

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**NÍVEL SÉRICO DE ÁCIDO HIALURÔNICO E SUA
RELAÇÃO COM O ESCORE ULTRA-SONOGRÁFICO
NA AVALIAÇÃO DA HEPATOPATIA EM PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA**

RENATA GONÇALVES ROCHA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil
2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**NÍVEL SÉRICO DE ÁCIDO HIALURÔNICO E SUA
RELAÇÃO COM O ESCORE ULTRA-SONOGRÁFICO
NA AVALIAÇÃO DA HEPATOPATIA EM PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA**

RENATA GONÇALVES ROCHA

Orientadora: Profa. Dra. Themis Reverbel da Silveira

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil
2007

FICHA CATALOGRÁFICA

R672n Rocha, Renata Gonçalves

Nível sérico de ácido hialurônico e sua relação com o escore ultra-sonográfico na avaliação da hepatopatia em pacientes com fibrose cística / Renata Gonçalves Rocha ; orient. Themis Reverbel da Silveira. – 2007.

127 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Fibrose cística 2. Criança 3. Ultra-sonografia 4. Ácido hialurônico I. Silveira, Themis Reverbel da II. Título.

NLM: WS 310

DEDICATÓRIA

DAS UTOPIAS

Se as coisas são inatingíveis... ora!

Não é motivo para não querê-las...

Que tristes os caminhos, se não fora

A presença distante das estrelas!

Mário Quintana

Essa dissertação é dedicada às crianças com fibrose cística, especialmente para Andrei, Jéssica, Bruno, Arnaldo e Marquiel, que com luta e coragem enfrentaram além da fibrose cística o transplante hepático.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

“Não existe vento favorável para aquele
que não sabe para onde vai.”

Arthur Schopenhauer

Sou eternamente grata à minha mãe **Marguri**, pelo estímulo, apoio e incentivo em todos os momentos da minha vida. Por ter me ensinado e mostrado o caminho certo.

“Longo é o caminho ensinado pela teoria.
Curto e eficaz, o do exemplo.”

Sêneca

À Professora Doutora **Themis Reverbel da Silveira**, pela orientação, dedicação e empenho na realização deste trabalho. Pelos quatro anos de convívio durante a minha formação na Gastroenterologia Pediátrica, pelo exemplo diário. Tenho imensa satisfação de tê-la como professora, um exemplo admirável de médica, pesquisadora, professora, mãe e avó.

À Doutora **Sandra Maria Gonçalves Vieira**, por ter me incentivado desde o início na realização deste trabalho, sendo a maior entusiasta no estudo da doença hepática na fibrose cística. Pela amizade e carinho em todas as horas que precisei.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de alguma forma, colaboraram para a execução deste trabalho. Em particular, sou grata:

- Ao Dr. Fernando Abreu e Silva e toda a equipe da Pneumologia Pediátrica no apoio para realização deste trabalho;
- À Dra. Ursula Matte pela orientação na realização da dosagem do ácido hialurônico, e à Fernanda Oliveira pelo auxílio na realização do procedimento de dosagem do ácido hialurônico;
- À Dra. Sandra Krebs Genro pelo auxílio e orientação quanto aos dados ultra-sonográficos;
- Às Dras Cristina Targa Ferreira e Helena Goldani pela orientação na minha formação na gastroenterologia pediátrica e pelos bons momentos compartilhados;
- Ao Dr. Carlos Oscar Kieling pela orientação na minha formação na gastroenterologia pediátrica e orientação nos princípios da bioestatística;
- Às minhas amigas do coração, pessoas que “não tem Mastercard que pague”: Pati, Guima, Pri, Tati, Ju, Pati Tollens, Lú Santana, Lú Cellia, Aline e Stê. Pessoas que fazem a vida valer a pena, companheiras para todos os momentos;
- A toda minha família que sempre me estimulou para prosseguir, independente das dificuldades;
- À acadêmica Sabrina Lima Alves no auxílio da coleta das amostras;
- À equipe da Zona 14, sempre solícitos, que auxiliaram na coleta das amostras.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE QUADROS.....	xi
RESUMO.....	xii
SUMMARY.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Fibrose Cística: Aspectos Gerais.....	16
1.2 Manifestações Hepatobiliares da Fibrose Cística.....	18
1.3 Métodos Diagnósticos das Alterações Hepatobiliares da Fibrose Cística.....	23
1.4 O Ácido Hialurônico na Avaliação da Fibrose Hepática.....	32
2 JUSTIFICATIVA.....	35
3 OBJETIVOS.....	36
3.1 Objetivo Geral.....	36
3.2 Objetivos Específicos.....	36
4 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	37
4.1 Aspectos Gerais.....	37
4.2 Delineamento.....	38
4.3 Casuística.....	38
4.3.1 Critérios de Inclusão.....	38
4.3.2 Critérios de Exclusão.....	38
4.3.3 Grupo Controle.....	39
4.4 Cálculo do Tamanho da Amostra.....	39

4.5 Método.....	40
4.5.1 Avaliação Clínica.....	40
4.5.2 Avaliação Bioquímica.....	41
4.5.2.1 Dosagem do Ácido Hialurônico.....	41
4.5.3 Avaliação Ultra-Sonográfica.....	42
4.5.4 Avaliação do Quadro Pulmonar.....	43
4.6 Análise Estatística.....	43
4.7 Considerações Éticas.....	44
5 RESULTADOS.....	45
5.1 Características dos Pacientes.....	45
5.1.1 Características Demográficas.....	45
5.1.2 Características Clínicas e Antropométricas.....	46
5.1.3 Características Ultra-Sonográficas.....	48
5.1.4 Relação Entre as Características Demográficas, Clínicas e Antropométricas e o Escore Ultra-Sonográfico.....	50
5.1.5 Relação Entre as Características Laboratoriais e o Escore Ultra-Sonográfico.....	52
5.1.6 Relação Entre o Nível Sérico de AH e o Escore Ultra-Sonográfico.....	55
6 DISCUSSÃO.....	58
6.1 Considerações Gerais.....	58
6.2 Características da Amostra.....	59
6.2.1 Características Clínicas e Antropométricas.....	60
6.2.2 Características Ultra-sonográficas.....	62
6.2.3 Relação Entre as Características Demográficas, Clínicas e Antropométricas e o Escore Ultra-sonográfico.....	65
6.2.4 Relação Entre as Características Laboratoriais e o Escore Ultra-sonográfico.....	67

6.2.4.1 Prevenção da Doença Hepática da Fibrose Cística.....	70
6.2.5. Avaliação das Mutações e Doença Hepática.....	72
6.2.6. Ácido Hialurônico e Doença Hepática pela FC.....	74
7 CONCLUSÕES.....	78
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	80
9 REFERÊNCIAS.....	81
ANEXOS.....	97

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AH - Ácido Hialurônico

ALT- Alanino Aminotransferase

AR - Autossômica Recessiva

AST - Aspartato Aminotransferase

AVB - Atresia de Vias Biliares

CFTR - *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*

DH - Doença Hepática

ELISA - *Enzyme Linked Immunoassay*

FA - Fosfatase Alcalina

FC - Fibrose Cística

GGT - Gamaglutamil-Transferase

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

MEGX - Monoetilglicinexilidide

PEPI - *Programs for Epidemiologists*

SPSS - *Statistical Package for the Social Science*

TP - Tempo de Protrombina

TTPA - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

US - Ultra-Sonografia

VNR - Valor Normal de Referência

ΔF 508 - Delta F 508, Deleção da Fenilalanina, na Posição 508

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 Patogênese da Doença Hepatobiliar na Fibrose Cística.....	20
Figura 2 Rastreamento e Avaliação das Alterações Hepáticas no Paciente com Fibrose Cística.....	26
Figura 3 Correlação entre escore Z P/I e VEF ₁ % dos pacientes com FC. Utilizando correlação linear simples foi observado correlação positiva fraca entre estas variáveis ($r=0,31/P=0,031$).....	52
Figura 4 Correlação entre escore ultra-sonográfico e nível sérico de ácido hialurônico. Utilizando correlação de Spearman não foi observado resultado significativo entre estas variáveis ($r_s=0,179/P=0,164$).....	56
Figura 5 Nível sérico de ácido hialurônico nos grupos avaliados. Não foi observado diferença significativa comparando a mediana entre os 4 grupos ($P=0,431$) e entre os 3 grupos com FC ($P=0,24$).....	57

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 Manifestações da Doença Hepatobiliar da Fibrose Cística e suas Respectivas Freqüências.....	21
Tabela 2 Escore Ultra-Sonográfico para Avaliação da Hepatopatia da Fibrose Cística.....	28
Tabela 3 Distribuição de Freqüências dos Intervalos de Idade dos Pacientes com FC.....	45
Tabela 4 Distribuição de Freqüências da Idade por Ocasião do Diagnóstico de FC.....	46
Tabela 5 Distribuição de Freqüências das Manifestações Clínicas que Auxiliaram no Diagnóstico da FC.....	47
Tabela 6 Distribuição de Freqüências do Estado Nutricional, Conforme Classificação da OMS.....	48
Tabela 7 Características do Padrão do Parênquima Hepático, do Contorno da Borda Hepática e do Grau da Fibrose Periportal, Distribuídas Segundo os Grupos Estudados, em n (%)......	49
Tabela 8 Relação Entre as Características Ultra-sonográficas da Vesícula e do Pâncreas e o Escore Ultra-sonográfico.....	50
Tabela 9 Características Demográficas, Clínicas e Nutricionais dos Pacientes com FC	51
Tabela 10 Relação dos Exames Laboratoriais e os Grupos Estudados.....	54
Tabela 11 Valores de %VEF ₁ e Presença da Mutação Δ F508/ Δ F508 nos Grupos Estudados.....	55
Tabela 12 Níveis Séricos de Exames Laboratoriais em Pacientes com FC e DH.....	70
Tabela 13 Nível Sérico de AH em Crianças e Adolescentes Saudáveis.....	74
Tabela 14 Nível sérico de AH em pacientes com FC.....	76

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1 Fatores Envolvidos na Patogênese da Hepatopatia Associada à Fibrose Cística.....	19
Quadro 2 Avaliação Diagnóstica da Doença Hepatobiliar Associada à Fibrose Cística.....	25
Quadro 3 Diferencial da Elevação Aguda de Enzimas Hepáticas em Pacientes com Fibrose Cística.....	27
Quadro 4 Características e Limitações dos Métodos Utilizados para Diagnóstico e Seguimento dos Pacientes com Doença Hepática Associada à FC.....	31

RESUMO

A hepatopatia da fibrose cística (FC) é uma complicação grave sendo descrita como terceira causa de morte nestes pacientes. Sua prevalência é muito variável, desde 14,3% até 41% em crianças e adolescentes. A discrepância entre os diferentes estudos clínicos se deve à forma utilizada para o diagnóstico da hepatopatia (características clínicas, bioquímicas e/ou ultra-sonográficas), à idade dos pacientes selecionados, ao tipo de estudo empregado (transversal ou longitudinal) e também, à falta de um marcador específico e sensível de disfunção hepatobiliar. Em 1995, Williams et al, elaboraram um escore ultra-sonográfico que mostrou boa relação com as alterações laboratoriais hepáticas pretendendo, desta forma, graduar o nível da lesão hepática. O escore foi elaborado por meio da avaliação do padrão do parênquima hepático, do contorno do fígado e do grau de ecogenicidade periportal. Quanto aos marcadores não invasivos para diagnosticar a doença hepática, vários tem sido estudados, entre eles o ácido hialurônico (AH).

O AH é o maior mucopolissacarídeo componente da matriz extracelular, é encontrado na maioria dos tecidos e fluidos corporais, particularmente abundante em tecido conectivo frouxo. É sintetizado na membrana citoplasmática de fibroblastos e de outras células, sendo que uma pequena parte é metabolizada neste local. Através dos vasos linfáticos chega à corrente sanguínea e é rapidamente eliminada pelo fígado, ao nível do sinusóide hepático.

Neste estudo buscamos relacionar as alterações ultra-sonográficas com o nível sérico de AH e, desta forma, realizar o diagnóstico precoce da hepatopatia da FC.

Foi realizado um estudo transversal em 57 pacientes com FC, todos caucasóides, que apresentavam uma média de idade de $10,2 \pm 4,9$ anos. A avaliação constou de dados clínicos, laboratoriais e ultra-sonográficos. Os pacientes foram classificados de acordo com um escore ultra-sonográfico em:

- Grupo 1 (G1) – ausência de doença hepática: escore 3;
- Grupo 2 (G2) – doença hepática moderada: escore 4 – 6;
- Grupo 3 (G3) – doença hepática grave: escore 7 - 9.

O nível sérico do ácido hialurônico foi medido através da técnica de ELISA (*Enzyme Linked Immunoassay*) e comparado com 23 controles saudáveis.

Vinte e nove pacientes foram incluídos no G1, dezoito pacientes no G2 e dez pacientes no G3. Os pacientes do sexo masculino apresentaram escore ultra-sonográfico mais alterado ($P= 0,018$). O nível sérico da ALT e da AST foram consideravelmente mais elevados no G3 do que no G1. O nível sérico da GGT foi mais elevado no G3 do que no G1 e G2. A porcentagem do volume expiratório forçado no primeiro segundo ($\%VEF_1$) apresentou uma correlação positiva fraca com o escore Z P/I ($r= 0,31/P= 0,031$). O nível sérico de AH variou de 1,8 a 45 ng/mL (mediana= 13,9), apresentou uma mediana semelhante entre os grupos 1,2,3 e o grupo controle ($P= 0,431$), entre os grupos 1,2 e 3 ($P= 0,24$) e também, quando comparado cada grupo com o grupo controle (todos $P> 0,1$). Não houve correlação entre o nível sérico de AH e o escore ultra-sonográfico ($P= 0,164$). Desta forma, concluímos que o AH isoladamente não se mostrou um marcador da hepatopatia causada pela fibrose cística.

Palavras-chave: Fibrose Cística. Doença Hepática. Ácido Hialurônico. Ultra-sonografia.

SUMMARY

Cystic fibrosis (CF) liver disease (LD) is a serious complication, being described as the third cause of death in these patients. Its prevalence varies widely, from 14.3% to 41.0% in children and adolescents. The discrepancy shown by the various clinical studies is due to the method employed for the diagnosis of LD (clinical, biochemical and/or ultrasonographic characteristics), the age of selected patients, the type of study (cross-sectional or longitudinal) and the absence of a specific and sensitive marker. In 1995, WILLIAMS et al, developed an ultrasonographic score that showed a good relation to liver biochemical alterations, in order to measure the liver involvement. The score was elaborated through an evaluation of three cardinal features of hepatic ultrasound in CF: coarseness of the parenchyma, nodularity of the liver edge and increased periportal echogenicity. Regarding non-invasive markers to diagnose the hepatic disease, several have been studied, among them the hyaluronic acid (HA).

Hyaluronic acid is a major mucopolysaccharide in the extracellular matrix, found in most body tissues and fluids, particularly abundant in loose connective tissue. It is synthesized in the cytoplasmic membrane of fibroblasts and other cells, with a small part being metabolized there. Through the lymph vessels, it reaches the bloodstream and is rapidly eliminated by the liver, at the hepatic sinusoid level.

In this study, we attempted to correlate the ultrasound findings with HA serum level, and thus, obtain the early diagnosis of CFLD.

A cross-sectional study was performed with 57 patients with CF, all white individuals presenting mean age of 10.2 ± 4.9 years. The evaluation considered clinical, laboratorial and ultrasonographic data. The patients were classified according to an ultrasonographic score into:

- Group 1 (G1) – absence of liver disease: score 3;

- Group 2 (G2) – moderate liver disease: score 4 – 6;
- Group 3 (G3) – severe liver disease: score 7 - 9.

HA serum level was measured by ELISA (Enzyme Linked Immunoassay) in the CF patients and 23 healthy controls.

Twenty-nine patients were included in G1, 18 in G2 and 10 in G3. The male patients presented an ultrasonographic score with more alterations ($P= 0,018$). The serum levels of ALT and AST in G3 were considerably higher than in G1. The serum level of GGT in G3 was higher than in G1 and G2. The percent of forced expiratory volume in the first second ($\%FEV_1$) presented a small positive correlation with Z score W/A ($r= 0.31/P= 0.031$). HA serum level ranged from 1.8 to 45 ng/mL (mean = 13.9), and presented a similar mean value between Groups 1,2,3 and the control group ($P= 0.431$), among Groups 1,2 and 3 ($P= 0.24$), as well as when comparing each group to the control group (all $P> 0.1$). There was no correlation between HA serum level and ultrasonographic score ($P= 0.164$). Thus, we concluded that HA lonely cannot be considered as a marker of liver disease caused by cystic fibrosis.

Key words: Cystic Fibrosis. Liver Disease. Hyaluronic Acid. Ultrasonography.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fibrose Cística: Aspectos Gerais

A fibrose cística (FC) é uma doença multissistêmica transmitida de modo autossômico recessivo, sendo considerada a doença genética potencialmente letal mais freqüente nos caucasóides. Nesta população cerca de 1 em 2000-2500 nascidos vivos é afetado pelo problema, e estima-se que 1 em 20-25 seja portador não doente (BELLI & SUTER, 1993). Em Porto Alegre, Maróstica (1995), identificou uma freqüência de 1 homozigoto em 2500 nascidos vivos. Para uma doença genética letal a freqüência dos portadores é alta (5%), sugerindo uma seleção que favorece os portadores heterozigóticos. Para justificar tal fato, por meio de estudos experimentais Gabriel et al, (1994) e Lewis et al, (1995), observaram uma relativa resistência aos efeitos da cólera em ratos heterozigotos para a mutação da FC.

A doença ocorre devido à disfunção epitelial exócrina determinada pela mutação de um único gene que se localiza no cromossomo 7. Neste pequeno fragmento é codificada uma proteína de 1480 aminoácidos, denominada CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) ou “regulador da condutância através da membrana”, sendo esta proteína a responsável pelo movimento de cloreto através da membrana celular (ROTHBAUM, 1997).

Mais de 1500 mutações envolvendo a codificação da proteína CFTR foram descritas até hoje (ZIELENSKI et al, 2006). Estas mutações alteram a função da proteína CFTR por variados mecanismos, os quais podem ser agrupados em seis classes:

- Classe 1: incluem sinais de término prematuro e anormalidades *splicing* resultando na ausência de síntese da CFTR;
- Classe 2: ocorre um defeito de pregamento com uma importante alteração na biossíntese protéica;

- Classe 3: a proteína sintetizada alcança a membrana plasmática, porém os canais têm um defeito de regulação;
- Classe 4: há alteração na condutância por um defeito nas propriedades dos poros;
- Classe 5: há a produção ou o processamento parcialmente defeituoso da CFTR;
- Classe 6: descreve-se uma regulação defeituosa de outros canais.

