

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA FIBROSE CÍSTICA

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

AGNALDO JOSÉ LOPES

RESUMO

A fibrose cística (FC) é a doença genética autossômico-recessiva mais frequente em populações de origem Caucasiana. Afeta cerca de 70.000 pessoas em todo o mundo. Na União Europeia, 1 em cada 2.000 a 3.000 recém-nascidos são afetados por FC e, nos EUA, esta frequência é de 1 em cada 3.500. Apesar de ser classicamente conhecida como uma doença letal que muitas vezes impedia que seus portadores chegassem à vida adulta, muitos avanços ocorridos nas últimas décadas vêm mudando drasticamente esta realidade para melhor. O óbito na infância atualmente é raro e chegar à vida adulta tem sido a realidade para a maioria das pessoas afetadas por esta doença. Este texto, baseado em revisão da literatura científica, traz informações sobre aspectos epidemiológicos da FC na atualidade.

PALAVRAS-CHAVE: *Fibrose cística; Genética; Epidemiologia.*

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é a doença genética autossômico-recessiva mais frequente em populações brancas descendentes de Caucasianos, como aquelas da Europa, América do Norte e Austrália¹. É uma doença monogênica, cujo problema está localizado no cromossoma 7. Por ter herança autossômico-recessiva, o indivíduo precisa ter duas mutações de FC para expressar a doença, cada uma herdada de um dos pais. Quando o indivíduo possui apenas uma mutação causadora da FC, ele é chamado de carreador.

O gene defeituoso acarreta disfunção de uma proteína que se situa na membrana apical das células epiteliais de muitos órgãos e que tem como principal função ser um canal de transporte de cloro (Fig.1). Tanto o gene quanto a proteína são chamados de CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

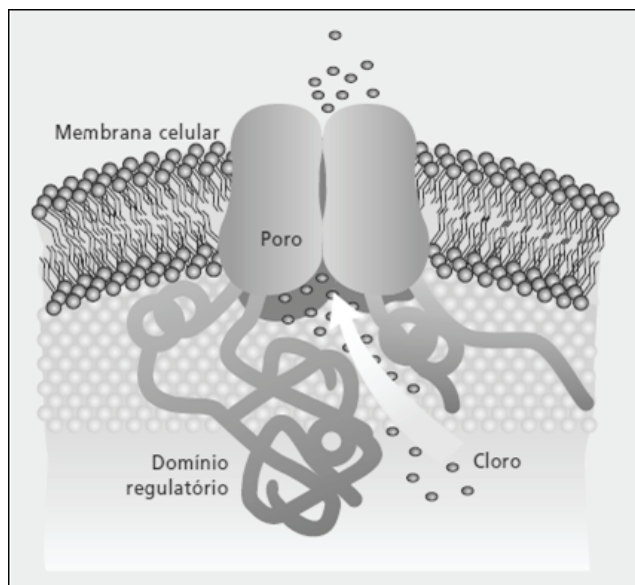


FIGURA 1: ESTRUTURA DA CFTR (CANAL DE CLORO) QUE PODE ESTAR AUSENTE, DEFICIENTE OU EM MENOR QUANTIDADE NAS CÉLULAS DE VÁRIOS ÓRGÃOS DO CORPO HUMANO. CFTR= CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR.

A disfunção da proteína CFTR resulta em uma doença sistêmica com grande variabilidade de sinais e sintomas. Acomete, preferencialmente, os sistemas respiratório e gastrointestinal e, classicamente, se manifesta como doença sinopulmonar crônica e supurativa, má absorção intestinal e concentração de cloretos elevada no suor. No entanto, cada vez é maior o número de casos identificados com apresentações clínicas mais leves e oligossintomáticos².

Uma das explicações para a ampla gama de manifestações clínicas é o grande número de mutações para FC conhecidas, gerando diferentes graus de perda funcional da CFTR. Atualmente há mais de 1800 mutações descritas, embora o significado clínico de algumas delas ainda precise ser mais bem elucidado³. A mais frequente e a mais estudada é a F508del que corresponde à deleção da fenilalanina na posição 508 da CFTR, que é uma proteína composta por 1.480 aminoácidos. A F508del é considerada uma mutação “grave” por resultar em importante déficit funcional e, consequentemente, em manifestações clínicas mais “clássicas” de FC. Outras mutações têm frequência menor e impacto clínico variado. Algumas são consideradas “brandas” porque são associadas

a menor grau de comprometimento da CFTR e a manifestações “atípicas” da doença como azoospermia obstrutiva isolada, pancreatite recorrente, entre outras.

Embora haja indícios de que exista há longa data, a FC provavelmente passou muitos anos sem ser reconhecida, sendo confundida com muitas outras condições que suas manifestações simulam, tais quais pneumonia, bronquiectasia, asma, desnutrição e doença celíaca. Uma das menções mais antigas atribuídas a esta doença é folclórica e data dos séculos XVIII ou XIX. Rezava a lenda que crianças que, quando beijadas na fronte, tivessem sabor salgado morreriam precocemente. Elas eram consideradas amaldiçoadas ou enfeitiçadas e na França, Alemanha, Inglaterra não podiam ser batizadas⁴. A descrição científica da FC foi há pouco mais de 70 anos, após estudo clínico-patológico de um quadro dramático que levava a óbito mais de 70% das crianças afetadas antes que completassem um ano de idade⁵. Desde então, muitos avanços ocorreram em relação ao conhecimento dos seus mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico e tratamento, mudando drasticamente esta realidade para melhor. O óbito na infância atualmente é raro e, em especial nos últimos 30

anos, chegar à vida adulta tem sido a realidade para a maioria dos afetados por esta doença². Houve um incremento no diagnóstico e tem sido frequentes os relatos de casos identificados em pessoas de meia-idade e até mais velhas⁶.

