-se de diversas complicações, esofágicas e extra-esofágicas, de extrema relevância clínica e cuja presença importa aferir, que se encontram sistematizadas no quadro 1 (67).

Complicações da DRGE	
Esofágicas	Extra-esofágicas
Esofagite	Rouquidão
Úlceras esofágicas	Laringite
Estenose péptica	Nódulos laríngeos
Esófago de Barret	Neoplasia da laringe
Adenocarcinoma	Globus
Asma	Tosse crónica
	Bronquite crónica
	Fibrose pulmonar
	Pneumonite
	Pre-cordialgia não cardíaca
	Erosões dentárias

Quadro 1 (67): Complicações esofágicas e não-esofágicas da DRGE.

2.2. Patofisiologia da DRGE

A DRGE é caracterizada pela exposição do epitélio esofágico ao conteúdo gástrico, da qual resultam expressão clínica ou lesões histopatológicas. Ao passo que algum grau de refluxo gastroesofágico e de exposição ácida do epitélio é considerado fisiológico, a DRGE surge quando a exposição ao conteúdo gástrico supera o que o epitélio pode tolerar (68). Em condições normais, o refluxo do conteúdo gástrico para a porção distal do esófago é prevenido pela função da junção gastroesofágica (JGE), estrutura anatomicamente complexa cuja integridade funcional como barreira anti-refluxo foi atribuída a uma multiplicidade de mecanismos (42).

As estruturas anatómicas que cooperam de forma decisiva barreira anti-refluxo são o esfíncter esofágico inferior (EEI) e a porção intra-abdominal do segmento distal do esófago, embora outras possam estar envolvidas, tais como o ângulo de His, a válvula cárdio-tuberositária de Von Gubaroff, os pilares do diafragma, a “gravata suíça” (fibras oblíquas do cárdia), os ligamentos freno-gástrico e freno-esofágico e a câmara de ar gástrica. A manutenção do tónus do EEI resulta da cooperação do músculo liso e da inervação extrínseca e poderá ainda ser influenciado por outros factores, entre os quais estímulos miogénicos, pressão intra-abdominal, distensão gástrica, péptidos, hormonas, alimentos e medicação, tal como indicado na tabela apresentada (42) .

A falência destes mecanismos anti-refluxo, a par de outros factores, estão na base do desenvolvimento de DRGE, sendo abaixo apresentados os mais preponderantes nesta patologia (Quadro 2).

- A acidez gástrica e outros substratos envolvidos no refluxo, tais como a bÍlis, pepsina e enzimas.
- Incompetência da JGE por:
 - 1) Hipotensão do EEI, na ausência de anomalia anatÓmica
 - 2) **Relaxamentos transitÓrios do EEI, na ausência de anomalia anatÓmica**
 - 3) Distorção anatÓmica da JGE, nomeadamente por Hérnia do hiato (mas não exclusivamente)
- Falência dos mecanismos de clearance esofágica
- Alterações na integridade da mucosa e seus mecanismos de defesa
- **Ingestão de substâncias e drogas que afectam a função esofágica, do EEI ou da motilidade gástrica**
- Mecanismos sensoriais associados à expressão clínica
- **Atrasos do esvaziamento gástrico**
- Outros factores como componente genética e factores psico-comportamentais

Quadro 2 (69): Factores relevantes no desenvolvimento da DRGE.

Os factores de risco associados a esta patologia devem igualmente ser considerados. Diversos factores ambientais e genéticos poderão contribuir para o aumento da sua prevalência, nomeadamente tabaco e álcool, obesidade e excesso de peso, sedentarismo, idade, gravidez, atopia, presença de hérnia hiatal e hiperalgesia visceral. Fármacos associados à diminuição da pressão do esfíncter esofágico inferior também poderão constituir factores de risco, tais como os nitratos, aspirina, **AINES**, **corticÓides**, morfina, antagonistas α adrenérgicos e **β -agonistas**, entre outros (Tabela 3) (42).

	Aumenta PEEI	Diminui PEEI	Aumenta Relaxamentos transitórios EEI	Diminui Relaxamentos transitórios EEI
Alimentos	Proteínas	Gorduras Chocolate Etanol Menta	Gorduras	
Hormonas	Gastrina Motilina Substância P	Secretina Colecistoquinina Glucagina Polipeptídeo inibitório da gastrina Polipeptídeo intestinal vasoactivo Progesterona	Colecistoquinina	
Agentes neurais	Agonistas α -adrenérgicos Antagonistas β -adrenérgicos Agonistas colinérgicos	Antagonistas α -adrenérgicos Agonistas β-adrenérgicos Antagonistas colinérgicos Serotonina	L-arginina	L-NAME Serotonina Baclofeno
Medicação	Metoclopramida Domperidona Prostaglandina F ₂ α Cisapride	Nitratos Teofilina Morfina Bloqueadores dos canais de Ca ⁺ Meperidina Diazepam Barbitúricos	Sumatriptano	Atropina Morfina Loxiglumida

Tabela 3 (42): Factores que influenciam a pressão do EEI e a frequência dos relaxamentos transitórios do EEI

O relaxamento transitório do EEI é o mecanismo mais frequentemente implicado no refluxo nos casos de normal PEEI (>10mmHg), ocorrendo independentemente da deglutição e na ausência de peristalse; é acompanhado de inibição diafragmática e persiste por períodos mais prolongados que os relaxamentos induzidos pela deglutição (> a 10 segundos).

O papel dos factores genéticos foi sugerido pelo aumento de sintomas de RGE em familiares de indivíduos com DRGE, bem como pela evidência de maior concordância de RGE em gémeos monozigóticos, em comparação com dizigóticos (70). Porém, encontra-se inexplicada a sua influência na apresentação e curso da DRGE.

A atopia é uma das causas etiológicas da asma e de outros sintomas crónicos associados ao tracto respiratório, tais como sinusite e otites recorrentes. Entre outros mecanismos fisiopatológicos de doença recorrente das vias aéreas, figuram a DRGE, na qual mais de 50% dos doentes apresentam sintomatologia atípica ou extra-esofágica. Não é ainda claro se é a DRGE como distúrbio funcional primário a principal responsável pelos sintomas do tracto respiratório, bem como se esta entidade é ou não secundária a doença atópica (68).

2.3. Diagnóstico da DRGE

Embora diversos meios sejam actualmente utilizados na avaliação de doentes com suspeita de DRGE, persiste controvérsia considerável no que respeita à melhor forma de diagnosticar este prevalente distúrbio na população (44). O recurso a meios diagnósticos para síndromes de DRGE não deverá ser evocado em todos os casos de ardor retroesternal, mas em particular no sentido de evitar erros de diagnóstico, na identificação de complicações da DRGE e em cenários de falência da terapêutica empírica.

A Definição de Montreal assume a possibilidade da DRGE ser diagnosticada, no contexto de cuidados primários, tendo por base apenas a sintomatologia, na ausência de outros meios diagnósticos. Foi anteriormente demonstrado que os sintomas típicos da DRGE, ardor retroesternal e regurgitação ácida, apresentam uma sensibilidade diagnóstica de 89% e especificidade de 94% (64). Contudo, a frequência, duração e severidade destes sintomas distribui-se uniformemente entre doentes com diferentes graus de esofagite e esófago de Barret, pelo que não é viável a sua consideração exclusiva no diagnóstico de complicações de DRGE (69). Em adição, o ardor retroesternal não permite uma sólida distinção entre DRGE e

dispepsia, outro distúrbio do tracto gastrointestinal superior de elevada prevalência (44). Múltiplos questionários foram desenvolvidos com o intuito de melhorar a precisão no diagnóstico da DRGE; no entanto, nenhum destes instrumentos se tornou o *goldstandard* devido à complexidade da descrição da sintomatologia e seu amplo espectro, bem como por limitações da sua especificidade e até diferenças inter-culturais (44).

Os ensaios de terapêutica empírica de supressão ácida em doentes com queixas de RGE constituem presentemente outra opção diagnóstica viável neste contexto. O omeprazole é o inibidor da bomba de prótons (IBP) mais comumente usado, o que motivou a aplicação do termo “teste do omeprazole”, embora outros IBP tenham demonstrado equivalente eficácia (71). Este ensaio terapêutico demonstrou uma sensibilidade de 68% a 92% e especificidade de 36% a 100% no diagnóstico de DRGE associada a dor torácica não cardíaca (71), pelo que se revelou um instrumento seguro, não invasivo e adequado para estes casos. Porém, nos casos de sintomatologia persistente que não respondem a esta terapêutica, outros meios deverão ser adoptados.

A realização de endoscopia digestiva alta na apresentação deverá ser considerada em doentes com sintomatologia de alarme, sugestiva de complicações da DRGE, tais como disfagia, odinofagia, engasgamento, dor torácica, anemia, perda ponderal e vômitos persistentes, bem como em caso de sintomas com possível origem cardíaca ou sintomas respiratórios associados à DRGE. Constitui o meio mais adequado na avaliação da integridade da mucosa, presença de estenoses e esófago de Barret com uma sensibilidade de 50% e especificidade de 95% (69). Contudo, na maioria dos indivíduos com sintomas de DRGE verificam-se resultados normais na endoscopia, apresentando doença de refluxo não erosiva ou outra condição, tal como dispepsia funcional (72), o que leva à procura de outros meios diagnósticos mais adequados.

A manometria esofágica é comumente usada na avaliação de doentes com disfagia, dor torácica e DRGE, averiguando a peristalse, as pressões de contractilidade do corpo e dos esfíncteres esofágicos superior e inferior (44). Não permite, contudo, estabelecer o diagnóstico de DRGE, pelo que o seu papel assenta sobretudo na associação à pHmetria.

Embora não exista ainda um exame *goldstandard* para servir este fim, a monitorização do pH esofágico das 24 horas em ambulatório apresenta uma sensibilidade e especificidade favoráveis, de 85% e 95%, respectivamente (69). Este exame baseia-se no período de tempo no qual o pH intraesofágico é inferior a 4, considerando-se normal quando inferior a 4% às 24 horas (73). A sua aplicação é adequada na identificação de doentes com DRGE endoscopicamente negativas que não respondem à terapêutica de supressão ácida, bem como na confirmação do DRGE previamente à realização de fundoaplicatura (69). Por sua vez, a combinação da pHmetria e avaliação da impedância, através de um dispositivo capaz de medir a condutância eléctrica do conteúdo de refluxo, permitem determinar se o RGE é ácido (pH <4), fracamente ácido (pH 4-7) ou alcalino (pH >7), tendo demonstrado resultados válidos e reproduzíveis (74).

Contudo, apesar das recomendações actuais indicarem a pHmetria no diagnóstico da DRGE, deve sublinhar-se que esta não constitui um método adequado para a identificação de microaspiração do conteúdo de refluxo (75), tópico que assume um papel relevante e será discutido em rubrica posterior.

2.4. Terapêutica da DRGE

A terapêutica da DRGE visa o controlo dos sintomas com melhoria da qualidade de vida, diminuição do refluxo e evicção ou promoção da regressão da esofagite, bem como a prevenção de recidivas e de complicações ou tratamento das mesmas, quando já estabelecidas. A educação do paciente acerca dos factores precipitantes do RGE e a implementação de

medidas dietéticas e modificações dos hábitos e estilo de vida assume um papel essencial na abordagem terapêutica de todos os doentes (76). Numerosos estudos indicam que a elevação da cabeceira da cama, cessação tabágica, evicção de refeições copiosas e do decúbito nas 3 horas pós-prandiais, permitem a diminuição da exposição do esófago distal ao RGE (77). Também o consumo de gorduras e de determinados alimentos (chocolate, álcool, menta, café) e medicamentos (bloqueadores dos canais de cálcio, β -agonistas e α -adrenérgicos antagonistas, teofilina, nitratos e alguns sedativos) foram associados à diminuição da pressão do EEI (42, 76).

Uma vez estabelecidos os sintomas de DRGE, é contudo improvável que as modificações do estilo de vida permitam o seu controlo na maioria dos pacientes, pelo que se torna necessária a implementação de tratamento farmacológico com vista à resolução das lesões de esofagite e ao alívio sintomático (78). Existem diversas opções terapêuticas à disposição, as quais incluem antiácidos, ácido algínico, agentes procinéticos e terapêuticas de supressão ácida, mormente os antagonistas dos receptores de histamina 2 (ARH2) e os inibidores da bomba de prótons (IBP) (77).

A supressão ácida assume actualmente um papel central na terapêutica da DRGE. Em cursos curtos de terapêutica, os IBP demonstraram maior eficácia que os ARH2 (cimetidina e ranitidina): ao passo que em alguns pacientes em ARH2 se verifica alívio sintomático e melhoria da esofagite, os IBP eliminam os sintomas e resolvem a lesão esofágica mais frequente e rapidamente do que os restantes agentes (73). Os IBP mais comumente usados na prática clínica são o omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole e esomeprazole, tendo sido demonstrada similar eficácia terapêutica nas dosagens recomendadas. Estes fármacos devem ser administrados 30 minutos a 1 hora antes da refeição, de modo a permitir a sua interacção com a bomba de prótons (69). A terapêutica de inibição ácida, para além do benefício no contexto de RGE, pode constituir um recurso proveitoso na FQ quando persiste

malabsorção mesmo após a administração de dosagens adequadas de suplementos enzimáticos pancreáticos(79).

Os procinéticos, agentes responsáveis pelo aumento da peristalse gástrica e do tónus do EEI, podem ser considerados em casos seleccionados, especialmente em associação à supressão ácida. Porém, os procinéticos actualmente disponíveis não constituem a monoterapia ideal para a maioria dos doentes com DRGE (77).

A melhoria da sintomatologia de DRGE notada aquando da supressão ácida na dose completa de IBP é geralmente seguida de um rápido reaparecimento dos sintomas assim que esta é descontinuada (65). Dado que a DRGE se trata de um distúrbio crónico, a terapêutica contínua de manutenção no sentido de controlar a sintomatologia e prevenir as complicações é apropriada. Encontram-se disponíveis diversos regimes de manutenção, entre os quais a terapêutica *step-up*, terapêutica *step-down*, a terapêutica *on demand* e a opção de procedimento cirúrgico (65, 69, 77).

No que se refere ao papel do tratamento cirúrgico na DRGE, uma selecção apropriada e avaliação pré-operatória individualizada revela-se essencial. A cirurgia recomenda-se nos casos de DRGE com resposta mas intolerante à terapêutica com supressão ácida, de persistência de sintomatologia (principalmente regurgitação nocturna) não obstante o tratamento com IBP e na presença de hérnia do hiato volumosa (73). Diversas técnicas cirúrgicas poderão ser consideradas, nomeadamente a fundoaplicatura parcial versus total, anterior, de Toupet ou de Nissen, sendo que a escolha do método é intimamente inerente ao doente em causa, bem como à experiência do próprio cirurgião (80). Os potenciais benefícios da cirurgia anti-refluxo deverão ser ponderados por oposição às suas complicações, em particular disfagia, flatulência, impossibilidade de eructação e sintomas intestinais pós-cirúrgicos (73).

3. DRGE e FQ

3.1. DRGE e Patologia pulmonar

Foi anteriormente investigada a associação entre doenças pulmonares e o RGE, dos quais se concluiu uma inegável conexão entre DRGE e várias patologias pulmonares. Ravelli *et al* consideraram o refluxo gastroesofágico como possível factor desencadeante numa grande variedade de manifestações respiratórias recorrentes, tais como pneumonias, tosse crónica, laringite, asma e sibilância (81).

Algumas doenças respiratórias são reconhecidamente condições associadas ao refluxo, nomeadamente asma, tosse crónica, pneumonia aspirativa, fibrose pulmonar idiopática e esclerose sistémica progressiva (ESP). A disfunção esofágica associada a RGE ocorre em cerca de 50% das crianças e adultos com asma, sendo ainda frequente na bronquite crónica (51). A DRGE é considerada a terceira causa de tosse crónica em cerca de 20% dos doentes, após asma e sinusopatias. Os mecanismos propostos para corroborar esta relação incluem o reflexo broncoesofágico, a micro e a macroaspiração de ácido e o aumento de pressão abdominal (82).

