

# Factores de Risco de Deterioração da Função Pulmonar em Adolescentes com Fibrose Quística

## Avaliação Peripubertária \*

L. CARVALHO<sup>1</sup>, O. BRANCO<sup>2</sup>, M. A. AGUILAR<sup>3</sup>, D. ZAMITH<sup>3</sup>, J. A. PINHEIRO<sup>3</sup>

*Serviço de Alergologia e Fibrose Quística  
Hospital Pediátrico de Coimbra*

### Resumo

A adolescência é uma idade crítica em todas as doenças crónicas.

O período pós-pubertário parece ser crucial na perspectiva de sobrevida da Fibrose Quística (FQ) com pior prognóstico no sexo feminino.

É objectivo deste estudo avaliar alguns factores correlacionados com esta deterioração.

Estudámos um grupo de 18 adolescentes com FQ durante seis anos peri-pubertários.

O grupo das raparigas teve uma significativa deterioração de todos os parâmetros espirométricos (CVF menos 6%. VEM's menos 11%. DEM 25-75% menos 52%). Os rapazes apresentaram uma variação positiva após a puberdade (mais 21%, 14% e 25%, respectivamente).

3/18 dos doentes estavam colonizados com *Pseudomonas aeruginosa* – duas raparigas ( $\Delta$ F508 / outro; R 334W / 1066C) e um rapaz (outro / outro).

Durante este período, as raparigas obtiveram uma melhoria no percentil médio de peso (23 para 28) e na relação peso/estatura (50 para 63) mais significativa do que os rapazes (18 para 20 e 43 para 47, respectivamente).

A média do índice de Shwachman, antes e após a puberdade, foi 80-82 e 73-80, respectivamente no sexo masculino e no feminino.

Estes resultados confirmam a deterioração pós-pubertária dos parâmetros espirométricos no sexo feminino, ao contrário do masculino. Esta alteração não mostrou correlação com a colonização por *Pseudomonas*, o genótipo, o estado nutricional ou o índice de Shwachman.

Concluimos portanto que o sexo, mas não outros factores de risco, pode contribuir para a deterioração pós-pubertária nas raparigas com FQ.

**Palavras-chave:** Fibrose Quística, Adolescência, Espirometria.

### Summary

Adolescence is a critical age in all chronic diseases.

Pos-pubertal period seems to be crucial in CF survival perspectives, with a worse prognosis in girls.

The aim of this study is to evaluate some factors correlated with this deterioration.

We studied a group of 18 CF adolescents during six peri-pubertal years.

The female group showed a significant deterioration in all spirometric values (FVC less 6% FEV<sub>1</sub>, less 11%. FEF 25-75% less 52%). The male group showed a positive variation after pubertal age (more 21%, 14% and 25% respectively).

3/18 patients were colonised with *Pseudomonas aeruginosa* – two females ( $\Delta$ F508 / other; R 334W / 1066C) and one boy (other / other).

During this period girls showed a better amelioration in average weight centile (23 to 28) and weight/length quotient (50 to 63) than boys (18 to 20 and 43 to 47 respectively).

The average Shwachman index before and after puberty was 80-82 and 73-80, respectively in male and female group.

Our results confirm the post-pubertal deterioration of spirometric parameters in girls, but not in boys. This deterioration was not correlated with nutritional status, genotype, Shwachman index and *Pseudomonas* colonization.

We conclude that sex but not other overt risk factors may contribute to deterioration of CF females after adolescent period.

**Key-words:** Cystic Fibrosis, Adolescence, Spirometry.

\* Trabalho apresentado em Poster e seleccionado para discussão em Comunicação Oral em «20th European Cystic Fibrosis Conference, Brussels 18-21 June 1995». Entregue para publicação em 21/06/96. Aceite para publicação em 10/10/96.

## Introdução

A Fibrose Quística (FQ) é uma doença autossômica recessiva que atinge 1/4000 recém-nascidos nos países mediterrânicos<sup>(1,2)</sup>. É a mais frequente das doenças genéticas graves na raça caucasiana<sup>(3)</sup>, e a seguir à asma a patologia pulmonar crônica com maior prevalência na adolescência<sup>(4)</sup>.

