

QUADRO CLÍNICO E NUTRICIONAL DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA: 20 ANOS DE SEGUIMENTO NO HC-UFMG

*F. J. C. REIS, M. C. L. OLIVEIRA, F. J. PENNA, M. DAS G. R. OLIVEIRA, E. A. OLIVEIRA, A. P. A. F. MONTEIRO

Departamento de Pediatria - Unidade de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas,
Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG

RESUMO – OBJETIVOS. A fibrose cística (FC) é a doença genética letal, de herança autossômica recessiva, mais comum entre pacientes de cor branca. O presente estudo foi realizado com o objetivo de identificar o quadro clínico e nutricional à admissão dos pacientes no Centro de Tratamento de FC do HC-UFMG e avaliar a sobrevida a longo prazo.

PACIENTES E MÉTODOS. Em um período de 20 anos, 127 pacientes portadores de FC foram acompanhados longitudinalmente e submetidos a protocolo previamente estabelecido, após confirmação do diagnóstico pelo teste do suor. Foram obtidos na admissão dados demográficos, da apresentação clínica, nutricionais e laboratoriais. O genótipo foi obtido de 106 pacientes pela técnica do PCR. Os pacientes foram seguidos por mediana de 44 meses. A análise de sobrevida foi realizada utilizando-se o método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS. A mediana da idade do diagnóstico da FC foi de 33 meses. A manifestação clínica predominante na época do diagnós-

tico foi a associação de sintomas respiratórios e gastrointestinais crônicos, presentes em 61% das crianças. A mutação mais frequente encontrada foi a $\Delta F508$: 17 pacientes (16%) eram homocigotos para essa mutação e 30 (28%) eram heterocigotos. Houve uma prevalência de desnutrição à admissão de 63% tendo sido reduzida para 45% ao final do seguimento. Um total 20 pacientes (15,7%) evoluiu para o óbito. A probabilidade estimada de sobrevida nos primeiros 12 meses após o diagnóstico foi de 96% e após 5 anos de seguimento de 80%.

CONCLUSÕES. O diagnóstico da FC é ainda tardio em nosso meio e a sobrevida é menor quando comparada a dados internacionais. O seguimento desses pacientes em centro especializado permitiu uma melhora no estado nutricional apesar da inerente evolução da doença.

UNITERMOS: Fibrose cística. Sobrevida. Nutrição. Genótipo.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética recessiva letal que ocorre com uma frequência estimada de 1 em 2500 nascidos vivos entre os caucasóides¹.

Entre 1930 e 1940, quando a FC foi identificada e descrita pela primeira vez, a sobrevida acima dos cinco anos era muito rara; a doença era considerada uma doença da infância, com 80% das crianças afetadas morrendo no primeiro ano de vida^{2,3}. Os avanços no diagnóstico e as estratégias terapêuticas desenvolvidas nos últimos 30 anos

têm elevado drasticamente a expectativa de vida dos pacientes com FC, mas, ainda assim, 15% a 20% das crianças com FC morrem antes de seu décimo ano de vida⁴.

As maiores taxas de sobrevida são observadas nos pacientes dos Estados Unidos e do Canadá. Em 1989, a mediana de sobrevida era de 27 anos nos Estados Unidos e de 30 anos no Canadá¹. Na América Latina, a estimativa de sobrevida é de aproximadamente seis anos, utilizando-se a data do diagnóstico e não a data de nascimento como na América do Norte⁵.

O aumento da população de adultos jovens com uma doença multissistêmica crônica e progressiva, traz novos desafios. Esses pacientes apresentam diferentes problemas

sociais, emocionais e médicos. Com o objetivo de avaliar as características clínicas e do genótipo dos pacientes com FC em nosso meio, realizamos um estudo longitudinal e observacional consistindo a amostra estudada de pacientes admitidos de 1977 a 1997. Assim, foi avaliado o curso clínico e realizada uma análise de sobrevida dos pacientes portadores de FC admitidos na Unidade de Pneumologia Pediátrica do HC-UFMG.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes. Amostra consistiu de pacientes admitidos na Unidade de Pneumologia Pediátrica, Serviço de Fibrose Cística do Hospital das Clínicas-UFMG entre 1977 e 1997, que apresentavam duas dosagens do

