



Fibrose quística na Região Centro de Portugal

Sónia Lemos¹, Fernanda Gamboa², José António Pinheiro¹

1. Consulta de Fibrose Quística, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar Coimbra (CHC), Coimbra

2. Consulta de Fibrose Quística, Hospital da Universidade de Coimbra (HUC), Coimbra

Resumo

Introdução: A Fibrose quística (FQ) é uma doença hereditária multissistémica com várias formas de apresentação. Em Portugal a prevalência estimada é 1 para 6000 nados-vivos.

Objectivos: Conhecer a prevalência da FQ na Região Centro do País e caracterizar em termos clínicos e genéticos a população de doentes nesta região.

Métodos: Análise dos processos clínicos de todos doentes com diagnóstico confirmado de FQ acompanhados em dois Centros de referência de FQ na Região Centro de Portugal entre 1970 e 2008.

Resultados: A prevalência encontrada foi aproximadamente 1 para 14000 nados-vivos. O início da clínica sugestiva da doença foi variável (pré-natal a 17 anos), no entanto 80% dos doentes tiveram alguma manifestação da doença ainda no 1º ano de vida. O tempo médio decorrido entre o início da clínica e o diagnóstico foi 3 anos. Na maioria dos doentes, o diagnóstico foi sugerido por má progressão ponderal, infeções respiratórias e tosse crónica, embora formas menos comuns de apresentação tenham ocorrido em 24% dos doentes. A análise molecular detectou a presença de 11 mutações diferentes. A mais frequente foi a mutação F508del (69% dos genes da FQ) seguida da mutação R334W (12%).

Conclusão: A prevalência de FQ na Região Centro de Portugal foi inferior à estimada para o país. Os dados demonstram o início habitualmente precoce das manifestações da doença e alertam para o diagnóstico em idades mais tardias e formas menos comuns de apresentação. É necessário sensibilizar os profissionais de saúde para esta doença.

Palavras-chave: Fibrose quística, Região Centro de Portugal, prevalência, mutações, manifestações.

Acta Pediatr Port 2010;41(1):11-5

Cystic fibrosis in the Central Region of Portugal

Abstract

Background: Cystic Fibrosis (CF) is a multisystemic hereditary disease with a significant variability of clinical pre-

sentation. In Portugal the esteemed prevalence is 1 to 6000 newborns.

Objective: To determine the prevalence of CF in the Centre Region of Portugal and characterize clinically and genetically the patient population in this area.

Methods: Analysis of the clinical files and records of all the patients with confirmed CF diagnosis followed at two CF reference Centers in the Centre Region of Portugal between 1970 and 2008.

Results: The prevalence was 1:14000 newborns approximately. The onset of the clinical evidence suggestive of CF was variable (pre-natal and 17 years); however, 80% of the patients showed some manifestation of the disease during their first year of life. The mean time interval between onset of symptoms and the diagnosis was 3 years. In most patients diagnosis was suggested by poor weight gain, respiratory infections and chronic cough, although less common forms of clinical presentation occurred in 24% of patients. Molecular analysis showed 11 different mutations, the most frequent being F508del (69% of FC genes) followed by the R334W mutation (12%).

Conclusion: The prevalence of CF in the Centre Region of Portugal was below the estimated prevalence for the country. The data collected show a tendency to an early onset of the disease manifestations and draw attention to diagnosis at later ages as well as to less common forms of disease presentation. It is important to raise awareness of this disease among health care professionals.

Acta Pediatr Port 2010;41(1):11-5

Introdução

A fibrose quística (FQ) é uma doença hereditária causada por mutações do gene que codifica a *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR), uma proteína presente na superfície apical das células epiteliais¹. A doença é multissistémica e afecta todos os órgãos que expressam CFTR, nomeadamente

Recebido: 10.08.2009

Aceite: 04.03.2010

Correspondência:

Sónia Lemos

Consulta de Fibrose Quística – Hospital Pediátrico de Coimbra

Av. Bissaya Barreto

3000-075 Coimbra

Telef : 239480395

sonia.lemos@hpc.chc.min-saude.pt

as vias aéreas, pâncreas, intestino, tracto biliar, canais deferentes, glândulas sudoríparas e salivares¹². As primeiras manifestações de doença surgem habitualmente nos primeiros anos de vida, geralmente com sintomas respiratórios persistentes ou recorrentes e má progressão ponderal^{3,4}. No entanto, a expressão clínica é muito variável, estando descritos vários modos de apresentação da doença e ampla variabilidade na idade de aparecimento das primeiras manifestações⁵⁻⁷.