As mutações das classes de 1-3 são as mais comuns e habitualmente estão associadas à insuficiência pancreática, enquanto que as mutações das classes 4-6 são menos freqüentes e apresentam pâncreas com função preservada. A mutação causada pela deleção de um único aminoácido, fenilalanina, na posição 508 ($\Delta F508$) é a mais freqüente e pertence a classe 2 (VANKEERBERGHEN et al, 2002; RATJEN & DORING, 2003). Pacientes com essas mutações têm uma reabsorção clorídrica dos canais de suor errática, o que resulta em uma concentração de íons cloro no suor maior que 60 mEq/L (KNOWLES et al, 1986). Além disso, há autores que sugerem a presença de genes modificadores, os quais seriam responsáveis pelo contraste da relação fenótipo/genótipo nos indivíduos com FC (DAVIES et al, 2005; CUTTING, 2005).

Classicamente o diagnóstico de FC era feito tomando-se por base as características fenotípicas da doença (doença pulmonar e insuficiência pancreática), e a presença de concentrações de cloro no suor superior a 60 mEq/l. O conhecimento atual de que nem todos os pacientes com FC apresentam quantidades elevadas de cloro no suor, fez com que se acrescentasse ao diagnóstico tanto a determinação do genótipo quanto às medidas de potencial nasal e a determinação da secreção pancreática mediante estimulação (GASKIN, 2000; RATJEN & DORING, 2003).

As complicações pulmonares dominam o quadro clínico e são as que mais freqüentemente determinam a evolução dos pacientes. Entretanto, o caráter multissistêmico dessa afecção determina uma variedade muito grande de manifestações clínicas com

envolvimento de praticamente todos os órgãos (SOKOL & DURIE, 1999).

Atualmente, as bases do tratamento da FC são: a utilização de enzimas pancreáticas nos pacientes com insuficiência pancreática, o suporte nutricional adequado, a limpeza mecânica das secreções do trato respiratório inferior e o tratamento antibiótico das infecções pulmonares. A terapia intracelular e a terapia gênica ainda estão em fase de estudo (RATJEN & DORING, 2003; SOKOL & DURIE, 1999; CASTRO et al, 2003).

1.2 Manifestações Hepatobiliares da Fibrose Cística

O comprometimento do fígado e das vias biliares na FC é conhecido desde o relato original desta entidade por Dorothy Andersen no final da década de 30 (ANDERSEN, 1938). A despeito disso, só recentemente tem se dado maior atenção a este aspecto da doença, considerado como a terceira causa de morte nestes pacientes (COLOMBO et al, 2002).

O exato mecanismo da patogênese da doença hepatobiliar associada à FC ainda não está devidamente esclarecido. No fígado humano, a proteína CFTR é expressa na membrana apical dos colangiócitos e no epitélio da vesícula biliar, estando ausente nos hepatócitos ou nas outras células hepáticas (COHN et al, 1993). Genes modificadores tem sido estudados para justificar a presença ou a evolução da doença hepática em indivíduos portadores da mesma mutação e com o curso da doença totalmente diferente (FERANCHAK, 2004).

A hepatopatia parece ser multifatorial (quadro 1). Acredita-se que o mecanismo causador da lesão hepática seja o resultado do acúmulo de ácidos biliares nos ductos intra-hepáticos, levando gradualmente ao desenvolvimento de fibrose portal e cirrose (figura 1). A fibrose hepática é considerada o ponto final de muitas doenças hepáticas (virais, imunes ou

mediadas por toxinas) e resulta ainda, na expansão da matriz extracelular com distorção da arquitetura hepática e desenvolvimento de cirrose. Atualmente, a fibrose hepática é vista como um processo dinâmico, que conta com o equilíbrio entre a fibrogênese e a regressão da fibrose. O papel dos mediadores inflamatórios, da apoptose e das células estreladas têm recebido uma atenção especial nos estudos, pois acredita-se que o entendimento deste processo poderia resultar na obtenção de marcadores para acompanhar a evolução da doença hepática e no desenvolvimento de tratamentos específicos para reduzir a fibrogênese e promover a regressão da fibrose (KELLEHER & AFDHAL, 2005).

Quadro 1: Fatores envolvidos na patogênese da hepatopatia associada à fibrose cística.

Obstrução do Ducto Biliar
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Secreção biliar com fluidez diminuída ✓ Secreção biliar com viscosidade aumentada ✓ Secreção biliar com alcalinidade diminuída ✓ Bile litogênica ✓ Estenose do ducto biliar comum
Hepatotoxicidade
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acúmulo de ácidos biliares hidrofóbicos ✓ Drogas
Deficiências Nutricionais
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Taurina ✓ Ácidos graxos essenciais ✓ Vitamina E ✓ Beta-carotenos
Mecanismos Imunológicos e Genéticos
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Susceptibilidade HLA ✓ Presença de genes modificadores
Doenças não Hepáticas
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cor pulmonale ✓ Insuficiência pancreática

Fonte: BALISTRERI, (1999), modificado por COLOMBO et al, (2006).

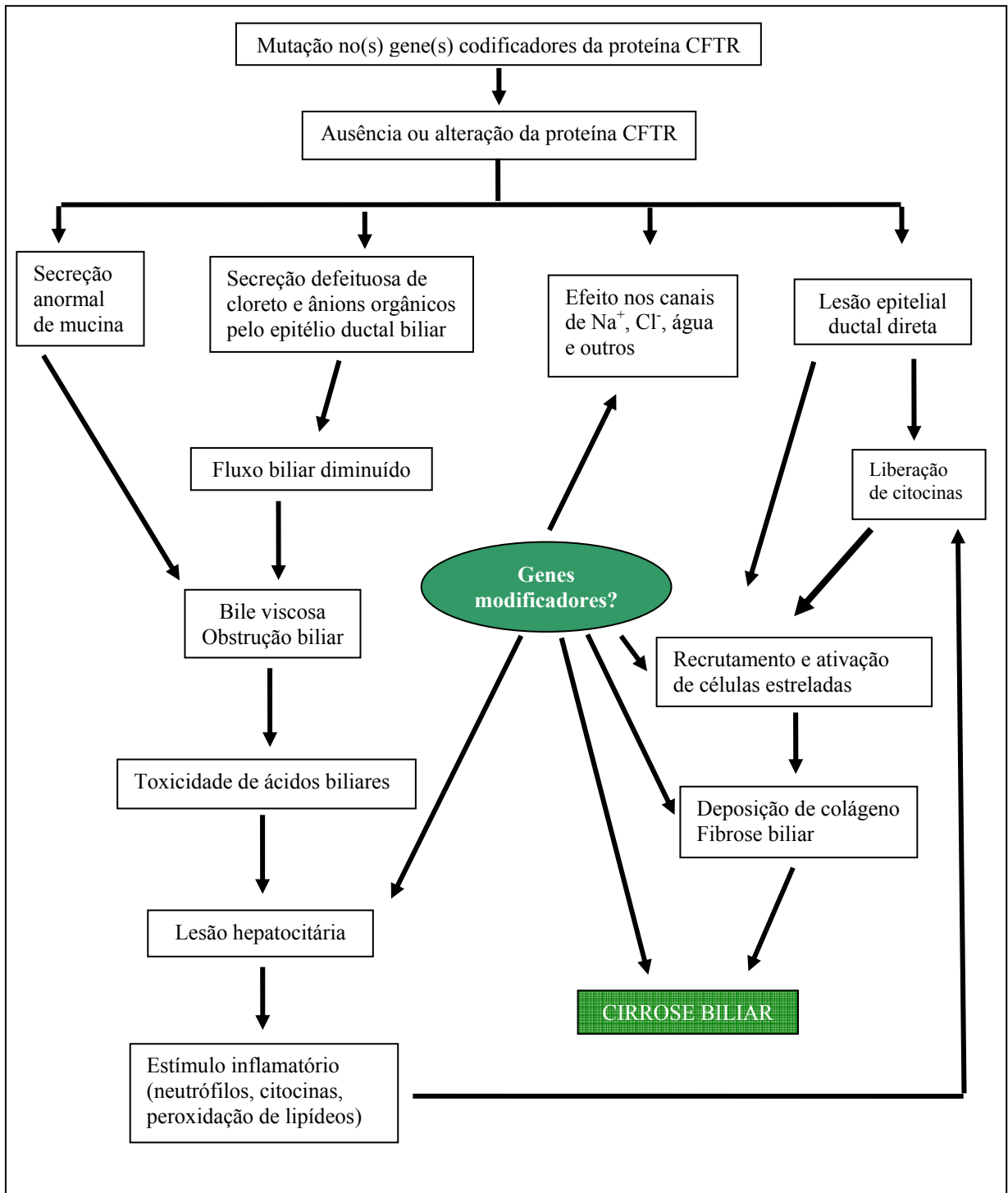


Figura 1: Patogênese da Doença Hepatobiliar na Fibrose Cística

Fonte: SOKOL & DURIE, (1999), modificado por FERANCHAK, (2004).

Entre outras desordens hepatobiliares que podem associar-se à FC incluem-se: colestase neonatal, esteatose hepática colelitíase, microvesícula, colangite esclerosante e

outras, conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1: Manifestações da Doença Hepatobiliar da Fibrose Cística e suas Respectivas Frequências

Alterações	Frequência aproximada (%)
Cirrose biliar focal	20 - 30
Cirrose multilobular	10
Hipertensão portal	2-5
Colangite Esclerosante	Raro
Colestase Neonatal	Raro
Microvesícula biliar	30
Colelitíase	15
Esteatose hepática	23 - 67
Congestão hepática	Raro
Estenose do colédoco	Raro

Fonte: COLOMBO et al, (2006) - Modificada.

Desconhece-se a real prevalência da complicação hepatobiliar na FC por não haver uma definição universal de “hepatopatia pela FC” e também, pela ausência de um marcador sensível e específico para diagnóstico precoce (FERANCHAK, 2004). Lindblad et al, (1999), em estudo prospectivo, demonstraram a presença de alterações laboratoriais hepáticas em 25% dos pacientes acima de 4 anos, sendo que 10% destes apresentaram fibrose avançada ou cirrose em biópsia hepática. Em Israel, Efrati et al, (2003), evidenciaram a presença de doença hepática em 27% dos pacientes acompanhados por um período de aproximadamente 25 anos. Colombo et al, (2002), avaliando 177 pacientes durante 14 anos evidenciaram doença hepática em 48 deles, sendo que 5 (10%) pacientes apresentavam cirrose no momento do diagnóstico da doença hepática e os outros 12 pacientes apresentavam cirrose nos 5 anos seguintes do acompanhamento. Em estudo recente, Lamireau et al, (2004),

mostraram uma prevalência de hepatopatia pela FC de 41% em pacientes até 12 anos de vida. No nosso meio, Fagundes et al, (2004), através de critérios clínicos e/ou bioquímicos encontraram uma prevalência de 14,3% de doença hepática em pacientes do estado de Minas Gerais.

São apontados como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de doença hepática nos pacientes com FC: o sexo masculino, a história de íleo meconial, a presença de mutações graves (COLOMBO et al, 2002; EFRATI et al, 2003) e a presença de certos antígenos de histocompatibilidade (DUTHIE et al, 1995).

A doença hepática parece ter início em idade precoce, mas na infância é geralmente assintomática. O quadro clínico laboratorial se manifesta a partir dos 7 anos de idade, havendo um claro aumento da frequência a partir da adolescência (SCOTT-JUPP et al, 1991; FEIGELSON et al, 1993; COLOMBO et al, 2002; LAMIREAU et al, 2004). Menos de 1% dos pacientes com FC têm evidências clínicas, laboratoriais ou ambas, de doença hepática nos dez primeiros anos de vida. Afora o período neonatal e nas fases mais avançadas da hepatopatia crônica, a icterícia não é uma situação comum nos pacientes com FC (VIEIRA et al, 2003).

O tratamento da hepatopatia associada à FC tem por objetivos: reduzir a esteatose por meio de suplementos nutricionais adequados, diminuir a viscosidade da bile e a retenção de ácidos biliares hepatotóxicos e prevenir ou tratar as complicações da hipertensão porta (FERANCHAK, 2004). O transplante de fígado deve ser considerado nos pacientes com doença hepática grave, desde que, a função pulmonar esteja razoavelmente preservada (MILKIEWICZ et al, 2002; FRIDELL et al, 2003; GOODING et al, 2005; LAMIREAU et al, 2006).

1.3 Métodos Diagnósticos das Alterações Hepatobiliares da Fibrose Cística

O diagnóstico da hepatopatia associada à FC não é difícil quando a cirrose já está estabelecida. Por outro lado, os estados iniciais de comprometimento hepático, quando só existem a esteatose, a fibrose biliar focal ou ambas, é raramente percebida. Isto se deve ao caráter insidioso destas lesões e à inexistência de uma prova específica para seu diagnóstico. A extensão da avaliação diagnóstica depende do grau de suspeita de comprometimento hepático e inclui as abordagens clínica, bioquímica, funcional, radiológica e histológica (SOKOL & DURIE, 1999; COLOMBO et al, 2006).

O reconhecimento da doença hepática nos pacientes com FC é o primeiro passo para sua adequada abordagem. O exame físico deve ser cuidadoso, recomendando-se a medida do fígado e do baço a cada visita clínica. Tanto o lobo direito, quanto o esquerdo, quando palpáveis, devem ter suas medidas comparadas com tabelas de normalidade. É necessário estar atento para as presenças de cifose e hiperinsuflação, muito comuns neste grupo de pacientes, as quais podem rebaixar o fígado dando uma falsa impressão de aumento do seu tamanho.

Aproximadamente 30% dos pacientes com FC apresentam hepatomegalia isolada, cujo diagnóstico diferencial inclui desde desnutrição até o uso de medicamentos (COLOMBO et al, 2006). No que se refere à hepatopatia da FC, a hepatomegalia pode ser o primeiro sinal clínico de esteatose ou de cirrose biliar focal. Como em outras situações de hepatopatia crônica, a diminuição de tamanho do fígado pode significar a progressão da doença. A esplenomegalia é sempre um achado anormal e exige investigação quanto à presença de hipertensão porta (BALISTRERI, 1999).

Em 1989, a *Cystic Fibrosis Foundation* publicou as “Recomendações para o manejo da doença hepatobiliar nos pacientes com FC”, que foi revisada e atualizada em 1999.

Segundo o consenso mais recente, para o diagnóstico da doença hepatobiliar é necessário avaliação clínica, laboratorial e exames de imagem, conforme a situação do paciente (quadro 2).

Além da história e do exame físico realizado a cada consulta, as provas bioquímicas de “disfunção” hepática devem ser realizadas, pelo menos, anualmente em todos os pacientes com FC. São considerados neste caso exames de “disfunção” hepática os níveis séricos de ALT, AST, GGT, FA e bilirrubinas. Se quaisquer desses testes superarem 1,5 vez os valores de referência, o exame deverá ser repetido em 3 a 6 meses. Se a alteração persistir por 6 meses ou se ocorrer uma elevação aguda de mais de 3,5 vezes o valor normal de referência, outras causas de hepatopatia devem ser afastadas (figura 2). Caso as alterações persistam sem outra explicação (vírus da hepatite A, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, drogas, hepatite B e C) a ultra-sonografia deve ser realizada e outros métodos diagnósticos como biópsia hepática devem ser considerados (SOKOL & DURIE, 1999).

Quadro 2: Avaliação Diagnóstica da Doença Hepatobiliar Associada à Fibrose Cística**Informação Clínica: Investigar**

- ✓ História neonatal completa e familiar
- ✓ História de icterícia, prurido
- ✓ Cor das fezes e frequência de evacuação
- ✓ História de equimoses, sangramentos, anemia, edema
- ✓ História de dor e/ou distensão abdominais, náuseas ou vômitos
- ✓ História de perda ou ganho ponderal
- ✓ Atividade ou desempenho escolar
- ✓ Ingestão de álcool, uso de medicamentos, ervas ou suplementos nutritivos

Exame Físico: Pesquisar

- ✓ Percussão e palpação do fígado inteiro
- ✓ Sinais periféricos de hepatopatia crônica (eritema palmar, telangiectasias, ascite, baqueteamento digital, ginecomastia, icterícia)
- ✓ Sinais neurológicos de comprometimento hepático (hiporreflexia, xerofthalmia, etc)
- ✓ Sinais clínicos de deficiências nutricionais específicas
- ✓ Avaliações nutricional e cardíaca

Avaliação Bioquímica

- ✓ AST*, ALT**, bilirrubinas, fosfatase alcalina, GGT***, proteína total, albumina, TP****, amônia sérica, colesterol, glicose, hemograma completo
- ✓ Ácidos biliares séricos

Outros

- ✓ Ultra-sonografia com e sem doppler
- ✓ Cintilografia hepatobiliar com derivados do ácido iminodiacético
- ✓ Colangiografia endoscópica retrógrada
- ✓ Endoscopia digestiva alta
- ✓ Tomografia computadorizada
- ✓ Biópsia hepática

*AST = aspartato aminotransferase;** ALT= alanino aminotransferase; ***GGT = gama glutamiltransferase; ****TP = tempo de protrombina

Fonte: SOKOL & DURIE, (1999).