*Correspondência:

R. Patagônia, 515/701 - Cep: 30320080 - Belo Horizonte/MG-Brasil
Tel.: (31) 3285-1056 - E-mail: eduolive@medicina.ufmg.br

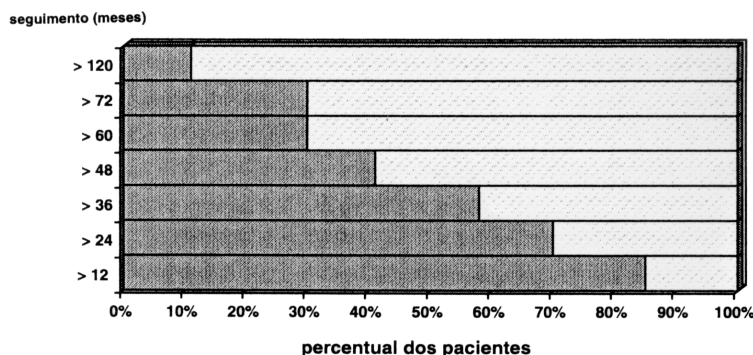
cloreto no suor maior ou igual a 60 mEq/l e sintomas clássicos da doença (pneumopatia e/ou manifestações gastrointestinais crônicas)⁶. Dos 164 pacientes admitidos inicialmente, 11 abandonaram o seguimento; outros 26 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão (dosagem de cloreto no suor duvidosa e/ou ausência de sintomas). Assim, nossa amostra final consistiu de 127 pacientes; desses, 110 (87%) foram admitidos após 1988, quando foi criado um Centro de Tratamento para Fibrose Cística.

Variáveis estudadas. As características estudadas tiveram como base os dados obtidos na admissão dos pacientes na Unidade, em um protocolo específico que consistia de dados demográficos, clínicos, nutricionais e evolutivos. As variáveis foram divididas em 4 grupos: (1) fatores demográficos e genótipo; (2) apresentação clínica; (3) fatores nutricionais e (4) fatores laboratoriais.

Genótipo. O estudo genético foi realizado no laboratório GENETIKA (Curitiba, Paraná), utilizando-se 10 ml de sangue total em EDTA, coletada do paciente e de seus pais. A amostra foi obtida em 103 pacientes. Obteve-se ainda amostra dos pais de três crianças já falecidas quando da realização do estudo; assim, foi possível estudar o genótipo dessas crianças. Foram pesquisadas as cinco mutações mais frequentes para o gene CFTR: $\Delta F508$, G542X, G551D, R553X e N1303K. O DNA foi extraído segundo Lemna *et al.*⁷ e amplificado pela reação em cadeia de polimerase (PCR). O DNA foi amplificado e analisado para a pesquisa das mutações utilizando-se alelos oligonucleotídeos específicos ou através da digestão com enzima de restrição e análise em gel de poli-acrilamida⁸.

Análise estatística. O Banco de Dados foi desenvolvido no programa de domínio público EPIINFO⁹, versão 6. Para comparação de proporção foi utilizado o teste do

Figura 1 – Percentual do tempo de seguimento dos 127 pacientes admitidos no estudo



qui-quadrado e para comparação de medianas empregou-se o teste de Kruskal-Wallis. Para os fatores nutricionais, foi calculado o escore z do peso e estatura à admissão e ao final do seguimento. O cálculo foi obtido no programa EPINUT, incluído no EPIINFO. Esse programa calculou o escore z para peso/idade e estatura/idade; a prevalência padronizada da desnutrição foi obtida pelo método de MORA¹⁰. A estimativa de sobrevida foi obtida pelo estimador produto-limite pelo método de Kaplan-Meier. Para a construção dessa foi utilizado o programa KMSURV¹¹. Nessa análise foram adotados os seguintes parâmetros: o tempo zero foi considerado como a data do diagnóstico; evento adverso foi definido como a ocorrência de óbito durante o seguimento; e a probabilidade de sobrevida foi calculada para os 12 primeiros anos de seguimento.