Entre outras patologias menos comumente citadas encontram-se a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), bronquiolite obliterante (BO) e síndrome de bronquiolite obliterante (SBO) pós-transplante pulmonar, síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS), pneumonia associada a ventilação mecânica, bronquiectasia, micobacteriose atípica e fibrose quística. A coexistência e influência da DRGE na patologia pulmonar deverá ser sempre considerada perante um quadro respiratório crónico persistente, recidivante e resistente ao tratamento (9).

É fundamental ter em conta que a DRGE nem sempre é sintomática, pelo que o seu reconhecimento e tratamento precoce poderão favorecer a evolução da maioria das doenças

supracitadas, as repercussões clínicas e conseqüentemente a qualidade de vida dos doentes. Porém, será essencial uma investigação mais aprofundada que corrobore os mecanismos fisiopatológicos e a eficácia e consensual implementação de tratamento anti-refluxo nestas doenças.

3.2. Prevalência de RGE na FQ

Diversos estudos descrevem uma elevada prevalência de RGE nos doentes portadores de FQ, porém a sua prevalência, características, associação com aspiração gástrica e impacto respiratório ainda não estão bem caracterizadas. O aumento do RGE em adultos portadores de FQ foi inicialmente descrito em 1975 por Feigelson (13) e a sua prevalência estima-se actualmente entre 35 e 81% (12, 19). Cerca de 80% poderão apresentar pirose e 56% dispepsia. Em adolescentes com sintomatologia respiratória foi descrita uma incidência de 76% de esofagite severa, documentada endoscopicamente (10).

Brodzicki *et al* concluíram, através de uma amostra de 40 crianças com FQ com idade entre 1 e 20 anos, a ocorrência de DRGE em 55% dos casos, diagnosticada por pHmetria. Neste estudo, o RGE foi ligeiro em 54,5% (Índice de Refluxo – 5 a 10%), moderado em 31,8% (IR- 10 a 20%) e severo em 13,6% (IR > 20%). Verificou-se ainda a presença de esofagite em 8 dos 10 doentes com RGE moderado a severo submetidos a endoscopia (12).

Ledson *et al* concluíram, de um estudo de uma amostra com 50 adultos portadores de FQ, através da realização de um questionário estruturado, de pHmetria das 24 horas e de manometria esofágica, que os adultos com FQ apresentaram elevadas taxas de sintomas de RGE, acompanhada de diminuição da pressão do EEI e permanência de refluxo ácido. Verificou que em 94% da amostra ocorreram sintomas gastrointestinais superiores, dos quais ardor retroesternal em 80%, regurgitação em 52% e dispepsia em 56% dos casos. A

manometria esofágica demonstrou diminuição da pressão do EEI (< 5mmHg) em 6 dos 9 doentes e descoordenação da peristalse a nível do terço médio do esófago em 3 doentes (19).

Sabati *et al* examinou a frequência de DRGE numa amostra de 274 adultos com FQ e concluiu, após aplicação de duas escalas validadas, a *Mayo GER Questionnaire* e a *GERD Symptom Assessment Scale*, a presença de sintomatologia frequente (pelo menos uma vez por semana) em 24% dos casos. Adicionalmente, 39% experienciaram sintomas ocasionais. Ardor retroesternal, regurgitação ácida e disfagia foram os sintomas mais prevalentes (13).

Vários preditores de DRGE deverão ser considerados. Estudos descrevem maior prevalência de sintomatologia em doentes com FQ do sexo feminino e apesar de não ter sido demonstrado um mecanismo que justifique este facto, pensa-se que a contraceção oral possa desempenhar um papel central. Verificou-se ainda sintomatologia de RGE mais severa, bem como maior deterioração da função pulmonar em indivíduos com pior status nutricional. Considerando que a DRGE pode agravar a malnutrição e dada a estreita relação entre nutrição e sobrevida na FQ, este subgrupo de doentes deverá merecer especial atenção (13). Neste estudo outros preditores de DRGE nos doentes com FQ foram identificados, embora sem significância estatística, entre os quais o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINES) e de enzimas pancreáticas, bem como a ausência do genótipo DF508. Blondeau *et al* descreveu a presença de ácidos biliares na saliva e LBA de pacientes homozigóticos para esta mutação (52). O IMC e a diabetes relacionada com a FQ não parecem estar associados a maior frequência de sintomas de RGE.

3.3. Tipos e padrões de Refluxo

O RGE pode ser classificado como ácido (pH inferior a 4), fracamente ácido (pH entre 4 e 7) ou fracamente alcalino (pH igual ou superior a 7), bem como de acordo com a presença de bÍlis e outras secreções duodeno-pancreáticas.

Blondeau *et al* investigaram a ocorrência de RGE ácido e fracamente ácido numa amostra de 33 adultos portadores de FQ, submetidos a impedância-pHmetria para detecção de RGE e manometria para registo da ocorrência de tosse. Registou-se que 80% dos doentes com FQ apresentam aumento do RGE, na sua maioria RGE ácido, embora se verificasse ocorrência de RGE fracamente ácido num subgrupo de 5 doentes. Outros estudos confirmam estes dados, observando aumento do RGE de natureza ácida em 67% de uma amostra de 24 crianças com FQ; a ocorrência de RGE fracamente ácido foi menos frequente e o RGE fracamente alcalino foi raro (44).

Os doentes com FQ apresentam menor prevalência de RGE fracamente ácido comparativamente a outros doentes com tosse crónica não explicada e DRGE (83). Pensa-se que este facto se poderá dever a um diferente padrão de refluxo ácido/fracamente ácido correspondente a modificações do volume gástrico ou da concentração da bÍlis nestes doentes, atendendo a que foi já diversamente demonstrada a maior incidência de hiperacidez gástrica na FQ (52). Halleberg *et al* demonstrou um aumento da incidência de refluxo duodeno-gástrico na FQ, o que poderá justificar esta hipótese (84).

O refluxo duodenogastroesofágico (RDGE) é comum na DRGE e o seu aumento está associado à ocorrência de esófago de Barret e de adenocarcinoma. Outros estudos demonstraram já a presença de ácidos biliareos na saliva e expectoração de cerca de metade dos doentes com FQ em idade adulta, o que sustenta a hipótese da ocorrência de RDGE (83). As características do refluxo são determinadas pela composição, volume e distribuição dos

conteúdos gástricos, o que por sua vez é estabelecido pelo padrão de esvaziamento gástrico (85). Pauwels *et al* demonstraram que o aumento de RDGE corresponde a maior extensão proximal do refluxo, sugerindo maior susceptibilidade para aspiração e suas consequências (83).

Alguns estudos fazem referência ao padrão de refluxo nos doentes com DRGE e FQ. Rozmanic *et al*, verificou diferenças significativas entre variáveis de monitorização de pH durante o período diurno e nocturno: no período nocturno observou maior frequência de longos episódios de RGE (duração superior a 5 minutos), hiperacidez gástrica mais marcada e pH esofágico mais baixo; apenas o número de episódios de RGE (queda de pH intraesofágico inferior a 4, durante pelo menos 15 segundos) foi superior durante o dia (86). O autor conclui deste modo que o método ideal para o diagnóstico de DRGE nestes doentes e investigação de hiperacidez gástrica deverá incluir monitorização 24 horas do pH esofágico e gástrico, durante os períodos de vigília e de sono.

3.4. Mecanismos de RGE na FQ

A etiologia do RGE em doentes com FQ é complexa e multifactorial, conjugando mecanismos primários e secundários. Diversos mecanismos primários foram propostos para a ocorrência de RGE na FQ, destacando-se: 1) hipotensão do EEI, 2) aumento do número de relaxamentos transitórios do EEI, 3) aumento da pressão intra-gástrica, 4) dilatação gástrica excessiva, 5) aumento da produção de secreção ácida, 6) atraso no esvaziamento gástrico (87).

Os mecanismos responsáveis pela ocorrência de **relaxamentos transitórios do EEI** não são ainda claros. Sugeriu-se que este fenómeno possa ser mediado por mecanismos neurais envolvendo inibição neural activa por estímulos laríngeos associados à deglutição, bem como por estímulos sensoriais provenientes do estômago. A sua elevada frequência em doentes com FQ corrobora a hipótese proposta por Boyle *et al*, que demonstrou que a

hiperinsuflação conduz a relaxamentos transitórios do EEI através da inibição reflexa do EEI por estimulação dos receptores das fibras aferentes vagais pulmonares (88).

Segundo Cucchiara *et al*, o mecanismo de RGE predominante numa amostra de 14 crianças com FQ foi o relaxamento transitório inapropriado do EEI na ausência de onda peristáltica no corpo esofágico, embora outros tenham sido reportados com menor frequência, tais como a diminuição da pressão do EEI e o aumento da pressão intragástrica. Demonstrou-se que o aumento do número da ocorrência de relaxamentos transitórios do EEI foi responsável pela maioria dos episódios de RGE em doentes com sintomatologia ou esofagite, ao passo que em doentes com RGE associado a sintomatologia pulmonar, a diminuição gradual do tónus basal do EEI e a ocorrência de relaxamentos transitórios foram eventos igualmente frequentes (89).

A **hipersecreção ácida gástrica** pode constituir um factor preponderante na DRGE. Muitos estudos indicam que a secreção ácida gástrica, basal e estimulada, se encontra aumentada em doentes com FQ relativamente à população geral (86), embora outros não tenham encontrado diferenças significativas entre os dois grupos (90). Nos doentes com DPOC, foi descrito por Gustafsson *et al* que a hipercapnia e hipoxia constituem factores causadores de hipersecreção ácida gástrica, condições igualmente encontradas com grande frequência na FQ (51). Rozmanic *et al*, estudou uma amostra de 30 doentes com FQ e verificou baixo pH gástrico em jejum (1.35) e um aumento moderado após a refeição (2.8) em todos os pacientes à excepção daqueles com função pulmonar severamente deteriorada (CVF 27% e FEV1 21%). Observou assim uma **correlação positiva entre o declínio do FEV1 e a acidez gástrica em jejum**, bem como entre a **idade e o índice de refluxo** (percentagem de tempo durante o qual o pH é inferior a 4) (86). A **hiperacidez gástrica e redução da função pulmonar favorecem a ocorrência de RGE**, o que por sua vez poderá condicionar progressão da doença pulmonar, como verificado na FQ.

A **distensão e atraso no esvaziamento gástrico** poderão igualmente favorecer a ocorrência de RGE e de RDGE. Muitos dos estudos recentes evidenciaram atraso no esvaziamento gástrico em cerca de 30% dos doentes com DRGE portadores de FQ (83, 91). Porém esta hipótese permanece controversa, uma vez que estudos anteriores referiram esvaziamento gástrico acelerado (92) ou sua normalização após suplementação de enzimas pancreáticas, ao passo que outros não encontraram diferenças no ritmo de esvaziamento gástrico entre crianças com ou sem FQ (93). Pensa-se que as alterações da função pancreática e duodenais verificadas na FQ possam contribuir para o atraso do esvaziamento gástrico e produção excessiva de ácido, através da promoção o aumento dos níveis de enteroglucagina (9). Foi ainda sugerido que o muco produzido a nível pulmonar, ao ser deglutido, possa condicionar atraso no esvaziamento gástrico, com consequente indução de náuseas e vômitos e possível aspiração pulmonar (51). Segundo Wu *et al*, a aspiração do conteúdo do RGE e RDGE propicia a exposição do epitélio das vias aéreas ao ácido quenodesoxicólico, componente major da bÍlis, conduz à **produção de IL-8, um potente activador de neutrófilos** (94) e **mediador da inflamação, perpetuando assim o ciclo de inflamação pulmonar**.

Por sua vez, múltiplos factores secundários parecem estar envolvidos na ocorrência de RGE, desempenhando a **doença pulmonar** um papel central, que se deve essencialmente a desequilíbrios da pressão toraco-abdominal, à persistência da tosse com activação do reflexo do vômito e ao uso de broncodilatadores, implicados no relaxamento do EEI (10). Sintomatologia pulmonar como tosse e sibilância favorecem o RGE através do aumento da pressão transdiafragmática por expiração forçada e do aumento intermitente da pressão abdominal associada a tosse crónica (89). A hiperinsuflação pulmonar decorrente do síndrome obstrutivo, ao causar depressão do diafragma, poderá tornar o mecanismo anti-refluxo do hiato esofágico ineficaz; ao estimular as fibras aferentes vagais pulmonares poderá contribuir

para o aumento da ocorrência de relaxamentos transitórios do EEI, como foi já anteriormente descrito (88). **O aumento da pressão negativa no esófago e da pressão transdiafragmática característica dos doentes com diminuição da função pulmonar poderão então condicionar RGE.** Também o enfraquecimento muscular devido a malnutrição e o efeito “wear and tear” da tosse crónica poderão estar implicados na disfunção do hiato (51). Outros factores, como alterações da forma da parede torácica e o rebaixamento da cúpula diafragmática na doença pulmonar crónica contribuem para o relaxamento parcial a total do EEI, colaborando deste modo para o refluxo (11).

No entanto, é ainda controverso e tópico de debate se o RGE é um fenómeno primário ou secundário na FQ. Por um lado, alguns estudos demonstraram aumento de RGE em crianças e adolescentes previamente ao desenvolvimento e instalação da doença respiratória, o que sugere que se trate de um fenómeno primário (96, 97). Blondeau *et al* afirmam mesmo que o RGE é um fenómeno primário na FQ e não secundário à tosse em adultos e crianças com FQ, tendo registado, através da realização de impedância-pHmetria associada a manometria, um número de sequências refluxo-tosse significativamente superior ao número de sequências tosse-refluxo, as quais raramente foram observadas, sendo responsáveis por apenas 0,4% do RGE ácido (44, 52).

Por outro lado, alguns autores questionam a ocorrência de RGE como fenómeno primário na FQ, propondo que esta entidade seja secundária à doença pulmonar, resultante do aumento do gradiente de pressão toraco-abdominal aquando de tosse e/ou cinesiterapia. Estudos prévios demonstraram associação entre tosse crónica e RGE ácido ou fracamente ácido (95), o que poderá ocorrer na FQ. A relação temporal entre refluxo e tosse na FQ não foi ainda esclarecida, mas frequentemente se propôs o RGE como fenómeno secundário à FQ, o que seria corroborado se os eventos de refluxo surgissem em simultâneo ou após tosse. Em adição, diversos medicamentos administrados nestes doentes estão implicados na diminuição

da pressão do EEI ou no aumento dos relaxamentos transitórios do EEI, assim como a cinesiterapia poderá favorecer a ocorrência de refluxo, de acordo com alguns estudos efectuados. Button *et al* sugeriram, através do estudo de 24 adolescentes portadores de FQ, que a drenagem postural (DP) está associada ao aumento significativo dos episódios de refluxo e ao aparecimento de sintomatologia típica durante as sessões de cinesiterapia. Concluíram ainda que a técnica de pressão expiratória positiva (PEP) poderia ser benéfica em doentes seleccionados, com DRGE, reportando diminuição da sintomatologia de refluxo e melhoria dos parâmetros de função pulmonar no subgrupo de 6 adolescentes submetidos a PEP (75).

Outro factor que poderá contribuir para esta controvérsia são as desigualdades das características do RGE na FQ com a idade, dado que existem diferenças clínicas e funcionais entre adultos e doentes pediátricos com FQ. Embora a patologia pulmonar esteja presente desde cedo, as exacerbações pulmonares e a tosse mostram-se mais frequentes e severas com a idade. A acumulação de secreções intraluminais e a destruição crónica do parênquima e frequência de bronquiolite estão associados a redução da função pulmonar nestes doentes (67). Consequentemente, verifica-se o aumento da necessidade de antibioterapia e broncodilatadores, o que poderá fragilizar a flora gástrica e duodenal e condicionar mau funcionamento do EEI, conduzindo ao agravamento da DRGE (44).

3.5. Impacto do RGE na exacerbação da FQ

Tem sido sugerido que a DRGE seja responsável pela intensificação de sintomas respiratórios, podendo contribuir para a redução da função pulmonar na FQ. O risco preponderante que a DRGE pode acarretar é a possibilidade de aspiração pulmonar de conteúdos gástricos induzida por refluxo, com consequente deterioração da função pulmonar. A importância deste tópico na FQ é unânime e tem sido corroborada pela observação de

um maior comprometimento da função pulmonar nos doentes com DRGE e RGE ácido relativamente aos sem DRGE, dado reportado pela European Epidemiologic Registry of CF (54). Outros estudos sugeriram adicionalmente que o RGE poderá constituir uma importante causa de doença respiratória, não apenas por aspiração de conteúdo gástrico como também devido ao reflexo de broncoconstrição mediado por mecanismos neurais e secundário à irritação e agressão da mucosa esofágica (89).