Resulta de uma exocrinopatia que atinge as vias respiratórias, o tubo digestivo e seus anexos (pâncreas, fígado e vias biliares), o tracto genital e as glândulas sudoríparas. Clinicamente, surgem sobretudo infecções bronco-pulmonares crônicas, quadros de má digestão, cirrose biliar e esterilidade masculina por azoospermia<sup>(3,5,6)</sup>. Mas é a lesão bronco-pulmonar com bronquiectasias progressivas, resultantes da obstrução brônquica, redução da clearance mucociliar e infecções de repetição por germens agressivos, que determina a sua gravidade e prognóstico<sup>(3,5,7)</sup>.

Nos anos trinta, quando a doença foi descrita, as perspectivas de sobrevida eram muito reduzidas, em média 5 anos<sup>(5)</sup>, com 80% de mortes no primeiro ano de vida<sup>(8)</sup>. Nas últimas décadas este panorama modificou-se consideravelmente, deixando mesmo de ser uma patologia exclusiva da criança. Nos EUA, no início da década de noventa, a sobrevida média era já de 27.6 anos<sup>(9)</sup> e a esperança de vida para um recém-nascido com FQ era de 40 anos<sup>(10)</sup>. A proporção de doentes que atingem a idade adulta quadruplicou entre 1969 e 1990<sup>(9)</sup>, criando novos desafios e obrigando à interacção adequada entre Pediatras e Internistas de modo a que a transferência destes doentes se faça com o mínimo de interrupção possível<sup>(9,11)</sup>.

No Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC) há 68 doentes com FQ confirmada. Têm idades compreendidas entre 13 meses e 25 anos e cerca de metade mais de 13 anos.

Como vemos, mercê do diagnóstico atempado e estratégias terapêuticas agressivas, ultrapassa a infância um número significativo de doentes que atinge a puberdade em condições clínicas relativamente boas<sup>(12)</sup>. Sabe-se que esta é uma fase crítica em todas as doenças crônicas, parecendo ser decisiva na perspectiva de sobrevida, constatando-se pior prognóstico no sexo feminino<sup>(12)</sup>.

Confrontados com esta realidade, é indispensável uma caracterização adequada da evolução da doença nesta faixa etária, de modo a delinear estratégias de actuação que garantam não só anos de sobrevida, mas também qualidade de vida.

Assim, entre os adolescentes com FQ seguidos no HPC, procurou-se saber quais os factores correlacionados com a deterioração da função pulmonar, durante a sua maturação pubertária.

## Material e Métodos

Efectuou-se um estudo retrospectivo, abrangendo seis anos peripubertários. Foram incluídos 18 adolescentes com FQ seguidos no HPC.

Colheram-se dados dos processos clínicos relativos aos seguintes parâmetros:

- Distribuição por sexos.
- Estadiamento da maturação sexual. Usou-se a classificação segundo os estádios de maturação sexual de Tanner<sup>(13,14)</sup>, tendo-se considerado como ano de maturação pubertária, no

sexo feminino o ano da menarca e no sexo masculino o estágio IV de Tanner.

Após esta caracterização da população, o estudo incidiu na avaliação da função pulmonar e dos hipotéticos factores relacionados com a sua deterioração. Nesta fase fez-se sempre a avaliação peripubertária, nos três anos que antecederam e nos três que se sucederam ao ano de maturação pubertária, acima definido. Sempre que aplicável, em cada ano estudado, os valores obtidos segundo o sexo, representam a média aritmética dos resultados do grupo de raparigas e do grupo de rapazes. Para cada doente obteve-se a média dos valores de cada ano. Assim, estudou-se em todos os doentes:

- A função pulmonar baseada em três parâmetros espirométricos – Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Máximo no 1.º Segundo (VEM's), Débito Expiratório Máximo entre 25-75% da Capacidade Vital (DEM 25-75%) – obtidos com o Vitalograph Compact e interpretados segundo as tabelas de Polgar, como percentagem do valor previsto (pred %) para a idade, estatura e sexo.

- A colonização por *Pseudomonas* e os genótipos desses doentes, se conhecidos.

- O estado nutricional, a partir do peso e da relação peso/estatura, interpretados nas tabelas NCHS-USA.

- O índice de Shwachman (índice clínico-radiológico de evolução-gravidade-prognóstico) em que valores de 86 a 100 são considerados excelentes, 71 a 85 bons, 56 a 70 médios, 41 a 55 medíocres e inferiores a 40 graves<sup>(15)</sup>.

## Resultados

Dos 18 adolescentes incluídos, 10 eram do sexo feminino e 8 do sexo masculino.