Aspectos éticos- Foi obtido consentimento informado dos pais ou responsáveis para a obtenção do genótipo e para a realização do estudo. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da UFMG.

RESULTADOS

Um total de 127 pacientes foram incluídos no estudo. A mediana de seguimento foi de 44 meses (2 a 313 meses). Em termos percentuais, 85% dos pacientes foram

acompanhados por mais de 12 meses; 11% tiveram 10 ou mais anos de seguimento. A distribuição da frequência do tempo de seguimento está graficamente representada na figura 1.

DADOS DEMOGRÁFICOS E GENÓTIPO

Em relação à variável sexo, houve predominância do sexo masculino; do total de 127 crianças, 77 (60,6%) eram do sexo masculino e 50 (39,4%), do sexo feminino. Em relação à variável cor, a predominância foi da cor branca, sendo 71 crianças (56%) consideradas de cor branca e 56 (44%), de cor não branca.

O estudo genético foi realizado em 106 pacientes. No total de 212 cromossomos estudados, a mutação mais frequente foi a DF508, encontrada em 64 cromossomos (30%), seguida da G542X, que apareceu em 15 (7%). Em 133 cromossomos (63%), a mutação não foi identificada. Os pacientes foram agrupados em três categorias com relação à presença ou não da mutação mais comum na FC: homocigoto, heterocigoto e outras mutações. Dezessete pacientes (16%) foram homocigotos para a mutação $\Delta F508$; 30 pacientes (28%), heterocigotos; e 59 (56%) não apresentaram a mutação $\Delta F508$. Na figura 2 pode ser observada a distribuição do genótipo entre os pacientes estudados.

Figura 2 - Distribuição das mutações identificadas em 106 pacientes

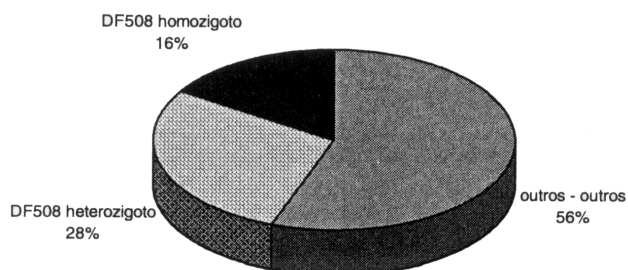
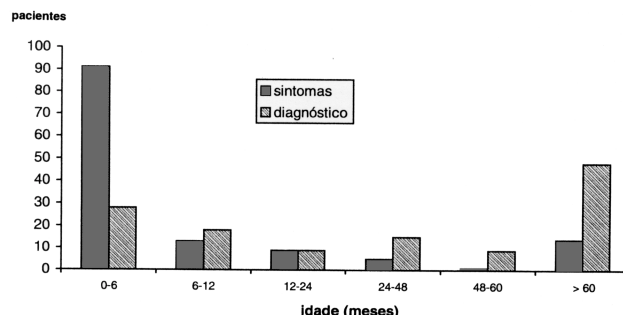


Figura 3 - Comparação entre a idade do início dos sintomas e da confirmação do diagnóstico para os pacientes admitidos no Ambulatório de Fibrose Cística



DADOS CLÍNICOS

A idade de início dos sintomas variou de 1 a 186 meses, sendo a mediana de 2 meses. Um total de 91 pacientes (72%) já apresentavam sintomas nos primeiros 6 meses de vida. A média de idade ao diagnóstico foi de $57 \pm 62,2$ meses e a mediana foi de 33 meses. O diagnóstico foi confirmado no primeiro ano de vida em 46 pacientes (36%); 79 crianças (62%) foram diagnosticadas até o quinto ano. Na figura 3 pode ser observado que a maioria das crianças já apresentava sintomas no primeiro ano de vida; na casuística do ambulatório do HC-UFMG, 81 pacientes (64%) tiveram o diagnóstico confirmado somente após essa idade.

Em relação às manifestações clínicas ao diagnóstico, predominou a associação de sintomas respiratórios e gastrointestinais, sendo que 77 pacientes (61%) apresentavam essa associação. Entretanto, 33 pacientes (26%) apresentavam manifestação respiratória isolada; apenas 8 pacientes (6%) apresentavam manifestação gastrointestinal isolada e 9 pacientes (7%) tiveram íleo meconial como manifestação inicial.