O órgão mais afectado e que mais contribui para a morbidade e mortalidade é o pulmão. A doença pulmonar caracteriza-se por obstrução das vias aéreas, infecção bacteriana crónica e uma excessiva resposta inflamatória⁸. Surpreendentemente, as infecções pulmonares são causadas por um número reduzido de bactérias. *Staphylococcus aureus* (Sa) e *Haemophilus influenza* (Hi) são predominantemente observados nas crianças mais pequenas. Em crianças mais velhas e adultos, a *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) é de longe a bactéria mais frequente⁹. Registos da Fundação Americana de FQ demonstram que mais de 60% dos doentes estão colonizados por esta bactéria. Com o aumento da sobrevivência, novas bactérias como *Burkholderia cepacia* (Bc) e *Stenotrophomonas maltophilia* têm sido isoladas¹⁰. A colonização por Bc associa-se a deterioração clínica e funcional, podendo haver uma redução de cerca de dez anos na sobrevivência, comparando com doentes infectados apenas com Pa¹¹. A frequência da infecção por esta bactéria varia entre 5 e 15%, sendo mais alta no Canadá onde atinge 22%¹².

Apesar do tratamento agressivo da doença respiratória, ocorre um decréscimo progressivo da função pulmonar e compromisso moderado-grave da função pulmonar é observado em 25% das crianças e 60% dos adultos³.

Além da doença pulmonar, anomalias no pâncreas, fígado e vias biliares comprometem a nutrição, outro factor importante que afecta o prognóstico¹³. A desnutrição é observada em pelo menos 20% dos doentes¹⁴.

A idade do diagnóstico varia entre diversos Centros, sendo mais precoce naqueles onde se procede ao rastreio neonatal. Num Centro de referência de FQ em Portugal, a mediana da idade do diagnóstico foi 5,3 anos¹⁵, enquanto no Reino Unido, EUA e França, onde existem programas de rastreio neonatal, variou entre quatro e seis meses¹⁶. Melhoria do status nutricional e pulmonar, além de uma provável redução na mortalidade infantil e no aumento da sobrevivência têm sido observados nos doentes diagnosticados através do rastreio neonatal¹⁷. Em Portugal, entre 1992 e 1995, procedeu-se ao rastreio neonatal de FQ pelo doseamento da tripsina imunorreactiva tendo sido estimada uma incidência de 1:10000 nos distritos do Porto e Coimbra. Este rastreio não foi implementado pela inexistência de critérios para rastreio universal¹⁸.

A FQ é a doença autossómica recessiva mais comum na população caucasiana. Até ao momento foram identificadas mais de 1000 mutações. A mais frequente é a F508del; as restantes são muito mais raras¹⁹. De acordo com dados publicados anteriormente, em Portugal a mutação F508del é a mais comum com uma frequência de 44,5%²⁰. A prevalência ao nascimento da FQ é variável, com valores entre 1 em 1353 (Irlanda) e 1 em 25000 (Finlândia). Em Portugal, estima-se uma prevalência de 1 em 6000 nados-vivos²¹ mas não se conhecem dados estatísticos precisos.

Neste estudo pretende-se determinar a prevalência de FQ e caracterizar clínica e geneticamente esta doença na Região Centro de Portugal.

Métodos e Pacientes

Realizou-se a revisão dos processos clínicos de todos os doentes com diagnóstico de FQ acompanhados em dois Centros de Referência de FQ na Região Centro de Portugal entre 1970 e 2008. Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, ano de nascimento, manifestações clínicas sugestivas da doença, idade de início das manifestações, idade do diagnóstico, genótipo, mutações e causas de morte. Nos doentes que permanecem vivos foram ainda analisados a função pulmonar, o status nutricional e o status microbiológico no último trimestre de 2008. Nos doentes com idades entre dois e 20 anos o status nutricional foi avaliado segundo o Z-score do Índice de massa corporal (IMC) e categorizado como desnutrição grave-moderada (z-score <-1,65), desnutrição ligeira (z-score -1,65 a -1,036), normal (z-score -1,036 a 1,036), excesso de peso (z-score 1,035 a 1,65) e obesidade (z-score >1,65)²². Para doentes com idade superior a 20 anos o status nutricional foi avaliado de acordo com a Organização Mundial de Saúde e classificado em desnutrição grave-moderada (IMC <16,99), desnutrição ligeira (IMC de 17 a 18,49), peso normal (IMC de 18,5 a 24,99), excesso de peso (IMC de 25 a 29,99) e obesidade (IMC >30)²³. A gravidade da doença pulmonar foi definida com base na percentagem do valor previsto do volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV1) e categorizada em grave (FEV1 <40%), moderada (FEV1:40-69%), ligeira (FEV1: 70-89%), normal (FEV1 >90%)⁴. Foi considerado colonização crónica das vias áreas a detecção, num período de seis meses, de três ou mais culturas positivas pela mesma bactéria²⁴. Os dados demográficos foram fornecidos pelo Instituto Nacional de Estatística.