Gustafsson *et al* demonstraram que os sintomas e sinais de disfunção esofágica e DRGE foram maioritariamente encontrados em doentes de FQ com função pulmonar deteriorada, o que sugere que redução da função pulmonar facilita a DRGE, o que por sua vez poderá contribuir para a progressão da patologia pulmonar (51).

A evidência desta relação é contudo escassa, pelo que se assume essencial a comprovação de ocorrência de aspiração gástrica para compreender o risco que esta constitui no declínio da função pulmonar. Diversos estudos foram efectuados no sentido de esclarecer este fenómeno.

Ledson *et al* verificaram, através da realização de pHmetria das 24 horas esofágica e traqueal, numa amostra de 11 adultos com FQ, a elevada ocorrência de acidificação traqueal (definida para um pH inferior a 5,5) concomitante a longos períodos de acidificação esofágica, concluindo deste modo a presença de microaspiração traqueal (98). Neste estudo não foi, porém, encontrada uma associação entre microaspiração traqueal e declínio dos parâmetros de função pulmonar.

Alguns estudos demonstraram níveis elevados de marcadores de conteúdo gástrico, designadamente pepsina e ácidos biliares, no lavado broncoalveolar (LBA) obtido por broncofibroscopia em doentes após transplante pulmonar por diferentes patologias, entre elas a FQ (99). Mais tarde evidenciou-se a presença de ácidos biliares no LBA em 60% dos casos

de doentes com FQ transplantados, em concentrações significativamente superiores às observadas no pós-transplante por outras doenças pulmonares em estadio terminal (52). A colheita de LBA por broncofibroscopia não é realizada por rotina nos doentes de FQ pré-transplantados, pelo que foi proposta a análise de marcadores gástricos na saliva como possível avaliação da extensão superior de RGE (100), a qual constitui uma alternativa viável para identificar os doentes portadores de FQ com DRGE e risco aumentado de aspiração pulmonar.

Blondeau *et al* verificou a existência de risco significativo de aspiração gástrica (traduzida na presença de ácidos biliares na saliva) ou aspiração gástrica já estabelecida (ácidos biliares presentes no LBA), no estudo de uma amostra de 33 adultos com FQ. Estimou-se risco elevado de aspiração gástrica em 42% da amostra, em concentrações significativamente mais elevadas às dos doentes apenas com tosse crónica ou DRGE e em oposição à ausência de casos nos controlos saudáveis. Foi ainda sublinhada a presença de ácidos biliares na saliva de 6 doentes portadores de FQ dos 11 tratados com Inibidores da bomba de prótons (IBP), o que sugere que o risco de aspiração pulmonar persiste mesmo aquando da terapêutica empírica com baixa dose de antiácidos (52). Outros estudos vieram confirmar maior risco de aspiração em doentes com FQ: de uma amostra de 24 crianças com FQ, um terço apresentou ácidos biliares na saliva (44).

O agravamento da função pulmonar na FQ é multifactorial, pelo que será difícil estabelecer uma relação de causalidade directa entre DRGE e consequente prejuízo na função pulmonar. Porém, é aceite que o RGE esteja na origem de sintomatologia pulmonar e potencialmente implicado na progressão da doença. Vários dados vêm comprovar esta relação, nomeadamente a observação de uma correlação positiva significativa entre o número de sequências refluxo-tosse, o que se poderá dever não apenas a microaspiração, mas também ao reflexo de broncoespasmo ou constrição laríngea promovidos pela exposição da mucosa

esofágica ao conteúdo gástrico (52, 53). Também neste estudo se verificou que os doentes com uma correlação positiva significativa entre refluxo-tosse registaram função pulmonar significativamente menor (% prevista de FEV1) (52). O frequente desenvolvimento de bronquiolite obliterante e rejeição crónica após transplante pulmonar em doentes com FQ nos quais se evidenciou aspiração gástrica também vem corroborar esta hipótese (101).

Sabati *et al* descreveu que 18% dos adultos com FQ e DRGE associaram subjectivamente os sintomas de RGE ao agravamento da condição pulmonar, com exacerbação de dispneia, tosse, sibilância e uso de inalador. Porém, segundo este estudo a frequência e severidade do DRGE não foram preditivos primários da severidade da doença pulmonar ou do impacto em FEV1 ou CVF. Após categorização dos doentes de acordo com a severidade da doença pulmonar (em normal, ligeira, moderada e severa, baseada na percentagem de FEV1 previsto), não se verificaram diferenças significativas no score GSAS entre os grupos, bem como na prevalência de ardor retroesternal, regurgitação ácida ou disfagia. Os valores da espirometria não foram significativamente discrepantes entre pacientes com DRGE, com RGE frequente ou sem sintomas do *Mayo GERQ* (59).

Doef *et al* referem que a DRGE está associada a significativa redução da função pulmonar (FEV1 e CVF) e a colonização precoce por *Pseudomonas Aeruginosa* e *Staphylococcus Aureus*, pelo que indicam que o diagnóstico e tratamento da DRGE deverá ser efectuado de forma agressiva e precoce em doentes com FQ, com o intuito de minorar a progressão da doença pulmonar (79).

3.6. Impacto da terapêutica para RGE na FQ

O RGE silencioso ou assintomático favorece o agravamento dos sintomas respiratórios e declínio da função pulmonar e do FEV1 nos portadores de FQ, sendo ou não candidatos a transplante pulmonar, bem como antes e após cirurgia (11).

É ainda controversa a eficácia do tratamento anti-refluxo e o seu impacto sobre a função pulmonar. Alguns estudos sugerem, porém, a instituição de tratamento para a DRGE o mais precoce e agressivo possível, ponderando e discutindo ainda a cirurgia de correcção do refluxo em caso de persistência do quadro, bem como indicações e condições para sua realização (102).

Em alguns estudos efectuados em doentes sem FQ, verificou-se que a supressão ácida poderá estar associada a um risco elevado de infecções pulmonares, nomeadamente de pneumonia em doentes internados nos cuidados intensivos, tratados com ARH2 para prevenção de úlcera gástrica; de pneumonia da comunidade em crianças com DRGE e adultos em supressão ácida por múltiplas razões (102).

Porém, Doef *et al* concluíram, através do estudo de uma amostra de 218 doentes em idade pediátrica em terapêutica com supressão ácida para malabsorção ou DRGE, que a inibição ácida gástrica via IBP ou ARH2 não afecta a função pulmonar ou a colonização bacteriana precoce por *Pseudomonas Aeruginosa* e *Staphylococcus Aureus*, não estando portanto contraindicada nos doentes com FQ. Constataram ainda que esta terapêutica poderá beneficiar a função pulmonar a longo prazo, dado que nestes doentes o declínio de débito expiratório máximo a 50% da CVF (FEV50) e do débito expiratório máximo entre 25% e 75% (FEV25-75) não foi tão acentuado, embora não se tenha verificado este facto para os valores de FEV1 e na CVF (79).

Brodzicki *et al* avaliaram a frequência do RGE, suas consequências e impacto do tratamento farmacológico numa amostra de 40 crianças com FQ. O tratamento farmacológico da DRGE e suas complicações de acordo com o regime proposto pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição (ESPGAN) demonstrou ser eficaz em doentes com FQ: após instituição de cisapride ou cisapride associado a ranitidina, o *follow up* indicou uma

diminuição significativa do índice de refluxo, bem como da frequência e duração dos episódios mais longos de RGE. Verificou-se ainda melhoria dos parâmetros endoscópicos de esofagite (12).

Mertens *et al* estudaram a influência de RGE e de aspiração gástrica em doentes submetidos a transplante pulmonar com ou sem desenvolvimento de síndrome de bronquiolite obliterante (SBO), verificando aumento do RGE em 48% dos casos, dos quais 27% apresentavam refluxo exclusivamente não ácido, bem como aspiração gástrica na maioria dos doentes. A prevalência mais elevada de DRGE foi registada nos transplantados portadores de FQ. Concluiu que o tratamento com IBP contribuiu para a redução do RGE ácido, mas não preveniu a ocorrência de RGE não ácido ou de aspiração gástrica, dado que não se verificou diminuição dos níveis de pepsina e bÍlis no LBA (99).

Blondeau *et al* sugere igualmente que o risco de aspiração pulmonar persiste mesmo aquando da terapêutica empÍrica com baixa dose de antiácidos, dada a persistência de ácidos biliares na saliva de doentes com FQ submetidos a tratamento com IBP (52).

Pauwels *et al* demonstrou que os doentes com aumento de RDGE apresentam refluxo com maior extensão proximal, o que os torna potencialmente mais susceptÍveis a aspiração. A azitromicina, um antibiótico macrólido, é frequentemente usada no tratamento da FQ e apresenta adicionalmente um efeito procinético, tendo sido sugerida a sua acção na redução de RGE e de aspiração de bÍlis em doentes após transplante pulmonar (83, 103).

Também a cirurgia anti-refluxo foi proposta em doentes portadores de FQ diagnosticados com DRGE. Um estudo recente por Fathi *et al* demonstrou efeitos benéficos da fundoaplicatura de Nissen num grupo de doentes com FQ com diagnóstico clÍnico de tosse por RGE e falência da terapêutica médica, reduzindo significativamente a taxa de

exacerbações e a frequência de tosse (102). Este facto sugere **o RGE com possível aspiração, como factor major de doença pulmonar, frequentemente não reconhecido.**

Sabati *et al* consideraram que a discrepância entre o número de doentes com sintomatologia de DRGE frequente (24%) e aqueles com pHmetria positiva e elevado risco de microaspiração previamente reportada (80%) pode atribuir-se ao uso de supressão ácida da amostra (59), através de IBP, H2RA ou de ambos. Este dado alerta para o facto desta medicação poder ocultar sintomatologia de RGE, subestimar a prevalência e diagnóstico de doença e favorecer a permanência do risco de microaspiração. Porém, muitos dos doentes em supressão ácida continuaram a experienciar ardor retroesternal e regurgitação ácida, o que suscita a questão da resposta dos adultos com FQ aos IBP e H2RA nas dosagens actualmente recomendadas e da adequação e eficácia do uso de supressão ácida no alívio da sintomatologia de RGE (59). Pondera-se assim que a fundoaplicatura possa constituir um maior valor terapêutico devido ao refluxo biliar e não-ácido (84).

A elevada frequência de GER predominantemente ácido e suas consequências em crianças e adultos com FQ, o risco do subdiagnóstico frequente da DRGE devido a sobreposição de sintomatologia similar de ambas as patologias, a par da possibilidade de implementação de uma terapêutica antiácida intensiva, bem tolerada e eficaz para este distúrbio, suportam a proposta da introdução do diagnóstico e terapêutica da DRGE como elemento de rotina na abordagem dos doentes com FQ. (12) Contudo, esta terapêutica poderá não prevenir a ocorrência de aspiração gástrica no caso de RGE fracamente ácido e refluxo biliar, mantendo-se o factor de risco para deterioração da função pulmonar nestes doentes (44).

VI - CONCLUSÃO

A FQ é uma doença multissistémica, cuja severidade é primordialmente determinada pela progressão da doença pulmonar crónica. Contudo, os distúrbios gastrointestinais, em particular a DRGE, frequentemente acompanham esta entidade nosológica, condicionando o agravamento do status nutricional, a deterioração da função pulmonar e causando sintomatologia incómoda com larga influência na qualidade de vida e a sobrevida dos doentes com FQ. No entanto, a FQ é uma doença complexa na qual a função pulmonar resulta de diferentes variáveis, tais como infecções, genótipo, entre outras (83).

Estudos recentes apontam cada vez mais para a relevância da DRGE na FQ, mas investigações prospectivas deverão ser desenvolvidas, com o intuito de confirmar o impacto da DRGE na progressão desta doença. Reveste-se assim de particular relevância a detecção objectiva da DRGE ou do risco de aspiração gástrica, já que, apesar da elevada prevalência de RGE nos doentes com FQ, apenas uma minoria apresenta a sintomatologia típica. Tal traduz a necessidade de recorrer a outros meios diagnósticos, além da clínica, na identificação da DRGE ou de aspiração gástrica nestes doentes. A ausência de correlação entre RGE ácido, RDGE, esvaziamento gástrico e função pulmonar em alguns dos estudos considerados poderá dever-se ao pequeno tamanho das amostras estudadas. Estudos clínicos com ênfase no efeito da terapêutica anti-refluxo serão essenciais na compreensão da verdadeira relevância do RGE na FQ.

Dado o potencial envolvimento da DRGE na evolução da FQ, muitos autores defendem desde já que a DRGE deverá ser objectivamente identificada e adequadamente tratada, porventura de forma sistemática, no sentido da prevenção da aspiração gástrica e seus possíveis efeitos deletérios na função pulmonar.

VII – CASUÍSTICA

1. Resumo

Introdução: O refluxo gastroesofágico (RGE) encontra-se aumentado em doentes com Fibrose Quística (FQ). Todavia, a sua prevalência, mecanismos fisiopatológicos e impacto na progressão da doença pulmonar estão ainda pobremente descritos.

Materiais e Métodos: Foi efectuado um estudo retrospectivo em 23 adultos com FQ assistidos no Serviço de Pneumologia dos HUC, através da aplicação de um questionário adaptado do *Mayo GER Questionnaire*, no sentido de investigar a presença de sintomas de RGE nos últimos 12 meses.

Resultados: Dos 23 doentes estudados, com média de idades de $30 \pm 7,55$ anos, 70% são do sexo feminino; a homozigotia para DF508 foi o genótipo mais frequente. As colonizações pulmonares crónicas por *P. Aeruginosa* e *S.Aureus* foram as mais prevalentes; verificou-se redução moderada a severa do FEV1 em 48% dos casos. Na nossa amostra, 21 doentes (91,30%) experienciaram pelo menos um sintoma de RGE nos últimos 12 meses, dos quais 12 (57,14%) referem a ocorrência de 5 ou mais sintomas. Ardor retroesternal, regurgitação ácida, períodos de tosse não produtiva, eructação/enfartamento e rouquidão foram os sintomas mais frequentemente referidos. No que se refere à gravidade dos valores de CVF, foi estabelecida diferença estatisticamente significativa entre os grupos sob terapêutica com Omeprazol *versus* sem esta terapêutica ($p=0,032$), sendo que o grupo tratado apresentou piores valores.

Conclusão: A ocorrência de sintomas de RGE foi descrita pela maioria da população em estudo, inclusive no grupo tratado com Omeprazol. Embora recomendada, esta terapêutica poderá ser insuficiente na prevenção do declínio da função pulmonar e agravamento da sintomatologia respiratória associada à DRGE.

2. Introdução

Diversos estudos afirmam uma correlação entre DRGE e a exacerbação da sintomatologia respiratória e declínio da função pulmonar na FQ. Nas últimas décadas os avanços terapêuticos têm vindo a contribuir para o aumento da sobrevivência e da população adulta com FQ, mas o impacto da DRGE nesta população permanece ainda pobremente caracterizado.

Variados questionários têm vindo a ser aplicados com o intuito de determinar a presença de sintomas de RGE. É objectivo deste estudo estabelecer a frequência e factores desencadeantes dos sintomas de RGE em adultos com FQ através de um questionário validado, bem como avaliar a relação entre sintomas de RGE e função pulmonar.

3. Materiais e Métodos

Este é um estudo retrospectivo de doentes adultos com FQ seguidos no serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, tendo sido conduzido entre Setembro e Novembro de 2011. Os critérios de inclusão foram a idade superior ou igual a 18 anos, o diagnóstico de FQ pelo teste do suor ou através da evidência da mutação genética e a disponibilidade para participação no estudo. Foram estudados os 23 doentes do serviço com o diagnóstico de FQ, com base na consulta dos respectivos processos e aplicação de um questionário. Os questionários foram efectuados por contacto telefónico, com a cooperação da Dr^a Fernanda Gamboa e após consentimento informado dos doentes. Não foram aplicados critérios de exclusão.