Este texto, baseado em revisão da literatura científica, traz informações sobre aspectos epidemiológicos da FC na atualidade.

REVENDO O CONCEITO DE FIBROSE CÍSTICA

Não condiz mais com a realidade de hoje o conceito da FC como doença fatal. Avanços no conhecimento sobre os seus mecanismos fisiopatológicos básicos, associados ao progresso terapêutico e à disponibilidade de acompanhamento em serviços especializados, têm impulsionado uma mudança no paradigma do cuidado de “crianças doentes e morredoras” para o de “pessoas, crianças ou adultas, vivendo com uma doença crônica”². Pensar nesta entidade clínica apenas como doença grave composta por patologia pulmonar crônica e supurativa, esteatorreia e desnutrição tem como consequência uma prática médica de baixa sensibilidade diagnóstica e uma grande perda de oportunidade de cuidado para os indivíduos afetados.

O diagnóstico, atualmente, também não se resume ao paciente com síndrome clínica fortemente suspeita e com concentração de cloretos elevada no suor. Apesar de, ainda hoje, haver médicos que não fazem o diagnóstico de FC oportunamente por acreditar que ela não existe em sua população, o número de casos identificados tem crescido. Este incremento diagnóstico pode estar sendo influenciado por muitos fatores. O maior acesso ao conhecimento pode estar fazendo com que esta doença esteja sendo mais lembrada no diagnóstico diferencial de síndromes clínicas suspeitas, tanto nas apresentações mais clássicas como nas atípicas. A disponibilidade de outros recursos diagnósticos, como pesquisa de mutações em testes de DNA, tem permitido a confirmação de alguns casos atípicos em que a concentração de cloretos no suor situa-se na faixa limítrofe ou normal.

E, ainda, a disponibilização de rastreamento neonatal em alguns países ou regiões contribuiu muito para o diagnóstico em maior número e em momento mais precoce. Através de rastreamento neonatal, muitas crianças têm recebido o diagnóstico de FC ainda assintomáticas e, assim, nascem novos desafios, como o de abordar o paciente e a família com o foco no futuro e na promoção de qualidade de vida.

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A FC afeta cerca de 30.000 crianças e adultos nos EUA e 70.000 no mundo todo⁷ e sua incidência varia em diferentes países ou regiões^{1,8} (Quad.1 e Fig.2). Na União Europeia, 1 em cada 2.000 a 3.000 recém-nascidos são afetados por FC, e nos EUA esta frequência é de 1 em cada 3.500. Na Oceania, dada a imigração histórica de origem europeia nesta região, a distribuição de mutações CFTR reflete aquela. Na África, a descrição de frequência das mutações não é precisa. Na região mais ao norte, beirando o Mediterrâneo, não há bons registros. Na África subsahariana, evidências sugerem que a FC seja relativamente comum, porém amplamente subdiagnosticada. No sul da África, 1 em cada 42 pessoas são carreadoras da FC e a incidência é estimada em 1 a cada 7056 indivíduos. No Oriente Médio, a incidência de FC varia de acordo com o *background* étnico e com o grau de consanguinidade. Esta última é estimada em 65% no mundo Árabe. Assim, a estimativa da incidência varia de 1 em 2560 a 1 em 15876 nesta região. Embora seja acentuadamente subdiagnosticada na Ásia, evidências disponíveis sugerem que esta doença é rara naquela região. Na América Latina, a composição étnica da população é bastante heterogênea. Em países como Uruguai e Argentina, cerca de 90% da população é de origem Caucasoide, enquanto em outras como, por exemplo, México, Colômbia e Chile, 57 a 87% são mestiços (mistura de Caucasoides com Ameríndios). Ainda no Uruguai, Equador, Colômbia, Venezuela e Brasil, a presença de descendentes de africanos é importante, embora esta percentagem não ultrapasse 10% da popu-