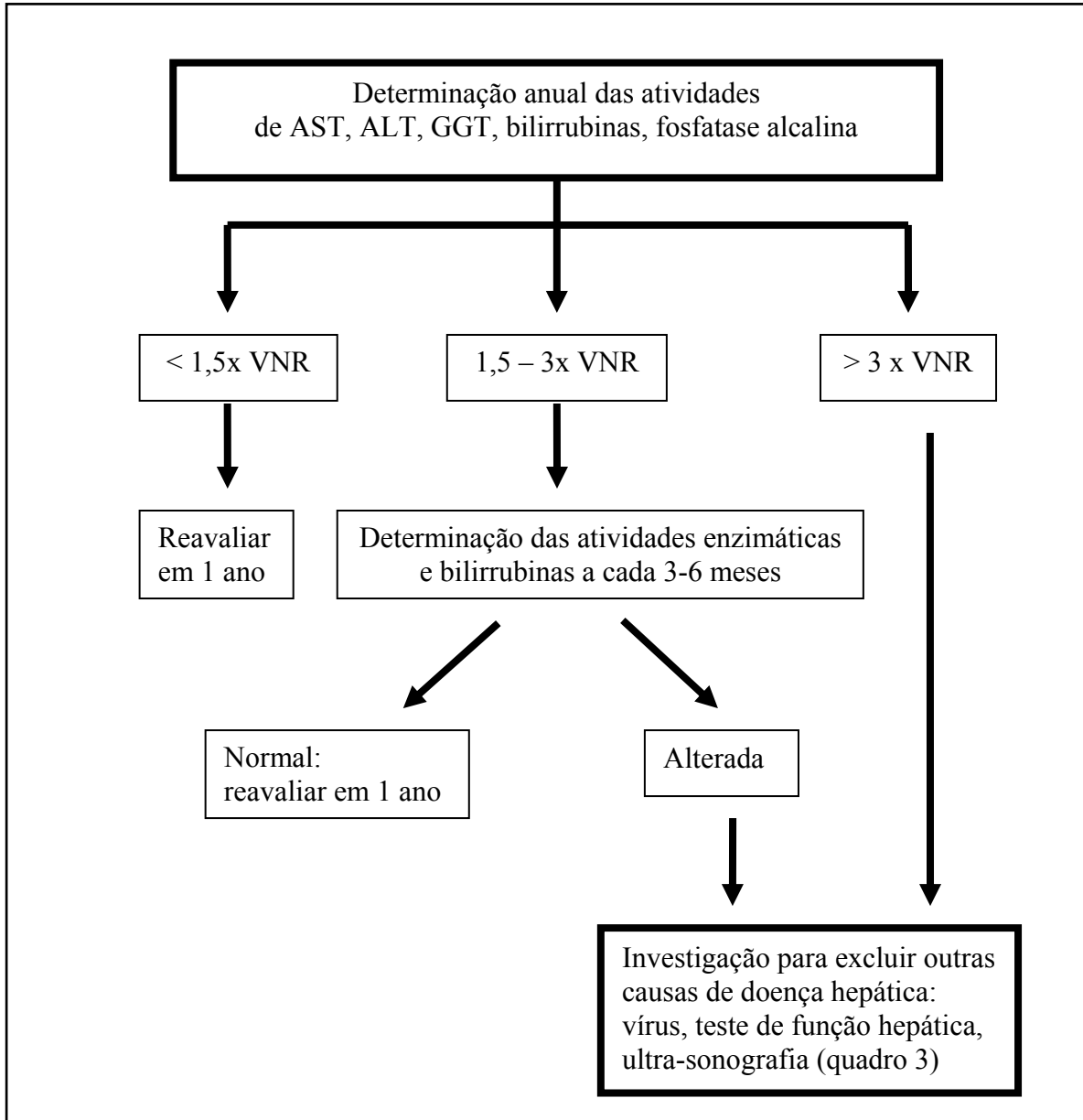


Figura 2: Rastreamento e Avaliação das Alterações Hepáticas no Paciente com Fibrose Cística

Fonte: SOKOL & DURIE, (1999).

Quadro 3: Diagnóstico Diferencial da Elevação Aguda de Enzimas Hepáticas em Pacientes com Fibrose Cística.

<p>Elevação de transaminases (ALT, AST)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hepatite viral: A, B, C, Citomegalovírus, Epstein-Barr ✓ Drogas ✓ Toxinas <p>Elevação de GGT ou fosfatase alcalina</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Litíase biliar ✓ Colecistite ✓ Doença Óssea
--

Fonte: SOKOL & DURIE, (1999).

A ultra-sonografia do fígado, árvore biliar, baço e do sistema porta deve ser realizada em todo o paciente com FC e suspeita de doença do fígado (SOKOL & DURIE, 1999; WILLIAMS et al, 2002; LENAERTS et al, 2003). A acurácia diagnóstica da ultra-sonografia na identificação de fibrose é alta, alcançando 100% de sensibilidade e 89% de especificidade em adultos que apresentaram fibrose moderada e cirrose estabelecida por várias doenças (JOSEPH et al, 1991). Estes resultados também foram evidenciados em outros estudos (KHAN et al, 2000; SHEN et al, 2006). O método ultra-sonográfico é rápido, não invasivo, relativamente barato e parece mostrar boa correlação inter e intra-observadores (WILLIAMS et al, 2002). É a técnica de imagem mais utilizada para a detecção do comprometimento hepático na FC. O exame é capaz de sugerir a presença de alterações parenquimatosas como esteatose ou cirrose, evidenciar litíase, dilatação das vias biliares intra e extra-hepática e sinais de hipertensão porta (STEWART, 2005). Williams et al, (1995), demonstraram que a ecogenicidade do parênquima hepático, a nodularidade da borda hepática e o aumento da ecogenicidade periportal se correlacionava bem com parâmetros bioquímicos e clínicos da função hepática.

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, temos experiência com o acompanhamento ultra-sonográfico de crianças e adolescentes, com idades que variaram de 2 meses a 17 anos. As avaliações são efetuadas por um profissional com larga experiência. O sistema de escore utilizado é aquele adotado pelo Departamento do *Charing Cross Hospital* e *Royal Brompton Hospital* (WILLIAMS et al, 1995). Os achados que são valorizados para o estabelecimento do escore são: o padrão do parênquima hepático, o contorno do fígado e o grau de ecogenicidade periportal (presença e intensidade da fibrose adjacente ao tronco da veia porta). O escore varia de 3 a 9, sendo o normal e o mais alterado, respectivamente.

Tabela 2.

Tabela 2: Escore Ultra-Sonográfico para Avaliação da Hepatopatia da Fibrose Cística

Escore / Características	1	2	3
Parênquima hepático	Normal	Grosseiro	Irregular
Borda hepática	Lisa	-	Nodular
Fibrose periportal	Nenhuma	Moderada	Intensa

Fonte: WILLIAMS et al, (1995).

Em pesquisa anterior, a maior parte dos pacientes avaliados no HCPA (53/83-64%) apresentou parênquima normal, homogêneo, com borda hepática lisa e sem fibrose periportal (escore 3), 12 pacientes apresentaram parênquima hepático com padrão irregular, com borda irregular e intensa fibrose periportal (escore 8 - 9) e 18 pacientes a intensidade e o tipo das alterações hepáticas foram intermediárias (escore 4 - 7) (VIEIRA et al, 2003).

Recentemente, Lenaerts et al, (2003), em estudo prospectivo acompanharam 106 pacientes com FC sem DH, segundo avaliação pelo ultra-som. Após 10 anos, 19 dos 106 pacientes (18%) desenvolveram alterações ultra-sonográficas, incluindo oito pacientes que apresentaram sinais de hipertensão portal. A primeira alteração notada foi a presença de

parênquima hepático heterogêneo em 15 pacientes. Quase dois terços das crianças que tinham parênquima hepático nodular ou heterogêneo e metade daqueles com hipertensão portal não apresentavam alterações nos níveis das enzimas hepáticas quando as mudanças ultrasonográficas foram notadas. Tal achado também tem sido evidenciado por outros autores (STEWART, 2005; WILLIAMS et al, 2002), e estas observações sugerem que a ultrasonografia pode ser um marcador valioso no diagnóstico precoce da doença hepática na FC. Infelizmente, muitas vezes, quando as provas de função hepática e os níveis das enzimas hepáticas estiverem alterados a doença hepática já poderá estar bem estabelecida (STEWART, 2005). Enquanto não existe um método ideal para o diagnóstico precoce da doença hepática relacionada à FC, a combinação das análises dos níveis séricos de transaminases e da ultra-sonografia pode ser útil.

A cintilografia hepatobiliar e a tomografia computadorizada têm limitada utilidade clínica quando comparadas à ultra-sonografia (SOKOL & DURIE, 1999). Porém, Akata et al, (2002) sugerem que a tomografia computadorizada (TC) de abdome seja adicionada à avaliação ultra-sonográfica com o objetivo de aumentar a sensibilidade dos métodos de imagem no diagnóstico da doença hepática da FC.

A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada está reservada para a investigação e provável tratamento de alterações biliares (cálculos, estenoses, dilatações e estreitamentos) identificadas através da ultra-sonografia ou sugeridas pela cintilografia hepatobiliar (SOKOL & DURIE, 1999).

A biópsia de fígado é de valor na identificação das diversas formas de comprometimento hepático da FC, na determinação da extensão da fibrose e na exclusão de outras causas de doença hepática nestes pacientes. Mas, como as lesões hepáticas da FC são focais, existe sempre a possibilidade de erro de amostragem. Portanto, tal procedimento apresenta uma utilidade questionável no diagnóstico da doença hepática da FC (SOKOL &

DURIE, 1999; FERANCHAK, 2004; COLOMBO et al, 2006). Além disso, segundo Feranchak (2004), existe o risco de complicações, incluindo pneumotórax devido à hiperexpansão pulmonar, e sangramentos devido à dilatação das veias hepáticas e alteração da coagulação. O exame deverá ser realizado sob avaliação ultra-sonográfica e está contraindicado em presença de: dilatação das veias hepáticas (sugestiva de *cor pulmonale*), dilatação biliar, coagulopatia grave não corrigida, contagem de plaquetas entre 60.000-80.000, ascite volumosa ou comprometimento pulmonar significativo a ponto de não permitir sedação adequada. O quadro 4 apresenta as vantagens e desvantagens de cada método.

Existem na literatura algumas tentativas de encontrar um “marcador” precoce de hepatopatia nestes pacientes. De acordo com Kelleher & Afdhal, (2005), as qualidades necessárias para tal condição incluem: a) especificidade para hepatopatia, b) facilidade de realização, c) não excreção do marcador pela urina ou bile, d) demonstração de fibrose independente da causa, além de e) sensibilidade suficiente para graduar a fibrose. Infelizmente este marcador sérico ainda não existe. Ainda necessita de confirmação a real utilidade de exames tais como: as atividades da isoenzima biliar da fosfatase alcalina (KELLEHER & AFDHAL, 2005) e da glutathion S transferase (SIDLOVA et al, 2003) além do nível sérico de colágeno VI (GERLING et al, 1997). A avaliação do nível sérico de ácidos biliares, do clareamento de cafeína e do nível sérico de fator de transformação do crescimento β (TGF - β) não parecem ser marcadores sensíveis de doença hepática na FC (BIANCHETTI et al, 1988; O'BRIEN et al, 1996; SCHWARZ et al, 2003).

Quadro 4: Características e Limitações dos Métodos Utilizados para Diagnóstico e Seguimento dos Pacientes com Doença Hepática Associada à FC

Investigação	Característica	Limitações e desvantagens
Exame Físico	Facilmente executável Preliminar para qualquer investigação	Difícil mensuração do tamanho do fígado
Exames bioquímicos convencionais	Não invasivos Baixo custo	Podem ser normais em pacientes com cirrose avançada
Biópsia Hepática	Frequentemente anormal em lactentes Detecta alterações precocemente	Invasivo Risco de erro amostral
Ultra-Sonografia	Não invasivo Baixo custo Avaliação acurada do tamanho do órgão e da doença da vesícula biliar	Variabilidade inter-observador Pode superestimar as alterações precoces
Cintilografia Hepatobiliar	Prove informações morfológica e funcional	Exposição à radiação
Tomografia Computadorizada	Avalia todo o abdome	Alto custo Exposição à radiação
Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada	Procedimento de escolha para obstrução do colédoco e coledocolitíase	Alto custo Invasivo Risco de complicações
Colangiorressonância	Visualiza a árvore biliar Sem exposição à radiação	Alto custo Necessita de sedação

Fonte: COLOMBO et al, (2006).

Gremse et al, (2001), avaliaram a formação do monoetilglicinexilidide (MEGX) após administração de lidocaína, em 19 pacientes com FC e 13 indivíduos saudáveis. O MEGX é um metabólito da lidocaína produzido a partir de oxidases hepáticas. Todos os pacientes e os controles se submeteram ao teste de clareamento do verde-idocianina para atestar um adequado fluxo hepático. A formação de MEGX esteve significativamente diminuída nos pacientes com FC a despeito de não haver diferenças entre os grupos no teste

do verde-idocianina. Os autores sugeriram que este teste pode ser usado como um marcador precoce da hepatopatia associada à FC e ressaltaram a possibilidade de alteração do metabolismo de outras drogas nestes pacientes. Para Narkewicz, (2001), a maior contribuição deste estudo foi o fato de demonstrar produção de MEGX alterada em pacientes com FC que apresentaram os testes rotineiros normais de função hepática.

1.4 O Ácido Hialurônico na Avaliação da Fibrose Hepática

No tecido conjuntivo hepático há, além de células, a matriz extracelular, com sua porção fibrilar (representada por colágenos com vários tipos I, II, III, IV) e não-fibrilar (material amorfo, gelatinóide, incluindo glicosaminoglicanas e proteoglicanas). No líquido intersticial estão presentes fatores de crescimento, citocinas, hormônios e moléculas de adesão. As células fundamentais de todo tecido conjuntivo são os fibroblastos e, no fígado, as evidências apontam que as células estreladas (célula de Ito, ricas em gorduras e vitamina A) são as principais representantes dos mesmos. As células estreladas estão situadas no espaço de Disse dos sinusóides hepáticos, e sob estímulos apropriados ativam-se, transformando-se em miofibroblastos e, desta forma têm função fundamental na fibrogênese (FRIEDMAN, 2004; KELLEHER & AFDHAL, 2005; ROCKEY 2006). Em condições fisiológicas há um equilíbrio entre a fibrogênese e a fibrinólise, é um processo dinâmico entre os estímulos nas duas direções - mecanismos de *up-regulation* e *down-regulation* (exemplos de fatores solúveis ativos no processo: TGF-beta1 = fator de transformação do crescimento β 1; MMP-2 = matriz metaloproteinase 2). Havendo predomínio da fibrogênese, ocorrerá um acúmulo em excesso de fibrose, cujas principais características são dadas pelos colágenos então sintetizados pelas células do tecido conjuntivo e depositados na matriz extracelular

(FRIEDMAN, 2004).

O ácido hialurônico (AH) é o maior mucopolissacarídeo componente da matriz extracelular, é encontrado na maioria dos tecidos e fluidos corporais, sendo particularmente abundante em tecido conectivo frouxo. É sintetizado na membrana citoplasmática de fibroblastos e de outras células, sendo que uma pequena parte é metabolizada neste local. A maior parte do AH alcança a corrente sanguínea por meio dos vasos linfáticos e é rapidamente eliminada pelo fígado, ao nível do sinusóide hepático (LEE & SPICER, 2000). No fígado, o ácido hialurônico é eliminado da circulação através da ligação com as moléculas de adesão CD44 das células endoteliais sinusoidais, sendo posteriormente transportado para dentro dos hepatócitos. A CD44 é uma glicoproteína transmembrana envolvida na interação entre as células e a matriz extracelular. Na presença de fibrose a célula endotelial sinusoidal se torna menos permeável levando a um prejuízo na eliminação do AH e, desta forma elevando o seu nível sérico (HARTLEY et al, 2006). Em adultos saudáveis a meia-vida do AH no plasma é em torno de 2,5-5,5 minutos (TRIVEDI et al, 1993).

Em pacientes com doença hepática crônica, a elevação dos níveis de AH ocorre devido ao comprometimento da função da célula endotelial hepática e ao aumento da sua liberação na circulação como resultado da fibrogênese hepática (TAMAKI et al, 1996; TRIVEDI et al, 1993; KOBAYASHI et al, 1999; WYATT et al, 2002).

Outra situação que pode elevar o nível sérico de AH é o aumento da produção deste ácido, como acontece na doença inflamatória crônica (ENGSTROM-LAURENT, 1997). Além desta situação, Fraser & Gibson (2005), avaliaram a influência da dieta na variação do nível sérico de AH, e concluíram que a dieta pode elevar o nível sérico devido a vasodilatação e aumento do fluxo linfático intestinal. Essa elevação pode alcançar valores sugestivos de fibrose hepática mesmo em pacientes saudáveis, sugerindo desta forma, que a coleta deve ser realizada em jejum.

A dosagem sérica de AH tem sido amplamente estudada em adultos como marcador não invasivo de fibrose hepática progressiva em várias enfermidades, tais como: hepatite viral crônica (MCHUTCHUSON et al, 2000; ZENG et al, 2005; MONTAZERI et al, 2005; HALFON et al, 2005), doença hepática pelo álcool (STICKEL et al, 2003; PHILLIPS et al, 2003), esteatose hepática não alcoólica (SUZUKI et al, 2005) e cirrose biliar primária (NYBERG et al, 1992). Em Pediatria, o AH tem sido estudado na avaliação da hepatopatia secundária a atresia de vias biliares (AVB) (TRIVEDI et al., 1995; KOBAYASHI et al, 1999; HASEGAWA et al, 2000; DHAWAN et al, 2001; CHONGSRISAWAT et al, 2004), na hepatite viral crônica (LEBENSZTEJN et al, 2006; KOBAYASHI et al, 2006; CHEN et al., 2004) e nestes últimos anos na avaliação da DH em pacientes com FC. Porém, apenas dois estudos foram realizados avaliando a doença hepatobiliar na FC e apresentaram resultados discordantes (WYATT et al, 2002; PEREIRA et al, 2004).

2 JUSTIFICATIVA

A doença hepática associada à FC pode se constituir em um fator limitante da qualidade de vida e da sobrevida destes pacientes. A prevalência da hepatopatia descrita em diferentes estudos envolvendo crianças e adolescentes é muito variável, indo de 14,3% a 41%. A maioria dos pacientes com FC é assintomática do ponto de vista hepático. A identificação das lesões hepáticas, antes do estabelecimento da cirrose, pode se constituir em um avanço no manejo destes pacientes, ao possibilitar terapêutica precocemente e mudança na história natural da doença hepática pela FC.