O questionário aplicado constou de uma adaptação do *Mayo GER questionnaire*, um questionário validado (104) que tem vindo a ser largamente usado em populações com sintomas de RGE (105). Este investiga a presença de sete sintomas experienciados nos últimos 12 meses: ardor retroesternal, regurgitação ácida, disfagia, períodos de tosse não

produtiva, sensação de nó na garganta, eructações/enfartamento e soluços. Foi ainda averiguada a presença de rouquidão, sintoma frequente nesta patologia e adicionado ao questionário base. Estes sintomas foram então caracterizados de acordo com a sua frequência e relação com sintomatologia respiratória e outros factores (nomeadamente cinesiterapia, períodos pós prandiais, decúbito e ansiedade) (ANEXO I).

A análise estatística foi feita com recurso ao *software* IBM SPSS® v.19 (ANEXO II). Na análise descritiva foram determinadas frequências absolutas e relativas para variáveis nominais e medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão e amplitude inter-quartil) para as variáveis quantitativas.

A normalidade da distribuição das variáveis quantitativas foi avaliada com recurso ao teste de Shapiro-Wilk. A comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos foi realizada com recurso ao teste t de Student no caso da normalidade de distribuição ou com recurso ao teste não paramétrico de Mann-Whitney no caso contrário. A comparação de variáveis quantitativas em mais de dois grupos foi obtida com recurso ao teste de Kruskal-Wallis. A correlação entre variáveis quantitativas foi realizada com recurso ao coeficiente de Spearman após confirmação da não normalidade da distribuição das variáveis a correlacionar. A comparação de variáveis nominais foi realizada com recurso ao teste exacto de Fisher, de acordo com as regras de Cochran. Foi considerado um nível de significância de 5%.

4. Resultados

Nesta análise estatística procedeu-se ao estudo dos 23 doentes com FQ (100%) actualmente seguidos no Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, sem critérios de exclusão. Dos 23 doentes que constituem a amostra em estudo, 16 (69,6%) são do sexo feminino, a média de idades foi de $30 \pm 7,55$ (dos 18 aos 49 anos), a média de IMC foi de $22,23 \pm 4,74$ (variação entre 14,15 e 36,29); 18 doentes (78,30%) negam hábitos tabágicos. Em relação aos hábitos medicamentosos, não foi efectuado o registo das doentes

que se encontram sob terapêutica anticoncepcional oral; 26,09% (n=6) fazem terapêutica com AINES e 86,96% (n=20) tomam suplementos pancreáticos. A média de idade de diagnóstico corresponde aos 12 anos ($\pm 12,23$), correspondendo a mediana das idades a 6 anos. A clínica de apresentação mais frequente neste grupo de doentes compreendeu bronquiectasias (78,3%), infecções respiratórias recorrentes (69,6%), sinusite (47,8%), tosse produtiva (21,7%), hemoptises (17,4%), rinorreia (13%), insuficiência respiratória (13%), polipose nasal (13%), malabsorção (8,7%), prolapso rectal (4,3%) e má progressão ponderal (4,3%). O genótipo mais frequente foi a homozigotia para DF508 (43,5%), seguido da homozigotia para R334W e da mutação DF508/R334W (ambas ocorrendo em 17,4%), DF508/SP205 (13%), e ainda c.1000C>T/c.1000C>T e D516E/D516E (ambas 4,3%).

A asma (13%), atopia a ácaros (4,3%), atelectasia lobar (8,7%), pneumotórax (4,3%) e transplante pulmonar (17,4%) foram as comorbilidades pulmonares presentes na população em estudo. As colonizações pulmonares crónicas encontradas foram a *P. Aeruginosa* (69,6%), *S. Aureus* (60,9%), *SAMS* (26,1%), *B. Cepacia* (17,4%), *A. Fumigatus* (17,4%), *E. Coli* (13%), *Klebsiela* (8,7%), *Serratia Sp.* (4,3%), *P. Mirabillis* (4,3%). As associações mais frequentemente registadas foram a de *S. Aureus* e *P. Aeruginosa* em 17,4% dos casos, seguida da associação de *P. Aeruginosa* e *B. Cepacia* em 13%. As colonizações mais frequentes figuram no gráfico circular (Gráfico 1) abaixo apresentado.

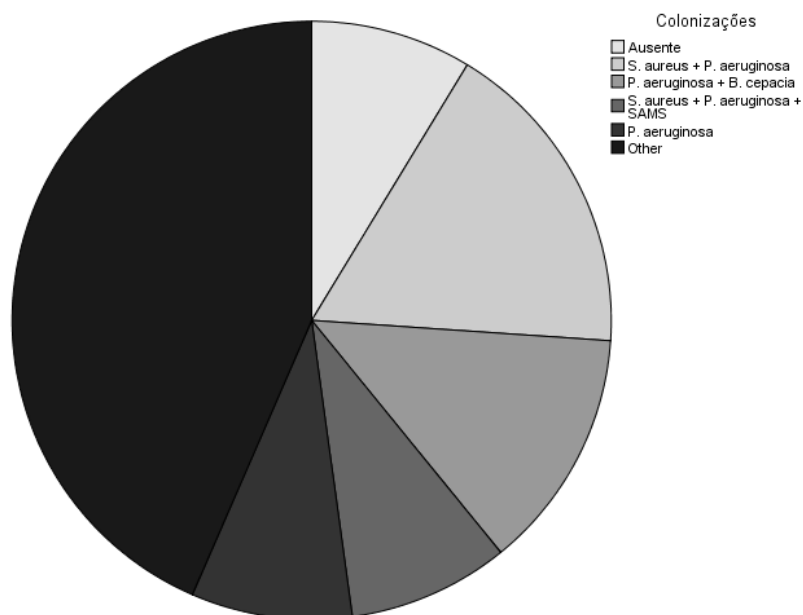


Gráfico 1: Colonizações pulmonares crónicas mais frequentes na população em estudo. A categoria "Outros" abrange as colonizações que ocorrem em menos de 5%.

No que respeita à função pulmonar, com base nos valores das espirometrias mais recentemente realizadas, a média da CVF foi de 2,92 L ($\pm 1,18$) / 78,38% ($\pm 29,31$), a média do FEV1 foi de 2,02L ($\pm 0,97$) / 63,11% ($\pm 27,91$) e a média do FEV1/CVF foi de 67,45% ($\pm 12,82$). Com base nos critérios da Cystic Fibrosis Foundation, 4 (17,39%) apresentam uma FEV1 normal ($\geq 90\%$), 8 (34,78%) apresentam redução ligeira (70-89%), 5 (21,74%) apresentam redução moderada (40-69%) e 6 (26,09%) apresentam uma redução severa do FEV1 ($< 40\%$). Não foi efectuada a análise dos valores de VR, dada a ausência de registos recentes deste parâmetro.

Relativamente às comorbilidades endocrinológicas, na população em estudo verificou-se a presença concomitante de insuficiência pancreática exócrina e Diabetes Mellitus em 60,9% dos casos.

Do *Mayo GERD questionnaire*, 21 doentes (91,30%) descreveram pelo menos um sintoma de RGE experienciado nos últimos 12 meses; dos doentes que referiram

sintomatologia (n=21), 42,86% (n=9) apresentaram até 4 sintomas e 57,14% (n=12) descreveram a ocorrência de 5 ou mais sintomas. Da amostra em estudo, 52,2% fazem actualmente terapêutica de supressão ácida com Omeprazol, sendo que todos eles referem melhoria dos sintomas desde o início da terapêutica. Não foram encontrados registos da realização de pHmetria em nenhum dos doentes.

Apresentam-se por ordem decrescente de frequência os sintomas de RGE incluídos no questionário: ardor retroesternal (73,9%, n=17), regurgitação ácida (60,9%, n=14), períodos de tosse não produtiva (60,9%, n=14), eructação e enfartamento (60,9%, n=14), soluços (56,5%, n=13), sensação de nó na garganta (30,4%, n=7), disfagia (13%, n=3). Foi ainda adicionado ao questionário o sintoma rouquidão, o qual foi descrito em 60,9% dos casos (n=14).

O ardor retroesternal foi referido “pelo menos 1 vez por mês” em 30,4% das respostas e principalmente associado ao período pós-prandial, às exacerbações pulmonares e ao decúbito. A ocorrência de regurgitação ácida foi associada às exacerbações pulmonares e à tosse. Os períodos de tosse não produtiva foram descritos “pelo menos uma vez por semana” em 43,5% dos casos, ocorrendo mais frequentemente no período nocturno e estando associados fundamentalmente ao decúbito e às exacerbações pulmonares. A eructação e sensação de enfartamento foram referidos “pelo menos uma vez por semana” em 47,8% das respostas, sobretudo no período pós-prandial e concomitantemente às exacerbações pulmonares.

Os sintomas de RGE foram mais frequentemente reportados no sexo feminino ($4,38 \pm 1,500$ vs $3,71 \pm 2,690$), embora sem diferença estatisticamente significativa entre sexos ($p = 0,455 < 0,05$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de sintomas de RGE entre os diferentes genótipos presentes na amostra, embora os doentes portadores do tipo de mutação DF508/R334w tenham reportado maior número de sintomas relativamente aos restantes genótipos ($4,75 \pm 1,500$). Quanto à relação entre a sintomatologia

de RGE e as diferentes comorbilidades endocrinológicas ou respiratórias, não foram obtidos resultados estatisticamente significativos. Não se verificou também correlação estatisticamente significativa entre o número de sintomas e os valores da função pulmonar, designadamente a CVF (em L e %), a FEV1 (em L e %) e a razão FEV1/CVF.

Relativamente ao estudo da relação entre a toma de Omeprazol e os sintomas de RGE, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos para nenhum dos sintomas questionados.

No que se refere à relação entre a toma de Omeprazol e as provas de função pulmonar, apenas se registaram diferenças estatisticamente significativas na % de CVF ($p = 0,032 < 0,05$), sugerindo que o grupo de doentes sem terapêutica de supressão ácida apresenta valores mais elevados da % de CVF ($91,809\% \pm 28,5718$) relativamente ao grupo que toma Omeprazol ($66,075\% \pm 25,1014$). Não se verificou uma correlação positiva significativa entre a toma de Omeprazol e os valores de FEV1 % ($p = 0,064$) e FEV1/CVF ($p = 0,656$), tal como apresentado na tabela 4, embora se tenha verificado uma diminuição destes parâmetros com a toma de Omeprazol.

		t-test for Equality of Means			
		T	df	Sig. (2-tailed)	Mean difference
% CVF	Equal variances assumed	-2,300	21	0,032	-25,7341
	Equal variances not assumed	-2,286	20,038	0,033	-25,7341
% FEV1	Equal variances assumed	-1,958	21	0,064	-21,4674
	Equal variances not assumed	-1,950	20,331	0,065	-21,4674
FEV1/CVF	Equal variances assumed	-0,452	21	0,656	-2,46265
	Equal variances not assumed	-0,451	20,644	0,657	-2,46265

Tabela 4: Teste t-student para amostras independentes, na comparação entre a toma de Omeprazol e os valores de função pulmonar.

5. Discussão

A prevalência da DRGE na população em geral encontra-se entre 9 a 17% na Europa (62), estimando-se entre 35 e 81% nos doentes com FQ (11, 12). Da amostra em estudo, 91,30% dos doentes (n=21) descreveram a ocorrência de pelo menos um sintoma de RGE nos últimos 12 meses, sendo que deste grupo a maioria dos doentes (57,14%, n=12) experienciaram 5 ou mais sintomas. Os sintomas mais frequentemente registados foram o ardor retroesternal (73,9%), regurgitação ácida (60,9%), períodos de tosse não produtiva (60,9%), eructação/enfartamento (60,9%) e rouquidão (60,9%), valores comparáveis a alguns estudos em adultos com FQ (11). Em relação às características demográficas da amostra, a média de idade da população é sobreponível à da maioria dos estudos revistos, sendo o sexo feminino o mais prevalente (69,6%), à semelhança de outros estudos (59). Não havendo registo da toma de anticoncepcionais orais, não se poderá inferir acerca da sua influência nesta maior prevalência.

Estudos referem que, seguidamente à mutação DF508 (com uma incidência de 59,9% em Portugal) (4, 21), as mutações A516E e R1066C são consideradas específicas da população portuguesa, com uma frequência de 3,7 e 3,2% respectivamente (20, 21); na amostra em estudo, a mutação mais frequente foi do tipo DF508 (73,9% para homozigotia e heterozigotia), sendo que o genótipo A516E/ A516E ocorre em apenas 1 doente.

A clínica de apresentação mais frequente na amostra incluiu a presença de bronquiectasias, a ocorrência de infecções respiratórias recorrentes, sinusite e tosse produtiva persistente, em concordância com os dados descritos na literatura (8, 27).

Relativamente às comorbilidades endocrinológicas, está descrita a presença de disfunção pancreática exócrina em 85 a 90% dos doentes com idade superior a 1 ano (30); no presente estudo, 70% dos doentes apresentam insuficiência pancreática exócrina, encontrando-se esta associada à presença de Diabetes Mellitus em 60% dos casos. No presente estudo, 87% dos

doentes fazem suplementos enzimáticos; sublinha-se contudo a relevância da otimização desta terapêutica através da supressão ácida, uma vez que o ambiente de hipersecreção ácida e hiposecreção pancreática de bicarbonato prevalente nestes doentes impede a dissolução óptima dos suplementos, comprometendo deste modo uma adequada nutrição (8,10).

As colonizações crónicas pulmonares mais comuns na amostra foram o *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *SAMS* e *Burkholderia cepacia*, o que está em concordância com os actuais dados epidemiológicos (15). Foi anteriormente descrito que cerca de 50% dos doentes com FQ apresentam *Aspergillus Fumigatus* na expectoração (6), porém, na amostra em estudo verificou-se que 17,4% dos doentes apresentam esta colonização.

No presente estudo, 52% dos doentes apresentam um valor de FEV1 normal ou com redução ligeira e 48% evidenciam uma redução moderada a severa deste parâmetro. Comparativamente, outros estudos revistos descrevem uma redução moderada a severa do FEV1 em 53% dos casos (59) numa população cuja média de idade era de 31 anos, concluindo-se pela menor fracção de doentes graves na nossa amostra.

Dos factores desencadeantes associados aos sintomas de RGE questionados, as exacerbações pulmonares foram frequentemente relacionadas com a ocorrência de ardor retroesternal, regurgitação ácida, períodos de tosse não produtiva, eructação/sensação de enfartamento e rouquidão. Destaca-se que, apesar de as exacerbações poderem estar positivamente correlacionadas com a presença de sintomas de refluxo, este agravamento da sintomatologia DRGE é multifactorial, podendo associar-se também à administração de AINES, antibioterapia, teofilina e corticosteróides decorrente das exacerbações, armamento terapêutico frequentemente utilizado na nossa amostra.

O impacto do RGE constitui um tópico de grande relevo na FQ, dado que diversos estudos sugerem maior comprometimento da função pulmonar nos doentes com DRGE e RGE ácido

relativamente aos doentes sem DRGE (51, 54). Contudo, as evidências são escassas, e neste estudo não se verificou uma correlação estatisticamente significativa entre a incidência de sintomas e os valores da função pulmonar.

No que respeita à terapêutica com Omeprazol, não foram demonstradas diferenças significativas entre as percentagens de sintomas de RGE para os dois grupos; por outro lado, muitos doentes com terapêutica instituída continuaram a experienciar sintomatologia. A relação entre a toma de Omeprazol e as provas de função pulmonar foi estatisticamente significativa para a % de CVF, sendo que o grupo de doentes submetidos à toma de Omeprazol apresenta valores inferiores ao grupo sem terapêutica. Estes resultados sugestionam que os doentes com terapêutica de supressão ácida (na sequência de diagnóstico clínico de DRGE) poder-se-ão encontrar em fases mais avançadas da doença pulmonar relativamente aos que ainda não têm esse diagnóstico. Por outro lado, os dados sugerem que a terapêutica empírica de baixa dose de IBP não previne a ocorrência de refluxo e a aspiração gástrica (52, 99), ou que esta possa subestimar a prevalência e diagnóstico da DRGE, favorecendo a permanência do risco para deterioração da função pulmonar nestes doentes (59). Deste modo, é questionada a resposta aos IBP nas doses actualmente recomendadas, assim como a necessidade de associação de outras terapêuticas, particularmente o uso de procinéticos para a prevenção do refluxo alcalino.

6. Conclusão

O presente estudo permitiu concluir que a nosografia dos doentes do Serviço de Pneumologia dos HUC é sobreponível à dos estudos efectuados neste âmbito, nos parâmetros da colonização, apresentação clínica e comorbilidades endocrinológicas. A percentagem de deterioração pulmonar moderada a grave da nossa amostra foi inferior à de outros estudos efectuados, sendo comparável a média de idade dos doentes.