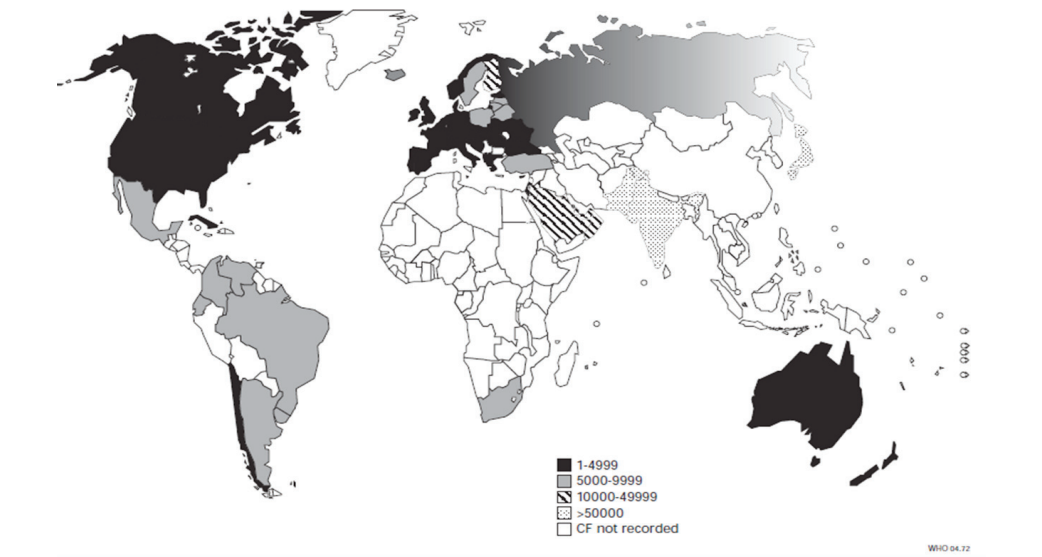


FIGURA 2: INCIDÊNCIA DA FIBROSE CÍSTICA PELO MUNDO.
FONTE: OMS, 2004¹.

País ou População	Incidência (1 caso por x nascimentos)	F508del(%)
Finlândia	25.000	46,2
México	8.500	41,6
Suécia	7.300	66,6
Polónia	6.000	57,1
Irlanda do Norte	5.350	57,1
Rússia	4.900	54,5
Dinamarca	4.700	87,5
Noruega	4.500	60,2
Holanda	3.650	74,2
Espanha	3.500	52,9
Grécia	3.500	52,9
Estados Unidos	2.835	68,6
República Tcheca	2.833	70,0
Reino Unido	2.600	75,3
Austrália	2.500	76,9
Itália	2.438	50,9
França	2.350	67,7
Suíça	2.000	57,2
Irlanda	1.800	70,4
Emirados Árabes Unidos	15.876	26,9
Brasil	6.902	47,7
Chile	4.000	29,2
Escócia	1.984	71,3

QUADRO 1: INCIDÊNCIA DE FIBROSE CÍSTICA E MUTAÇÃO F508DEL EM DIVERSOS PAÍSES SEGUNDO DADOS DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE.
FONTE: ANTUNES ET, 2009⁸.

lação. A incidência de FC nestes países, então, varia de 1: 3.900 a 1: 8.500 nascidos em Cuba e no México, respectivamente¹.

No Brasil, Raskin estimou que a incidência de FC seja de 1 em cada 7.358 nascidos vivos. Este estudo incluiu cinco estados do país (RS, SC, PR, SP e MG) e detectou uma grande variação da incidência entre eles. O Rio Grande do Sul apresentou a maior estimativa que foi de 1 caso de FC em cada 1.587 nascidos vivos, enquanto a menor foi a de São Paulo: 1 em cada 32.258. A variação encontrada foi atribuída ao grau de miscigenação das diferentes regiões estudadas⁹. No Rio de Janeiro, em estudo de Cabello e colaboradores a incidência de FC foi estimada em 1: 6.902 nascidos¹⁰.

GENÉTICA

Uma grande quantidade de informações tem sido publicada desde a clonagem do gene da FC, em 1989¹¹. Atualmente há 1.872 mutações para FC cadastradas em base de dados. Esta riqueza de informações no campo da genética molecular precisa ser associada a semelhante progresso no campo da interpretação clínica³. A existência de grande número de mutações, muitas encontradas em frequência muito baixa (menor que 0,5%), faz com que a correta definição do seu significado clínico seja muito difícil.

Evidências recentes sugerem que a abordagem “genética” voltada para impacto da mutação $\Delta F508$ nesta heterogeneidade mutacional e na incidência de formas clássicas de FC seja mais conclusiva para fins de estudos de tendência de distribuição da doença em diferentes lugares do mundo, em função de fatores étnicos e geográficos¹². Pesquisadores descobriram que há uma forte correlação entre a prevalência de $\Delta F508$ e a incidência de FC e, ainda, que a incidência de FC não é influenciada por outras mutações diferentes da $\Delta F508$, quando mutações com prevalência maior do que 0,5% foram levadas em consideração¹³.

A $F508\Delta$ é a mutação causadora de FC mais comum (Quad.1)¹. Na Europa, em média, 70% dos cromossomos de FC têm a mutação

$F508\Delta$. Em áreas específicas da Dinamarca, esta chega à frequência de 100% (média 87%) e na Turquia é onde ocorre com menor frequência (20%). Além da $F508\Delta$, 5 a 10 mutações frequentes contribuem para 10-15% de todas as mutações causadoras de FC, entre as quais estão: G542X, N1303K e G551D1. Ao norte da África, encontram-se mutações semelhantes às europeias, tais quais $F508\Delta$, G542X e N1303K, em diferentes frequências. Algumas outras são identificadas exclusivamente nesta população. Na região subsahariana, uma mutação destacou-se como comum na África, a 3120+1G→A, encontrada em 46% dos alelos CFTR. Algumas mutações raras também foram encontradas e a $F508\Delta$ não foi detectada nesta região¹⁴. Nos EUA, as mutações CFTR refletem forte relação com a Europa. Cerca de 10 mutações são encontradas com frequência mais do que 0,5% e correspondem a 79,7% das mutações para FC identificadas. A mutação africana 3120+1G→A é a segunda mais prevalente em americanos afro-descendentes, atrás apenas da $F508\Delta$, o que presumivelmente emergiu de mistura étnica com caucasianos¹. No Canadá, as mutações refletem a herança europeia, com destaque para as de origem francesa e inglesa. Em algumas regiões, encontram-se mutações bem específicas como a M1101K, entre outras^{15,16}. Na América Latina, há grande mistura étnica e o mapeamento das mutações é complexo por este motivo. A mutação mais frequente é a $F508\Delta$, principalmente em países com grande contribuição de Caucasoídes na sua composição étnica, como a Argentina, por exemplo (59%). Algumas mutações parecem ser específicas de determinadas regiões, como na Colômbia e no México, em que, respectivamente, 14 a 25% dos alelos CFTR de pacientes fibrocísticos são de mutações raras e únicas destes países¹.