Até o presente momento não existe marcador plenamente confiável para o reconhecimento precoce da hepatopatia em pacientes com FC. Estudos recentes demonstraram que a dosagem sérica do AH pode apresentar boa correlação com a extensão da fibrose, além de ser um método pouco invasivo, de fácil execução, relativamente de baixo custo. A maioria dos estudos é em pacientes adultos portadores de hepatopatia crônica por vírus C, hepatopatia crônica por álcool e esteatose hepática não alcoólica. Em Pediatria os estudos avaliando o ácido hialurônico como marcador de doença hepática geralmente envolveram casos de atresia de vias biliares e hepatite viral crônica. Em relação à FC há apenas dois estudos, os de Wyatt et al, (2002) e Pereira et al, (2004), discordantes sobre a relação entre hepatopatia pela FC e nível sérico de AH. O que nos motivou a realização deste estudo foi a escassez das informações e os resultados conflitantes obtidos por esses autores.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi analisar o nível sérico de AH em pacientes com FC e estudar sua eventual relação com a hepatopatia avaliada através das alterações ultrasonográficas.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Determinar a prevalência de doença hepatobiliar definida conforme os resultados do escore ultra-sonográfico proposto por Williams et al (1995);
- b) Avaliar as alterações das provas laboratoriais: AST, ALT, bilirrubinas, fosfatase alcalina, GGT, albumina, plaquetas e INR e as suas relações com os três grupos de pacientes portadores de FC estudados;
- c) Avaliar a eventual relação entre função pulmonar estimada pela porcentagem do volume expiratório forçado no primeiro segundo (%VEF₁) e os três grupos de pacientes portadores de FC estudados;
- d) Determinar o nível sérico de ácido hialurônico em pacientes portadores de FC e em indivíduos controles sem FC e sem doença hepática.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Aspectos Gerais

No período de fevereiro de 2004 a julho de 2005 foram avaliados prospectivamente 63 pacientes portadores de fibrose cística, acompanhados no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Estes pacientes realizaram consultas ambulatoriais a cada 2 ou 3 meses e se submeteram à internação em caso de exacerbação da doença pulmonar. Para o presente estudo, cinquenta destes foram avaliados em nível ambulatorial e os treze restantes quando internados.

O acompanhamento destes pacientes é realizado por uma equipe multidisciplinar sob coordenação do Dr. Fernando de Abreu e Silva, composta por pneumologistas pediátricos, fisioterapeutas, nutricionistas, assistentes sociais e enfermeiros. Contando também com o apoio dos Serviços de Otorrinolaringologia, Psicologia, Genética Médica e com o Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Serviço de Pediatria. Na avaliação destes pacientes são realizados anualmente exames para avaliar o quadro respiratório (espirometria, radiografia, tomografia computadorizada de tórax e seios da face), o quadro hepatobiliar (AST, ALT, FA, GGT, TP (INR), ultra-sonografia abdominal) além de outros exames da rotina (hemograma completo, uréia, creatinina e eletrólitos). A cultura do escarro é solicitada a cada consulta ambulatorial, e alguns exames específicos a critério da Equipe de Pneumologia Pediátrica como no caso da pesquisa das mutações para fibrose cística.

O presente estudo deteve-se apenas na avaliação da doença hepatobiliar.

4.2 Delineamento

O presente estudo utilizou delineamento transversal, com uma amostra de conveniência, em que o desfecho foi a doença hepática pela FC avaliada através das alterações ultra-sonográficas, e o fator em estudo é o nível sérico de ácido hialurônico nestes pacientes.

4.3 Casuística

A amostra foi constituída por sessenta e três pacientes portadores de FC, e no decorrer do estudo seis deles foram excluídos por causas diversas.

4.3.1 Critérios de Inclusão

Pacientes de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 3 anos, com o diagnóstico de FC confirmado por meio de no mínimo duas dosagens de eletrólitos no suor com níveis superiores a 60 mEq/L de cloro em amostra com mais de 150 mg e/ou presença da mutação delta F508 nos dois alelos.

4.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que além de FC apresentaram processo inflamatório

crônico (hepatite C, n= 4; hepatite B, n= 1 e doença auto-imune, n=1).

A não assinatura do termo de consentimento informado também foi critério de exclusão do estudo (anexo 2).

4.3.3 Grupo Controle

Com o objetivo de avaliar o nível sérico de AH em indivíduos sem FC e sem hepatopatia foi instituído um grupo controle de crianças. Este grupo apresentava idade superior a 2 anos, sem doença do tecido conjuntivo, que foram submetidas a cirurgias eletivas de herniorrafia e adenoamigdalectomia no Centro Cirúrgico Ambulatorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4.4 Cálculo do Tamanho da Amostra

Devido à escassez de dados bibliográficos a respeito do nível sérico de ácido hialurônico em pacientes com fibrose cística e doença hepática, o cálculo do tamanho da amostra foi baseado nos dois artigos existentes: Pereira et al, (2004) e Wyatt et al, (2002).

Considerando um nível de significância de 5%, poder de 85%, tamanho do efeito padronizado de um (diferença entre médias igual à variabilidade) e uma proporção de 1:3, obteve-se um total de 52 indivíduos.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa PEPI (*Programs for Epidemiologists*) versão 4.0.

4.5 Método

Todos os pacientes foram avaliados pela autora deste estudo. O protocolo de avaliação constou de dados demográficos, clínicos e exame físico conforme anexo 1. Foram coletadas amostras de sangue em jejum para avaliação bioquímica e realizado exame de ultrasonografia. A espirometria foi realizada nos 47 pacientes com idade acima de cinco anos e que apresentaram capacidade de cooperação para efetuar o exame.

4.5.1 Avaliação Clínica

Na anamnese foram avaliados: idade, gênero, cor, naturalidade, consangüinidade, presença de irmãos afetados, história de íleo meconial, idade ao diagnóstico, sintomas iniciais, exames para confirmação diagnóstica, presença de intercorrências neonatais e presença de queixas gastrointestinais atuais (prurido, diarreia, constipação, hematêmese, melena e dor abdominal). Quanto ao exame físico, foi determinada a presença de icterícia, aranhas vasculares, ginecomastia, circulação colateral abdominal, hiperemia palmar e a presença de hepatomegalia e esplenomegalia e suas características.

O estudo antropométrico foi realizado pela Equipe de Nutrição. A avaliação do estado nutricional foi realizada através do cálculo do escore Z para peso/idade (P/I) e escore Z estatura/idade (E/I). Os dados foram tratados pelo programa Epi Info™ versão 3.2.2 (Atlanta, Georgia), que utiliza os padrões do *National Center for Health Statistics* (NCHS, 2000) como referência.

A desnutrição foi definida a partir do escore Z para P/I abaixo de -2,00 (<

percentil 3) e considerando escore Z E/I abaixo de -2,00 (< percentil 3) baixa estatura. Para obesidade, foi utilizado o índice P/I acima de + 2,00 (> percentil 97), segundo critérios recomendados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1995). Na classificação do estado nutricional em que foram empregadas mais de uma relação dos índices antropométricos (E/I e P/I), havendo discrepância entre as faixas utilizadas, considerou-se o menor valor.

A necessidade do uso de enzimas pancreáticas serviu como critério de definição da insuficiência pancreática.

4.5.2 Avaliação Bioquímica

Foram coletados exames para avaliação de disfunção hepatobiliar: ALT, AST, bilirrubinas, fosfatase alcalina, GGT, proteína total, albumina, tempo de protrombina (INR), fator V e colesterol total. Além destes, glicemia e contagem do número de plaquetas. Todos esses exames foram realizados conforme as rotinas dos laboratórios de Hematologia e Bioquímica do HCPA, sendo que todos foram coletados em jejum. Esses exames são solicitados anualmente, como parte da rotina assistencial dos pacientes com FC. Nos casos onde ocorreram a elevação de 1,5 vezes o valor normal de referência (VNR) do laboratório os exames foram repetidos e confirmados em um período de 6 meses.

4.5.2.1 Dosagem do Ácido Hialurônico

Concomitante à coleta dos exames de rotina, foi coletada uma amostra de 3 mL de sangue e estocada na forma de soro a -20°C para posterior avaliação do AH. A dosagem do

ácido hialurônico realizou-se através da técnica de ELISA (*Enzyme Linked Immunoassay*), sendo utilizado o kit comercial *Hyaluronic Acid Test Kit* (Corgenix Medical Corporation©) conforme protocolo do fabricante, que considera como níveis normais para adultos valores de 0 – 75 ng/mL. Resumidamente, 20µL de soro foram incubados em microplaca revestida com anticorpos para o ácido hialurônico e após lavagem, a reação colorimétrica com peroxidase foi lida em espectrofotômetro (450 nm), sendo os resultados expressos em ng/mL. Os ensaios foram realizados no Laboratório de Hepatologia Experimental do Centro de Pesquisas do HCPA pela autora, com supervisão.

4.5.3 Avaliação Ultra-Sonográfica

O exame de ultra-sonografia foi realizado com aparelho de ultra-sonografia com transdutor setorial de 3,5 a 5 megahertz. O exame foi realizado no período de no máximo 20 dias da coleta dos exames séricos, sendo executado pela mesma profissional (S.K.G.) em 48/57 (84,2%) pacientes e supervisionado nos 9 (15,8%) pacientes restantes. Foi utilizado como padrão de referência, o sistema de escore adotado pelo *Charing Cross Hospital* e *Royal Brompton Hospital* cujos critérios incluem: padrão do parênquima hepático, contorno do fígado e grau de ecogenicidade periportal definida pela presença e intensidade da fibrose adjacente ao tronco da veia porta (Tabela 2).

A intensidade da alteração hepática foi determinada de acordo com os critérios ultra-sonográficos da Tabela 2, sendo os pacientes classificados em 3 grupos:

- ✓ Grupo 1- Sem doença hepática: escore igual a 3;
- ✓ Grupo 2- Doença hepática moderada: escore entre 4 e 6;
- ✓ Grupo 3- Doença hepática grave: escore entre 7 e 9.

4.5.4 Avaliação do Quadro Pulmonar

A espirometria foi realizada no Laboratório de Fisiologia Pulmonar do HCPA. A porcentagem do volume expiratório forçado no primeiro segundo (%VEF₁) foi expressa em percentual esperado para idade, sexo e altura (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1994).

4.6 Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão ou mediana, percentis 25-75 e valores máximos e mínimos, e as qualitativas através de frequência absoluta e relativa. O nível sérico de AH apresentou uma distribuição assimétrica sendo realizado o teste de *Kruskal-Wallis* para comparação entre os grupos. Foi utilizada a correlação de Spearman para correlacionar o nível sérico de ácido hialurônico e o escore ultra-sonográfico. Utilizou-se correlação simples para correlacionar o estado nutricional e a função pulmonar e também, o estado nutricional e o nível sérico de AH. As demais variáveis quantitativas foram comparadas através da análise de variância (ANOVA) *one-way*, e para complementar esta análise o teste de Tukey foi aplicado. O teste Qui-quadrado foi utilizado para comparar dados qualitativos, sendo utilizado o teste dos resíduos ajustados para complementá-lo. O nível de significância adotado foi de 5%, sendo portanto, considerado significativo valor de $P \leq 0,05$. As análises foram realizadas no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Science*, versão 10.0).

4.7 Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Saúde do HCPA sob o

número 04-533.

Os pais ou os responsáveis e os pacientes maiores de 7 anos assinaram o termo de consentimento informado para participação no estudo (anexo 2).

5 RESULTADOS

5.1 Características dos Pacientes

Os pacientes do presente estudo apresentaram as características descritas a seguir.

5.1.1 Características Demográficas

Dos 57 pacientes estudados, 28 (49,1%) foram do gênero feminino e 29 (50,9%) masculino. Todos eram caucasóides, e 54 (94,7%) eram procedentes do estado do Rio Grande do Sul. A idade variou de 3 anos a 24,4 anos, com média de 10,2 ($\pm 4,9$) anos. A distribuição das frequências por intervalo de idade está demonstrada na tabela 3, onde se observa que cerca da metade (52,5%) dos pacientes apresentavam idade entre 3 – 10 anos e apenas 9 (15,8%) possuíam mais que 15 anos.

Tabela 3: Distribuição de Frequências dos Intervalos de Idade dos Pacientes com FC

Idade dos pacientes (anos)	f	%	f acum	% acum
3 – 5	10	17,6	10	17,5
5 – 10	20	35	30	52,5
10 – 15	18	31,6	48	84,1
≥ 15	9	15,8	57	99,9
Total	57	100,0	-	-

f: frequência; f acum: frequência acumulada; % acum: porcentagem acumulada.

5.1.2 Características Clínicas e Antropométricas

Consangüinidade entre os pais esteve presente em dois casos, sendo em um caso de primeiro grau. Entre os 57 casos, dois eram irmãos, e nos 55 pacientes restantes havia suspeita de 11 irmãos acometidos (todos com óbito nos primeiros 6 meses de vida).

A idade de diagnóstico da FC variou de 1 mês a 11 anos sendo a mediana de 6 meses. Em 31,6% dos pacientes o diagnóstico foi realizado no primeiro trimestre de vida, 61,4% até o primeiro ano de vida e o restante após este período. A distribuição de frequência da idade do diagnóstico de FC está apresentada na tabela 4.

Tabela 4: Distribuição de Frequências da Idade por Ocasão do Diagnóstico de FC

Idade dos pacientes	f	%	f acum	% acum
0m – 3m	18	31,6	18	31,6
3m – 6m	9	15,8	27	47,4
6m – 1ano	8	14	35	61,4
1ano – 2anos	6	10,5	41	71,9
2anos – 5anos	7	12,3	48	84,2
≥ 5anos	9	15,8	57	100
Total	57	100	-	-

f: frequência; f acum: frequência acumulada; % acum: porcentagem acumulada

Como manifestações clínicas que auxiliaram no diagnóstico da doença, a diarreia e a dificuldade de ganho ponderal estiveram presentes em 70,2% (40/57) dos pacientes, e os sintomas pulmonares em 63,1% (36/57). Icterícia colestática neonatal esteve presente em 5,3% (3/57), sendo que em um deles houve também disfunção hepática e ascite neonatal. Íleo meconial esteve presente em 12,3% (7/57).

Um dos 57 pacientes estudados (1,8% do total) apresentou apenas sinusite de

repetição e polipose nasal sendo confirmado o diagnóstico de FC aos 9 anos de idade. Outra criança recebeu o diagnóstico aos 5 anos por apresentar diarreia de repetição e ao exame físico hepatomegalia (Tabela 5).

Tabela 5: Distribuição de Frequências das Manifestações Clínicas que Auxiliaram no Diagnóstico da FC

Manifestações clínicas que auxiliaram no diagnóstico de FC	F	%
Diarreia e dificuldade de ganho de peso	40	70,2
Doença pulmonar de repetição	36	63,1
História familiar	12	21,1
Presença de íleo meconial	7	12,3
Icterícia colestática	3	5,3
Sinusite e polipose nasal	1	1,8

f: frequência; %: porcentagem

Todos os pacientes recebiam reposição de vitaminas A, D, E e K além de dieta hipercalórica. Vinte e cinco dos 57 (43,8%) pacientes recebiam ácido ursodesoxicólico, 51/57 (89,5%) recebiam enzimas pancreáticas (média de 3120U/Kg/dia de lipase) e 16/57 (28,1%) utilizaram antibióticos em até 30 dias antes dos exames.

Ao exame físico, dois pacientes (3,5%) apresentavam hepatomegalia, em ambos os casos o fígado apresentava consistência endurecida e borda romba. Dois pacientes apresentaram esplenomegalia (3,5%), sendo que em um deles observou-se esplenomegalia volumosa (baço palpável a 10cm do RCE na linha hemiclavicular). Em um quinto paciente (1,8%) constatou-se hepatoesplenomegalia (fígado a 4 cm do RCD de consistência endurecida e borda romba, e baço a 3 cm do RCE). Não houve presença de outros sinais de hepatopatia como icterícia, circulação colateral e hiperemia palmar.

O estado nutricional dos pacientes em estudo foi considerado adequado

(eutrófico) em 84,2% (48/57) da amostra estudada, sendo que apenas 12,3% (7/57) foram considerados desnutridos, quando avaliado escore Z P/I, sendo que cinco destes 7 apresentavam escore Z E/I abaixo de -2, conforme distribuição na tabela 6.

Tabela 6: Distribuição de Frequências do Estado Nutricional, Conforme Classificação da OMS

Estado Nutricional	f	%	f acum	% acum
Desnutrido	7	12,3	7	12,3
Eutrófico	48	84,2	55	96,5
Obeso	2	3,5	57	100,0
Total	57	100,0	-	-

f: frequência; f acum: frequência acumulada; % acum: porcentagem acumulada

5.1.3 Característica Ultra-sonográficas

Dos 57 pacientes eleitos para o estudo, 29 pacientes foram incluídos no grupo 1 (escore ultra-sonográfico = 3: sem doença hepática), 18 pacientes no grupo 2 (escore ultra-sonográfico entre 4 e 6: doença hepática moderada) e 10 pacientes no grupo 3 (escore ultra-sonográfico entre 7 e 9: doença hepática grave).

As características do padrão do parênquima hepático, do contorno da borda hepática e do grau da fibrose periportal, distribuídas segundo os grupos estudados estão na tabela 7.

Desta forma, considerando a alteração ultra-sonográfica como marcador de doença hepática 49,1% (28/57) dos pacientes desta amostra apresentaram doença hepática causada pela FC.

A hepatomegalia avaliada pela ultra-sonografia foi notada em 16/57 (28,1%) pacientes, e a esplenomegalia em 5/57 (8,8%) pacientes. Quanto à vesícula biliar, em 42 pacientes não houve alteração, em 3 pacientes não foi visualizada e em 8 pacientes encontrava-se contraída. Notou-se a presença de barro biliar em 1 paciente, em 2 a presença de cálculos e microvesícula em 1 caso. Para a avaliação, desconsideramos os casos onde a vesícula não foi visualizada (3) e quando se encontrava contraída (8). Em relação ao pâncreas, em 33/55 (60,0%) casos mostrou-se hiperecogênico, em um caso observaram-se múltiplos cistos e em dois casos não foi visualizado e, nesta situação, os dados não foram incluídos na análise estatística (Tabela 8).

Tabela 7: Características do Padrão do Parênquima Hepático, do Contorno da Borda Hepática e do Grau da Fibrose Periportal, Distribuídas Segundo os Grupos Estudados, em n (%).