Os resultados obtidos apontam para o potencial envolvimento da DRGE na evolução da FQ. Contudo, importantes limitações inerentes ao carácter retrospectivo da análise estiveram presentes, como foram: a não realização de pHmetria para documentação de DRGE; a ausência de dados funcionais respiratórios importantes, como o VR, que poderá interferir de forma proeminente nos mecanismos fisiopatológicos do RGE e na perpetuação do ciclo de inflamação DRGE – doença pulmonar; a amostra insuficiente; o carácter retrospectivo do estudo, não permitindo assim inferir relações entre a função pulmonar e a DRGE devido à interposição de outros factores, designadamente a gravidade da função individual de cada doente.

Deste modo, investigações prospectivas deverão ser desenvolvidas no sentido de esclarecer o seu real impacto na deterioração pulmonar.

VIII – REFERÊNCIAS

1. Worldwide WHOaCF. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS. 2002.
2. Ashlock MA, Olson ER. Therapeutics development for cystic fibrosis: a successful model for a multisystem genetic disease. *Annual review of medicine*. 2011;62:107-25. Epub 2011/01/14.
3. Foundation CF. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 1998. Bethesda (MD); . 1999.
4. Drumm ML, Ziady AG, Davis PB. Genetic Variation and Clinical Heterogeneity in Cystic Fibrosis. *Annual review of pathology*. 2011. Epub 2011/10/25.
5. Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, Cheng E, Gibson RL, Marshall SG, et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2008;10(12):851-68. Epub 2008/12/19.
6. Harrison´s. Harrison´s Principles of Internal Medicine 2011.
7. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681-9. Epub 2003/02/28.
8. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(2):156-64. Epub 2002/02/28.
9. Pereira J. Pneumopatas e doença de refluxo gastroesofágico. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2009;Vol XV Nº 5:899:921.
10. Rothbaum R. Gastrointestinal complications. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1998.
11. Ledson MJ, Tran J, Walshaw MJ. Prevalence and mechanisms of gastro-oesophageal reflux in adult cystic fibrosis patients. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1998;91(1):7-9. Epub 1998/04/16.
12. Brodzicki J, Trawinska-Bartnicka M, Korzon M. Frequency, consequences and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux in children with cystic fibrosis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2002;8(7):CR529-37. Epub 2002/07/16.
13. Feigelson J, Sauvegrain J. [Letter: Gastro-esophageal reflux in mucoviscidosis]. *La Nouvelle presse medicale*. 1975;4(38):2729-30. Epub 1975/11/08. Reflux gastro-oesophagien dans la mucoviscidose.
14. Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the abdominal manifestations of cystic fibrosis in the adult patient. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2006;26(3):679-90. Epub 2006/05/17.
15. Katlin J. Cystic Fibrosis: clinical manifestations and diagnosis 2011.
16. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas. *Journal of chronic diseases*. 1958;7(1):58-90. Epub 1958/01/01.
17. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245(4922):1059-65. Epub 1989/09/08.
18. Riordan JR. CFTR function and prospects for therapy. *Annual review of biochemistry*. 2008;77:701-26. Epub 2008/02/29.
19. Cystic Fibrosis Mutation Database [database on the Internet]. Available from: www.genet.sickkids.on.ca/cftr.
20. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr., Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(3):179-96. Epub 2008/05/06.

21. Barreto CA, P. et al. Fibrose Quística.
22. MacDonald KD, McKenzie KR, Zeitlin PL. Cystic fibrosis transmembrane regulator protein mutations: 'class' opportunity for novel drug innovation. *Paediatric drugs*. 2007;9(1):1-10. Epub 2007/02/13.
23. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(5):475-82. Epub 2005/08/30.
24. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61(7):627-35. Epub 2005/12/31.
25. Keating CL, Liu X, Dimango EA. Classic respiratory disease but atypical diagnostic testing distinguishes adult presentation of cystic fibrosis. *Chest*. 2010;137(5):1157-63. Epub 2009/12/08.
26. Hoffman LR, Deziel E, D'Argenio DA, Lepine F, Emerson J, McNamara S, et al. Selection for *Staphylococcus aureus* small-colony variants due to growth in the presence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(52):19890-5. Epub 2006/12/19.
27. Katkin J. Cystic Fibrosis: clinical manifestations of pulmonary disease. 2010.
28. Davis PB. Pathophysiology of the lung disease in cystic fibrosis.: Marcel Dekker, New York; 1993.
29. S. BRC-MCB. Cystic Fibrosis: nutricional issues2011. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-nutricional-issues?view=print>.
30. Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 1992;120(4 Pt 1):533-40. Epub 1992/04/01.
31. Littlewood JM. Gastrointestinal complications in cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1992;85 Suppl 19:13-9. Epub 1992/01/01.
32. De Boeck K, Derichs N, Fajac I, de Jonge HR, Bronsveld I, Sermet I, et al. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2011;10 Suppl 2:S53-66. Epub 2011/06/18.
33. Puderbach M, Eichinger M. The role of advanced imaging techniques in cystic fibrosis follow-up: is there a place for MRI? *Pediatric radiology*. 2010;40(6):844-9. Epub 2010/05/01.
34. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Qaqish BF, et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(9):943-50. Epub 2007/02/17.
35. Cohen-Cymerknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(11):1463-71. Epub 2011/02/19.
36. Flume PAOS, B.P.;Robinson, K.A.; Goss, C.H. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines, cronic medications for maintenance of lung health. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007:957-69.
37. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125(1 Suppl):1S-39S. Epub 2004/01/22.
38. Simon RH. Cystic Fibrosis: overview of the treatment of lung disease. May 2010.
39. Weinberger M. Airways reactivity in patients with CF. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2002;23(1):77-85. Epub 2002/08/07.
40. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, Smith A, Montgomery AB, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(3):359-65. Epub 2001/09/20.

41. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2002;34(2):91-100. Epub 2002/07/12.
42. Kahrilas PaJEP. *The Epidemiology and Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease*.
43. Oliveira G, Oliveira C. [Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract]. *Nutricion hospitalaria : organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*. 2008;23 Suppl 2:71-86. Epub 2008/09/25. Nutricion, fibrosis quistica y aparato digestivo.
44. Blondeau K, Pauwels A, Dupont L, Mertens V, Proesmans M, Orel R, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux and potential risk of gastric content aspiration in children with cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50(2):161-6. Epub 2009/12/08.
45. Mendeloff EN, Huddleston CB, Mallory GB, Trulock EP, Cohen AH, Sweet SC, et al. Pediatric and adult lung transplantation for cystic fibrosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1998;115(2):404-13; discussion 13-4. Epub 1998/02/25.
46. Zemanick ET, Harris JK, Conway S, Konstan MW, Marshall B, Quittner AL, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2010;9(1):1-16. Epub 2009/10/17.
47. Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR. Characterizing aggressiveness and predicting future progression of CF lung disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2009;8 Suppl 1:S15-9. Epub 2009/05/23.
48. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(2):134-9, 9 e1. Epub 2007/07/24.
49. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 1992;326(18):1187-91. Epub 1992/04/30.
50. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *The Journal of pediatrics*. 2000;137(3):374-80. Epub 2000/09/02.
51. Gustafsson PM, Fransson SG, Kjellman NI, Tibbling L. Gastro-oesophageal reflux and severity of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1991;26(5):449-56. Epub 1991/05/01.
52. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Verleden G, Malfroot A, Vandenplas Y, et al. Gastro-oesophageal reflux and aspiration of gastric contents in adult patients with cystic fibrosis. *Gut*. 2008;57(8):1049-55. Epub 2008/03/29.
53. Orenstein SR, Orenstein DM. Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *The Journal of pediatrics*. 1988;112(6):847-58. Epub 1988/06/01.
54. Navarro J, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Mastella G, et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from the ERCF. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2001;18(2):298-305. Epub 2001/09/01.
55. Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW, Zeitlin PL, Cutting GR. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *The New England journal of medicine*. 2002;347(6):401-7. Epub 2002/08/09.

56. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(6):809-14. Epub 1998/01/15.
57. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms H, Hodson M, et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatric pulmonology*. 2001;31(1):1-12. Epub 2001/02/17.
58. Witt M, Pogorzelski, A. Attempt of genotype -phenotype correlation in 92 Polish patients with cystic fibrosis: effect of delta F508 mutation (in Polish). *Klinika Pediatryczna*. 1996;4:47-8.
59. Sabati AA, Kempainen RR, Milla CE, Ireland M, Schwarzenberg SJ, Dunitz JM, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux in adults with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2010;9(5):365-70. Epub 2010/08/03.
60. Fass RD, R. Non erosive reflux disease. *GI Motility on-line (May2006)2006*.
61. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(8):1900-20; quiz 43. Epub 2006/08/25.
62. Fass RW, M. *Gastroesophageal Reflux Disease*: Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
63. Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2002;35(2):119-36. Epub 2002/08/21.
64. Kamat P. Barrett's Esophagus: Evaluation and Management. *JCOM*. 2008;15(8):402-10.
65. Tytgat GN, McColl K, Tack J, Holtmann G, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;27(3):249-56. Epub 2007/11/02.
66. Fennerty MB. Extraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 1999;28:861-73.
67. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2005;352(19):1992-2001. Epub 2005/05/13.
68. Salvatore S, Hauser B, Vandenplas Y. The natural course of gastro-oesophageal reflux. *Acta Paediatr*. 2004;93(8):1063-9. Epub 2004/10/01.
69. Musthaque AR. Gastroesophageal Reflux Disease - An Update. *Bangladesh Journal of Medical Science*. Jan 2010;09:, nº 1.
70. Cameron AJL, J.; Henriksson, C.; Nyren, O.; Locke, GR; Pedersen, NI. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology* 2002. 2002;122:55-9.
71. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology*. 1998;115(1):42-9. Epub 1998/07/03.
72. Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;32(10):974-9. Epub 1997/11/15.
73. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1383-91, 91 e1-5. Epub 2008/09/16.

74. Hong SK, Vaezi MF. Gastroesophageal reflux monitoring: pH (catheter and capsule) and impedance. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2009;19(1):1-22, v. Epub 2009/02/24.
75. Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG, Phelan PD. Postural drainage in cystic fibrosis: is there a link with gastro-oesophageal reflux? *Journal of paediatrics and child health*. 1998;34(4):330-4. Epub 1998/09/04.
76. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(6):1434-42. Epub 1999/06/11.
77. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(1):190-200. Epub 2005/01/19.
78. Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, et al. Long-term treatment of patients with gastro-oesophageal reflux disease in routine care - results from the ProGERD study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(6):715-22. Epub 2007/02/22.
79. van der Doef HP, Arets HG, Froeling SP, Westers P, Houwen RH. Gastric acid inhibition for fat malabsorption or gastroesophageal reflux disease in cystic fibrosis: longitudinal effect on bacterial colonization and pulmonary function. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(5):629-33. Epub 2009/08/18.
80. Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surgical endoscopy*. 2010;24(11):2647-69. Epub 2010/08/21.
81. Ravelli AM, Panarotto MB, Verdoni L, Consolati V, Bolognini S. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. *Chest*. 2006;130(5):1520-6. Epub 2006/11/14.
82. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*. 2005;54(4):449-54. Epub 2005/03/09.
83. Pauwels A, Blondeau K, Mertens V, Farre R, Verbeke K, Dupont LJ, et al. Gastric emptying and different types of reflux in adult patients with cystic fibrosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(7):799-807. Epub 2011/07/29.
84. Hallberg K, Fandriks L, Strandvik B. Duodenogastric bile reflux is common in cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004;38(3):312-6. Epub 2004/04/13.
85. Pauwels AD, A.; Blondeau,K. et al. Bile acids in sputum of patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2010. 2010;138:642-3.
86. Rozmanic VT-D, D.; Banac,S.;Ahel,V et al. Gastroesophageal reflux and gastric hyperacidity in cystic fibrosis patients. *Pedijatrija danas*. 2010;6(1):45-52.
87. DeMeester TR. Prolonged oesophageal ph monitoring in: *Gastrointestinal motility*-. Wrightson Biomedical. 1989.
88. Boyle JTA, S.M.; Patterson,B.L.; Pack,A.L.; Cohen,S. Reflex inhibition of the lower esophageal sphincter (LES) following stimulation of pulmonary vagal afferent receptors. *Gastroenterology*1986. 1986;90:1353.
89. Cucchiara S, Santamaria F, Andreotti MR, Minella R, Ercolini P, Oggero V, et al. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood*. 1991;66(5):617-22. Epub 1991/05/01.

90. Youngberg CA, Berardi RR, Howatt WF, Hyneck ML, Amidon GL, Meyer JH, et al. Comparison of gastrointestinal pH in cystic fibrosis and healthy subjects. *Digestive diseases and sciences*. 1987;32(5):472-80. Epub 1987/05/01.
91. Hauser BB, K;Malfroot,A. et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric emptying in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterology nutr*. 2010;50:E134.
92. Collins CE, Francis JL, Thomas P, Henry RL, O'Loughlin EV. Gastric emptying time is faster in cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1997;25(5):492-8. Epub 1997/11/14.
93. Symonds EL, Omari TI, Webster JM, Davidson GP, Butler RN. Relation between pancreatic lipase activity and gastric emptying rate in children with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(6):772-5. Epub 2003/12/06.
94. Wu YC, Hsu PK, Su KC, Liu LY, Tsai CC, Tsai SH, et al. Bile acid aspiration in suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2009;136(1):118-24. Epub 2009/03/26.
95. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Improved diagnosis of gastro-oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(6):723-32. Epub 2007/02/22.
96. Scott RB, O'Loughlin EV, Gall DG. Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 1985;106(2):223-7. Epub 1985/02/01.
97. Dab I, Malfroot A, Van de Velde A, Deneyer M. Endoscopic unroofing of a bronchogenic cyst. *Pediatric pulmonology*. 1994;18(1):46-50. Epub 1994/07/01.
98. Ledson MJ, Wilson GE, Tran J, Walshaw MJ. Tracheal microaspiration in adult cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1998;91(1):10-2. Epub 1998/04/16.
99. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, Verleden GM, Van Raemdonck DE, Sifrim D, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2008;31(4):707-13. Epub 2007/12/07.
100. Potluri SF, F.;Parkman, H.P. et al. Comparison of a salivary/sputum pepsin assay with 24-hour esophageal ph monitoring for detection of gastric reflux into the proximal esophagus, orofarynx, and lung. *Dig Dis Sci* 2003. 2003;48(9):1813-7.
101. D'Ovidio F, Mura M, Tsang M, Waddell TK, Hutcheon MA, Singer LG, et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;129(5):1144-52. Epub 2005/05/04.
102. Fathi H, Moon T, Donaldson J, Jackson W, Sedman P, Morice AH. Cough in adult cystic fibrosis: diagnosis and response to fundoplication. *Cough*. 2009;5:1. Epub 2009/01/20.
103. Mertens V, Blondeau K, Pauwels A, Farre R, Vanaudenaerde B, Vos R, et al. Azithromycin reduces gastroesophageal reflux and aspiration in lung transplant recipients. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(5):972-9. Epub 2009/02/26.
104. Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 1994;69(6):539-47. Epub 1994/06/01.
105. Locke GR, 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1448-56. Epub 1997/05/01.