No Brasil, embora a $F508\Delta$ seja a mutação mais comum, sua frequência fica em torno de 47,7%, ou seja, é menos frequente do que na Europa e nos Estados Unidos, conforme já demonstrado em diferentes estudos⁸. Entre as outras mutações não $F508\Delta$, apesar da ampla va-

riação de acordo com as origens étnicas de cada região, as mais frequentes no Brasil são G542X, N1303K e R1162X¹⁷⁻¹⁹. No Rio de Janeiro, um estudo encontrou uma frequência de 33,68% de F508del, o que é baixo em comparação a outras taxas mundiais e em outras populações do Sul e do Sudeste do Brasil²⁰.

DIAGNÓSTICO E RASTREAMENTO NEONATAL

A fibrose cística é suspeitada através da presença de uma ou mais características clínicas e/ou história familiar de FC e/ou teste de rastreamento neonatal positivo, sendo confirmada através de exames que evidenciam a disfunção

da proteína CFTR. Entre estes, o padrão ouro é o teste do suor, que mostra a elevação da concentração deste íon no material. Outras formas de confirmação diagnóstica da FC incluem a identificação de mutações específicas para FC em estudos do DNA e a demonstração do potencial diferencial nasal (PDN) aumentado²¹, sendo este último exame menos disponível em nosso meio.

Na maioria dos casos, o diagnóstico é feito a partir de manifestações clínicas e depende desta possibilidade diagnóstica ser suspeitada pelo médico diante de sinais e sintomas variados que ele pode encontrar em seu dia a dia (Quad.2). Quando a doença é suspeitada e há disponibilidade de teste do suor confiável, o teste do suor

Sinais e sintomas sugestivos de fibrose cística.	
Gerais	História familiar Baqueteamento digital <i>Failure to thrive</i> Alcalose hipoclorêmica (na ausência de vômitos)
Respiratórios	Isolamento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide ou <i>Burkholderia cepacia</i> de secreções respiratórias. Bronquiectasias Pneumonia por <i>Staphylococcus aureus</i> (particularmente na infância) Pansinusite Pólipos nasais Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)
Gastrointestinais	Íleo meconial Má absorção Síndrome de obstrução intestinal distal Prolapso retal Insuficiência pancreática Cirrose biliar Hipertensão portal Pancreatite recorrente idiopática
Esqueléticas	Osteoporose em menores de 40 anos de idade Artropatia hipertrófica pulmonar
Outras	Infertilidade (ausência congênita dos vasos deferentes) Diabetes atípico

QUADRO 2: SINAIS E SINTOMAS SUGESTIVOS DE FC.

FONTE: SIMMONS, 2010².

é positivo em cerca de 98% dos casos de FC²¹.

Nos EUA e em países da Europa, o diagnóstico é feito predominantemente no primeiro ano de vida na maioria dos casos, mesmo em locais ainda sem programas de rastreamento neonatal²². O diagnóstico precoce é muito importante para que o paciente possa ser acompanhado e tratado em centros de referência desde cedo, o que influencia diretamente em seu prognóstico. No Brasil, em um estudo de Reis e colaboradores (2000)²³, a média de idade ao diagnóstico variou de 1,6 a 9 anos. Raskin, em estudo com 300 pacientes abrangendo o período de 1971 a 2000, encontrou 12,6 anos como idade média ao diagnóstico (mediana 11,8 anos)⁹. A Organização Mundial da Saúde (OMS) enfatiza a necessidade de se incrementar o diagnóstico de FC na América Latina tanto em número como em precocidade¹.

O rastreamento neonatal vem sendo feito em cada vez mais países no mundo, embora os protocolos variem entre eles²⁴. Esta medida oferece mais uma oportunidade para o diagnóstico de FC e pode ser de particular valor nos países em desenvolvimento, onde se estima que a doença seja subdiagnosticada¹.

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal é dividido em três fases. A primeira refere-se à confirmação diagnóstica, acompanhamento e o tratamento da fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito. A fase 2 inclui, também, as doenças falciformes e outras hemoglobinopatias. Já a fase 3 é a que inclui a FC, através da dosagem de tripsina imunorreativa sérica. Alguns estados, como o Rio de Janeiro, vêm batalhando pela inclusão da FC na triagem feita pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os estados que já estão em fase 3 são Paraná, Santa Catarina, Minas Gerais, Espírito Santo, Goiás e São Paulo²⁵.