O escore clínico de Shwachman-Kulczycki foi obtido à admissão em 126 pacientes. A distribuição desse índice foi a

seguinte: 78 (62%) dos pacientes apresentavam escore entre bom e excelente (maior que 71); 41 (32%) foram classificados como acometimento entre leve e moderado (entre 40 e 70) e 7 (6%) como acometimento grave (menor que 40). A média do índice à admissão do estudo foi de 74 ± 17 .

DADOS NUTRICIONAIS

A distribuição do escore z do peso, ao diagnóstico, para 124 pacientes menores de 18 anos à admissão ficou entre $-5,22$ e $+2,08$, sendo a média de $-1,98 \pm 1,3$. Foi observado que 72 pacientes (58%) apresentavam-se com escore z menor ou igual a $-2,00$. A distribuição do escore z do peso ao término do seguimento variou entre $-4,89$ e $+4,13$, sendo a média de $-1,34 \pm 1,3$; 36 crianças (31%) apresentavam-se, ao final do seguimento, com escore z menor que $-2,00$. Na figura 4 pode ser comparado a prevalência padronizada de desnutrição do escore z do peso à admissão (4A) e no final do seguimento (4B). Nota-se que a prevalência padronizada de desnutrição reduziu-se de 63% à admissão para 45% no final do seguimento.

A distribuição do escore z da estatura ao diagnóstico variou entre $-7,81$ e $1,22$, sendo a média de $-1,95 \pm 1,46$; 60 pacientes

(48,4%) apresentavam-se com escore z de estatura menor que $-2,00$. O escore z para estatura no final do seguimento ficou entre $-6,40$ e $1,16$, sendo a média de $-1,34 \pm 1,32$; 31 pacientes (26,5%) apresentavam-se com escore z de estatura menor que $-2,00$. A prevalência padronizada de desnutrição também apresentou uma redução: passou de 58% à admissão para 45% ao final do seguimento.

DADOS LABORATORIAIS

A dosagem de cloro no suor variou de 61,1 a 224,5 mEq/l, sendo a média de $98,8 \pm 26,9$ mEq/L. A dosagem do teor de gordura fecal variou entre 0,34 e 41,5 g/24h, sendo a média de $6 \pm 7,6$ g/24h. Dos pacientes incluídos no estudo, 51% apresentavam esteatorréia (teor de gordura fecal maior que 3,0g/24h). A dosagem de albumina sérica variou entre 1,8 e 5,1g/dl, sendo a de média de $3,7 \pm 0,8$ g/dl; detectou-se valores inferiores a 3,5 g/dl, em 34% dos pacientes.

À admissão, foi obtida a cultura de secreção traqueal e/ou escarro de 120 pacientes. Em 39% dos casos foi inicialmente isolada pelo menos uma bactéria. Em 17 pacientes, a bactéria isolada foi a *Pseudomonas aeruginosa*; em 31 pacien-

Figura 4 – Prevalência padronizada de desnutrição. (A) à admissão (B) ao final do seguimento

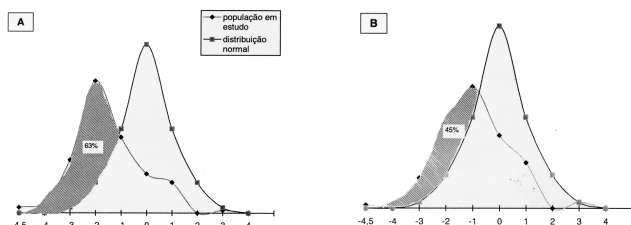
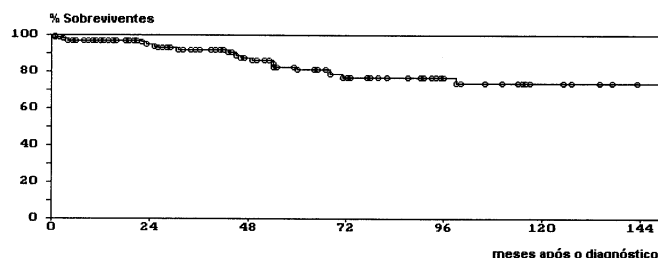


Figura 5 - Curva da sobrevida de 127 pacientes com fibrose cística



tes, isolou-se *Staphylococcus aureus*.