A idade média em que ocorreu a maturação pubertária foi nas raparigas aos 13 anos (11-17 anos) e nos rapazes aos 14 anos (13-17 anos). Estes valores estão dentro dos limites da normalidade, não se verificando portanto atraso pubertário.

Constatou-se uma deterioração da função pulmonar no sexo feminino ao contrário do sexo masculino, durante os seis anos peripubertários analisados. Este agravamento verificou-se nas três variáveis estudadas (CVF, VEM's, DEM 25-75%). A CVF (gráfico 1) melhorou 21% no grupo dos rapazes e deteriorou 6% no das raparigas. O VEM's (gráfico 2) evoluiu de forma idêntica – melhorou 14% nos rapazes e deteriorou 11% nas raparigas. Mas, foi em relação ao DEM 25-75% (gráfico 3) que se constatou a maior diferença entre os dois sexos – as raparigas, cujos valores eram quase duplos dos dos rapazes, sofreram nestes seis anos uma variação negativa de 52%; no sexo masculino a variação, em sentido inverso, foi de 25%.

O estudo genético foi efectuado em todos os doentes excepto em uma rapariga. Na maioria dos casos, não foram identificadas mutações conhecidas, entre as que se pesquisam no nosso país. Assim, todos os rapazes possuem mutação outra/outra, três raparigas são portadoras das mutações –  $\Delta F508/\Delta F508$ ,  $\Delta F508$ /outra e R334W/1066C, tendo as restantes igualmente mutações ainda não identificadas.

**GRÁFICO 1**  
**ESTADO NUTRICIONAL**

Relação Peso / Estatura

	- 3 anos		+ 3 anos
Fem (n=10)	P50	→	P63
Masc (n=8)	P43	→	P47

**Quadro 2** - Evolução do estado nutricional (relação peso/estatura) nos seis anos peripubertários analisados - Médias dos percentis.

**GRÁFICO 2**  
**ESTADO NUTRICIONAL**

Evolução ponderal

	- 3 anos		+ 3 anos
Fem (n=10)	P 23	→	P 28
Masc (n=8)	P 18	→	P 20

**Quadro 1** - Evolução do estado nutricional (peso) nos seis anos peripubertários analisados - Médias dos percentis.

**GRÁFICO 3**  
**ÍNDICE DE SHWACHMAN**

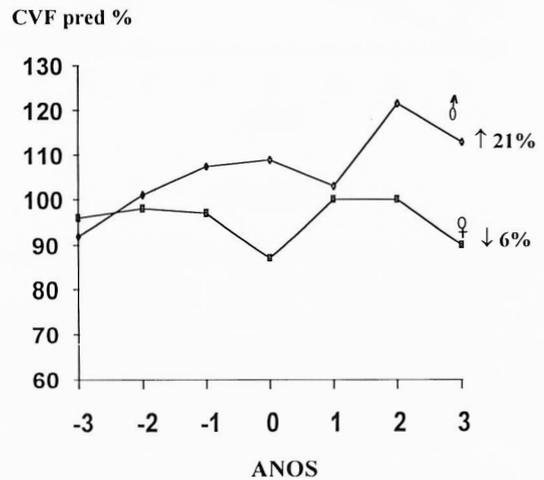
	- 3 anos		+ 3 anos
Fem (n=10)	73 (50-92)	→	80 (55-93)
Masc (n=8)	80 (65-90)	→	82 (60-92)

**Quadro 3** - Evolução do Índice de Shwachman nos seis anos peripubertários analisados.

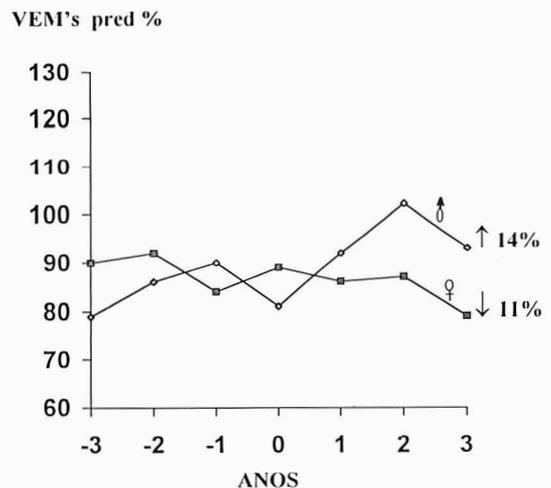
A colonização por *Pseudomonas aeruginosa* ocorreu em três doentes, sendo dois do sexo feminino. Estas raparigas são as portadoras das mutações  $\Delta F508$ /outra e R334W/1066C. Quatro doentes, dois de cada sexo, estavam colonizados por *Staphylococcus aureus* e/ou *Hemophilus influenzae*. Os restantes (6 raparigas e 5 rapazes) não se encontravam colonizados no período peripubertário analisado.