SOBREVIDA E PROGNÓSTICO

A mediana de idade estimada de sobrevida para pessoas com FC aumentou drasticamente nas últimas duas décadas. De acordo com dados do Registro da *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF),

em 1985 esta mediana de sobrevida nos EUA era de 27 anos e em 2009 era 35,9. Embora haja pequenas variações nestes registros ano a ano, é clara a tendência de aumento no decorrer do tempo. A mediana estimada de sobrevida é calculada usando um método padrão chamado tábua de vida, mais conhecido por seu uso para fins de seguros de vida. Baseado neste cálculo, estima-se que metade das pessoas registradas viverão além desta idade mediana e que a outra metade viverá menos do que isto. Como este cálculo se baseia em registro passado, destaca-se que ele pode subestimar a sobrevida dos pacientes atualmente vivos²⁶. Dados do registro da CFF de 2009 mostram claramente o crescimento desta mediana no decorrer dos anos (Fig.3)²⁷. Uma outra forma de se avaliar o progresso em relação à sobrevida é demonstrando a queda da mortalidade de crianças com FC. Das crianças fibrocísticas nascidas entre 1985 e 1989 nos EUA, 93,9% estavam vivas aos 15 anos de idade. Já entre as que nasceram entre 1995 e 1999 este percentual subiu para 96,2% (Fig.4)²⁷.

Muitos indivíduos com FC vivem além dos 50 ou 60 anos hoje¹ e o número de adultos com FC tem crescido muito e proporcionalmente mais do que o número de crianças. Em 1990, cerca de 30% das pessoas registradas na CFF tinham 18 anos ou mais. Em 2009, mais de 47% são adultos e este número continua crescendo²⁷ (Fig.5). Este progresso é encorajador, mas aponta para a necessidade de planejamento de cuidados específicos de saúde voltados para esta população de adultos com FC, que vai aumentar progressivamente. Os adultos apresentam maior chance de enfrentar complicações da FC, como diabetes específico da FC e osteoporose (Fig.6), assim como demandar mais pela abordagem de problemas como fertilidade e transplante pulmonar.

De acordo com o registro da CFF de 2009, cerca de 20% das pessoas com FC têm doença óssea associada²⁷. A sua prevenção começa na infância, enquanto os ossos ainda estão crescendo. Boa nutrição, manutenção do peso saudável e exercícios podem ajudar. Mais de 95% dos

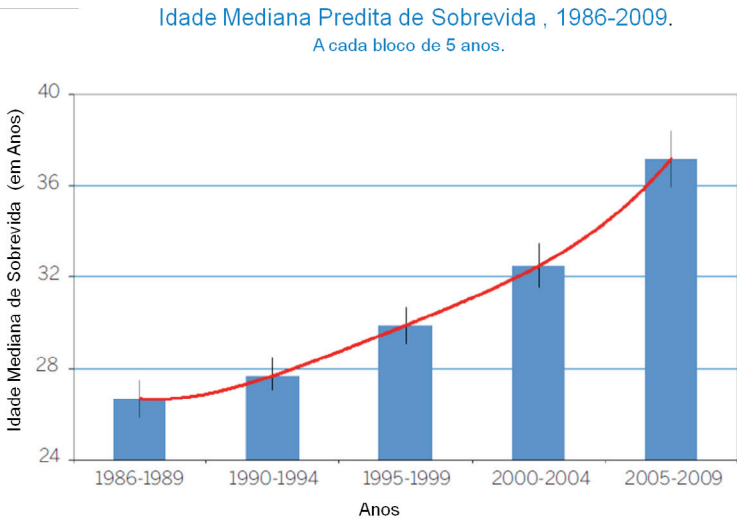


FIGURA 3. IDADE MEDIANA PREDITADA DE SOBREVIDA. 1986-2009.
FONTE: CFF REGISTRY, 2009²⁷.

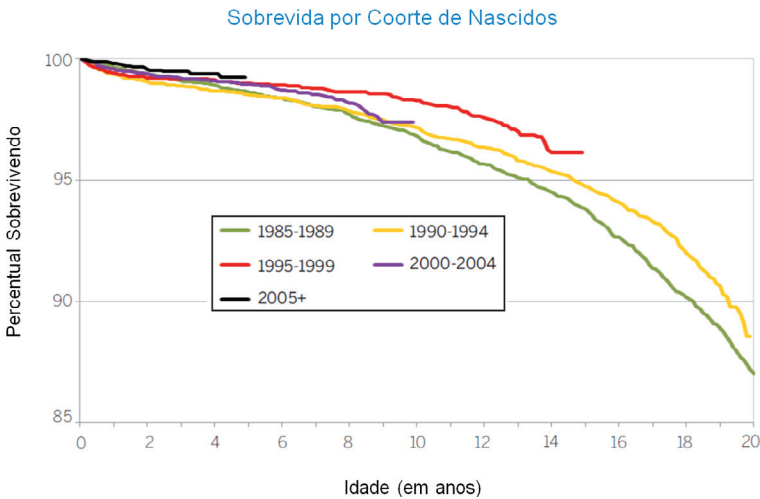


FIGURA 4. PERCENTUAL DE SOBREVIDA POR IDADE, A PARTIR DE UMA COORTE DE NASCIDOS.
FONTE: CFF REGISTRY, 2009²⁷.