Resultados

Entre 1970 e 2008 foram acompanhados nos dois Centros 79 doentes com diagnóstico confirmado de FQ, 51 do sexo feminino e 28 do sexo masculino. Os critérios utilizados no diagnóstico foram: características clínicas compatíveis com FQ e dois testes de suor positivos (77 casos), presença de irmão com FQ e dois testes de suor positivos (um caso), intestino hiper-ecogénico em ecografia pré-natal e identificação de duas mutações no feto (um caso). A confirmação genética foi possível em 64 doentes (82%).

Ao longo do período analisado, o número de doentes com FQ nascidos por ano variou entre zero e sete (média de dois casos/ano). A prevalência ao nascimento da doença foi aproximadamente 1 para 14000 nados vivos e variou pouco nas diferentes décadas (Quadro I).

Na altura do diagnóstico, 49% dos doentes apresentavam sintomas respiratórios e digestivos sugestivos de FQ, 25% apenas clínica digestiva e outros 25% apenas clínica respiratória. Má progressão ponderal (55%), tosse crónica (45%), infecções respiratórias crónicas ou de repetição (37%) e esteatorreia (25%) foram as manifestações mais frequentes. Manifestações menos comuns ocorreram em 16 doentes (24%) e incluíram: ileus meconial

Quadro I – Prevalência acumulada de fibrose quística na Região Centro de Portugal ao longo do período avaliado e por décadas.

| Período | Prevalência |
|-------------------|-------------|
| 1970-79 | 1: 14837 |
| 1980-89 | 1.13226 |
| 1990-99 | 1: 12671 |
| 2000-08 | 1: 16334 |
| Total (1970-2008) | 1:14181 |

(10%), prolapso rectal (6%), desidratação hiponatémica com alcalose metabólica (1,5%), anemia por deficiência de vitaminas lipossolúveis (1,5%), síndrome de perda de sal (1,5%) edema por hipoproteinémia (1,5%) e pancreatite de repetição (1,5%).

A idade de aparecimento das manifestações clínicas sugestivas da doença variou entre os primeiros dias de vida (seis doentes com ileus meconial) e os 17 anos (mediana quatro meses), no entanto 80% dos doentes tiveram alguma manifestação da doença durante o 1º ano de vida. Num doente manifestações da doença foram observadas ainda no período pré-natal (ileus meconial). Apenas 10% dos doentes iniciaram clínica depois dos cinco anos.

O diagnóstico foi colocado em média três anos (mediana dois anos) após o início das manifestações clínicas e variou entre alguns dias e 27 anos (um doente iniciou clínica aos 12 anos e o diagnóstico foi colocado e confirmado só aos 39 anos).

O estudo molecular foi possível em 64 doentes (82%), um dos quais pós-óbito a partir das mutações identificadas nos progenitores portadores da doença. Os diferentes genótipos e a sua frequência estão representados no Quadro II. Foram identificadas onze mutações diferentes. A mais frequente foi a mutação F508del (69%) seguida das mutações R334W (12%), G542X (4%), R1066C (3%), A561E (3%), P205S (3%), N1303K (2%), 711+1G-T (2%), IVS8-G(5T) (1%), 3171delC (1%) e 2184insA (1%).

Dois doentes abandonaram as consultas desconhecendo-se a sua evolução. Faleceram 38 (48%), doze do sexo masculino e 26 do sexo feminino. A idade média da morte foi onze anos (Min três meses, Max 31 anos). Em 35 doentes (95%) a causa de morte foi insuficiência respiratória. Uma criança faleceu por endocardite relacionada com cateter venoso central, uma adolescente por insuficiência renal secundária a nefrolitíase co-existente e um adulto por pneumotorax.