CURSO CLÍNICO

No tempo de seguimento abrangido pelo estudo, 22 (17,3%) dos 127 pacientes evoluíram para a insuficiência respiratória. A probabilidade de sobrevida dos pacientes esteve fortemente associada ao desenvolvimento de insuficiência respiratória. A probabilidade de sobrevida no período de seguimento para os pacientes com função pulmonar adequada foi de $91\% \pm 6$, em contraste com uma probabilidade de apenas $14\% \pm 6$ para aqueles com insuficiência respiratória (log-rank = 25, $p < 0,001$).

Dos 127 pacientes incluídos na amostra, 20 (15,7%) evoluíram para o óbito no tempo de seguimento. Na figura 5, observa-se a representação gráfica da curva atuarial dos 127 pacientes em relação à sobrevida. A probabilidade de sobrevida do paciente nos primeiros 12 meses após o diagnóstico foi de 96%; após 24 meses, de 94%; e após 48 meses, de 87%. Após 5 anos de seguimento, a probabilidade estimada de sobrevida foi de 80% após 10 anos, de 73%.

DISCUSSÃO

O conhecimento do curso clínico da

FC torna-se particularmente importante em relação às decisões, quanto à melhor abordagem e desenvolvimento de estratégias racionais para os indivíduos afetados pela doença. Dois aspectos relevantes são fundamentais na compreensão das questões da abordagem atual da FC. Primeiro, a marcante heterogeneidade da doença em relação à apresentação, ao curso clínico e ao prognóstico¹². O segundo aspecto é o desenvolvimento de novas terapêuticas de custo elevado, como o transplante de pulmão e a terapia gênica, levantando discussões que necessitam ser subsidiadas com informações sobre a evolução da FC.

Desse ponto de vista, alguns aspectos relevantes merecem ser comentados em relação à casuística do presente estudo. Desde que o gene da FC foi descoberto, aproximadamente 800 mutações já foram identificadas. A mutação cromossômica mais freqüente em caucasianos é a $\Delta F508$, estando presente em torno de 70% dos cromossomos dos pacientes dos países europeus¹³⁻¹⁶. Sua freqüência varia de 30-35%, entre os judeus Ashkenazi, até 87%, entre os dinamarqueses¹⁷. No Brasil, a prevalência encontrada da mutação $\Delta F508$ varia de acordo com a população estudada, estando presente de 27% a 53% dos cromossomos¹⁸⁻²⁰. Nosso estudo confirma

a menor prevalência dessa mutação, o que é esperado em populações de grande diversidade étnica.

AFC está presente ao nascimento, mas seu diagnóstico é freqüentemente atrasado por meses ou anos. Atualmente, 70% de todos os casos nos Estados Unidos são diagnosticados no primeiro ano de vida²¹, embora alguns pacientes com função pancreática preservada possam ser diagnosticados tardiamente³. Dessa maneira, 10% dos casos são diagnosticados na adolescência ou na idade adulta²². Em nosso país, a média de idade ao diagnóstico varia de 1,6²³ a 9,6²⁴ anos. No presente estudo a média de idade ao diagnóstico foi de 4,7 anos, sendo que 36% dos casos foram diagnosticados no primeiro ano de vida e 62% até os 5 anos de idade. Nossos pacientes foram diagnosticados em idade bem superior àquela relatada na literatura, que está em torno de 2,9 anos²¹. Nossos dados mostram que sintomas sugestivos de FC estavam presentes por tempo considerável, antes de o diagnóstico ter sido realizado. A média de idade do início dos sintomas, neste estudo, foi de 17 meses. Sugere-se que esses sintomas foram pouco valorizados pela família e pela equipe de saúde.