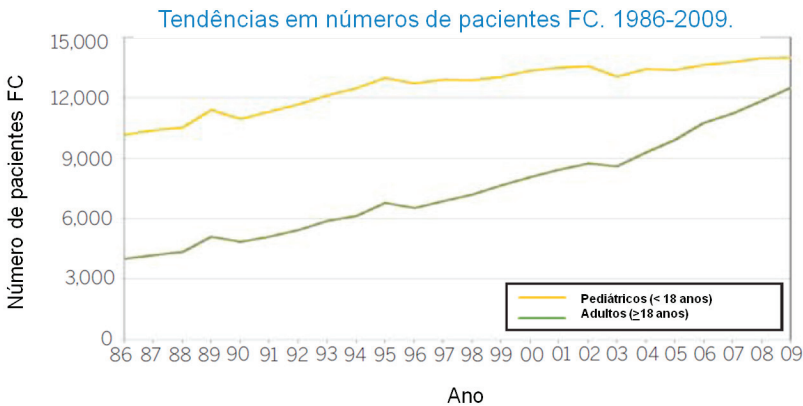


FIGURA 5. TENDÊNCIAS EM NÚMERO DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA (FC)
FONTE: CFF REGISTRY, 2009²⁷.

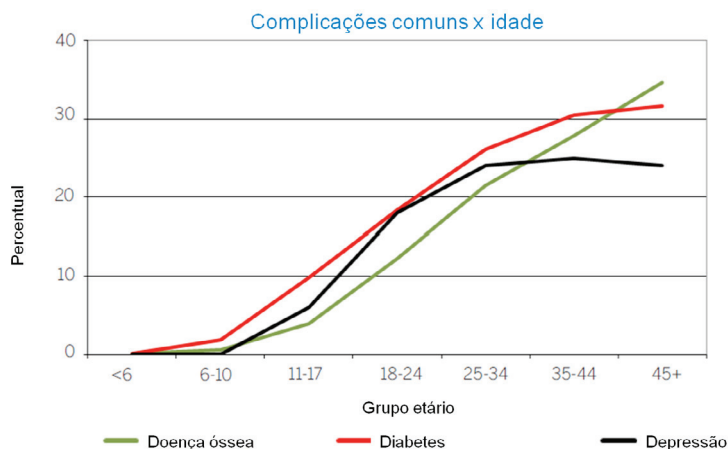


FIGURA 5. TENDÊNCIAS EM NÚMERO DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA (FC)

FONTE: CFF REGISTRY, 2009²⁷.

homens fibrocísticos são estéreis, porém, com a disponibilidade de novas tecnologias, alguns têm se tornado pais. Embora algumas mulheres com FC possam engravidar, a função pulmonar limitada e outros fatores podem trazer dificuldades para ela levar uma gestação até o termo¹. Uma série de particularidades do cuidado do paciente adulto trouxe a necessidade da criação de *guidelines* específicos²⁸ para o acompanhamento de pessoas com FC nesta faixa etária²². Sinais de depressão foram identificados em 21% dos adultos e 2% das crianças no registro da CFF de 2009²⁷. Este problema é comum também em outras doenças crônicas. Pessoas com FC, sua família e seus cuidadores precisam estar cientes deste problema e da possibilidade dele ser diagnosticado e tratado. As pessoas usualmente respondem bem ao tratamento. Outros problemas comumente identificados foram doença do refluxo-gastroesofágico (DRGE) e asma²⁷.

A determinação de fatores prognósticos relacionados à FC é extremamente complexa. A mortalidade está predominantemente relacionada com comprometimento respiratório, complicações hepáticas e desnutrição. Por motivos ainda desconhecidos, o sexo feminino tem um impacto negativo na sobrevida em diferentes estudos. Entre os fatores estudados que parecem ter influência negativa no prognóstico estão: diagnóstico por sintomas precoces, comprometimento funcional respiratório, com-

prometimento nutricional, diabetes, infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, infecção por *Burkholderia cepacia*, frequência de exacerbações respiratórias (>4 por ano), condição genética homozigota ou heterozigota para F508del, etnia e baixo nível sócio-econômico²⁹. Fatores ambientais, como condições sócio-econômicas precárias e exposição ao tabagismo passivo também influenciam na evolução da FC e desafiam os estudos epidemiológicos.

CONCLUSÕES

A população com FC mundial tem crescido significativamente. O diagnóstico tem aumentado tanto por reconhecimento de manifestações clínicas compatíveis ou por história familiar positiva, como pelo rastreamento neonatal, disponível em alguns países. Porém, esta doença ainda precisa ser mais bem divulgada e diagnosticada em alguns locais em que tem sido subdiagnosticada, como nos países em desenvolvimento. Quanto mais cedo o paciente tem acesso a tratamento e acompanhamento em centros especializados, melhor tende a ser sua sobrevida e maior a chance de se promover qualidade de vida. Com a proporção de adultos portadores de FC crescendo progressivamente, novas demandas vêm surgindo para os serviços de saúde. Nesta faixa etária, complicações são mais comuns e outras questões precisam ser abordadas, como por exemplo, saúde repro-