Permanecem em acompanhamento 39 doentes (24 sexo feminino, 15 sexo masculino) com idades compreendidas entre um mês e os 47 anos (mediana 14 anos). A distribuição etária é a seguinte: idade inferior a cinco anos: sete doentes; entre cinco e dez anos: cinco doentes; entre dez e 18 anos: onze doentes; e com idade superior a 18 anos: 16 doentes. Do grupo com idade superior a 18 anos, oito têm mais de 30 anos. Actualmente, 22% apresentam desnutrição moderada-grave, 60% tem comprometimento moderado-grave da função pulmonar e 68% estão colonizados com uma ou mais bactérias (Quadro III). Dois doentes

Quadro II – Genótipo de 64 doentes com fibrose quística estudados.

| Genótipo | Nº | % | Genótipo | Nº | % |
|------------------|----|------|--------------------|----|-----|
| F508del/F508del | 29 | 45,3 | F508del/IVS8-6(5T) | 1 | 1,6 |
| F508del/R334W | 4 | 6,2 | F508del/3171delC | 1 | 1,6 |
| F508del/smi | 3 | 4,7 | F508del/N1303K | 1 | 1,6 |
| R334W/R334W | 3 | 4,7 | F508del/2184insA | 1 | 1,6 |
| F508del/P205S | 3 | 4,7 | F508del /R334W | 1 | 1,6 |
| F508del/R1066C | 2 | 3,1 | N1303K/A561E | 1 | 1,6 |
| F508del/711+1G-T | 2 | 3,1 | R334W/R1066C | 1 | 1,6 |
| F508del/G542X | 2 | 3,1 | G542X/R1066C | 1 | 1,6 |
| R334W/G542X | 2 | 3,1 | Smi/Smi | 5 | 7,8 |
| A561E/A561E | 1 | 1,6 | | | |

Smi - sem mutação identificada

Quadro III – Função respiratória, estado nutricional e taxa de colonização dos doentes com fibrose quística acompanhados em consulta no último trimestre de 2008.

| Função pulmonar n= 32* | | Status nutricional n=36 † | | Colonização actual n=37 § | |
|-------------------------------------|----------|--------------------------------|----------|---|--------------------|
| Redução grave (FEV1 <40%) | 5 (16%) | Desnutrição grave- moderada | 8 (22%) | <i>P.aeruginosa</i> | 15 (40%) |
| Redução moderada (FEV1: 40- 69%) | 14 (44%) | Desnutrição ligeira | 5 (14%) | <i>S. aureus</i> | 11 (30%) |
| Redução ligeira (FEV1: 70-89%) | 9 (28%) | Normal | 15 (42%) | <i>B. cepacia</i> | 6 (16%) |
| Normal (FEV1> 90%) | 4 (12%) | Excesso de peso | 5 (14%) | <i>E.coli</i> | 1 (3%) |
| | | Obesidade | 3 (8%) | <i>K. pneumoniae</i> Sem colonização | 1 (3%) 12 (33%) |

FEV1- volume expiratório forçado no 1ºsegundo; *Excluídos 7 doentes com menos de 5 anos; † Excluídos 3 doentes com menos de 2 anos; § Excluídos 2 doentes submetidos a transplante pulmonar

foram submetidos a transplante pulmonar e três têm insuficiência respiratória crónica com necessidade de oxigenoterapia e/ou ventilação não invasiva.

Discussão

Como os dois Centros de referência de FQ na Região Centro de Portugal concentram praticamente todos os doentes conhecidos desta região, a partir desta análise é possível caracterizar a FQ nesta Região Centro do País.

A prevalência ao nascimento encontrada na Região Centro (1 para 14000 nados vivos) encontra-se aquém da estimada para o País (1 para 6000 nados-vivos)²¹. Este facto merece algumas considerações. Em primeiro lugar, é possível que outros doentes residentes na periferia da área de influência dos dois Centros sejam acompanhados em Centros de referência mais próximos da sua residência, não constituindo os 79 doentes a expressão completa da doença na região. Por outro lado, é provável que alguns doentes não tenham ainda sido diagnosticados, ou por desconhecimento da doença por parte dos profissionais de saúde ou porque, dada a amplitude na idade de apresentação, alguns ainda se encontrem assintomáticos. É também possível que a prevalência estimada para o País seja superior à real. Aguardamos dados nacionais do Registo Europeu de FQ para saber com exactidão a realidade da prevalência da doença.