Um outro aspecto relevante de nosso estudo é a evolução do estado nutricional

ao longo do seguimento. A importância do estado nutricional para a sobrevida a longo prazo já é bem documentada²⁵. A desnutrição é considerada um dos principais fatores de mau prognóstico²⁶; na década de 80, um grande avanço aconteceu concomitantemente à substituição de uma dieta restritiva em gordura por outra com alto teor de gordura¹. Esse fato tem sido considerado o principal responsável pelo aumento da sobrevida em vários centros de tratamento de FC⁴. Entretanto, a grande maioria dos pacientes apresenta desnutrição com a evolução da doença, apesar dos avanços na terapia enzimática e no suporte nutricional adequado. A prevenção da desnutrição está associada a um melhor prognóstico e é considerada um dos principais objetivos no tratamento da FC²⁷. Nossos dados mostram que houve uma melhoria no estado nutricional ao longo do tempo, apesar da evolução clínica desfavorável inerente à doença. Isso possivelmente evidencia a influência favorável dos centros especializados no curso da doença. Pacientes tratados em serviços especializados têm melhor controle da infecção pulmonar e maior suporte nutricional²⁸. Em relação a esses aspectos, no nosso serviço tem sido adotadas as seguintes condutas: há um rigoroso rastreamento de infecção pulmonar através de culturas periódicas de secreção traqueal; quando identifica-se a bactéria *Burkholderia cepacia*, as crianças são atendidas em ambulatório especial evitando-se infecção cruzada. Quanto ao suporte nutricional, é preconizada uma dieta rica em lipídios, vitaminas lipossolúveis e reposição de enzimas pancreáticas.

Em nosso estudo, a probabilidade de sobrevida de 5 anos após o diagnóstico foi estimada em 80% e após 10 anos em 73%. Recentemente, demonstramos uma melhora na sobrevida em Minas Gerais: na década de 70, a estimativa da mediana de sobrevida foi de 5,6 anos; na década de 80

aumentou para 9,5 e no início da década alcançou 12,6 anos²⁹. Pode ser observada uma marcante diferença em relação à sobrevida nos países desenvolvidos, embora haja uma tendência de melhora progressiva.

Em conclusão, o conhecimento do curso clínico da FC tem contribuído para um manejo mais racional da doença. É inegável que os centros de tratamento especializados têm oferecido a melhor abordagem disponível para esses pacientes. Recentes estudos predizem que as crianças com FC nascidas na década de 90 têm uma expectativa de vida de 40 anos³⁰. Essa ainda não é nossa realidade; contudo, acreditamos que os pacientes portadores de FC devem estar sob os cuidados de uma equipe interdisciplinar habilitada no tratamento de crianças, adolescentes e adultos.

SUMMARY

Clinical and nutritional aspects of a Center of Cystic Fibrosis-HC-UFMG: 20 years of follow-up

BACKGROUND. *Cystic fibrosis (CF) is the most common severe autosomal recessive disease in caucasian population. The life expectancy of patients with CF has improved dramatically during the past three decades. A better approach to these patients depends on a better knowledge of clinical course and prognosis of CF. The purpose of the present study was to identify aspects clinical and nutritional on admission at Center of CF (HC-UFMG).*

MATERIAL AND METHODS. *Over a period of 20 years 127 patients with CF were admitted, submitted to a systematic protocol and prospectively followed. Data associated with demographic conditions, clinical presentation, nutritional and laboratory findings on admission were studied. The median follow-up was 44 months. The genotype was performed by PCR method. The survival analysis was carried out by Kaplan-Meier method.*

RESULTS. *The median age at diagnosis was 33 months. Sixty-one per cent of patients at diagnosis had chronic pulmonary and gastrointestinal symptoms. Seventeen patients (16%) were homozygous for DF508 mutation and 30 (28%) were heterozygous. There was a standard prevalence of malnutrition of 63% at diagnosis and of 45% at the end of follow up. Twenty patients (15,7%) died during follow up. The estimated probability of survival after one year from diagnosis was 96% and after five years was 80%.*

CONCLUSIONS. *CF diagnosis has been later in our country and the survival is shorter than in developed countries. Management of cystic fibrosis in pediatric specializing centers results in a better nutritional state in spite of clinical progression of the disease. [Rev Ass Med Bras; 46(4): 325-30]*

KEY WORDS: Cystic fibrosis. Prognosis. Nutrition. Genotype.