O estado nutricional, nos dois parâmetros analisados (peso e relação peso/estatura) não se deteriorou ao longo dos seis anos peripubertários. Pelo contrário, verificou-se ligeira melhoria nos percentis médios, mais evidentes no sexo feminino (quadros 1 e 2).

**QUADRO 1**  
Evolução do estado nutricional (peso) nos seis anos peripubertários analisados - Médias dos percentis

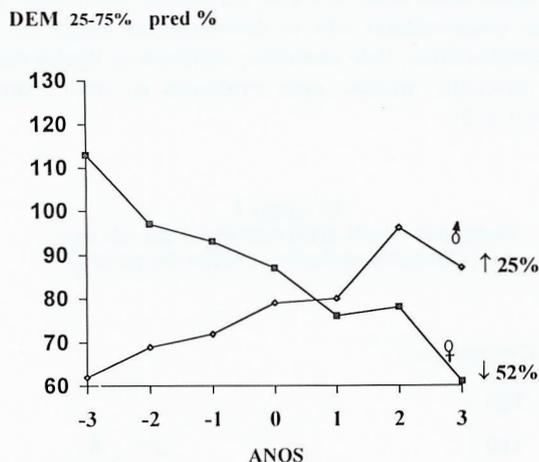


**QUADRO 2**  
Evolução do estado nutricional (relação peso/estatura) nos seis anos peripubertários analisados - Médias dos percentis.



De igual modo, o índice de Schwachman também não sofreu agravamento, melhorando nos dois sexos (quadro 3).

**QUADRO 3**  
Evolução do Índice de Schwachman nos seis anos peripubertários analisados.



### Discussão

Ultrapassada a doença durante a infância, atinge-se o período de transição para a vida adulta – a adolescência.

Em condições normais de saúde, o início da adolescência tem um limite mais ou menos demarcado porque se sobrepõe ao início da puberdade; já o seu final é muito variável, tendendo a alargar-se com a entrada cada vez mais tardia no mercado de trabalho <sup>(14)</sup>. Mas, se o seu início ocorre no sexo feminino entre os 10 e os 13 anos, e no masculino entre os 10.5 e os 14 anos, a maturação pubertária poderá ser atingida apenas por volta dos 17 anos <sup>(13, 14)</sup> em ambos os sexos.

Na FQ, o desenvolvimento sexual está frequentemente atrasado, em média 2 anos, desconhecendo-se a explicação correcta, já que ocorre tanto nas formas muito graves como nas ligeiras ou moderadas <sup>(3)</sup>.

No grupo de doentes do HPC não confirmamos este atraso pois, em média, cada grupo está dentro dos limites da normalidade. Analisados individualmente, há casos com maturação só aos 17 anos o que também não corresponde a atraso. Outros autores <sup>(12)</sup> chegaram a uma conclusão semelhante, levantando nós a questão da relação possível com um melhor prognóstico global nos nossos casos.

A função pulmonar foi avaliada em três variáveis espirométricas na tentativa de uma caracterização mais completa. Os estudos publicados, habitualmente referem apenas o VEM's, como indicador de obstrução das vias respiratórias. No nosso trabalho, além deste, analisou-se ainda um parâmetro mais sensível de obstrução das pequenas vias aéreas, o DEM 25-75% <sup>(16)</sup>, e a capacidade vital forçada, CVF.

Tal como é conhecido, confirmou-se deterioração no sexo feminino, nas três variáveis estudadas. No grupo dos rapazes, a melhoria verificada é de algum modo surpreendente, pois apesar do sexo masculino se relacionar com melhor prognóstico <sup>(3)</sup>,

<sup>17)</sup> isso não significa uma melhoria da sua função pulmonar durante a puberdade.

Este trabalho envolveu números pequenos e assim parecia irredutível a interpretação baseada nesta limitação. Quanto às grandes variações verificadas ao longo dos 6 anos estudados, em cada sexo, talvez seja esta a melhor explicação. Mas quanto às diferenças entre os dois sexos, pensamos que o raciocínio não poderá ser tão linear já que também outros autores <sup>(12)</sup> apontam para resultados equivalentes com amostragens mais significativas. Referimo-nos, por exemplo, ao trabalho de Romano e col <sup>(12)</sup>, que ao estudarem 68 adolescentes com FQ durante 10 anos peripubertários, concluíram que no sexo feminino a função pulmonar (analisada através do VEM's) se deteriora significativamente, ao contrário dos rapazes nos quais sofre pequenas variações nesse período.