Características Grupos	Parênquima hepático			Borda hepática		Fibrose periportal		
	Normal	Grossoiro	Irregular	Lisa	Irregular	Nenhuma	Moderada	Intensa
Grupo 1 29 (50,9%)	29	0	0	29	0	29	0	0
Grupo 2 18 (31,6%)	1	15	2	10	8	17	1	0
Grupo 3 10 (17,5%)	0	2	8	0	10	1	8	1
Total 57 (100%)	30	17	10	39	18	47	9	1

Tabela 8: Relação Entre as Características Ultra-sonográficas da Vesícula e do Pâncreas e o Escore Ultra-sonográfico.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P
Vesícula biliar n (%)				
Normal	22 (84,6)	13 (100,0)	7 (100,0)	0,185
Alterada	4 (15,4)	0	0	
Pâncreas				
Normal	15 (51,7)	4 (22,2)	2 (25,0)	0,091
Alterado	14 (48,3)	14 (77,8)	6 (75,0)	

5.1.4 Relação Entre as Características Demográficas, Clínicas e Antropométricas e o Escore Ultra-sonográfico

Quando comparada as médias das idades dos 3 grupos de pacientes não houve diferença significativa entre eles ($P= 0,302$). Porém, os indivíduos do sexo masculino apresentaram escore ultra-sonográfico mais elevado ($P= 0,018$). A presença de íleo meconial não se mostrou significativamente diferente entre os grupos, e tão pouco a situação de insuficiência pancreática medida através da necessidade do uso de enzimas pancreáticas (Tabela 9).

A avaliação nutricional mostrou que 48/57 (84,2%) dos pacientes com FC da amostra eram eutróficos e 7/57 (12,3%) estavam desnutridos. Quando comparada a média dos escores Z P/I e E/I entre os grupos estudados não houve diferença significativa ($P= 0,425$ e $P= 0,553$, respectivamente). Porém, observou-se uma correlação positiva fraca entre o escore Z do P/I e o $VEF_1\%$ ($r= 0,31$ e $P= 0,031$, figura 3), o que não ocorreu entre $VEF_1\%$ e o escore Z da E/I ($P=0,07$).

Tabela 9: Características Demográficas, Clínicas e Nutricionais dos Pacientes com FC

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P
	29 (50,9%)	18 (31,6%)	10 (17,5%)	
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Idade (anos)	11,1 ± 5,8	8,8 ± 3,9	9,9 ± 3,4	0,302
Sexo Masculino	11 (37,9%)	9 (50%)	9 (90%) [#]	0,018*
Íleo meconial	2 (6,9%)	4 (22,2%)	1 (10%)	0,289
Insuficiência pancreática	27 (93,1%)	14 (77,8%)	10 (100%)	0,122
Avaliação nutricional				
Escore Z P/I	-0,46 ± 1,1	-0,08 ± 2,0	0,15 ± 0,84	0,425
Escore Z E/I	-0,37 ± 0,96	-0,04 ± 1,62	-0,01 ± 0,52	0,553

[#] Associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados.

* P<0,05

Dois pacientes apresentavam hepatomegalia, dois esplenomegalia e um hepato-esplenomegalia, sendo que nenhum destes pertencia ao grupo 1. O paciente portador de hepato-esplenomegalia e o outro com esplenomegalia encontravam-se no grupo 2 e os três restantes pertenciam ao grupo 3.

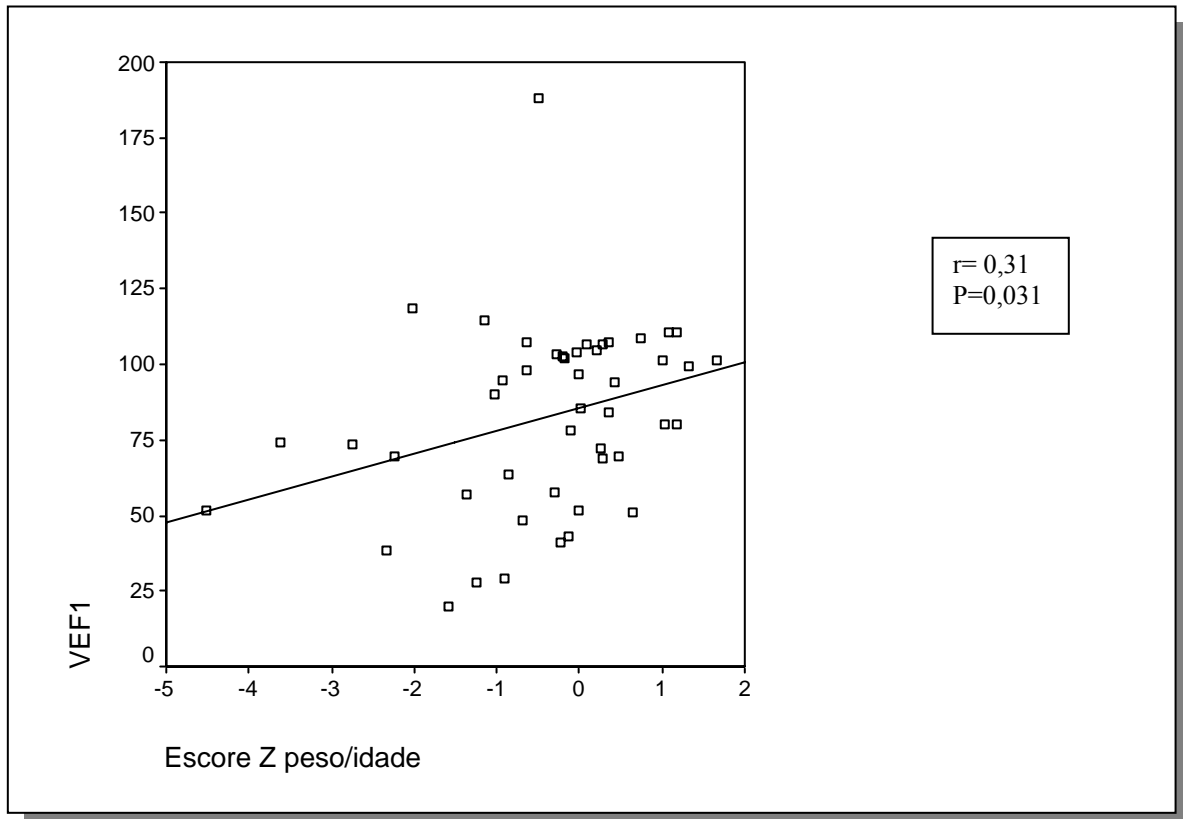


Figura 3: Correlação entre Escore Z P/I e VEF₁% dos Pacientes com FC. Utilizando Correlação Linear Simples foi Observado Correlação Positiva Fraca Entre estas Variáveis ($r=0,31/P=0,031$).

5.1.5 Relação Entre as Características Laboratoriais e o Escore Ultra-sonográfico

Considerando alteração laboratorial 1,5 vezes o VNR como sugerem Sokol & Durie, (1999), apenas a ALT foi significativamente diferente entre os grupos, estando mais alterada no grupo 2. Entretanto, quando se analisa as médias de atividades das enzimas AST e ALT, observamos que o grupo 3 apresenta valores semelhantes ao grupo 2 e maiores que aqueles do grupo 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de AST e ALT entre os grupos 1 e 2. Ao passo que a GGT foi mais elevada no grupo 3 do que no grupo 1 e 2. A contagem do número de plaquetas também se mostrou menor no grupo mais doente (grupo 3) do que no grupo 1. Além destes resultados, a comparação das médias dos

níveis dos seguintes exames: bilirrubinas, proteína total, albumina, colesterol, glicose e fator V não apresentou diferença significativa entre os grupos estudados (Tabela 10).

Quarenta e sete pacientes foram capazes de realizar a espirometria, sendo a média da %VEF₁ $82,7 \pm 29,9$ e a mediana de 80,4 variando de 19,6 a 188. Comparando os grupos, a média da %VEF₁ foi semelhante, não apresentando relação com a doença hepática (P= 0,113) (Tabela 11).

Em 39/57 (68,4%) pacientes foi realizada a análise da mutação delta F508, e entre estes, 39 pacientes 10/39 (25,6%) eram homozigotos, 17/39 (43,6%) mostraram-se heterozigotos e em 12 (30,8%) pacientes tal mutação não foi identificada. Além disso, a presença da mutação delta F508 nos dois alelos não esteve relacionada com hepatopatia da FC (P= 0,734) (Tabela 11).

Tabela 10: Relação dos Exames Laboratoriais e os Grupos Estudados

	Grupo 1 29 (50,9%) Média ± DP n (%)	Grupo 2 18 (31,6%) Média ± DP n (%)	Grupo 3 10 (17,5%) Média ± DP n (%)	P
FA (U/L)	546,5 ± 301,8	609,4 ± 244,4	640,3 ± 174,5	0,557
>1,5VNR	1 (3,4%)	0	0	0,612
GGT (U/L) ^{##}	12,5 ^b ± 9,9	15,2 ^b ± 10,8	30,3 ^a ± 18,2	0,001***
>1,5VNR	1 (3,4%)	0	1 (10%)	0,387
AST (U/L) ^{##}	32,0 ^b ± 9,4	38,2 ^{ab} ± 14,2	44,6 ^a ± 9,4	0,009**
>1,5VNR	1 (3,4%)	3 (16,7%)	1 (10%)	0,294
ALT (U/L) ^{##}	22,8 ^b ± 8,8	32,5 ^{ab} ± 25,9	40,4 ^a ± 16	0,016*
>1,5VNR	0	4 (22,2%)	1 (10%)	0,032*
Bilirrubina total mg/dL	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,4	0,250
Bilirrubina direta mg/dL	0,1 ± 0,07	0,1 ± 0,07	0,2 ± 0,06	0,470
Proteínas totais mg/dL	7,2 ± 0,6	7,4 ± 0,7	7,7 ± 0,5	0,300
Albumina mg/dL	4,5 ± 0,4	4,7 ± 0,4	4,6 ± 0,4	0,420
Colesterol total mg/dL	125,8 ± 29,5	130,3 ± 26,0	130,6 ± 23,3	0,850
Glicose mg/dL	92,4 ± 10,9	88,4 ± 9,9	88,2 ± 11,8	0,360
Fator V	98,0 ± 20,8	96,7 ± 15,0	86,2 ± 25,6	0,280
INR _≥ 1,3	0	1 (5,5%)	1 (10%)	0,283
Plaquetas (x10 ³ /mm ³) ^{##}	322 ^b ± 82	285 ^{ab} ± 83	223 ^a ± 104	0,012*
≤150000	0	1 (5,5%)	2 (20%)	0,051
Ácido hialurônico (ng/mL)	9,1 (6,8 – 20,5)	11,7 (8,4 – 14,5)	15,9 (8,9 – 24,7)	0,240

^{##} Letras iguais não diferem pelo teste de Tukey. * P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001.

O nível sérico de AH está expresso em mediana e variação entre P25 e P75.

Tabela 11: Valores de %VEF₁ e Presença da Mutação Δ F508/ Δ F508 nos Grupos Estudados

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P
	n	n	n	
	Média \pm DP	Média \pm DP	Média \pm DP	
Espirometria (n = 47)	24	14	9	0,113
%VEF1	75,3 \pm 27,7	96,7 \pm 35,6	80,6 \pm 25,7	
Estudo genético (n = 39)	20	14	5	0,734
Δ F508/ Δ F508 (n = 10)	6 (30%)	4 (28,6%)	0	
Δ F508/ ? (n = 17)	8 (40%)	6 (42,8%)	3 (60%)	
? / ? (n = 12)	6 (30%)	4 (28,6%)	2 (40%)	

5.1.6 Relação Entre o Nível Sérico de AH e o Escore Ultra-sonográfico

Nos 57 pacientes com FC estudados, a mediana do AH foi de 13,9 ng/mL variando de 1,8 a 45 ng/mL. Não houve correlação entre o nível sérico de AH e o escore ultra-sonográfico como está demonstrado na Figura 4 (P= 0,164).

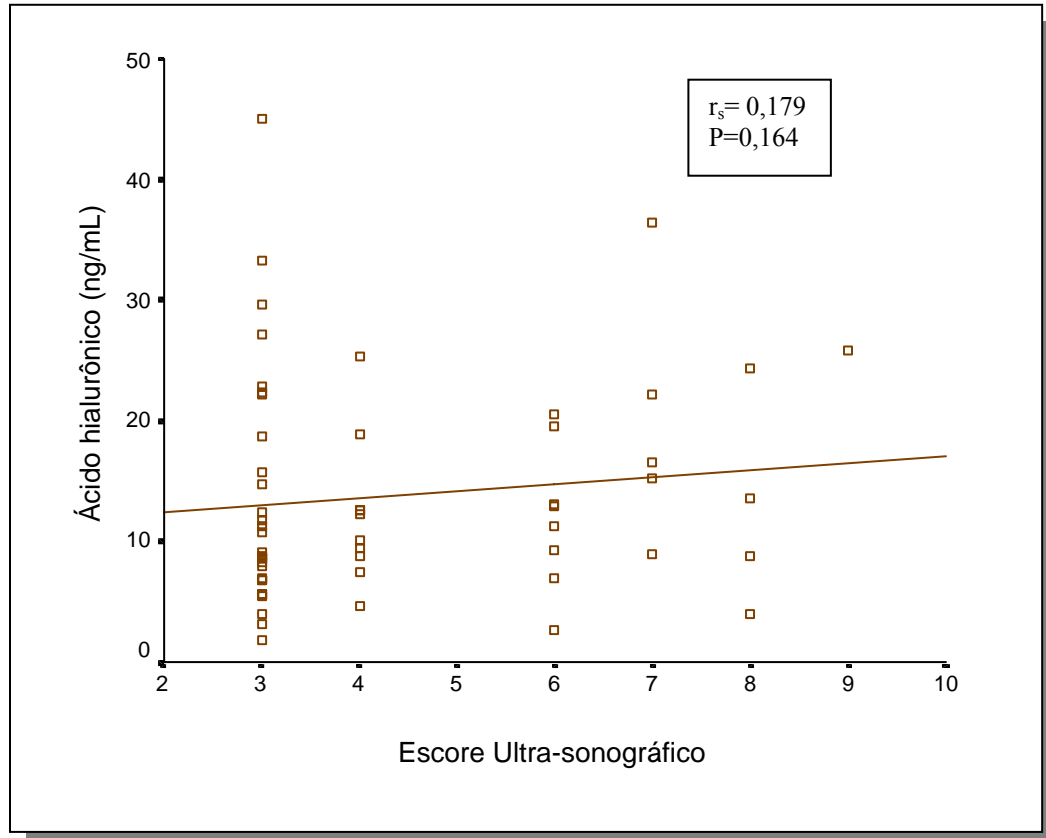


Figura 4: Correlação entre Escore Ultra-Sonográfico e Nível Sérico de Ácido Hialurônico. Utilizando Correlação de Spearman não foi Observado Resultado Significativo entre estas Variáveis ($r_s = 0,179/P = 0,164$).

O nível sérico de AH no grupo controle apresentou uma mediana de 12,0 ng/mL variando de 2,8 a 38,6 ng/mL. As medianas do nível sérico de ácido hialurônico foram semelhantes entre os grupos 1, 2, 3 e o grupo controle ($P = 0,431$), entre os grupos 1,2,3 ($P = 0,240$) (Tabela 10 e Figura 5) e também, quando comparados separadamente cada grupo com o grupo controle (todos $P > 0,1$).

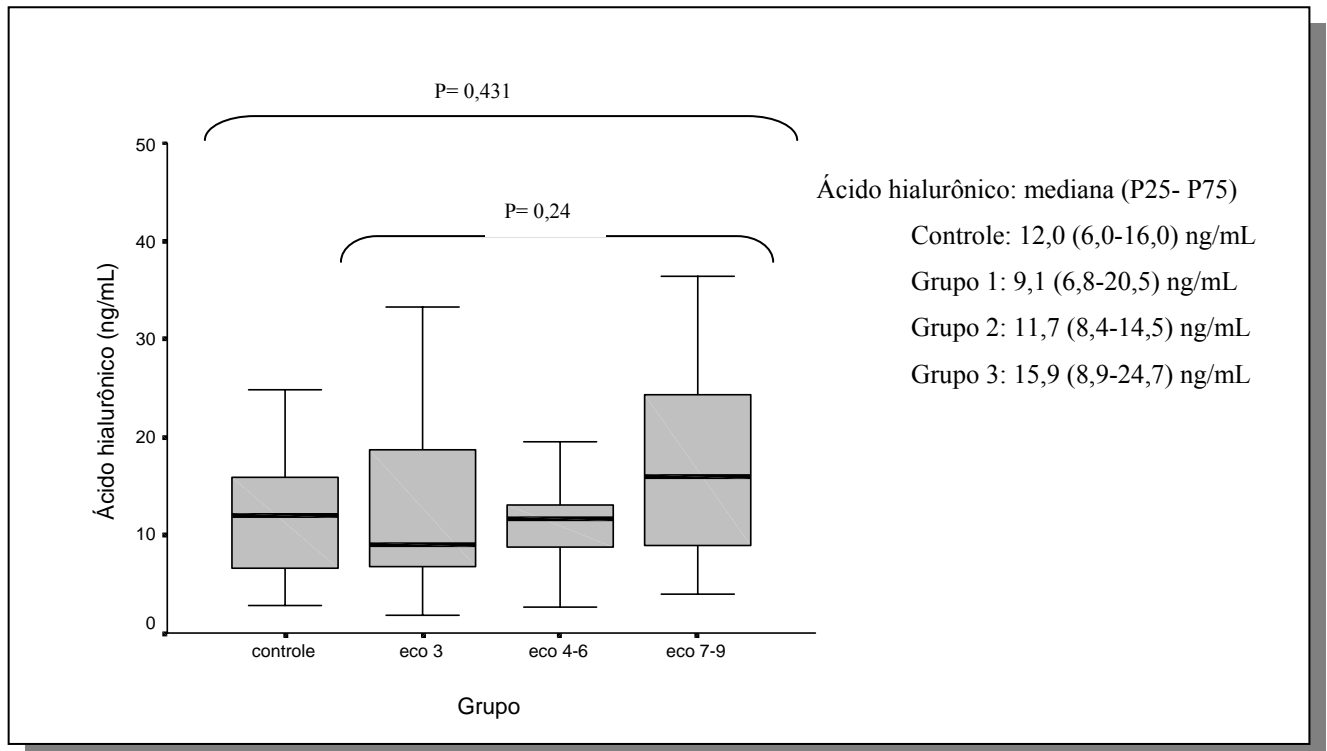


Figura 5: Nível Sérico de Ácido Hialurônico nos Grupos Avaliados. Não foi Observado Diferença Significativa Comparando a Mediana entre os 4 Grupos ($P= 0,431$) e entre os 3 Grupos com FC ($P= 0,240$).