IX – ANEXO I

Codificação

Género	Feminino	1
	Masculino	2
Clínica da FQ	Infecções respiratórias recorrentes	1
	Tosse produtiva	2
	Cansaço	3
	Malabsorção	4
	Prolapso rectal	5
	Rinorreia	6
	DM descompensada	7
	Má progressão ponderal	8
	Sinusite	9
	Bronquiectasias	10
	Insuficiência respiratória	11
	Polipose Nasal	12
	S. Sinobrônquico	13
	Hemoptises	14
Tipo de Mutação	R334w/R334w	1
	Δ F508/ Δ F508	2
	Δ F508/SP205	3
	Δ F508/R334w	4
	c.1000C>T/c.1000C>T	5
	Δ 516E/ Δ 516E	6
CM Respiratórias	Asma	1
	Atopia ácaros	2
	Atelectasia lobar (antecedentes)	3
	Pneumotórax (antecedentes)	4
	Transplante pulmonar	5
Colonizações pulmonares crónicas	S. Aureus	1
	Pseudomonas Aeruginosa	2
	Serratia	3
	E. Coli	4
	B. Cepácia	5
	Aspergillus fumigatus	6
	SAMS	7
	Klebsiella	8
	Proteus Mirabilis	9
CM endocrinológicas	Insuficiência pancreática	1
	Diabetes Mellitus	2
Estudo função pulmonar (2011)		
Medicação - Omeprazol	Sim	1
	Não	0

Codificação

Sintomas	Sim	1
	Não	0
Frequência	Não teve no último ano	0
	pelo menos 1 vez/ ano	1
	pelo menos 1 vez/ mês	2
	pelo menos 1 vez/ semana	3
	NS/NR	4
Tosse predomínio Diurno/Nocturno	Diurno	1
	Nocturno	2
	Diurno + Nocturno	3
Associação com	Exacerbações	1
	Após Refeições	2
	Tosse	3
	Cinesiterapia	4
	Deitar	5
	Acompanhado de períodos de tosse seca/rouquidão	6
	Períodos exacerbação outros sintomas gástricos	7
	Ansiedade	8
	Qd dispneia e tenta ingerir alimentos	9
	Rinossinusite aguda	10

Protocolo

PU	Idade (anos)	D.N.	Sexo	Altura (cm)	Peso (kg)	IMC	Hábitos Tabágicos (UMA)
19740200978	37		1	168	64	22,67573696	17
19771200336	33	17-12-1977	1	155	60	24,97398543	99999
19930100330	18	11-01-1993	1	156	57	23,42209073	99999
19720100007	39		1	166	100	36,28973726	0
19720700627	39	28-07-1972	2	164	67	24,9107674	0
19860500388	25	21-05-1986	1	161	53	20,44674202	0
19910700379	21	31-07-1991	1	155	34	14,15192508	0
19851200048	25	06-12-1985	1	152	59	25,5367036	0
19830600340	28	21-06-1983	1	157	61	24,74745426	0
19861000390	25	12-10-1986	1	151	44	19,29739924	0
19770400509	34	22-04-1977	1	150	54	24	0
19770100410	34	25-01-1977	1	163	76	28,60476495	0
19790900289	32	02-09-1979	1	171	52	17,78324955	0
19611200927	49	08-12-1961	2	175	77	25,14285714	0
19780700749	35	13-07-1978	2	170	69	23,87543253	0
19760200337	35	15-02-1976	1	155	42	17,4817898	0
19800500429	31	20-05-1980	2	167	63	22,58955144	0
19890800456	22	18-11-2011	1	158	52	20,82999519	0
19830600353	28	29-06-1983	1	161	54	20,83252961	0
19751000871	36	31-10-1975	2	162	56	21,33821064	0
19920700346	19	13-07-1992	1	148	43	19,6311176	99999
19840700264	27	02-07-1984	2	161	43	16,58886617	99999
19880900460	23	25-09-1988	2	170	50	17,30103806	0

Protocolo

Idade diagnóstico da FQ (anos)	Clínica da FQ	Tipo de Mutação	CM Respiratórias	Colonizações	CM endocrinológicas
33	1,2,3	1	1	1,2	0
5	1,9,13	2	1,2	1	1,2
2	1,9	2	0	1,2	1,2
29	1,9,10,12	3	1,3	1,3,4	1,2
0,416666667	1,9,10	4	0	2	0
1	4,9,10	2	0	1,2	1
2,5	1 e 10	2	4,5	1,5,6,7	1,2
7	1,9,10	2	0	1,2,7	1
14	1 e 10	4	0	2,5	0
15	2, 10,11	4	3,5	2,7	1,2
21	1, 9,10,11,12	1	5	2	1,2
1,5	1,4,10,14	2	0	1,2,7	1,2
2	5 e 10	2	0	2,5	1,2
39	1,9,10,12	1	5	2,4,8	1,2
19	2, 9, 10, 14	4	0	1,2	0
17	1,10, 14	1	0	1,2,4	1,2
5	1 e 10	2	0	2,5	1,2
1	1 e 6	3	0	0	0
27	1, 6, 9, 10	5	0	0	0
27	6, 9,10	3	0	1,6,8	0
0,166666667	2,6,7,10	2	0	1,7	1,2
0,25	8, 10,11	6	0	1,2,6,7,9	1,2
6	1,2, 10	2	0	1,2,6	1,2

Protocolo

CVF (L)	%	VEMS	%	VEMS/CVF
3,32	92,4	1,55	49,8	46,74
3,55	112,2	2,61	95,4	73,54
3,42	114,1	2,23	87,5	65,27
3,13	88,3	2,53	82,7	8100%
2,49	59,7	1,54	44	61,88
3,76	99,7	2,05	62,1	54,43
1,51	44,1	0,82	27,6	54,52
4,44	137	2,84	100,7	63,94
3,19	83,4	2,4	72	75,35
1,76	56,6	0,79	29,3	44,99
2,62	91	1,91	76	72,81
3,21	93,2	2,51	83,9	77,97
2,13	55,5	1,26	37,7	59,09
5,09	80,4	3,86	82,7	76,26
5,4	114,8	3,85	97,4	71,15
1,84	59,9	1,17	44	63,44
3,59	80,2	2,89	75,5	79,77
3,62	104,6	3,31	109,8	91,49
2,49	71	2,17	70,8	86,85
2,84	69,7	1,8	52,1	63,38
1,1	36,6	0,89	34	80,71
0,72	17,2	0,38	10,5	52,86
1,98	41,2	1,07	26	53,84

Mayo GER Questionnaire

Medicação RGE - Omeprazol	Melhorou	Tempo de medicação (anos)	Ardor retroesternal	Frequência	Associação com
0	0	0	1	2	1
0	0	0	1	2	1,2
0	0	0	0	0	0
1	1	3	1	1	1,5
0	0	0	1	2	2
1	1	2	1	4	0
1	1	1	1	2	0
0	0	0	1	4	1
1	1	7	1	4	1,5
1	1	9	1	3	2
1	1	13	1	3	2,3,4,5
0	0	0	0	0	0
1	1	2	1	2	2,5
1	1	99999	0	0	0
0	0	0	1	2	0
1	1	3	0	0	0
1	1	99999	1	1	6
0	0	0	1	1	2
0	0	0	0	0	0
0	0	0	1	1	0
1	1	4	1	2	1,2
1	1	2	1	3	2
0	0	0	0	0	0

Mayo GER Questionnaire

Regurgitação ácida	Frequência	Ass	Disfagia	Freq	Ass	Períodos de tosse não produtiva	Freq	Diurno/Noc	Ass
1	2	1	0	0	0	1	3	2	5,8,10
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1,5	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	3	3	5
1	4	3	0	0	0	0	0	0	0
1	4	1	0	0	0	0	0	0	0
1	4	3	0	0	0	1	3	3	0
1	2	0	0	0	0	1	3	2	5
0	0	0	0	0	0	1	3	3	0
1	3	2,3,4,5	0	0	0	1	3	1	1,7
1	4	0	0	0	0	1	3	3	5
1	4	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	4	0	1	3	0	1	3	3	5
1	3	1,3,4	1	3	0	1	3	99999	0
1	4	0	0	0	0	1	3	2	5,7
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	0	1	3	0	1	1	2	5
0	0	0	0	0	0	1	2	2	5
1	4	0	0	0	0	1	4	99999	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Mayo GER Questionnaire

Sensação de nó na garganta	Freq	Ass	Eructação/enfartamento	Freq	Ass	Soluços	Freq	Ass	Rouquidão	Ass
0	0	0	1	3	1,2	1	1	0	0	0
1	4	8	1	2	2	0	0	0	1	0
1	4	3	0	0	0	0	0	0	1	0
1	2	8	1	3	2	1	1	4	1	3,10
0	0	0	1	2	2	1	3	0	0	0
0	0	0	1	3	2	1	3	0	1	3
0	0	0	1	3	2	1	1	0	0	0
0	0	0	1	3	2	1	1	0	1	10
0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
1	4	9	0	0	0	0	0	0	1	10
1	2	3,8	1	2	2	1	2	0	1	3,10
0	0	0	1	3	2	1	1	0	1	10
0	0	0	1	3	2	1	3	0	1	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	4	3	0	0	0	1	1	0	1	0
1	4	8	0	0	0	0	0	0	1	0
0	0	0	1	3	2	0	0	0	1	7
0	0	0	1	3	2	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
0	0	0	1	3	2	1	3	0	0	0
0	0	0	1	3	2	0	0	0	1	10
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

X - ANEXO II

Explore

RGE - Omeprazol

Case Processing Summary

RGE - Omeprazol		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
CVF (L)	Não	11	100,0%	0	,0%	11	100,0%
	Sim	12	100,0%	0	,0%	12	100,0%
%	Não	11	100,0%	0	,0%	11	100,0%
	Sim	12	100,0%	0	,0%	12	100,0%
VEMS	Não	11	100,0%	0	,0%	11	100,0%
	Sim	12	100,0%	0	,0%	12	100,0%
%	Não	11	100,0%	0	,0%	11	100,0%
	Sim	12	100,0%	0	,0%	12	100,0%
VEMS/CVF	Não	11	100,0%	0	,0%	11	100,0%
	Sim	12	100,0%	0	,0%	12	100,0%

Descriptives

RGE - Omeprazol			Statistic	Std. Error	
CVF (L)	Não	Mean	3,3418	,28832	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2,6994	
			Upper Bound	3,9842	
		5% Trimmed Mean	3,3031		
		Median	3,3200		
		Variance	,914		
		Std. Deviation	,95626		
		Minimum	1,98		
		Maximum	5,40		
		Range	3,42		
		Interquartile Range	1,13		
		Skewness	,864	,661	
		Kurtosis	1,087	1,279	
Sim		Mean	2,5367	,36498	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1,7334	
			Upper Bound	3,3400	
		5% Trimmed Mean	2,4957		
		Median	2,3750		
		Variance	1,599		
		Std. Deviation	1,26432		
		Minimum	,72		
		Maximum	5,09		
		Range	4,37		
		Interquartile Range	1,92		
		Skewness	,498	,637	
		Kurtosis	-,138	1,232	

Descriptives

RGE - Omeprazol			Statistic	Std. Error	
%	Não	Mean	91,809	8,6147	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		72,614
			Upper Bound		111,004
		5% Trimmed Mean	92,110		
		Median	93,200		
		Variance	816,347		
		Std. Deviation	28,5718		
		Minimum	41,2		
		Maximum	137,0		
		Range	95,8		
		Interquartile Range	44,4		
		Skewness	-,296		,661
		Kurtosis	-,605		1,279
		Sim			Mean
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			50,126	
	Upper Bound			82,024	
5% Trimmed Mean	66,922				
Median	70,050				
Variance	630,082				
Std. Deviation	25,1014				
Minimum	17,2				
Maximum	99,7				
Range	82,5				
Interquartile Range	40,1				
Skewness	-,550			,637	
Kurtosis	-,542			1,232	

Descriptives

RGE - Omeprazol			Statistic	Std. Error	
VEMS	Não	Mean	2,3164	,24820	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1,7633	
			Upper Bound	2,8694	
		5% Trimmed Mean	2,3004		
		Median	2,2300		
		Variance	,678		
		Std. Deviation	,82318		
		Minimum	1,07		
		Maximum	3,85		
		Range	2,78		
		Interquartile Range	1,29		
		Skewness	,388	,661	
		Kurtosis	-,260	1,279	
		Sim		Mean	1,7458
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			1,0856	
	Upper Bound			2,4061	
5% Trimmed Mean	1,7043				
Median	1,5850				
Variance	1,080				
Std. Deviation	1,03912				
Minimum	,38				
Maximum	3,86				
Range	3,48				
Interquartile Range	1,66				
Skewness	,641			,637	
Kurtosis	-,247			1,232	

Descriptives

RGE - Omeprazol			Statistic	Std. Error	
%	Não	Mean	74,309	8,2895	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	55,839	
			Upper Bound	92,779	
		5% Trimmed Mean	75,021		
		Median	83,900		
		Variance	755,875		
		Std. Deviation	27,4932		
		Minimum	26,0		
		Maximum	109,8		
		Range	83,8		
		Interquartile Range	47,6		
		Skewness	-,461	,661	
		Kurtosis	-1,122	1,279	
		Sim		Mean	52,842
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			36,892	
	Upper Bound			68,792	
5% Trimmed Mean	53,535				
Median	53,050				
Variance	630,194				
Std. Deviation	25,1037				
Minimum	10,5				
Maximum	82,7				
Range	72,2				
Interquartile Range	45,4				
Skewness	-,212			,637	
Kurtosis	-1,496			1,232	

Descriptives

RGE - Omeprazol			Statistic	Std. Error	
VEMS/CVF	Não	Mean	68,7318	4,01866	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		59,7777
			Upper Bound		77,6859
		5% Trimmed Mean	68,6892		
		Median	65,2700		
		Variance	177,645		
		Std. Deviation	13,32837		
		Minimum	46,74		
		Maximum	91,49		
		Range	44,75		
		Interquartile Range	16,09		
		Skewness	,211		,661
		Kurtosis	-,271		1,279
		Sim			Mean
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			58,1342	
	Upper Bound			74,4041	
5% Trimmed Mean	66,6330				
Median	68,1250				
Variance	163,930				
Std. Deviation	12,80352				
Minimum	44,99				
Maximum	81,00				
Range	36,01				
Interquartile Range	24,44				
Skewness	-,261			,637	
Kurtosis	-1,564			1,232	

Percentiles

			Percentiles			
			5	10	25	
Weighted Average (Definition 1)	CVF (L)	Não	1,9800	2,0820	2,4900	
		Sim	,7200	,8340	1,5725	
	%	Não	41,200	44,900	69,700	
		Sim	17,200	23,020	46,950	
	VEMS	Não	1,0700	1,1640	1,5500	
		Sim	,3800	,5030	,8375	
	%	Não	26,000	29,600	49,800	
		Sim	10,500	15,630	30,475	
	VEMS/CVF	Não	46,7400	48,1600	61,8800	
		Sim	44,9900	47,3510	54,4525	
	Tukey's Hinges	CVF (L)	Não			2,6650
			Sim			1,6350
%		Não			70,350	
		Sim			49,800	
VEMS		Não			1,6750	
		Sim			,8550	
%		Não			50,950	
		Sim			31,650	
VEMS/CVF		Não			62,6300	
		Sim			54,4750	

Percentiles

			Percentiles		
			50	75	
		RGE - Omeprazol			
Weighted Average (Definition 1)	CVF (L)	Não	3,3200	3,6200	
		Sim	2,3750	3,4900	
	%	Não	93,200	114,100	
		Sim	70,050	87,075	
	VEMS	Não	2,2300	2,8400	
		Sim	1,5850	2,4975	
	%	Não	83,900	97,400	
		Sim	53,050	75,875	
	VEMS/CVF	Não	65,2700	77,9700	
		Sim	68,1250	78,8925	
	Tukey's Hinges	CVF (L)	Não	3,3200	3,5850
			Sim	2,3750	3,3900
%		Não	93,200	113,150	
		Sim	70,050	85,850	
VEMS		Não	2,2300	2,7250	
		Sim	1,5850	2,4650	
%		Não	83,900	96,400	
		Sim	53,050	75,750	
VEMS/CVF		Não	65,2700	75,7550	
		Sim	68,1250	78,0150	

Percentiles

			Percentiles		
			90	95	
Weighted Average (Definition 1)	CVF (L)	Não	5,2080	.	
		Sim	4,6910	.	
	%	Não	132,560	.	
		Sim	97,090	.	
	VEMS	Não	3,7420	.	
		Sim	3,5690	.	
	%	Não	107,980	.	
		Sim	82,700	.	
	VEMS/CVF	Não	90,5620	.	
		Sim	80,9130	.	
	Tukey's Hinges	CVF (L)	Não		
			Sim		
%		Não			
		Sim			
VEMS		Não			
		Sim			
%		Não			
		Sim			
VEMS/CVF		Não			
		Sim			