No nosso estudo, a variação verificada faz-se sempre no mesmo sentido e nas três variáveis analisadas.

Após avaliação da função pulmonar, questionámo-nos então acerca dos factores envolvidos nesta diferença entre os dois sexos.

Qual o contributo da infecção?

É esta a principal determinante do prognóstico dos doentes com FQ, sendo particularmente responsáveis as formas crónicas progressivas associadas a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* <sup>(9, 11, 17)</sup>. Encontrámos apenas três doentes que atingiram a idade adulta colonizados por este agente, não sendo significativa a diferença entre os sexos (2/10 raparigas vs 1/8 rapazes). O *Staphylococcus aureus* e/ou *Hemophilus influenzae* colonizavam também igualmente ambos os sexos (2 rapazes e 2 raparigas). Os restantes (6 raparigas e 5 rapazes) não estiveram colonizados durante os seis anos peripubertários de avaliação.

E a relação fenótipo/genótipo?

Os genótipos  $\Delta F508$ /outra e R334W/1066C nas duas raparigas e outro/outro em um rapaz, também não nos permite estabelecer correlação. São conhecidas actualmente mais de 400 mutações <sup>(5, 18)</sup>, sendo a mais frequente, embora com variações geográficas importantes, a  $\Delta F508$ . A prevalência das outras é muito rara <sup>(5)</sup>. Em relação às manifestações respiratórias, uma dada mutação é um mau indicador do seu risco de ocorrência <sup>(5)</sup> não estando ainda esclarecida a influência da alteração genética na progressão da doença respiratória <sup>(18)</sup>. Parece que a lesão bronco-pulmonar dependerá mais de factores externos como sejam a infecção, estratégia terapêutica, estado nutricional, poluição e hábitos tabágicos, já que a gravidade da doença pulmonar varia de ligeira a extremamente grave em doentes  $\Delta F508$ / $\Delta F508$ ,  $\Delta F508$ /outra ou mesmo outra/outra <sup>(18, 19)</sup>. Por outro lado, os doentes homozigóticos  $\Delta F508$  são na maioria insuficientes pancreáticos, tendo diagnósticos mais precoces <sup>(5, 17, 18)</sup>.

Não parecendo esclarecedor o papel da infecção ou do genótipo, estaria a resposta no estado nutricional destes adolescentes?

O bom estado nutricional é sem dúvida factor de bom prognóstico <sup>(3, 17)</sup>, sendo evidente a influência positiva de uma nutrição adequada na função pulmonar <sup>(20)</sup>. Contribuem para o aumento das necessidades energéticas destes doentes, entre outros, a malabsorção e o aumento do metabolismo <sup>(21)</sup>.

Geralmente estes doentes têm má evolução estatura-ponderal na altura do diagnóstico e constata-se atraso no pico de aceleração do crescimento característico da puberdade<sup>(22)</sup>. Neste trabalho verificamos que os doentes atingem a puberdade com um status nutricional adequado, em percentis médios superiores a 10, tanto no peso como na relação peso/estatura não havendo diferenças entre os sexos.

Também Romano e col<sup>(12)</sup> não encontraram correlação entre a deterioração pulmonar nas raparigas e o estado nutricional (avaliado pelo índice de massa corporal) concluindo não ser possível prever a evolução da função pulmonar com base no estado nutricional antes da puberdade.

O índice de Shwachman, de avaliação clínico-radiológica e classicamente usado com valor prognóstico, também não forneceu explicações mais satisfatórias. Tal como para os restantes factores estudados, verificou-se ao longo dos seis anos avaliados, melhoria nos dois sexos.

Podemos pois afirmar que o agravamento da função pulmonar no sexo feminino não se correlacionou com a colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, nem com o genótipo, o estado nutricional ou o índice de Schwachman. Assim, parece que é o sexo feminino, por si só, o factor de risco de deterioração da função pulmonar nos adolescentes com FQ. As alterações hormonais durante a puberdade poderão dar uma melhor explicação para as diferenças encontradas. Os efeitos distintos da testosterona e do estradiol no desenvolvimento muscular, em particular nos músculos torácicos, seria o mecanismo predominantemente envolvido favorecendo o sexo masculino<sup>(12)</sup>.