6 DISCUSSÃO

6.1 Considerações Gerais

Em 1938 quando a FC foi descrita por Dorothy Andersen, a expectativa de vida dos pacientes era em torno de 6 meses, sendo a infecção pulmonar a principal causa de morte. A descoberta da alteração dos eletrólitos no suor ocorreu em 1953, a padronização do teste da dosagem dos eletrólitos foi realizada em 1959, e desta forma possibilitou o diagnóstico dos casos leves. A partir de 1955 os centros para acompanhamento dos pacientes com FC começaram a ser organizados. Cuidados nutricionais, promoção da higiene da via aérea e tratamento agressivo das infecções pulmonares são até hoje a base do acompanhamento destes pacientes. Desde então, avanços substanciais no curso da doença têm ocorrido, elevando a expectativa de vida destes pacientes para mais de 30 anos nos Estados Unidos (DAVIS, 2006).

Em relação à doença hepática na FC, a falta de um marcador sensível e específico retarda o seu diagnóstico e dificulta a comparação entre os estudos que usam diferentes critérios diagnósticos.

O HCPA é um centro de referência para tratamento de FC no estado do Rio Grande do Sul, contando na ocasião do estudo com aproximadamente 150 crianças e adolescentes em acompanhamento contínuo pelo Serviço de Pneumologia Pediátrica. Também neste hospital, desde março de 1995 se encontra o Programa de Transplante Hepático Infantil, sendo desta forma, local de referência para doenças hepáticas em Pediatria. Em 2001 foi realizado o primeiro transplante hepático infantil em paciente com fibrose cística deste estado, e posteriormente mais 4 pacientes portadores de doença hepática pela fibrose cística foram submetidos a este tratamento (FERREIRA et al, 2005).

6.2. Características da Amostra

Utilizou-se uma amostra de conveniência para realização do presente estudo. A coleta dos exames foi realizada em jejum, pois segundo Fraser & Gibson, (2005), a ingestão de alimentos pode elevar o nível sérico de AH. O limite mínimo de idade de 3 anos deveu-se ao fato de que é comum o achado de alterações de transaminases nos primeiros anos de vida, sem que tal fato tenha relação com doença hepática no futuro (COLOMBO et al, 2004). Além disso, consideramos também o fato da doença hepática ter início no final da primeira década de vida (COLOMBO et al, 2006). Foi necessário avaliar o nível sérico de AH em crianças sem hepatopatia pela ausência de dados deste marcador em nosso meio.

Há estudos que mostram a elevação do nível sérico de AH na presença de outras hepatopatias (ZENG et al, 2005; MONTAZERI et al, 2005; HALFON et al, 2005; MCHUTCHISON et al, 2000), portanto excluímos os seis pacientes que apresentavam doenças que justificassem tal alteração. No entanto, analisamos os dados sobre o nível sérico de AH incluindo estes pacientes e os resultados obtidos foram semelhantes aos anteriores (dados não apresentados).

Todos os pacientes incluídos no estudo eram caucasóides e 94,7% eram procedentes do Rio Grande do Sul. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE -www.ibge.gov.br), 87% da população do Rio Grande do Sul é da raça branca. Tal fato, associado à maior incidência da doença na população caucasóide (RATJEN & DÖRING, 2003) pode ter levado a este resultado. Oliveira et al, (2002) avaliaram 127 pacientes no estado de Minas Gerais e observaram que 56% da sua amostra era da raça branca. Enquanto que, no estudo realizado por Lemos et al, (2004), no estado da Bahia, avaliando 28 pacientes adultos que tiveram diagnóstico tardio de FC (acima de 16 anos) observaram que 53,7% da sua amostra eram negros e mulatos, sendo que a população negra e mulata local é de 77,5%.

6.2.1 Características Clínicas e Antropométricas

A consangüinidade ocorreu em 2 casos e houve a suspeita de 11 irmãos acometidos, todos com óbito nos primeiros 6 meses de vida devido ao quadro pulmonar e nutricional associado. Como a FC é uma doença autossômica recessiva (AR), o risco de um novo caso na família é de 25% a cada nova gestação.

Na nossa amostra 61,4% dos pacientes tiveram seu diagnóstico confirmado no primeiro ano de vida, sendo a mediana de 6 meses, variando de 1 mês até 11 anos. Kang et al, (2004) descreveram as características de 39 pacientes adolescentes e adultos com FC que acompanham no Serviço de Pneumologia do HCPA, e observaram que a mediana da idade deste grupo de pacientes no momento do diagnóstico foi de 4,5 anos. Alvarez et al,(2004), avaliando 104 pacientes no estado de São Paulo obtiveram como mediana para o diagnóstico da doença 2 anos e 4 meses, enquanto Reis et al, (2000), avaliando 127 pacientes no estado de Minas Gerais obtiveram como mediana 2 anos e 9 meses. Na literatura internacional o diagnóstico tem sido ainda mais precoce, com uma mediana de 4 a 6 meses (KULICH et al, 2003; LAMIREAU et al, 2004).

Como manifestações clínicas iniciais a diarreia, a dificuldade em ganhar peso e os sintomas respiratórios foram os principais achados clínicos que auxiliaram o diagnóstico, tal fato também é visto em outros estudos (ALVAREZ et al, 2004; LAMIREAU et al, 2004). Manifestações não-clássicas como sinusopatia e polipose nasal foram as causas do diagnóstico em um paciente no presente estudo, com diagnóstico tardio de FC, realizado aos 9 anos. O diagnóstico tardio tem sido relacionado com mutações menos frequentes, com presença de doença pulmonar menos agressiva, onde quase sempre a função pancreática está preservada (DURNO et al, 2002). Nos casos em que há o acometimento de um único órgão

como pancreatite ou ausência de vasos deferentes, o diagnóstico também é feito em idade mais avançada (GILLJAM et al, 2004). Lemos et al, (2004), avaliando pacientes com diagnóstico tardio no estado da Bahia encontraram uma média de idade no momento do diagnóstico de $31,1 \pm 13$ anos variando de 17 a 67 anos, sendo 60,7% mulheres e tendo como sintoma mais importante para o diagnóstico a broncorréia. Apenas um paciente necessitou de suplementação enzimática e os autores sugeriram que este grupo de pacientes, proveniente de uma região com alta miscigenação, apresentasse uma expressão fenotípica mais leve da doença (LEMOS et al, 2004).

Os pacientes portadores de FC necessitam de 20% a 40% a mais do requerimento calórico diário. As perdas pela má-absorção crônica, pelos gastos da doença pulmonar crônica e pelas infecções de repetição são as causas dessa situação de maior gasto (FERANCHAK, 2004). Atualmente, a suplementação vitamínica e o aporte nutricional têm sido muito valorizados nos pacientes com FC (DODGE & TURCK, 2006). Os pacientes do presente estudo receberam reposição com vitaminas lipossolúveis e dieta hipercalórica. Apenas 7/57 (12,3%) pacientes da amostra estudada apresentaram desnutrição segundo critérios da OMS.

Na presença de insuficiência pancreática, a orientação nutricional adequada requer um controle otimizado da suplementação enzimática para diminuir as perdas fecais, e obter melhora na absorção de gorduras, vitaminas, proteínas e ácidos biliares. A forma mais acurada de estimar a função pancreática é baseada no teste de estimulação da secretina-pancreozina. Esse teste requer tubagem duodenal e coleta de líquido antes e após a injeção intravenosa de hormônio estimulante pancreático (HUYNH & COUPER, 2000). Porém, trata-se de um teste invasivo, demorado e caro. Segundo Borowitz et al, (2004), a dosagem da elastase fecal por meio de um teste ELISA tem sido realizado com sucesso, e deveria ser usado como teste padrão na avaliação da função pancreática dos fibrocísticos. A enzima elastase não é degradada durante o trânsito intestinal, a amostra é de fácil coleta, o teste não é

invasivo e o uso de enzima pancreática exógena não altera o resultado. Apresenta uma sensibilidade de 98% a 100% e especificidade de 93% a 100% para identificar os pacientes com insuficiência pancreática (BEHARRY et al, 2002).

Infelizmente, em nosso meio não dispomos de tais testes, sendo sugerida a hipótese de insuficiência pancreática através da avaliação clínica: desnutrição, presença de esteatorréia e resposta ao uso de enzimas pancreáticas. Desta forma, 89,5% dos pacientes da amostra deste estudo fizeram uso de enzimas pancreáticas, sendo a média da dose diária de 3120 U/kg/dia de lipase. Noventa e três por cento dos pacientes com FC cadastrados na Fundação dos pacientes com FC dos Estados Unidos fazem uso de enzimas pancreáticas rotineiramente. Seria importante identificar a real necessidade do uso de enzimas nestes pacientes, pois se especula que o uso de suplemento exógeno de enzima pancreática poderia levar a inibição da secreção endógena, tornando um indivíduo suficiente em um indivíduo insuficiente (BOROWITZ et al, 2005). Além disso, relatos de efeitos colaterais graves como a colonopatia fibrosante em crianças com uso de doses de lipase acima de 10.000 U/kg/dia têm sido descritos desde 1994, quando Smyth et al, (1994), descreveram os primeiros casos (LITTLEWOOD et al, 2006).

6.2.2 Características Ultra-sonográficas

A US é a técnica de imagem mais utilizada para a detecção do comprometimento hepático na FC, com capacidade de detectar alterações parenquimatosas relacionadas a esteatose e/ou cirrose, evidenciar litíase e demonstrar tanto dilatação das vias biliares intra e extra-hepática quanto sinais de hipertensão porta (LÓPEZ-MANZANARES et al, 1998). Os equipamentos modernos têm aumentado muito a sensibilidade e a especificidade do método

(DIWAKAR et al, 2001). Em 1995, Williams et al, elaboraram o escore ultra-sonográfico descrito anteriormente (tabela 2). Em seu estudo foram avaliados 68 pacientes adultos e 16 pré-pubescentes, encontrando-se uma boa relação com as alterações hepáticas, e sugerindo sua utilidade não apenas na identificação dos casos de cirrose estabelecida (escores 8 e 9), mas também, capaz de identificar lesões menos avançadas (do escore 4 ao 7) (WILLIAMS et al, 1995).

Recentemente, Fagundes et al, (2004), avaliando pacientes do estado de Minas Gerais, realizaram um estudo utilizando o escore ultra-sonográfico no diagnóstico da DH da FC no grupo pediátrico. Estudaram 70 pacientes, dos quais apenas 10 apresentaram escore ultra-sonográfico maior ou igual a quatro, estando cinco destes com alterações clínicas e bioquímicas concomitantes. Concluíram que, embora específica, a ultra-sonografia não foi superior em termos de sensibilidade aos parâmetros clínicos e laboratoriais sugestivos de hepatopatia da FC.

O diagnóstico precoce da doença hepatobiliar nos pacientes com FC tem-se tornado cada vez mais importante, pois, com o aumento da sobrevivência destes pacientes, tal complicação causa piora da qualidade de vida e aumento da mortalidade. Não existe consenso quanto ao método ideal para o diagnóstico precoce da doença hepática, porém estudos sugerem que o ultra-som é um marcador precoce e capaz de prever a progressão da doença (LENAERTS et al, 2003; STEWART, 2005).

No presente estudo foi utilizado o modelo proposto por Williams et al, (1995) (tabela 2) pela sua capacidade de graduar as alterações hepáticas e, desta forma, possibilitar a avaliação das alterações precocemente. Um único profissional (S.K.G.) realizou e supervisionou os exames.

A presença de hepatomegalia através da ultra-sonografia foi vista em 16/57 (28,1%) pacientes e pelo exame físico apenas 3/57 (5,3%) apresentavam essa alteração.

Quanto à esplenomegalia, esta foi evidenciada clinicamente em 3/57 (5,3%) indivíduos, e em 5/57 (8,8%) através da ultra-sonografia. Acreditamos que tal fato ocorreu devido à sensibilidade aumentada do método ultra-sonográfico que leva em conta a média dos valores para idade e considera elevado qualquer valor acima da média.

Alterações da vesícula biliar como microvesícula, litíase biliar e dilatações das vias biliares são descritas nos pacientes portadores de FC (ROBERTSON et al, 2006), fato este também evidenciado no presente estudo com menor frequência. Em relação às alterações ultra-sonográficas descritas na literatura, incluem-se cistos, calcificações e alterações anatômicas (ROBERTSON et al, 2006). Neste estudo observou-se apenas aumento da ecogenicidade da textura do pâncreas e em um caso múltiplos cistos.

No presente estudo, por meio da ultra-sonográfica, foi encontrada uma prevalência de doença hepática de 49,1% (28/57). WILLIAMS et al, (2002), encontraram alteração ultra-sonográfica em 35,7% dos pacientes estudados, sendo que 26,1% mantiveram esta alteração por no mínimo dois anos. Fagundes et al, (2004), através de avaliação clínica e de alterações laboratoriais encontraram uma prevalência de 14,3% de doença hepática em sua amostra de 70 pacientes. Poucos estudos prospectivos avaliando a incidência de hepatopatia em pacientes com FC existem atualmente. Na Itália, num período de 10 anos, Colombo et al, (2002), avaliaram 177 pacientes com FC e evidenciaram o surgimento de DH em 27% deles. No Canadá, Lamireau et al, (2004) relataram a presença de doença hepática em 41% dos pacientes de uma coorte de 241 fibrocísticos ao final de 12 anos de acompanhamento.

É difícil fazer comparações entre os estudos, pois não há, entre os autores, consenso quanto ao diagnóstico de doença hepática, além de haver inclusão de pacientes com diferentes faixas etárias. Acreditamos que a prevalência neste estudo foi maior devido à utilização da ultra-sonografia como método diagnóstico e também, pela exclusão dos pacientes menores de 3 anos.

6.2.3 Relação Entre as Características Demográficas, Clínicas e Antropométricas e o Escore Ultra-sonográfico

Lamireau et al, (2004) e Colombo et al, (2002), concluíram que a doença hepática nos pacientes com FC ocorre principalmente na primeira década de vida, chegando a uma prevalência de 41% até os 12 anos de vida (LAMIREAU et al, 2004). Quando os pacientes do presente estudo foram divididos em 3 grupos conforme a intensidade do envolvimento hepático, não se observou diferença das médias de idade entre eles ($P= 0,302$), achado distinto do que se descreve na literatura.

No presente estudo, os indivíduos do sexo masculino apresentaram escores compatíveis com maior gravidade. A preponderância da DH no sexo masculino sugere que fatores hormonais possam exercer um efeito protetor nos pacientes do sexo feminino, conforme já descrito (COLOMBO et al, 2002; FEIGELSON et al, 1993; SCOTT-JUPP et al, 1991).

A ocorrência de íleo meconial não apresentou relação com a existência de doença hepática, assim como no estudo realizado por Corbett et al, (2004). Todavia, em alguns estudos esta relação tem sido mostrada (COLOMBO et al, 2002; LAMIREAU et al, 2004). Além disso, Colombo et al, (2002), sugerem que a presença de íleo meconial aumenta em 5 vezes o risco do paciente com FC desenvolver DH. Não se sabe ao certo ao que se deve esta relação, mas especula-se que a obstrução intestinal causada pelo mecônio espesso levaria a estase biliar e lesão hepática. Outro ponto muito discutível é o fato destes pacientes necessitarem de extensa ressecção intestinal e necessidade de nutrição parenteral, fato este que também levaria a um risco maior de doença hepática (COLOMBO et al, 2002, CORBETT et al, 2004).

Considerando os pacientes usuários de enzima pancreática como insuficientes, do ponto de vista funcional pancreático, observou-se no presente estudo que não houve relação entre a insuficiência pancreática e a presença da DH ($P= 0,122$), assim como em outros estudos (COLOMBO et al, 2002; LENAERTS et al, 2003). Mas este tema tem sido controverso na literatura, uma vez que alguns estudos sugerem esta relação (LAMIREAU, et al, 2004; WILSCHANSKI et al, 1999). LAMIREAU et al, (2004), encontraram em seus pacientes com insuficiência pancreática um risco 9,8 vezes maior de apresentar doença hepática do que os pacientes suficientes.

Em relação à avaliação nutricional, a amostra do presente estudo constituiu-se de pacientes eutróficos, e não houve relação entre o estado nutricional e a doença hepática ($P=0,425$ e $P=0,553$, tabela 10). Na cidade de Belo Horizonte, Reis et al, (2000), acompanharam 127 pacientes por um período médio de 44 meses. Através do cálculo do escore Z do peso para idade observaram que no início do estudo 63% estavam desnutridos (escore Z P/I abaixo de -2) e no final do seguimento 45% dos pacientes permaneciam em tal situação. É importante salientar que a mediana da idade por ocasião do diagnóstico da FC nesses pacientes foi de 33 meses. Provavelmente, a prevalência de desnutrição no presente estudo foi reduzida devido ao diagnóstico precoce da FC na amostra (mediana de 6 meses), o que possibilitou um acompanhamento multidisciplinar desde o início e um suporte nutricional agressivo. O impacto do diagnóstico precoce na evolução do quadro nutricional também foi evidenciado por Farrel et al, (2001), que por meio de um estudo randomizado comprovou que o diagnóstico precoce utilizando o teste de triagem neonatal obteve um impacto nutricional positivo e, desta forma, deve ser estimulado.

A ausência de relação entre doença hepática e comprometimento nutricional também foi encontrado por outros autores (LING et al, 1999; COLOMBO et al, 2002). Na literatura mundial, a avaliação nutricional tem sido relacionada principalmente com a

evolução do quadro pulmonar. Peterson et al, (2003) e Dodge et al, (2006), sugeriram que um suporte nutricional agressivo pode melhorar o %VEF₁ e por consequência a sobrevivência destes pacientes. No presente estudo evidenciou-se uma relação fraca entre o %VEF₁ e o escore Z P/I, reforçando a sugestão de que o estado nutricional avaliado por este parâmetro influi na situação funcional pulmonar (Figura 3). Não foi encontrada a relação do %VEF₁ com doença hepática (P=0,113, tabela 12).

6.2.4 Relação Entre as Características Laboratoriais e o Escore Ultra-sonográfico

Em pacientes com FC os exames laboratoriais que avaliam a disfunção hepatobiliar podem não ter relação com a gravidade da lesão hepática, uma vez que 20-30% das crianças com FC podem apresentar elevações flutuantes destes exames (DIWAKAR et al, 2001). No estudo prospectivo de 177 pacientes com FC realizado por Colombo et al, (2002), 48 pacientes desenvolveram doença hepática associada à FC, com cirrose já presente em 5 (10%) pacientes no momento do diagnóstico. Ao diagnóstico, 27 (56%) pacientes apresentavam valores anormais de no mínimo duas enzimas séricas (AST, ALT, GGT). A elevação persistente destas provas foi observada mais tarde em outros 7 pacientes durante o seguimento, enquanto um padrão flutuante foi a regra nos 14 restantes.