AGRADECIMENTOS

Esse estudo foi parcialmente financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e pela Pró-Reitoria de Pesquisa-UFMG; o CNPq forneceu a bolsa de iniciação científica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1007-17.
2. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-99.
3. Helms PJ Growing up with cystic fibrosis. *Brit J Hosp Med* 1998; 50: 326-32, 1998.
4. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M *et al.* A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 583-91.
5. Macri CN, Gentile AS, Manterola A *et al.* Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: preliminary communication. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 249-53.
6. Littlewood JM. The diagnosis of cystic fibrosis. *Practitioner* 1980; 224: 305-7.

7. Lemma WK, Feldman GL, Kerem B *et al.* Mutation analysis for heterozygote detection and the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 2916.
8. Ng ISL, Pace R, Richard MV *et al.* Methods for analysis of multiple cystic fibrosis mutations. *Hum Genet* 1991; 87: 613-7.
9. Dean AG, Dean JA, Coloumbier D *et al.* Epi Info, Version 6: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, U.S.A., 1994.
10. Mora JO. A new method for estimating a standardized prevalence of child malnutrition from anthropometric indicators. *Bull World Health Organ* 1989; 67: 133-42.
11. Campos-Filho N, Franco ELF. Microcomputer-assisted univariate survival data analysis using Kaplan-Meier life table estimators. *Com Meth Prog Biomed* 1988; 27: 223-28.
12. Lester LA, Kraut J, Lloyd-Still J *et al.* DF508 genotype does not predict disease severity in an ethnically diverse cystic fibrosis population. *Pediatrics* 1994; 93: 114-8.
13. European Working Group on CF Genetics. Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and of its associated haplotype. *Hum Genet* 1990; 85: 436-45.
14. Beaudet AL. Genetic testing for cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 213-28.
15. Tummeler B, Dork T, Kubesch P *et al.* Cystic fibrosis: the impact of analytical technology for genotype-phenotype studies. *Clin Chim Acta* 1993; 217: 23-8.
16. Rosenfeld M, Davis R, Fitzsimmons S *et al.* Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 794-803.
17. Tsui L-C, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Hosp Pract*, 1997; 32: 115-42, 1997.
18. Raskin S, Phillips III JA, Krishnamani MRS *et al.* DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am J Med Genet* 1993; 46: 665-69.
19. Martins CSB, Ribeiro F, Costa FF. Frequency of the cystic fibrosis DF508 mutation in a population from São Paulo State, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1993; 26: 1037-40.
20. Marostica PJ, Raskin S, Abreu-Silva FA. Analysis of the DF508 mutation in a Brazilian cystic fibrosis population: comparison of pulmonary status of homozygotes with other patients. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 529-32.
21. Fitzsimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122: 1-9.
22. Wood BP. Cystic fibrosis: 1997. *Radiology* 1997; 204: 1-10.
23. Farias L, Rosário Filho NA, Kovalhuk L *et al.* Aspectos clínicos da fibrose cística. experiência no Hospital das Clínicas das UFPR, 1980-1996. *Pediatria (São Paulo)*, 1997; 19: 241-6.
24. Rabbi-Bortolini E, Bernadino ALF, Lopes AL *et al.* Sweat electrolyte and cystic fibrosis mutation analysis allows early diagnosis in Brazilian children with clinical signs compatible with cystic fibrosis. *Am J Med Genet* 1998; 76: 288-90.
25. Kraemer R, Rudeberg A, Hadorn B *et al.* Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 33-7.
26. Dodge JA. Malnutrition and age-specific nutritional management in cystic fibrosis. *Neth J Med* 1992; 41: 127-9.
27. Gaskin KJ. The impact of nutrition in cystic fibrosis: a review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: Suppl 1, S12-S17.
28. Dankert-Roelse JE, Meerman GJ. Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. *Thorax* 1995; 50: 712-8.
29. Reis FJ, Camargos PA, Rocha SF. Survival analysis for cystic fibrosis in Minas Gerais State, Brazil. *J Trop Pediatr* 1998; 44: 329-31.
30. Elborn JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 1991; 46: 881-5.

Artigo recebido: 30/04/1999
Aceito para publicação: 03/05/00