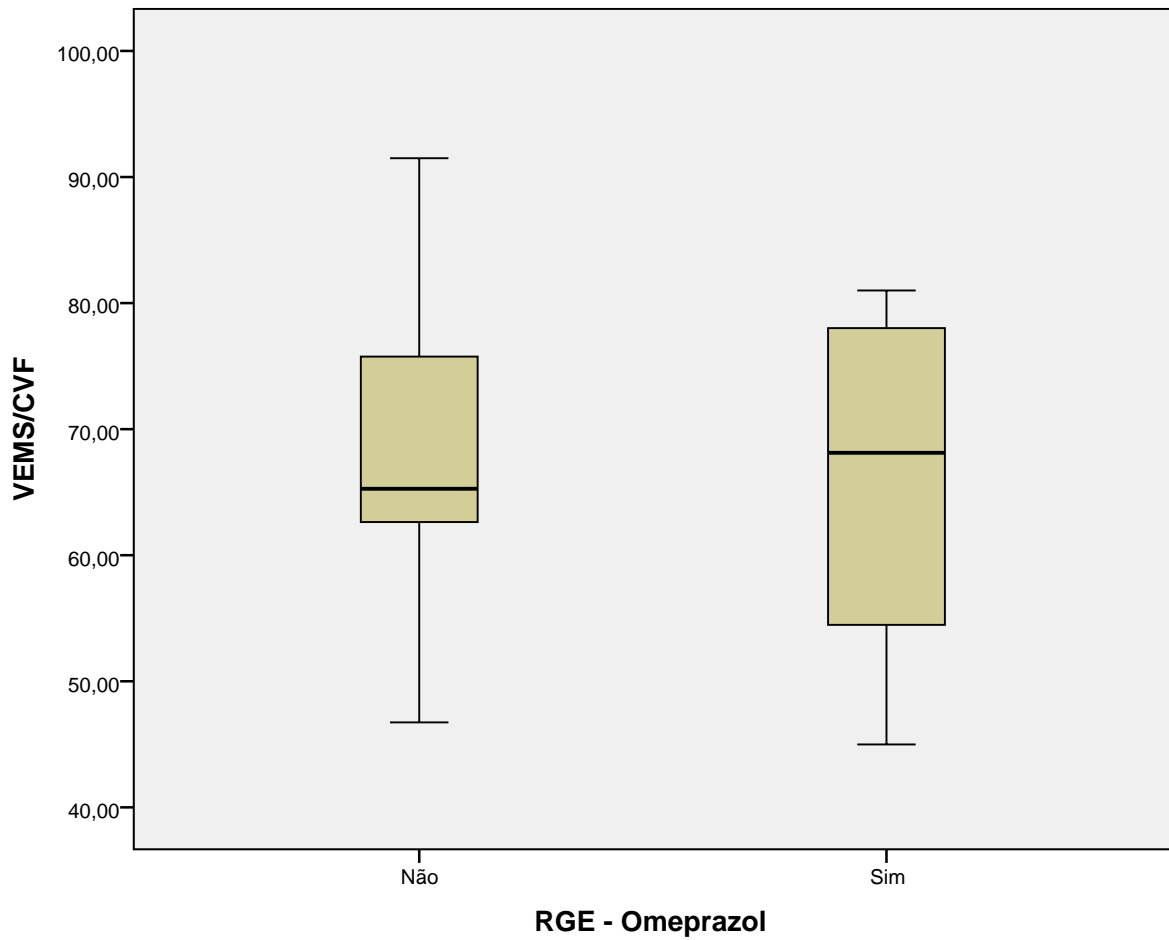
Tests of Normality

RGE - Omeprazol		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
CVF (L)	Não	,204	11	,200	,941	11	,533
	Sim	,126	12	,200*	,968	12	,891
%	Não	,145	11	,200	,964	11	,819
	Sim	,213	12	,138	,944	12	,546
VEMS	Não	,098	11	,200	,978	11	,957
	Sim	,180	12	,200*	,942	12	,529
%	Não	,182	11	,200	,930	11	,413
	Sim	,194	12	,200*	,903	12	,173
VEMS/CVF	Não	,148	11	,200	,974	11	,925
	Sim	,195	12	,200*	,894	12	,134

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

VEMS/CVF



T-Test

Group Statistics

	RGE - Omeprazol	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
CVF (L)	Sim	12	2,5367	1,26432	,36498
	Não	11	3,3418	,95626	,28832
%	Sim	12	66,075	25,1014	7,2462
	Não	11	91,809	28,5718	8,6147
VEMS	Sim	12	1,7458	1,03912	,29997
	Não	11	2,3164	,82318	,24820
%	Sim	12	52,842	25,1037	7,2468
	Não	11	74,309	27,4932	8,2895
VEMS/CVF	Sim	12	66,2692	12,80352	3,69606
	Não	11	68,7318	13,32837	4,01866

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances	
		F	Sig.
CVF (L)	Equal variances assumed	1,634	,215
	Equal variances not assumed		
%	Equal variances assumed	,092	,765
	Equal variances not assumed		
VEMS	Equal variances assumed	1,095	,307
	Equal variances not assumed		
%	Equal variances assumed	,059	,810
	Equal variances not assumed		
VEMS/CVF	Equal variances assumed	,133	,719
	Equal variances not assumed		

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means			
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference
CVF (L)	Equal variances assumed	-1,710	21	,102	-,80515
	Equal variances not assumed	-1,731	20,312	,099	-,80515
%	Equal variances assumed	-2,300	21	,032	-25,7341
	Equal variances not assumed	-2,286	20,038	,033	-25,7341
VEMS	Equal variances assumed	-1,450	21	,162	-,57053
	Equal variances not assumed	-1,465	20,598	,158	-,57053
%	Equal variances assumed	-1,958	21	,064	-21,4674
	Equal variances not assumed	-1,950	20,331	,065	-21,4674
VEMS/CVF	Equal variances assumed	-,452	21	,656	-2,46265
	Equal variances not assumed	-,451	20,644	,657	-2,46265

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			Lower	Upper
CVF (L)	Equal variances assumed	,47092	-1,78449	,17419
	Equal variances not assumed	,46512	-1,77443	,16413
%	Equal variances assumed	11,1912	-49,0074	-2,4608
	Equal variances not assumed	11,2570	-49,2130	-2,2552
VEMS	Equal variances assumed	,39341	-1,38868	,24762
	Equal variances not assumed	,38934	-1,38116	,24010
%	Equal variances assumed	10,9652	-44,2707	1,3359
	Equal variances not assumed	11,0105	-44,4111	1,4762
VEMS/CVF	Equal variances assumed	5,44992	-13,79637	8,87107
	Equal variances not assumed	5,45989	-13,82904	8,90374

T-Test

Group Statistics

	Sexo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Número de Sintomas	Feminino	16	4,38	1,500	,375
	Masculino	7	3,71	2,690	1,017

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances	
		F	Sig.
Número de Sintomas	Equal variances assumed	4,006	,058
	Equal variances not assumed		

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		t	df	Sig. (2-tailed)
Número de Sintomas	Equal variances assumed	,761	21	,455
	Equal variances not assumed	,610	7,686	,560

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		Mean Difference	Std. Error Difference
Número de Sintomas	Equal variances assumed	,661	,869
	Equal variances not assumed	,661	1,084

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Número de Sintomas	Equal variances assumed	-1,146	2,467
	Equal variances not assumed	-1,856	3,178

NPar Tests

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Tipo de Mutação	N	Mean Rank
Número de Sintomas	R334w / R334w	4	12,50
	?F508 / ?F508	10	10,15
	?F508 / SP205	3	12,17
	?F508 / R334w	4	10,75
	Total	21	

Test Statistics^{a,b}

	Número de Sintomas
Chi-Square	,569
df	3
Asymp. Sig.	,904

a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable:
Tipo de Mutação

NPar Tests

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	CM endocrinológicas	N	Mean Rank
Número de Sintomas	Ausentes	7	11,21
	Insuficiência pancreática	2	18,00
	Insuficiência pancreática + Diabetes mellitus	14	11,54
	Total	23	

Test Statistics^{a,b}

	Número de Sintomas
Chi-Square	1,835
df	2
Asymp. Sig.	,399

a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable:
CM endocrinológicas

Nonparametric Correlations

Correlations

			Número de Sintomas	CVF (L)
Spearman's rho	Número de Sintomas	Correlation Coefficient	1,000	,151
		Sig. (2-tailed)	.	,493
		N	23	23

Correlations

			%	VEMS
Spearman's rho	Número de Sintomas	Correlation Coefficient	,275	,093
		Sig. (2-tailed)	,204	,674
		N	23	23

Correlations

			%	VEMS/CVF
Spearman's rho	Número de Sintomas	Correlation Coefficient	,177	-,097
		Sig. (2-tailed)	,418	,659
		N	23	23

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Sexo

Case Processing Summary

		Cases		
		Valid		Missing
		N	Percent	N
Número de Sintomas	Feminino	16	100,0%	0
	Masculino	7	100,0%	0

Case Processing Summary

		Cases		
		Missing	Total	
		Percent	N	Percent
Número de Sintomas	Feminino	,0%	16	100,0%
	Masculino	,0%	7	100,0%

Descriptives

Sexo		Statistic			
Número de Sintomas	Feminino	Mean	4,38		
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3,58	
			Upper Bound	5,17	
		5% Trimmed Mean	4,42		
		Median	4,50		
		Variance	2,250		
		Std. Deviation	1,500		
		Minimum	1		
		Maximum	7		
		Range	6		
		Interquartile Range	1		
		Skewness	-,605		
		Kurtosis	,767		
			Masculino	Mean	3,71
				95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound
Upper Bound	6,20				
5% Trimmed Mean	3,74				
Median	5,00				
Variance	7,238				
Std. Deviation	2,690				
Minimum	0				
Maximum	7				
Range	7				
Interquartile Range	5				
Skewness	-,726				
Kurtosis	-,898				

Descriptives

Sexo			Std. Error		
Número de Sintomas	Feminino	Mean	,375		
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound Upper Bound		
		5% Trimmed Mean			
		Median			
		Variance			
		Std. Deviation			
		Minimum			
		Maximum			
		Range			
		Interquartile Range			
		Skewness	,564		
		Kurtosis	1,091		
		Número de Sintomas	Masculino	Mean	1,017
				95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound Upper Bound
5% Trimmed Mean					
Median					
Variance					
Std. Deviation					
Minimum					
Maximum					
Range					
Interquartile Range					
Skewness	,794				
Kurtosis	1,587				

Percentiles

			Percentiles		
			5	10	25
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	Feminino	1,00	1,70	4,00
		Masculino	,00	,00	,00
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	Feminino			4,00
		Masculino			2,00

Percentiles

			Percentiles	
			50	75
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	Feminino	4,50	5,00
		Masculino	5,00	5,00
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	Feminino	4,50	5,00
		Masculino	5,00	5,00

Percentiles

			Percentiles	
			90	95
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	Feminino	6,30	.
		Masculino	.	.
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	Feminino		
		Masculino		

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk
		Statistic	df	Sig.	Statistic
Número de Sintomas	Feminino	,214	16	,049	,937
	Masculino	,257	7	,181	,834

Tests of Normality

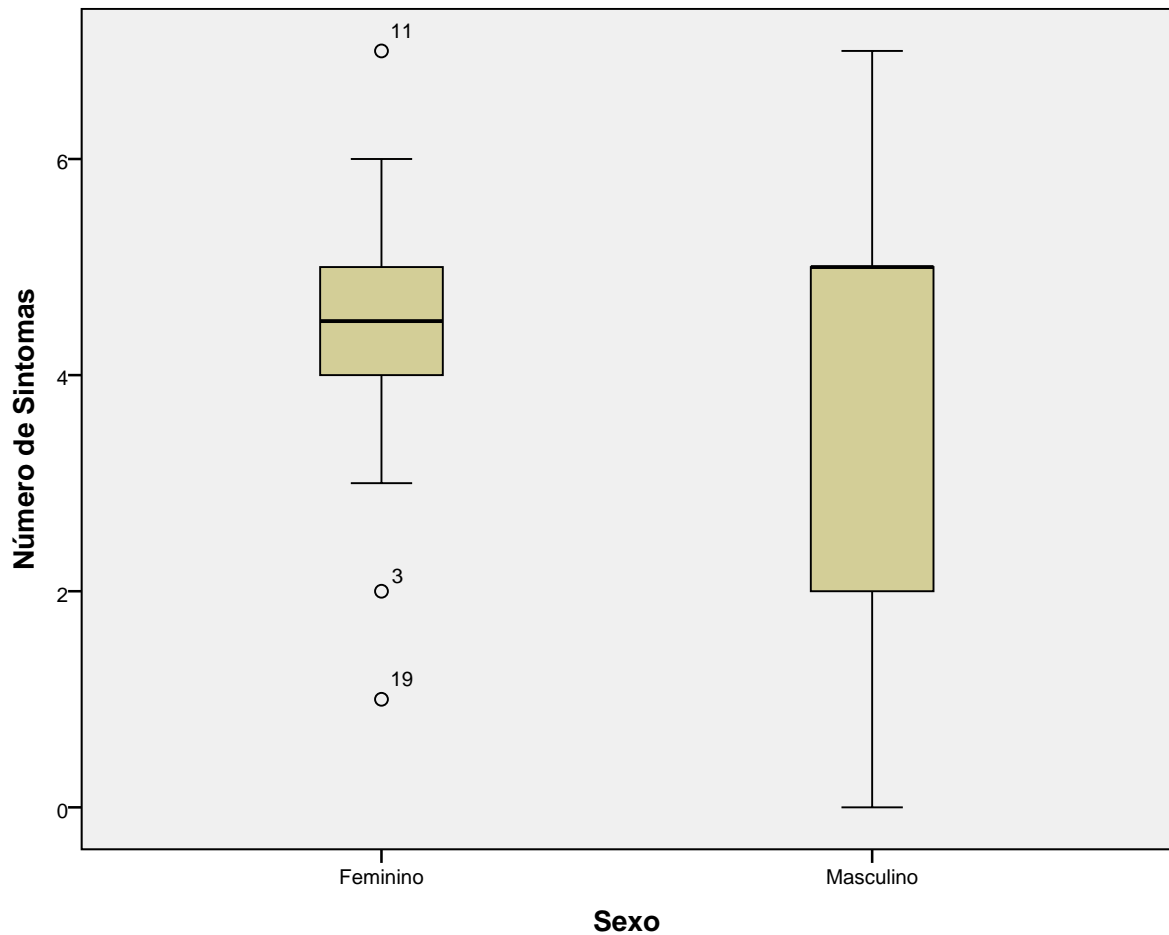
		Shapiro-Wilk	
		df	Sig.
Número de Sintomas	Feminino	16	,316
	Masculino	7	,087

a. Lilliefors Significance Correction

Número de Sintomas

Normal Q-Q Plots

Detrended Normal Q-Q Plots



Tipo de Mutação

Case Processing Summary

Número de Sintomas		Cases		
		Valid		Missing
		N	Percent	N
R334w / R334w		4	100,0%	0
?F508 / ?F508		10	100,0%	0
?F508 / SP205		3	100,0%	0
?F508 / R334w		4	100,0%	0
c.1000C>T / c.1000C>T		1	100,0%	0
?516E / ?516E		1	100,0%	0

Case Processing Summary

Tipo de Mutação		Cases		
		Missing	Total	
		Percent	N	Percent
Número de Sintomas	R334w / R334w	,0%	4	100,0%
	?F508 / ?F508	,0%	10	100,0%
	?F508 / SP205	,0%	3	100,0%
	?F508 / R334w	,0%	4	100,0%
	c.1000C>T / c.1000C>T	,0%	1	100,0%
	?516E / ?516E	,0%	1	100,0%

Descriptives^{a,b}

Tipo de Mutação			Statistic	
Número de Sintomas	R334w / R334w	Mean	4,25	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-,50
			Upper Bound	9,00
		5% Trimmed Mean	4,33	
		Median	5,00	
		Variance	8,917	
		Std. Deviation	2,986	
		Minimum	0	
		Maximum	7	
		Range	7	
		Interquartile Range	5	
		Skewness	-1,380	
		Kurtosis	2,602	
			?F508 / ?F508	Mean
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			2,74
	Upper Bound			5,26
5% Trimmed Mean	4,11			
Median	4,50			
Variance	3,111			
Std. Deviation	1,764			
Minimum	0			
Maximum	6			
Range	6			
Interquartile Range	2			
Skewness	-1,519			
Kurtosis	2,245			

Descriptives^{a,b}

Tipo de Mutação			Statistic	
Número de Sintomas	?F508 / SP205	Mean	4,67	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	,87
			Upper Bound	8,46
		5% Trimmed Mean	.	
		Median	5,00	
		Variance	2,333	
		Std. Deviation	1,528	
		Minimum	3	
		Maximum	6	
		Range	3	
		Interquartile Range	.	
		Skewness	-,935	
		Kurtosis	.	
			?F508 / R334w	Mean
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			2,36
	Upper Bound			7,14
5% Trimmed Mean	4,67			
Median	4,00			
Variance	2,250			
Std. Deviation	1,500			
Minimum	4			
Maximum	7			
Range	3			
Interquartile Range	2			
Skewness	2,000			
Kurtosis	4,000			

Descriptives^{a,b}

Tipo de Mutação			Std. Error
Número de Sintomas	?F508 / SP205	Mean	,882
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound Upper Bound
		5% Trimmed Mean	
		Median	
		Variance	
		Std. Deviation	
		Minimum	
		Maximum	
		Range	
		Interquartile Range	
		Skewness	1,225
		Kurtosis	.
	?F508 / R334w	Mean	,750
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound Upper Bound
		5% Trimmed Mean	
		Median	
		Variance	
		Std. Deviation	
		Minimum	
		Maximum	
		Range	
		Interquartile Range	
		Skewness	1,014
		Kurtosis	2,619

a. Número de Sintomas is constant when Tipo de Mutação = c.1000C>T / c.1000C>T. It has been omitted.

b. Número de Sintomas is constant when Tipo de Mutação = ?516E / ?516E. It has been omitted.