dutiva, planejamento familiar e transplante de órgãos. Diferentes estudos buscam a definição de indicadores prognósticos que ajudem no manejo destes pacientes, mas isto é um grande desafio dada a grande possibilidade de viés metodológico por se tratar de doença sistêmica, com ampla gama de manifestações e influenciada por diferentes fatores ambientais.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. 2004. Disponível em http://www.cfww.org/docs/who/2002/who_hgn_cf_wg_04.02.pdf. Acessado em 21 de maio de 2011.
2. Simmonds NJ. Cystic fibrosis in the 21st century. *Respiratory Medicine* 2010; 24:85-96.
3. Cystic Fibrosis Consortium. Cystic Fibrosis Mutations Database. Disponível em <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. Acessado em 21 de maio de 2011.
4. Welsh MJ, Smith AE. The genetic defects underlying this lethal disease have now been shown to eliminate or hobble a critical channel through which a constituent of salt enters and leaves cells. *Science* 1995; 273:52-9.
5. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathologic study. *Am J Dis Child* 1938; 56:344-99.
6. Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, *et al.* An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros* 2008; 7:537-42.
7. Cystic Fibrosis Foundation. About cystic fibrosis. Disponível em <http://www.cff.org/80/AboutCF/>. Acessado em 05 de junho de 2011.
8. Antunes ET. Epidemiologia. In: Santa Catarina. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência da Rede de Serviços Próprios. Hospital Infantil Joana de Gusmão. Fibrose Cística enfoque multidisciplinar. Coordenação geral Norberto Ludwig Neto. Florianópolis, 2008; 25-42.
9. Raskin S. Estudo multicêntrico de bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras [tese]. Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná; 2001.
10. Cabello GM, Moreira AF, Horovitz D, *et al.* Cystic fibrosis: low frequency of DF508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. *Human Biol* 1999; 71:189-96.
11. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245(4922):1066-73.
12. Bobadilla JL, Macek Jr M, Fine JP, *et al.* Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations, correlation with incidence data and application to screening. *Human Mutat* 2002; 9:575-606.
13. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, *et al.* An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation and miscellanea. *J Cys Fibros* 2011; 10:71-85.
14. Goldman A, Labrum R, Clausters M, *et al.* The molecular basis of cystic fibrosis in South Africa. *Clin Genet* 2001; 59:37-41.
15. Zielinski J, Fujiwara TM, Markiewicz D, *et al.* Identification of the M1101K mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene and complete detection of cystic fibrosis mutations in the Hutterite population. *Am J Hum Genet* 1993; 52, 609-15.
16. Rozen R, De Braekeleer M, Daigneault J, *et al.* Cystic fibrosis mutations in French Canadians: three CFTR mutations are relatively frequent in a Quebec population with an elevated incidence of cystic fibrosis. *Am J Med Genet* 1992; 42:360-4.
17. Perez MM, Luna MC, Pivetta OH, *et al.* CFTR gene analysis in Latin American CF patients: heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. *J Cys Fibros* 2007; 6:194-208.
18. Raskin S, Pereira L, Reis F, *et al.* High allelic heterogeneity between Afro-Brazilians and Euro-Brazilians impacts cystic fibrosis genetic testing. *Genet Test* 2003; 7:213-8.
19. Bernardino AL, Ferri A, Passos-Bueno MR, *et al.* Molecular analysis in Brazilian cystic fibrosis patients reveals Five novel mutations. *Genet Test* 2000; 4:69-74.
20. Cabello GM, Moreira AF, Horovitz D, *et al.* Cystic fibrosis: low frequency of DF508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. *Human Biol* 1999; 71:189-96.
21. Rosenstein BJ, Cutting GR for Cystic Fibrosis Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement, *J Pediatr* 1998; 132:598-95.
22. Mehta G, Macek Jr M, Mehta A. On behalf of the European Registry Working Group. Cystic Fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cys Fibros* 2010; 9:S5-S21.

23. Reis FJC, Oliveira MCL, Penna FJ, *et al.* Quadro clínico e nutricional de pacientes com fibrose cística: 20 anos de seguimento no HC-UFMG. *Rev Ass Med Brasil* 2000; 46:325-30.
24. Mehta A. A global perspective on newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:510-4.
25. ABRAM. <http://www.abram.org.br/> Matéria de publicada em 05/11/2010. Acessada em 29 de maio de 2011.
26. Jackson AD, Daly L, Kelleher C, *et al.* The application of current life table methods to compare cystic fibrosis median survival internationally is limited. *J Cys Fibros* 2011; 10:62-5.
27. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. Annual Data Report 2009. Disponível em: <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/Patient-Registry-Report-2009.pdf> Acessado em 05 de junho de 2011.
28. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, *et al.* Cystic Fibrosis Adult Care Chest 2004; 125:1S-39S.
29. Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, *et al.* An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is the most frequent autosomic recessive genetic disease in populations of Caucasian origin. It affects close to 70.000 people in the whole world. In the European Union, 1 in each 2,000 to 3,000 newborns has CF and in the U.S.A. this frequency is of 1 in each 3.500. Although it has been classically known as a lethal disease, that many times hindered that its carriers arrived at the adult life, many advances that occurred in the last few decades are drastically changing this reality to a better one. Death in the childhood currently is rare and to arrive the adult life has been the reality for the majority of people affected for this disease. This text, based on revision of scientific literature, brings information on epidemiologic aspects of CF in the present time.

KEY WORDS: *Cystic fibrosis; Genetics; Epidemiology.*

TITULAÇÃO DOS AUTORES

EDITORIAL

AGNALDO JOSÉ LOPES

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ;

Coordenador do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

Professora Assistente da disciplina de Pneumologia e Fisiologia da FCM/UERJ;

Médica do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

Mestrando em Ciências Médicas pela Universidade Federal Fluminense (UFF);

Médico do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 1: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA FIBROSE CÍSTICA.

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

AGNALDO JOSÉ LOPES

(Vide Editorial)

ARTIGO 2: PERFIL MICROBIOLÓGICO NA FIBROSE CÍSTICA.