Os resultados do estudo confirmam o início habitualmente precoce das manifestações da doença^{3,4} e alertam para o diagnóstico de FQ na idade pediátrica; mas também demonstram a importância do diagnóstico em doentes cujos sintomas se iniciem mais tardiamente. As manifestações iniciais mais frequentes não se afastaram do classicamente referido na literatura, no entanto, manifestações menos comuns surgiram numa proporção significativa dos nossos doentes. A possibilidade de FQ deve ser considerada nas situações de ileus meconial, prolapso rectal, desidratação hiponatrémica, anemia por deficiência de vitamina E e pancreatite recorrente.

A frequência da mutação F508del (69%) foi consideravelmente superior aos 44,5% anteriormente reportados para Portugal, aproximando-se da encontrada em países da Europa do Norte e Central²⁰. A mutação R334W a segunda mais frequente entre nós (12,8%), só existe com frequência semelhante em Creta²⁰.

Relativamente ao grupo de doentes actualmente em seguimento, não se verificam diferenças significativas quanto ao estado nutricional, função pulmonar e taxa de colonização das vias aéreas pelas diferentes bactérias quando comparados com dados referidos na literatura^{3,12,14}.

Comparativamente a outros países, a idade do diagnóstico foi mais tardia. Enquanto nos nossos doentes a mediana foi de dois anos, no Reino Unido, EUA, França e Austrália variou entre dois e seis meses¹⁶. De referir que nestes países 12 a 20% dos doentes foram diagnosticados através do rastreio neonatal, justificando a menor mediana de idade na altura do diagnóstico¹⁶. O rastreio neonatal não foi implementado em Portugal devido à inexistência de critérios para rastreio univer-

sal¹⁸. Ora, as estratégias de tratamento actuais melhoram consideravelmente o prognóstico dos doentes com FQ com vários estudos a mostrarem resultados a favor do rastreio neonatal relativamente ao status nutricional e pulmonar, além de uma provável redução da mortalidade infantil e maior sobrevivência dos doentes¹⁷. A demora na colocação do diagnóstico observada neste grupo de doentes não é justificada apenas pela ausência de rastreio neonatal uma vez que entre início dos sintomas e a hipótese de FQ decorreram em média três anos. É pois necessário sensibilizar os médicos para esta doença, em particular pediatras, pneumologistas, imunoalergologistas, obstetras e cirurgiões pediátricos. Também achamos justificável a introdução sistemática do rastreio da FQ no leque de patologias actualmente incluídas no rastreio neonatal português. A sua instituição ajudará a determinar a verdadeira prevalência da doença ao nascimento, o diagnóstico precoce e tratamento adequados constituem a chave para melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida destes doentes.

Referências

1. Accurso FJ. Update in cystic fibrosis 2006. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 754-7.
2. Santis G. Basic molecular genetics. In: Hodson M, Geddes D, eds. *Cystic Fibrosis*. 2th ed. London: Arnold, 2000: 27-48.
3. Walters S, Mehta A. Epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, D Bush A eds. *Cystic Fibrosis*. 3th ed. London: Hodder Arnold, 2007: 21-45
4. Monteiro J, Pinheiro JA, Xavier J, Ramalho R, Aguilar MA, Chieira ML. Fibrose quística: problemática e casuística no Hospital Pediátrico de Coimbra. *Rev Port Pediatria* 1986; 17: 95-101
5. Muniz AE, Bartle S, Foster R. Edema, anemia, hypoproteinemia, and acrodermatitis enteropathica: an uncommon initial presentation of cystic fibrosis. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20 (2):112-4.
6. Wilfond BS, Farrell PM, Laxova A, Mischler E. Severe haemolytic anemia associated with vitamin E deficiency in infants with cystic fibrosis. Implications for neonatal screenings. *Clin Pediatr (Phila)* 1994; 33:2-7.
7. Conklin L, Zeitlin PL, Cuffari C. Cystic fibrosis presenting as recurrent pancreatitis in a young child with a normal sweat test and pancreas divisum a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2:176
8. Chmiel JF, Davis PB. State of the art: why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and can't they clear the infection? *Respir Res* 2003; 4:8.
9. Hoiby N, Frederiksen B. Microbiology of cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, eds. *Cystic Fibrosis*. 2th ed. London: Arnold, 2000:83-107.
10. Lambiase A, Raia V, Del Pezzo M, Sepe A, Carnovale V, Rossano F. Microbiology of airway disease in cohort of patients with cystic fibrosis. *BMC Infect Dis* 2006 11; 6:4.
11. Jones AM, Dood ME, Webb AK. *Burkholderia cepacia*: current clinical issues, environmental controversies and ethical dilemmas. *Eur Resp J* 2001; 17: 295-301
12. Speert DP, Henry D, Vandamme P, Corey M, Mahenthalingam. Epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex in patients with cystic fibrosis, Canada. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(2):181-7
13. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 531-46.
14. Molina Arias M, Prieto Bozano G, Sarría Osés J, Polanco Allué I. Cystic fibrosis: nutritional considerations. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 575-81.