Percentiles^{a,b}

			Percentiles	
			5	10
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	R334w / R334w	,00	,00
		?F508 / ?F508	,00	,20
		?F508 / SP205	3,00	3,00
		?F508 / R334w	4,00	4,00
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	R334w / R334w		
		?F508 / ?F508		
		?F508 / SP205		
		?F508 / R334w		

Percentiles^{a,b}

			Percentiles	
			25	50
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	R334w / R334w	1,25	5,00
		?F508 / ?F508	3,50	4,50
		?F508 / SP205	3,00	5,00
		?F508 / R334w	4,00	4,00
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	R334w / R334w	2,50	5,00
		?F508 / ?F508	4,00	4,50
		?F508 / SP205	4,00	5,00
		?F508 / R334w	4,00	4,00

Percentiles^{a,b}

			Percentiles
			75
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	R334w / R334w	6,50
		?F508 / ?F508	5,00
		?F508 / SP205	.
		?F508 / R334w	6,25
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	R334w / R334w	6,00
		?F508 / ?F508	5,00
		?F508 / SP205	5,50
		?F508 / R334w	5,50

Percentiles^{a,b}

			Percentiles	
			90	95
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	R334w / R334w	.	.
		?F508 / ?F508	5,90	.
		?F508 / SP205	.	.
		?F508 / R334w	.	.
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	R334w / R334w		
		?F508 / ?F508		
		?F508 / SP205		
		?F508 / R334w		

a. Número de Sintomas is constant when Tipo de Mutação = c.1000C>T / c.1000C>T. It has been omitted.

b. Número de Sintomas is constant when Tipo de Mutação = ?516E / ?516E. It has been omitted.

Tests of Normality^{b,c}

Tipo de Mutação		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk
		Statistic	df	Sig.	Statistic
Número de Sintomas	R334w / R334w	,349	4	.	,865
	?F508 / ?F508	,300	10	,011	,825
	?F508 / SP205	,253	3	.	,964
	?F508 / R334w	,441	4	.	,630

Tests of Normality^{b,c}

Tipo de Mutação		Shapiro-Wilk	
		df	Sig.
Número de Sintomas	R334w / R334w	4	,279
	?F508 / ?F508	10	,029
	?F508 / SP205	3	,637
	?F508 / R334w	4	,001

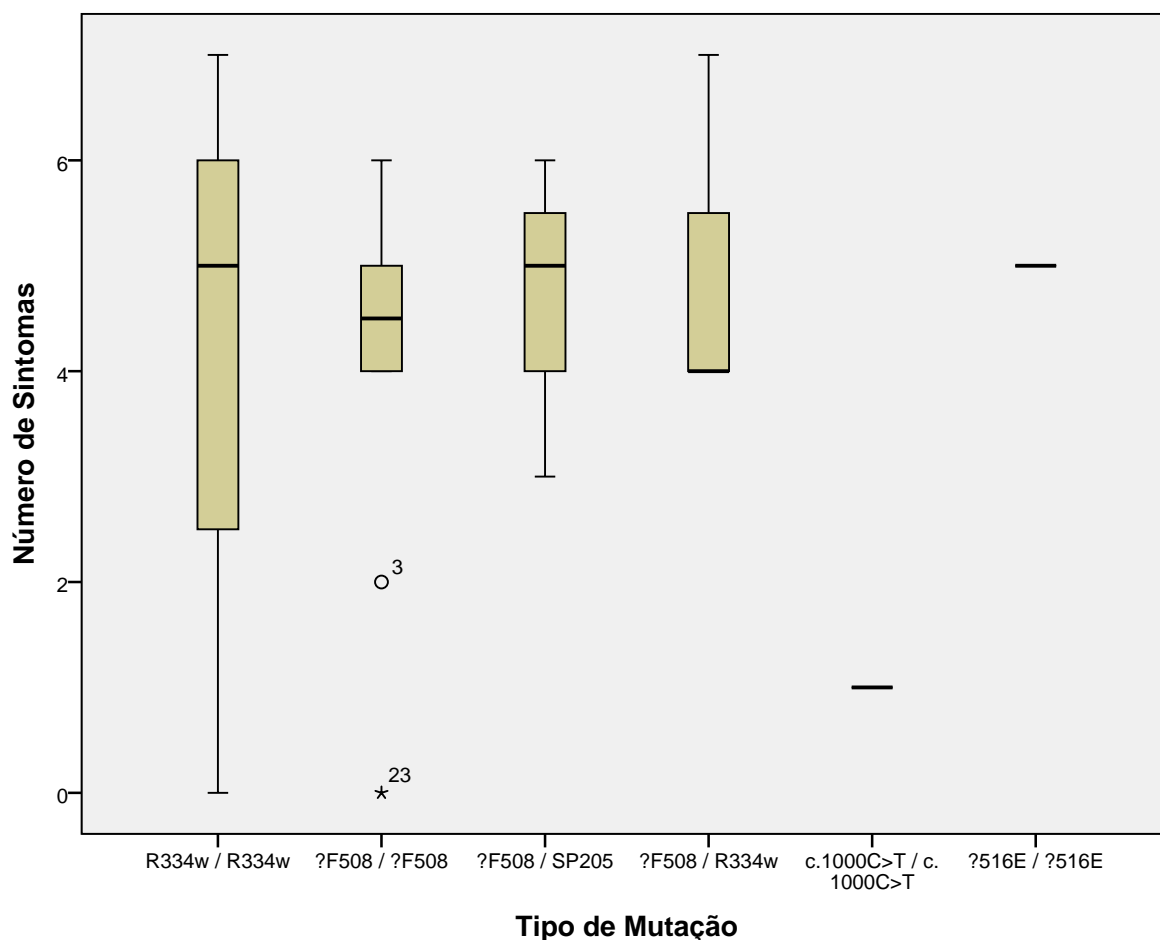
a. Lilliefors Significance Correction

b. Número de Sintomas is constant when Tipo de Mutação = c.1000C>T / c.1000C>T. It has been omitted.

c. Número de Sintomas is constant when Tipo de Mutação = ?516E / ?516E. It has been omitted.

Número de Sintomas

Boxplots



CM Respiratórias

Case Processing Summary

		Cases		
		Valid		Missing
		N	Percent	N
Número de Sintomas	CM Respiratórias			
	Nenhuma	16	100,0%	0
	Asma	1	100,0%	0
	Transplante pulmonar	2	100,0%	0
	Asma + Atopia ácaros	1	100,0%	0
	Asma + Atelectasia lobar (antecedentes)	1	100,0%	0
	Atelectasia lobar + Transplante pulmonar	1	100,0%	0
	Pneumotórax + Transplante pulmonar	1	100,0%	0

Case Processing Summary

CM Respiratórias		Cases		
		Missing	Total	
		Percent	N	Percent
Número de Sintomas	Nenhuma	,0%	16	100,0%
	Asma	,0%	1	100,0%
	Transplante pulmonar	,0%	2	100,0%
	Asma + Atopia ácaros	,0%	1	100,0%
	Asma + Atelectasia lobar (antecedentes)	,0%	1	100,0%
	Atelectasia lobar + Transplante pulmonar	,0%	1	100,0%
	Pneumotórax + Transplante pulmonar	,0%	1	100,0%

Percentiles^{a,b,c,d,e}

CM Respiratórias			Percentiles	
			5	10
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	Nenhuma	,00	,70
		Transplante pulmonar	,00	,00
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	Nenhuma		
		Transplante pulmonar		

Percentiles^{a,b,c,d,e}

CM Respiratórias			Percentiles	
			25	50
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	Nenhuma	3,25	5,00
		Transplante pulmonar	,00	3,50
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	Nenhuma	3,50	5,00
		Transplante pulmonar	,00	3,50

Percentiles^{a,b,c,d,e}

CM Respiratórias			Percentiles
			75
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	Nenhuma	5,00
		Transplante pulmonar	.
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	Nenhuma	5,00
		Transplante pulmonar	7,00

Percentiles^{a,b,c,d,e}

			Percentiles	
			90	95
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	Nenhuma	6,30	.
		Transplante pulmonar	.	.
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	Nenhuma		
		Transplante pulmonar		

- a. Número de Sintomas is constant when CM Respiratórias = Asma. It has been omitted.
 b. Número de Sintomas is constant when CM Respiratórias = Asma + Atopia ácaros. It has been omitted.
 c. Número de Sintomas is constant when CM Respiratórias = Asma + Atelectasia lobar (antecedentes). It has been omitted.
 d. Número de Sintomas is constant when CM Respiratórias = Atelectasia lobar + Transplante pulmonar. It has been omitted.
 e. Número de Sintomas is constant when CM Respiratórias = Pneumotórax + Transplante pulmonar. It has been omitted.

Tests of Normality^{b,c,d,e,f}

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk
		Statistic	df	Sig.	Statistic
Número de Sintomas	Nenhuma	,247	16	,010	,884
	Transplante pulmonar	,260	2	.	

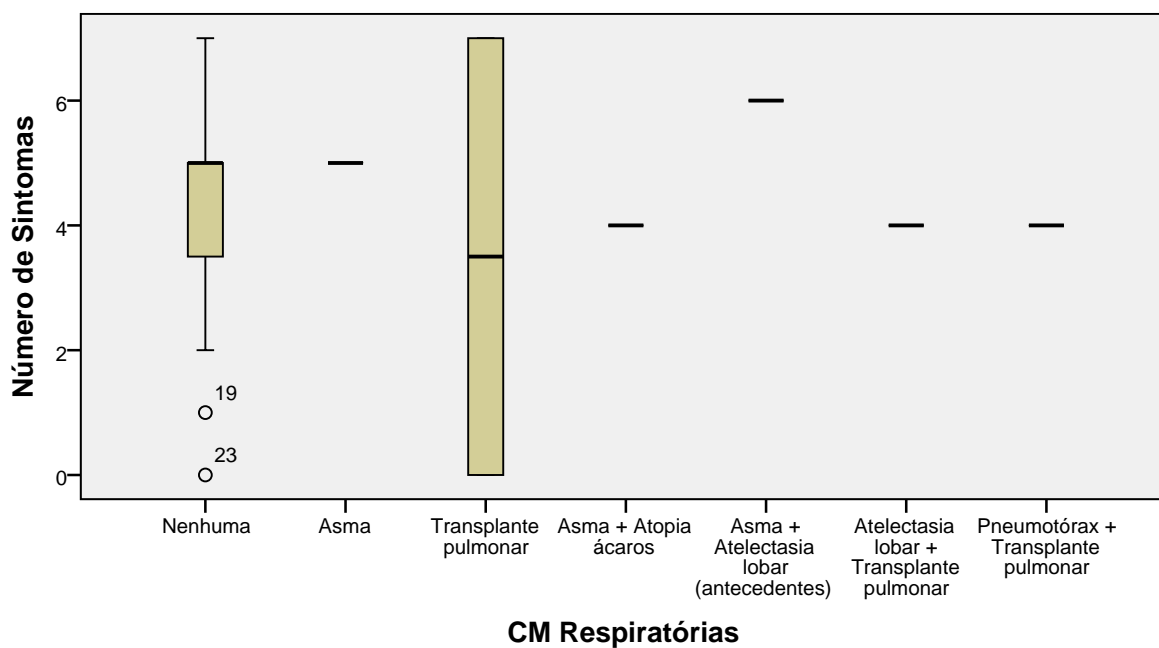
Tests of Normality^{b,c,d,e,f}

		Shapiro-Wilk	
		df	Sig.
Número de Sintomas	Nenhuma	16	,046
	Transplante pulmonar		

- a. Lilliefors Significance Correction
 b. Número de Sintomas is constant when CM Respiratórias = Asma. It has been omitted.
 c. Número de Sintomas is constant when CM Respiratórias = Asma + Atopia ácaros. It has been omitted.
 d. Número de Sintomas is constant when CM Respiratórias = Asma + Atelectasia lobar (antecedentes). It has been omitted.
 e. Número de Sintomas is constant when CM Respiratórias = Atelectasia lobar + Transplante pulmonar. It has been omitted.
 f. Número de Sintomas is constant when CM Respiratórias = Pneumotórax + Transplante pulmonar. It has been omitted.

Número de Sintomas

Boxplots



CM endocrinológicas

Case Processing Summary

		Cases		
		Valid		Missing
		N	Percent	N
Número de Sintomas	CM endocrinológicas Ausentes	7	100,0%	0
	Insuficiência pancreática	2	100,0%	0
	Insuficiência pancreática + Diabetes mellitus	14	100,0%	0

Case Processing Summary

		Cases		
		Missing	Total	
		Percent	N	Percent
Número de Sintomas	CM endocrinológicas Ausentes	,0%	7	100,0%
	Insuficiência pancreática	,0%	2	100,0%
	Insuficiência pancreática + Diabetes mellitus	,0%	14	100,0%

Percentiles

			Percentiles	
			5	10
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	CM endocrinológicas Ausentes	1,00	1,00
		Insuficiência pancreática	5,00	5,00
		Insuficiência pancreática + Diabetes mellitus	,00	,00
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	CM endocrinológicas Ausentes		
		Insuficiência pancreática		
		Insuficiência pancreática + Diabetes mellitus		

Percentiles

			Percentiles	
			25	50
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	CM endocrinológicas Ausentes	3,00	4,00
		Insuficiência pancreática	5,00	5,50
		Insuficiência pancreática + Diabetes mellitus	3,50	4,50
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	CM endocrinológicas Ausentes	3,50	4,00
		Insuficiência pancreática	5,00	5,50
		Insuficiência pancreática + Diabetes mellitus	4,00	4,50

Percentiles

			Percentiles
			75
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	CM endocrinológicas Ausentes	5,00
		Insuficiência pancreática	.
		Insuficiência pancreática + Diabetes mellitus	5,00
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	CM endocrinológicas Ausentes	5,00
		Insuficiência pancreática	6,00
		Insuficiência pancreática + Diabetes mellitus	5,00

Percentiles

			Percentiles	
			90	95
Weighted Average (Definition 1)	Número de Sintomas	CM endocrinológicas Ausentes	.	.
		Insuficiência pancreática	.	.
		Insuficiência pancreática + Diabetes mellitus	6,50	.
Tukey's Hinges	Número de Sintomas	CM endocrinológicas Ausentes		
		Insuficiência pancreática		
		Insuficiência pancreática + Diabetes mellitus		

Tests of Normality

CM endocrinológicas		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk
		Statistic	df	Sig.	Statistic
Número de Sintomas	Ausentes	,184	7	,200	,965
	Insuficiência pancreática	,260	2	.	
	Insuficiência pancreática + Diabetes mellitus	,286	14	,003	,858

Tests of Normality

CM endocrinológicas		Shapiro-Wilk	
		df	Sig.
Número de Sintomas	Ausentes	7	,859
	Insuficiência pancreática		
	Insuficiência pancreática + Diabetes mellitus	14	,028

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Número de Sintomas

Boxplots