ELIZABETH DE ANDRADE MARQUES

Professora Associada da Disciplina de Microbiologia da FCM/UERJ;

Chefe do Laboratório de Bacteriologia do HUPE/UERJ.

ARTIGO 3: Avanços da Genética na Fibrose Cística.

GISELDA MARIA KALIL DE CABELLO

Doutora em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz;

Pós-Doutorada em Nanociência e Nanotecnologia pelo Centro de Nanociência e Nanotecnologia/ Universidade de Brasília.

ARTIGO 4: Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística.

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

BRUNA LEITE MARQUES

Residente de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

CLÁUDIA HENRIQUE DA COSTA

Professora Adjunta da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ;

Coordenadora da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

ARTIGO 5: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO DA FIBROSE CÍSTICA — VISÃO CRÍTICA.

TÂNIA WROBEL FOLESCU

Médica assistente do Departamento de
Pneumologia Pediátrica do Instituto Fernandes
Figueira – Fundação Oswaldo Cruz (IFF-
FIOCRUZ);
Mestre em Ciências Médicas pela FCM/UERJ.

RENATA WROBEL FOLESCU COHEN

Residente de Pediatria do Instituto Fernandes
Figueira – Fundação Oswaldo Cruz
(IFF-FIOCRUZ).

ARTIGO 6: A Radiologia do Tórax na Fibrose Cística.

DOMENICO CAPONE

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e
Tisiologia da FCM/UERJ.

RAQUEL E. B. SALLES

Médica do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do
HUPE/UERJ.

MAURÍCIO R. FREITAS

Médico Residente do Serviço de Radiologia e
Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

LEONARDO AZEVEDO

Médico Residente do Serviço de Radiologia e
Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

RODRIGO LUCAS

Médico Residente do Serviço de Radiologia e
Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

OSWALDO MONTESSI

Médico Residente do Serviço de Radiologia e
Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

CARLA JUNQUEIRA

Médica Residente do Serviço de Radiologia e

Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

ARTIGO 7: TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR EM ADULTOS FIBROCÍSTICOS.

AGNALDO JOSÉ LOPES

(Vide Editorial)

ANAMELIA COSTA FARIA

Médica do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do
HUPE/UERJ.

THIAGO THOMAZ MAFORT

Residente de Pneumologia e Tisiologia do
HUPE/UERJ.

RENATO DE LIMA AZAMBUJA

Residente de Pneumologia e Tisiologia do
HUPE/UERJ.

ROGÉRIO RUFINO

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e
Tisiologia da FCM/UERJ.

ARTIGO 8: O TRATAMENTO NA FIBROSE CÍSTICA E SUAS COMPLICAÇÕES

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

(Vide Editorial)

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

ARTIGO 9: TRANSPLANTE NA FIBROSE CÍSTICA.

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

(Vide Editorial)

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

AGNALDO JOSÉ LOPES

(Vide Editorial)

ARTIGO 10: O PAPEL DA FISIOTERAPIA NA FIBROSE CÍSTICA

SUELI TOMAZINE DO PRADO

Fisioterapeuta do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 11: CUIDADOS NA UTILIZAÇÃO E NA LIMPEZA DE NEBULIZADORES E COMPRESSORES PARA A REDUÇÃO DE INFECÇÕES RECORRENTES EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA.

SAMÁRIA A. CADER

Doutora em Fisioterapia.

ADALGISA I. M. BROMERSCHENCKEL

Fisioterapeuta especialista em Pneumofuncional; Coordenadora da Divisão de Fisioterapia da UERJ; Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UERJ.

SUELI TOMAZINE DO PRADO

(Vide Artigo 10)

ARTIGO 12: FIBROSE CÍSTICA E SUPORTE NUTRICIONAL NO ADULTO

CAROLINA FRAGA DE OLIVEIRA

Nutricionista da ACAM/RJ.

MARIANA JORGE FAVACHO DOS SANTOS

Nutricionista do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 13: GESTAÇÃO NA PACIENTE COM FIBROSE CÍSTICA

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

(Vide Editorial)

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

ARTIGO 14: AS REPRESENTAÇÕES SOCIAIS DA FIBROSE CÍSTICA EM PACIENTES ADULTOS

LUCINÉRI FIGUEIREDO DA MOTTA SANTOS

Assistente Social do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 15: O TRABALHO DA ASSOCIAÇÃO CARIOCA DE ASSISTÊNCIA A MUCOVISCIDOSE NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.

ROBERTA CRISTINA GUARINO

Assistente Social e especialista em Responsabilidade Social.

Coordenadora da ACAM/RJ.

TATIANE ANDRADE

Fisioterapeuta da ACAM/RJ;

Mestranda do Curso de Pós-graduação em Ciências do Cuidado da Saúde – EEAAC/UFF.

SOLANGE CUNHA

Assistente Social da ACAM/RJ e especialista em gestão de pessoas;

Coordenadora da ACAM/RJ.

ANA CAROLINA VICTAL

Psicóloga da ACAM/RJ.

CAROLINA FRAGA DE OLIVEIRA

Nutricionista da ACAM/RJ.

JOANA CARVALHO

Acadêmica de Serviço Social e estagiária da ACAM/RJ.

ELOÁ LOPES

Acadêmica de Fisioterapia e estagiária da ACAM/RJ.