Uma outra variável não abordada visa a adesão terapêutica em ambos os sexos. Em alguns países (Canadá, por exemplo) há referências a uma menor «compliance» por parte das raparigas no que respeita aos cuidados nutricionais, ao cumprimento da terapêutica, da fisioterapia, do exercício físico, da evicção tabágica, etc. Só uma abordagem dirigida, prospectiva, com metodologia própria, poderá responder a esta questão, eventualmente com um número mais alargado de casos.

Fica-nos pois um alerta importante: nesta fase crítica da evolução natural da FQ, a vigilância e a conduta terapêutica devem ser mais agressivas, e em particular no sexo feminino.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pinheiro JA. Fibrose Quística – Novas perspectivas de uma velha doença. Rev. Fibrose Quística: Ano I, n.º 2, 1991. Ed. Núcleo de Fibrose Quística do Hospital Pediátrico de Coimbra.
2. Pederzini et al. Development of a screening System for Cystic Fibrosis: Meconium or Blood Spot Trypsin Assay or Both? *Acta Paediatr Scand* 1990, 79: 935-42.
3. Thomas F, Boat. Cystic fibrosis. In: Nelson WE, Vaughan VC, eds. Textbook of Pediatrics. Philadelphia WB Saunders 1992: 1106-16.
4. Gortmaker S, Sappenfield W. Chronic childhood disorders; prevalence and impact. *Ped Clin North Am* 1984; 31: 3.
5. Pierre Foucaud. Mucoviscidose – Perspectives thérapeutiques. La Revue du Praticien – Médecine Générale 1994; tome 8 n.º 278: 17-22.
6. Wilmott RW, Fiedler MA. Recent advances in the treatment of cystic fibrosis. *Ped Clin North Am* 1994; 41: 431-51.
7. Pitt TL. Biology of *Pseudomonas aeruginosa* in relation to pulmonary infection in cystic fibrosis. Journal of the Royal Society of Medicine, Supplement n.º 12, 1986; 79: 13-18.
8. Andersen DH. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-99.
9. Fitz Simmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *Curr Probl Pediatr* 1993 May June: 171-9.
10. Elborn JS, Shale DJ, Britton JR. Thorax 1991; 46: 881-5.
11. Mearns Mb. Special problems for the teenager with cystic fibrosis. Journal of the Royal Society of Medicine, Supplement n.º 12, 1986; 79: 51-4.
12. Romano et al. FEV<sub>1</sub> trend and timing of pubertal development in patients affected by cystic fibrosis. *Clinical Ecology of Cystic Fibrosis* 1993. Excerpta Medica: 201-5.
13. Litt IF, Vanhan III VC. Adolescence. In: Nelson WE, Vaughan VC, eds. Textbook of Pediatrics. Philadelphia WB Saunders 1992: 28-32.
14. Adolescência. In: Lições de Pediatria, I Parte. Hospital Pediátrico de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Serviço de Textos. Coimbra 1994: 101-14.
15. Shwachman H, Kulczycki LL. Long Term Study of One Hundred Five Patients With Cystic Fibrosis. *Am J Dis Child* 1958; 96: 6-15.
16. Pfaff JK, Morgan WJ. Pulmonary function in infants and children. *Ped Clin North Am* 1994; 41: 401-23.
17. Orenstein DM. Cystic fibrosis. *Curr Probl Pediatr* 1993 January: 4-14.
18. Padoan R, Giunta A. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis patients from Italy. *Mukoviszidose Cystic Fibrosis, fifth symposium – abstracts*, 1994: 16-18.
19. Campbell PW, Parker RA, Roberts BT et al. Association of poor clinical status and heavy exposure to tobacco smoke in cystic fibrosis patients homozygous for the  $\Delta F508$  Deletion. *J Pediatr* 1992; 120: 261-4.
20. Shepherd RW, Cooksley WGE, Cooke WDD. Improved growth and clinical, nutritional and respiratory changes in response to nutritional therapy in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1980; 97: 351-7.
21. Birgitta Strandvik. Traitement nutritionnel de la mucoviscidose. In: *Annales Nestlé* 1991; 49: 40-50.
22. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 583-91.

Correspondência: Leonor Carvalho  
Hospital Pediátrico de Coimbra  
Av. Bissaya Barreto  
3030 Coimbra