15. Pereira L, Bandeira T, Amaral MI, Barreto Celeste. Aumento da esperança média de vida nos doentes com fibrose quística: experiência do Centro de Fibrose Quística da Unidade de Pneumologia do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria. *Rev Port Pneumol* 1998; 4: 599-609.
16. McCormick J, Sims EJ, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A. Comparative analysis of Cystic Fibrosis Registry data from the UK with USA, France and Australasia. *J Cyst Fibros* 2005; 4(2):115-22.
17. Dankert-Roelse JE, Mérelle ME. Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl):S15-20.
18. Vilarinho L, Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Bogas M et al. Diagnóstico precoce: resultados preliminares do rastreio metabólico alargado. *Acta Pediatr Port* 2006; 37 : 189-91
19. Brice P, Jarret J, Mugford M. Genetic screening for cystic fibrosis; An overview of the science and the economics. *J cystic fibrosis* 2007; 255-261
20. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. *Hum Mutat* 1997; 10(2):135-54.
21. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J cystic fibrosis* 2008; 450-53
22. The Royal children's Hospital Melbourne. Department of General Medicine. BMI calculator and curves. Acessível em: http://www.rch.org.au/genmed/clinical.cfm?doc_id=2603
23. WHO: Global database on Body Mass Index an interactive surveillance toll for monitoring nutrition transition. Acessível em <http://www.who.int/bmi/index.jsp.02-03-2007>
24. Cantón R, Cobos N, De Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (Supl 1): 1-25.

Anexo 1 – Número de novos casos de fibrose quística por ano de nascimento e número total de nados-vivos por ano na Região Centro.

| Ano de nascimento | Doentes com FQ | Nados-vivos* | Ano de Nascimento | Doentes com FQ | Nados-vivos* |
|-------------------|----------------|--------------|-------------------|----------------|--------------|
| 60-69 | 1 | Nc | 89 | 1 | 19314 |
| 70 | 1 | 39881 | 90 | 0 | 18775 |
| 71 | 0 | 44011 | 91 | 2 | 18143 |
| 72 | 5 | 39978 | 92 | 2 | 17889 |
| 73 | 3 | 36446 | 93 | 3 | 17540 |
| 74 | 4 | 38521 | 94 | 0 | 17085 |
| 75 | 3 | 40933 | 95 | 0 | 21804 |
| 76 | 2 | 42692 | 96 | 4 | 22366 |
| 77 | 7 | 41350 | 97 | 4 | 22947 |
| 78 | 0 | 38948 | 98 | 1 | 22751 |
| 79 | 2 | 37843 | 99 | 0 | 23441 |
| 80 | 3 | 37189 | 00 | 3 | 23973 |
| 81 | 3 | nc | 01 | 0 | 22415 |
| 82 | 2 | 35474 | 02 | 2 | 22765 |
| 83 | 3 | 33577 | 03 | 0 | 22361 |
| 84 | 1 | 33416 | 04 | 1 | 21854 |
| 85 | 2 | 27922 | 05 | 1 | 21710 |
| 86 | 3 | 29191 | 06 | 2 | 20805 |
| 87 | 1 | 28372 | 07 | 2 | 19973 |
| 88 | 4 | 20063 | 08 | 1 | 20156 |
| | | | Total | 79 | |

* Dados fornecidos pelo Instituto Nacional de Estatística; nc - não conhecidos