A atividade das enzimas hepáticas nos pacientes com FC não mostra uma boa correlação com a gravidade ou progressão da doença hepática. Em uma série estudada por Potter et al, (1997), a sensibilidade e especificidade da ALT e da GGT quando comparadas com a histologia hepática foram em torno de 50% e 75%, respectivamente.

O presente estudo assemelhou-se ao de Wyatt et al, (2002) (Tabela 12). Esses autores também dividiram a amostra em 3 grupos, porém não consideraram o escore ultra-

sonográfico. Naquele estudo os pacientes foram divididos em um grupo com FC e sem DH, um segundo grupo que apresentava apenas alterações na ultra-sonografia e um terceiro grupo que apresentava alterações ultra-sonográficas e clínicas, este último caracterizando um grupo mais doente. Os níveis séricos de AST, GGT, INR e FA foram significativamente maiores apenas quando comparado o terceiro grupo com os demais. Os resultados foram semelhantes ao encontrado no presente estudo, cujos dados mostraram uma alteração mais importante das provas laboratoriais apenas no grupo mais doente (grupo 3), sendo os valores laboratoriais do grupo intermediário (grupo 2), muitas vezes superponíveis aos de pacientes com FC e sem DH (grupo 1) (tabela 10).

Quando considerados como alterados valores acima de 1,5 vez o VNR apenas a ALT foi significativamente mais elevada no grupo 2 do que nos outros grupos. Porém, comparando os valores médios dos níveis séricos de GGT, AST, ALT e o número de plaquetas observam-se valores distintos entre os grupos, mas muitas vezes incapaz de diferenciar o grupo 2 do grupo 1 e, estando todos os valores dentro dos valores normais de referência.

Encontrou-se no presente estudo uma correlação negativa entre o escore ultra-sonográfico e número de plaquetas. Esta situação também foi relatada por Willians et al, (1995), no estudo com pacientes fibrocísticos. Além do hiperesplenismo, tem sido descrito também como causa de plaquetopenia a redução do nível de trombopoetina. A trombopoetina, citocina reguladora da maturação de megacariócitos, é produzida principalmente no fígado, portanto sugere-se que em pacientes com doença hepática crônica a lesão hepatocitária poderia levar a plaquetopenia, agravando as alterações hemodinâmicas causadas pelo hiperesplenismo (GIANNINI et al, 2003; GIANNINI et al, 2002; GOULIS et al, 1999).

No presente estudo apenas três pacientes apresentaram contagem plaquetária abaixo de $150000/\text{mm}^3$, dois indivíduos com 106000 plaquetas/ mm^3 e o outro com 74000

plaquetas/mm³. Estes pacientes foram os mais “doentes” da amostra, pois ao exame físico notou-se esplenomegalia. Apenas um deles apresentou AST e ALT acima de 1,5 vez o VNR. Os achados do presente estudo são concordantes com os de outros autores, os quais sugeriram que o diagnóstico precoce da hepatopatia da FC, utilizando apenas as provas laboratoriais hepáticas tradicionais é inadequado (WILLIAMS et al, 2002; LENAERTS et al, 2003). As alterações ultra-sonográficas parecem preceder outras manifestações de doença hepática. Desta forma, as recomendações de Sokol e Durie, (1999), apresentam limitações no diagnóstico precoce da DH pela FC, uma vez que não valorizam a ultra-sonografia.

Na tabela 12 estão apresentados os resultados da avaliação laboratorial de 4 séries de pacientes com FC e doença hepática. A comparação entre os resultados não leva em conta que os critérios para definir hepatopatia não são uniformes, e a idade dos pacientes é variável. Segundo Colombo et al, (2002) há doença hepática quando persistem por 1 ano duas das seguintes características: hepatomegalia, elevação das enzimas hepáticas e alterações ultra-sonográficas distintas de hepatomegalia. Corbett et al, (2004) consideraram portadores de DH da FC os pacientes que apresentavam sinais de hipertensão portal (alterações ultra-sonográficas e varizes de esôfago) ou evidência histológica de fibrose ou cirrose. E, Wyatt et al, (2002) dividiram seus pacientes em doença DH moderada (alterações ultra-sonográficas sem alteração laboratorial ou clínica) e DH grave (alteração laboratorial, hepatomegalia ou esplenomegalia e alterações ultra-sonográficas).

Porém, observou-se diferença estatisticamente significativa apenas na comparação de pacientes com doença hepática grave e pacientes sem doença hepática e, desta forma, o diagnóstico precoce através destas provas laboratoriais pode ficar subestimado.

Tabela 12: Níveis Séricos de Exames Laboratoriais em Pacientes com FC e DH

	Idade Média	AST (U/L) Média	ALT (U/L) Média	GGT (U/L) Média	FA (U/L) Média	INR Média	Plaquetas x 10 ³ Média
Colombo et al, (2002) n = 48	7a	44	49	29	-	1,00	342
Corbett et al, (2004) n = 42	13,5a	60,7*	-	66,5*	368,8*	-	192*
a) n = 22	11,5a	30,9	-	21,3	263,1	1,00	-
Wyatt et al, (2002) b) n = 19	14,8a	50,9*	-	83,6*	367*	1,18*	-
a) n = 18	8,8a	38,2	32,5	15,2	609,4	1,0	285
Este estudo (2007) b) n = 10	9,9a	44,6*	40,4*	30,3*	640,3	1,0	223*

* resultados com P<0,05 quando comparados com pacientes com FC sem DH

a) doença hepática moderada

b) doença hepática grave

6.2.4.1 Prevenção da Doença Hepática da Fibrose Cística

A identificação da doença hepática na FC quando o quadro já está instalado não é difícil. O diagnóstico precoce possibilita iniciar o tratamento com drogas (como o ácido ursodesoxicólico), tentando evitar a progressão da lesão hepática.

O ácido ursodesoxicólico é um ácido biliar hidrofílico que está presente na composição da bile humana, perfazendo apenas 3% do total dos ácidos biliares humanos. Sua ação protetora ocorre por 3 mecanismos de ação: (1) proteção dos colangiócitos contra a

citotoxicidade dos ácidos biliares hidrofóbicos, modificando o “pool” de ácidos biliares, (2) promoção da secreção hepatobiliar através da estimulação da expressão de proteínas transportadoras da secreção biliar nos hepatócitos e inserção de transportadores na membrana canalicular e (3) proteção dos hepatócitos contra a apoptose induzida pelos ácidos biliares (PAUMGARTNER & BEUERS, 2004). Embora o resultado do uso do ácido ursodesoxicólico na FC ainda ser inconclusivo, o grupo italiano de Colombo et al, (1996), obteve resultados promissores com este tratamento. Outra série com bons resultados foi o estudo realizado por Nousia-Arvanitakis et al, (2001), que acompanharam por um período de 10 anos 70 indivíduos com FC, 7 deles apresentando cirrose biliar focal confirmada por biópsia. Nestes 7 pacientes, além da alteração ultra-sonográfica e da presença de hepatoesplenomegalia havia alteração de ALT, AST e GGT. Com o uso da medicação os níveis séricos das enzimas normalizaram e não houve progressão das lesões hepáticas. Outro dado interessante é que 30 dos 70 pacientes estudados apresentavam lesões hepáticas focais detectadas apenas pelo ultra-som, e no final dos 10 anos de acompanhamento apenas um paciente persistia com a alteração, os autores sugerem que o ácido ursodesoxicólico pode modificar a história natural da doença hepática na FC.

Outra questão discutível é o uso de ácido ursodesoxicólico na prevenção da doença hepática em pacientes com risco para desenvolvê-la, como nos casos de pacientes do sexo masculino, portadores de mutações graves, que apresentaram íleo meconial. Estes deveriam iniciar a medicação na primeira década de vida (COLOMBO et al, 2006; LAMIREAU et al, 2004). Por outro lado, SOKOL & DURIE (1999), não recomendam o uso de nenhuma medicação profilática, mesmo na presença de alterações ultra-sonográficas ou cintilográficas. Segundo estes autores, o uso do ácido ursodesoxicólico deve ser iniciado apenas quando a avaliação clínica, bioquímica ou histológica evidenciar lesão hepática, colestase ou fibrose. As recomendações do ano de 1999 (SOKOL & DURIE, 1999) deveriam

ser revisadas, pois trata-se de uma medicação segura, com mínimos efeitos colaterais (aumento do prurido, diarreia) e com bons resultados como os citados anteriormente.

6.2.5. Avaliação das Mutações e Doença Hepática

Conforme já referido, embora mais de 1500 mutações já estejam descritas até hoje, a relação entre doença hepática e mutações específicas ainda é muito controversa. Os pacientes com doença hepática tendem a apresentar mutações associadas com a perda da função da proteína CFTR, assim como aquelas que estão associadas à insuficiência pancreática (COLOMBO et al, 2002; WILSCHANSKI et al, 1999). Porém, o desenvolvimento da DH não parece estar associado com mutações específicas, mas algumas mutações associadas à suficiência pancreática parecem diminuir o risco para DH (KOCH et al, 2001).

No nosso estudo a avaliação genética foi realizada em 39 pacientes, tendo sido analisada apenas a mutação delta F508. Não houve relação da presença da mutação com a presença de DH ($P = 0,734$, tabela 11). Considerando que foram estudados 78 alelos (39 pacientes) e que a mutação delta F508 estava presente em 37 deles (tabela 11), a prevalência da mutação nos alelos foi de 47,4%. Em estudo prévio, realizado com maior número de pacientes (77 pacientes), todos caucasóides, a prevalência da mutação delta F508 foi de 48,7% (STREIT et al, 2003). RASKIN et al, (2003), avaliando 155 euro-brasileiros e 38 afro-brasileiros com FC dos estados de Minas Gerais, Paraná e Santa Catarina encontraram a mutação delta F508 presente em 47,1% dos alelos dos euro-brasileiros, enquanto nos afro-brasileiros tal mutação esteve presente em 10,5% dos alelos examinados. Estes dados confirmam que a mutação delta F508 é a mais freqüente em alguns estados brasileiros,

principalmente aqueles que tem alta porcentagem de descendentes de europeus como ocorre nos estados de Santa Catarina, Paraná e Rio Grande do Sul.

A manifestação da doença hepática, de forma divergente, em irmãos expostos aos mesmos fatores ambientais, sugere que a expressão clínica e a gravidade da DH associada à FC possam ser influenciadas por fatores herdados independentemente do gene CFTR (SALVATORE et al, 2002). A procura por genes modificadores que influenciam a expressão da DH através da resposta imune, da resposta inflamatória ou da ativação de outros canais ou transportadores tem sido intensa. Esses genes podem ser os responsáveis pela evolução diferente da FC em pacientes com a mesma mutação. Duthie et al, (1995), evidenciaram uma associação entre certos antígenos de histocompatibilidade (HLA), como HLA B7-DR15-DQ6 e o desenvolvimento de doença hepática, sugerindo uma influência de fatores imunogenéticos para a patogênese da lesão hepatobiliar na FC. Henrion-Caude et al, (2002) mostraram a associação entre o polimorfismo do gene da glutationa-S-transferase (GST) P1 e a doença hepática. A fibrose hepática em pacientes com FC tem sido relacionada com a ativação das células estreladas, que são susceptíveis ao estresse oxidativo. A GST é uma enzima de detoxificação hepática que possui um papel de defesa anti-oxidante. A GSTP1 é expressa principalmente no epitélio biliar, e dependendo do genótipo o papel protetor desta enzima fica comprometido. Estes autores avaliaram 106 pacientes pediátricos e encontraram um risco de doença hepática 8 vezes maior nos pacientes que apresentavam o genótipo GSTP1-Ile¹⁰⁵/Ile¹⁰⁵(HENRION-CAUDE et al, 2002).

6.2.6 Ácido Hialurônico e Doença Hepática pela FC

Na avaliação laboratorial dos pacientes com FC é necessária a presença de um marcador não invasivo, capaz de identificar e graduar a fibrose hepática, possibilitando o monitoramento da progressão da doença e a sua resposta à terapia.

Em nosso meio não existe estudo avaliando o nível sérico do AH em crianças saudáveis, logo houve a necessidade de realizarmos a dosagem em um grupo de 23 crianças sem FC ou doença crônica. A tabela 13 apresenta os níveis séricos de AH encontrado em outros estudos. No que se refere aos valores normais, apenas o estudo de Hartley et al, (2006), admitiu como referência de normalidade valores abaixo de 30 ng/mL.

Tabela 13: Nível Sérico de AH em Crianças e Adolescentes Saudáveis

Estudo	Idade	Nível sérico AH (ng/mL)
	(variação em anos)	Mediana (variação)
Trivedi, 1993 n = 307	3-18	16 (6-32)
Wyatt, 2002 n = 293	10,4 (\pm 3,5)*	15 (1-77)
Pereira, 2004 n = 31	9,2 (\pm 0,5)*	18 \pm 1,5*
Hartley, 2006 n = 40	1,6-14	0 (0-29)
Este estudo, 2006 n = 23	7,57 (\pm 3,2)*	12 (2,8-38,6)

* média (desvio-padrão)

Como apresentado na tabela acima, notamos que o nível sérico de AH em crianças e adolescentes saudáveis apresenta uma ampla variação, com exceção daquele realizado por

Pereira et al, (2004), pois foi o único estudo que apresentou uma distribuição normal do nível sérico apresentando seus dados em média e desvio-padrão.

Na população pediátrica o ácido hialurônico tem apresentado resultados promissores em estudos com AVB (TRIVEDI et al, 1995; KOBAYASHI et al, 1999; HASEGAWA et al, 2000; DHAWAN et al, 2001; CHONGSRISAWAT et al, 2004), em hepatite viral crônica (LEBENSZTEJN et al, 2006; KOBAYASHI et al, 2006; CHEN et al, 2004) e nestes últimos anos na avaliação da DH em pacientes com FC. Porém, apenas dois estudos foram realizados avaliando a doença hepatobiliar na FC e apresentaram resultados discordantes (WYATT et al, 2002; PEREIRA et al, 2004).

Recentemente, Hartley et al, (2006), avaliaram 93 crianças com diferentes causas de hepatopatias, que foram submetidas à biópsia hepática e dosagem do nível sérico de AH. Nesse estudo, o nível sérico de AH acima de 200 ng/mL apresentou uma especificidade de 90%, uma sensibilidade de apenas 26%, um valor preditivo positivo de 46% e um valor preditivo negativo de 78%, apesar desses resultados os autores consideraram o AH um marcador não invasivo válido em crianças com hepatopatia.

Estudando AVB, Trivedi et al, (1995), sugeriram que pacientes com níveis de AH acima de 200 ng/mL apresentam 88% de valor preditivo positivo para óbito ou transplante hepático antes de 5 anos de vida. Reforçaram esses dados o estudo de Dhawan, et al, (2001), no qual 84 crianças com AVB foram avaliadas e 29 (34,5%) evoluíram para óbito ou transplante nos primeiros 5 anos, apresentando níveis de AH em torno de 490 +/- 216 ng/mL.

Os dois estudos que avaliaram a relação AH e doença hepática na FC mostraram resultados contraditórios. Wyatt et al, (2002), avaliaram 74 pacientes com FC e dividiram esta amostra em 3 grupos. Um grupo sem doença hepática, um segundo grupo apenas com alterações ultra-sonográficas e um terceiro grupo com alterações ultra-sonográficas, laboratoriais e clínicas, sendo comparados com um grupo controle de crianças saudáveis.

Encontraram níveis de AH semelhantes entre o grupo controle e os 33 pacientes com FC do primeiro grupo, que não apresentavam doença hepática. Os níveis do terceiro grupo foram significativamente maiores que os níveis do outros dois grupos de pacientes com FC. Porém, o nível de AH do grupo 2 não diferiu do grupo 1. Desta forma, entre esses 3 grupos de pacientes com FC, os níveis de AH foram úteis na distinção apenas do grupo mais doente e o diagnóstico precoce da doença, diferenciando os grupos 1 e 2, não foi alcançado (tabela 14).

Tabela 14. Nível sérico de AH em pacientes com FC

Estudo	Nível sérico AH (ng/mL)	
	Mediana (variação)	
Wyatt, 2002	Grupo 1	15,9 (9,4 – 75,1)
	Sem DH (n = 33)	
	Grupo 2	23,2 (9,5 – 43,4)
	Alteração USG (n = 22)	
	Grupo 3	56,1 (26 – 355)
	Alteração USG e clínica (n = 19)	
Pereira, 2004	Sem DH (n = 30)	19,5 ± 1,6
	Com DH (n = 36)	23,7 ± 2,3
Este estudo, 2006	Grupo 1 (n = 29)	9,1 (6,8 – 20,5)
	Grupo 2 (n = 18)	11,7 (8,4 – 14,5)
	Grupo 3 (n = 10)	15,9 (8,9 – 24,7)

Pereira et al, (2004), avaliaram 66 pacientes com FC e dividiram a amostra em dois grupos, 36 pacientes com FC e DH (31 dos quais com biópsia hepática) e 30 pacientes com FC e sem DH, comparando-os com 39 controles saudáveis. Os autores encontraram diferença no nível sérico de AH entre os pacientes com DH e os controles, não havendo diferença entre os grupos com FC. Além disso, não comprovaram a relação entre o grau de

comprometimento hepático na biópsia e nível sérico de AH. No entanto, no estudo realizado por Wyatt et al, (2002), os pacientes apresentaram doença hepática mais avançada, o que talvez explique a diferença significativa dos níveis de AH deste estudo quando comparado com os resultados de Pereira et al, (2004) (tabela 14).

No presente estudo a diferença do nível sérico de ácido hialurônico entre os grupos de FC, bem como entre estes grupos e o grupo controle, não foi estatisticamente significativa, assim como a correlação entre o escore ultra-sonográfico e o nível sérico de AH (figura 4 e 5). Avaliando a figura 5 notamos uma certa tendência na elevação da mediana dos níveis séricos de AH nos grupos, porém a variação foi muito grande e de uma forma geral os níveis foram baixos. Portanto, o ácido hialurônico foi incapaz de diferenciar os pacientes com doença hepática, não se mostrando um bom marcador quando utilizado isoladamente.

Resultados promissores utilizando um índice de fibrose obtido através da associação do nível sérico de AH, da AST e da albumina (índice SHASTA) foram descritos por Kelleher et al, (2005). O índice SHASTA foi utilizado para avaliar o grau de doença hepática em uma coorte de 95 pacientes adultos, co-infectados pelo vírus da hepatite B e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), sendo capaz de diferenciar com grande acurácia pacientes com fibrose importante e aqueles com fibrose leve.

7 CONCLUSÕES

1. A prevalência da doença hepática, nos pacientes com FC, avaliada através da alteração ultra-sonográfica foi de 49,1% (28/51).
2. O escore ultra-sonográfico foi utilizado para graduar a doença hepática em: ausente (29 pacientes), moderada (18 pacientes) e grave (10 pacientes)
 - Doença hepática ausente: escore igual a 3;
 - Doença hepática moderada: escore entre 4 e 6;
 - Doença hepática grave: escore entre 7 e 9.
3. Em relação às características demográficas, clínicas e antropométricas e o escore ultra-sonográfico:
 - A doença hepática grave foi significativamente mais freqüente nos indivíduos do sexo masculino ($P= 0,018$);
 - Não houve relação da doença hepática com a idade dos pacientes, com a presença de íleo meconial, com a situação de insuficiência pancreática e com o $VEF_1\%$;
 - Oitenta e quatro por cento (48/57) dos pacientes com FC eram eutróficos;
 - Houve uma correlação positiva fraca entre o escore Z P/I e o $VEF_1\%$ ($r= 0,31$ e $P=0,031$).
4. Em relação às alterações das provas laboratoriais:
 - Não houve relação entre o escore ultra-sonográfico e a média dos seguintes exames séricos: fosfatase alcalina, bilirrubinas, proteína total, albumina, colesterol, glicose, fator V e INR;
 - Considerando alterados os exames que apresentaram 1,5 vez o VNR, apenas a ALT apresentou diferença significativa entre os grupos, estando mais elevada no grupo com doença hepática moderada ($P=0,032$);

- A média da atividade das enzimas AST e ALT são estatisticamente semelhantes entre os grupos com doença hepática grave e doença hepática moderada, porém o grupo com doença hepática grave apresenta valores significativamente mais elevados do que o grupo sem doença hepática ($P= 0,009$ e $P= 0,016$, respectivamente);
- A média da atividade da GGT foi significativamente maior no grupo com doença hepática grave do que nos outros dois grupos restantes ($P= 0,001$);
- A contagem do número de plaquetas foi estatisticamente menor no grupo com doença hepática grave do que nos outros dois grupos restantes ($P=0,012$).

5. Em relação ao nível sérico de ácido hialurônico:

- Apresentou uma distribuição assimétrica, sendo comparado as medianas dos grupos estudados;
- Nos pacientes sem FC e sem doença hepática o nível sérico de AH apresentou uma mediana de 12 ng/mL, variando de 2,8 a 38,6 ng/mL;
- Nos pacientes com FC, não houve correlação do nível sérico do AH com o escore ultra-sonográfico ($r_s= 0,179$, $P= 0,164$);
- As medianas do nível sérico de AH foram semelhantes entre os grupos com doença hepática grave, moderada e ausente ($P= 0,24$), também entre estes e o grupo controle ($P= 0,431$);
- O AH isoladamente não foi um bom marcador de doença hepática na nossa amostra.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico precoce da doença hepática da FC é um desafio. Além de habitualmente a hepatopatia ser “silenciosa”, há ausência de um padrão-ouro para o diagnóstico não invasivo.

O HCPA é considerado um centro de tratamento para FC, sendo que este trabalho foi iniciado na década de 80 pela Equipe de Pneumologia Pediátrica. A melhora da sobrevida e o crescente número de pacientes adolescentes e adultos portadores da doença exigiu, nos últimos anos, a criação de uma equipe para tratar os pacientes desta faixa etária (KANG et al, 2004).

A experiência do Setor de Gastroenterologia Pediátrica do HCPA com o uso do escore ultra-sonográfico para a avaliação da DH na FC iniciou em 1997, e observamos que a avaliação apenas com as enzimas hepáticas pode subestimar a lesão destes pacientes. O nível sérico de AST, ALT, fosfatase alcalina ou GGT não foram capazes de identificar quatro entre cinco pacientes com FC e doença hepática avançada, os quais foram submetidos a transplante hepático isolado, e cujo escore ultra-sonográfico era maior ou igual a 8. Isso não nos surpreende, uma vez que os valores normais das enzimas hepáticas são uma constatação que pode ocorrer em pacientes com cirrose compensada e descompensada, sendo comum em pacientes com cirrose biliar. O uso de um marcador sérico não invasivo capaz de realizar o diagnóstico precocemente seria de grande valia no acompanhamento destes pacientes (ROCHA et al, 2005). Apesar do nível sérico de AH não se mostrar como um bom marcador de doença hepática na nossa amostra, o seu uso juntamente com outros exames séricos para formar um índice de fibrose (índice SHASTA) tem apresentado resultados promissores em pacientes adultos com hepatite crônica C e HIV (KELLEHER et al, 2005).

9 REFERÊNCIAS

- Aderson DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938;56:344-99.
- Akata D, Akhan O, Ozcelik U, Ozmen MN, Oguzkurt L, Haliloglu M, et al. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings. *Eur J Radiol* 2002;41(1):26-33.
- Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. [Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity]. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(5):371-9.
- Balistreri WF. Liver disease in infancy and childhood. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC, editors. *Diseases of the liver*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p. 1357-512.
- Beharry S, Ellis L, Corey M, Marcon M, Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Pediatr* 2002;141(1):84-90.
- Belli D, Suter S. Cystic fibrosis: past, present and future. In: Buts JP, Sokol EM, editors. *Management of digestive and liver disorders in infants and children*. Amsterdam: Elsevier; 1993. p. 451-71.
- Bianchetti MG, Kraemer R, Passweg J, Jost J, Preisig R. Use of salivary levels to predict clearance of caffeine in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7(5):688-93.

- Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2004;145(3):322-6.
- Borowitz D. Update on the evaluation of pancreatic exocrine status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(6):524-7.
- Castro HE, Cortina LS, Carro LM. Fibrose cística. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva RS, editors. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria - diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p. 315-27.
- Chen YP, Feng XR, Dai L, Zhang L, Hou JL. Non-invasive diagnostic screening of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Chin Med J (Engl)* 2004;117(7):1109-12.
- Chongsrisawat V, Kongtawelert P, Tongsoongnoen W, Tangkijvanich P, Vejchapipat P, Poovorawan Y. Serum hyaluronan as a marker reflecting the severity of cirrhosis and portal hypertension in postoperative biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2004;20(10):773-7.
- Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, Nairn AC, Collins FS, Fitz JG. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology* 1993;105(6):1857-64.
- Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002;36(6):1374-82.

- Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology* 1996;23(6):1484-90.
- Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(1 Suppl):S49-55.
- Corbett K, Kelleher S, Rowland M, Daly L, Drumm B, Canny G, et al. Cystic fibrosis-associated liver disease: a population-based study. *J Pediatr* 2004;145(3):327-32.
- Cristina T. Ferreira, Renata Rocha, Aline F. Souza, Sandra G. Vieira, Carlos O. Kieling, Elenara Andrade, Raquel B. Pinto, Ruy P. Alencastro, Helena Muller, Antonio C. Thome, Maria L. Zanotelli, Guido Cantisani, Fernando A. Silva, Themis R. Silveira. In: World Congress of the International Pediatric Transplant Association, 3rd, 2005, Innsbruck, Austria. Anais de Congresso, Session: Poster Session I. Porto Alegre, Brazil: Pediatrics, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, cd-rom.
- Cutting GR. Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;6:237-60.
- Davies J, Alton E, Griesenbach U. Cystic fibrosis modifier genes. *J R Soc Med* 2005;98 Suppl 45:47-54.
- Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(5):475-82.
- Dhawan A, Trivedi P, Cheeseman P, Baker AJ, Howard ER, Mieli-Vergani G. Serum hyaluronic acid as an early prognostic marker in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2001;36(3):443-6.

Diwakar V, Pearson L, Beath S. Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2001;2(4):340-9.

Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(3):531-46.

Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002;123(6):1857-64.

Duthie A, Doherty DG, Donaldson PT, Scott-Jupp R, Tanner MS, Eddleston AL, et al. The major histocompatibility complex influences the development of chronic liver disease in male children and young adults with cystic fibrosis. *J Hepatol* 1995;23(5):532-7.

Efrati O, Barak A, Modan-Moses D, Augarten A, Vilozni D, Katznelson D, et al. Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(10):1073-8.

Engstrom-Laurent A. Hyaluronan in joint disease. *J Intern Med* 1997;242(1):57-60.

Fagundes ED, Silva RA, Roquete ML, Penna FJ, Reis FJ, Goulart EM, et al. [Validation of the Williams ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis]. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(5):380-6.

Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001;107(1):1-13.

Feigelson J, Anagnostopoulos C, Poquet M, Pecau Y, Munck A, Navarro J. Liver cirrhosis in cystic fibrosis--therapeutic implications and long term follow up. *Arch Dis Child* 1993;68(5):653-7.

Feranchak AP. Hepatobiliary complications of cystic fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6(3):231-9.

Fraser JR, Gibson PR. Mechanisms by which food intake elevates circulating levels of hyaluronan in humans. *J Intern Med* 2005;258(5):460-6.

Fridell JA, Bond GJ, Mazariegos GV, Orenstein DM, Jain A, Sindhi R, et al. Liver transplantation in children with cystic fibrosis: a long-term longitudinal review of a single center's experience. *J Pediatr Surg* 2003;38(8):1152-6.

Friedman SL. Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004;1(2):98-105.

Gabriel SE, Brigman KN, Koller BH, Boucher RC, Stutts MJ. Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model. *Science* 1994;266(5182):107-9.

Gaskin K. Cystic fibrosis. In: Walker S, Durie P, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric gastrointestinal disease*. Montreal: Mosby; 2000. p. 1353-70.

Gerling B, Becker M, Staab D, Schuppan D. Prediction of liver fibrosis according to serum collagen VI level in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997;336(22):1611-2.

- Giannini E, Botta F, Borro P, Malfatti F, Fumagalli A, Testa E, et al. Relationship between thrombopoietin serum levels and liver function in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2516-20.
- Giannini E, Borro P, Botta F, Fumagalli A, Malfatti F, Podesta E, et al. Serum thrombopoietin levels are linked to liver function in untreated patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Hepatol* 2002;37(5):572-7.
- Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004;126(4):1215-24.
- Gooding I, Dondos V, Gyi KM, Hodson M, Westaby D. Variceal hemorrhage and cystic fibrosis: outcomes and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11(12):1522-6.
- Goulis J, Chau TN, Jordan S, Mehta AB, Watkinson A, Rolles K, et al. Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999;44(5):754-8.
- Gremse DA, Sindel LJ, Hoff CJ, Wells DJ, Boerth RC. Assessment of hepatic function in cystic fibrosis by lidocaine metabolism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32(4):434-7.
- Halfon P, Bourliere M, Penaranda G, Deydier R, Renou C, Botta-Fridlund D, et al. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepatol* 2005;4:6.
- Hartley JL, Brown RM, Tybulewicz A, Hayes P, Wilson DC, Gillett P, et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with hepatic disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(2):217-21.

Hasegawa T, Sasaki, Kimura T, Hoki M, Okada A, Mushiake S, et al. Measurement of serum hyaluronic acid as a sensitive marker of liver fibrosis in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2000;35(11):1643-6.

Henrion-Caude A, Flamant C, Roussey M, Housset C, Flahault A, Fryer AA, et al. Liver disease in pediatric patients with cystic fibrosis is associated with glutathione S-transferase P1 polymorphism. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1):913-7.

Huynh H, Couper R. Pancreatic function test. In: Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton, Ontario (Canada): BC Decker; 2000. p. 1515-28.

IBGE. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em out. de 2006.

Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43(1):26-31.

Kang SH, Piovesan DM, Hoffmann CF, Franciscatto E, Millán T, Lacerda C, et al. Características dos pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Revista AMRIGS* 2004;48(3):162-70.

Kelleher TB, Afdhal N. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Clin Liver Dis* 2005;9(4):667-83, vii.

Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005;43(1):78-84.

- Khan KN, Yamasaki M, Yamasaki K, Inoue O, Yatsushashi H, Koga M, et al. Proposed abdominal sonographic staging to predict severity of liver diseases: analysis with peritoneoscopy and histology. *Dig Dis Sci* 2000;45(3):554-64.
- Knowles MR, Stutts MJ, Yankaskas JR, Gatzky JT, Boucher RC, Jr. Abnormal respiratory epithelial ion transport in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 1986;7(2):285-97.
- Kobayashi H, Horikoshi K, Yamataka A, Yamataka T, Okazaki T, Lane GJ, et al. Hyaluronic acid: a specific prognostic indicator of hepatic damage in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1999;34(12):1791-4.
- Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, et al. Virological outcomes in patients infected chronically with hepatitis B virus genotype A in comparison with genotypes B and C. *J Med Virol* 2006;78(1):60-7.
- Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms H, Hodson M, et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol* 2001;31(1):1-12.
- Kuczmariski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11 2002(246):1-190.
- Kulich M, Rosenfeld M, Goss CH, Wilmott R. Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;142(6):631-6.

- Lamireau T, Martin S, Lallier M, Marcotte JE, Alvarez F. Liver transplantation for cirrhosis in cystic fibrosis. *Can J Gastroenterol* 2006;20(7):475-8.
- Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol* 2004;41(6):920-5.
- Lebensztejn DM, Sobaniec-Lotowska ME, Kaczmarski M, Voelker M, Schuppan D. Matrix-derived serum markers in monitoring liver fibrosis in children with chronic hepatitis B treated with interferon alpha. *World J Gastroenterol* 2006;12(21):3338-43.
- Lee JY, Spicer AP. Hyaluronan: a multifunctional, megaDalton, stealth molecule. *Curr Opin Cell Biol* 2000;12(5):581-6.
- Lemos ACM, Matos E, Franco R, Santana P, Santana MA. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos. *J Bras Pneumol* 2004;30(1):9-13.
- Lenaerts C, Lapierre C, Patriquin H, Bureau N, Lepage G, Harel F, et al. Surveillance for cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease: early ultrasound changes and predisposing factors. *J Pediatr* 2003;143(3):343-50.
- Lewis LG, Cohen MB. A selective advantage for cystic fibrosis carriers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21(1):117-8.
- Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999;30(5):1151-8.
- Ling SC, Wilkinson JD, Hollman AS, McColl J, Evans TJ, Paton JY. The evolution of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999;81(2):129-32.

- Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(1):35-49.
- López-Manzanares FJM, Castillo GC, Molina MM. Enfermedad hepática y de las vías biliares en la fibrosis quística. In: Fernández FJP, editor. *Fibrosis quística: atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Granada: Alhulia; 1998. p. 255-88.
- Maróstica PJC. Avaliação pneumológica de pacientes portadores de fibrose cística: sua relação com grupos genéticos. [Tese de doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1995.
- McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(8):945-51.
- Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D, Weller P, Bonser R, Gur U, et al. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(2):208-13.
- Montazeri G, Estakhri A, Mohamadnejad M, Nouri N, Montazeri F, Mohammadkani A, et al. Serum hyaluronate as a non-invasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol* 2005;5:32.
- Narkewicz MR. Markers of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32(4):421-2.

- Nousia-Arvanitakis S, Fotoulaki M, Economou H, Xefteri M, Galli-Tsinopoulou A. Long-term prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on cystic fibrosis-related liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2001;32(4):324-8.
- Nyberg A, Lindqvist U, Engstrom-Laurent A. Serum hyaluronan and aminoterminal propeptide of type III procollagen in primary biliary cirrhosis: relation to clinical symptoms, liver histopathology and outcome. *J Intern Med* 1992;231(5):485-91.
- O'Brien SM, Campbell GR, Burke AF, Maguire OC, Rowlands BJ, FitzGerald MX, et al. Serum bile acids and ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(5):477-83.
- Oliveira MC, Reis FJ, Monteiro AP, Penna FJ. Effect of meconium ileus on the clinical prognosis of patients with cystic fibrosis. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(1):31-8.
- Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8(1):67-81, vi.
- Pereira TN, Lewindon PJ, Smith JL, Murphy TL, Lincoln DJ, Shepherd RW, et al. Serum markers of hepatic fibrogenesis in cystic fibrosis liver disease. *J Hepatol* 2004;41(4):576-83.
- Peterson ML, Jacobs DR, Jr., Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):588-92.
- Phillips MG, Preedy VR, Hughes RD. Assessment of prognosis in alcoholic liver disease: can serum hyaluronate replace liver biopsy? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(9):941-4.

Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1995;854:1-452.

Potter CJ, Fishbein M, Hammond S, McCoy K, Qualman S. Can the histologic changes of cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease be predicted by clinical criteria? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25(1):32-6.

Raskin S, Pereira L, Reis F, Rosario NA, Ludwig N, Valentim L, et al. High allelic heterogeneity between Afro-Brazilians and Euro-Brazilians impacts cystic fibrosis genetic testing. *Genet Test* 2003;7(3):213-8.

Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361(9358):681-9.

Reis FJ, Oliveira MC, Penna FJ, Oliveira MGR, Oliveira EA, Monteiro AP. [Clinical and nutritional aspects in patients with cystic fibrosis: 20 years of follow-up in the Clinical Hospital-Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG)]. *Rev Assoc Med Bras* 2000;46(4):325-30.

Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the abdominal manifestations of cystic fibrosis in the adult patient. *Radiographics* 2006;26(3):679-90.

Rocha RG, Vieira SM, Kieling CO, Alves SL, Genro SK, Silveira TR. [Diagnosing hepatobiliary disease in cystic fibrosis: a challenge]. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(2):183-4; author reply 184-5.

Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S113-20.

- Rothbaum R. Cystic fibrosis: pancreatic, hepatic and intestinal manifestations. In: Balistreri WF, Ohi R, Todani T, Tsuchida Y, editors. Hepatobiliary, pancreatic and splenic disease in children. Amsterdam: Elsevier; 1997. p. 459-78.
- Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. *Am J Med Genet* 2002;111(1):88-95.
- Schwarz KB, Rosensweig J, Sharma S, Jones L, Durant M, Potter C, et al. Plasma markers of platelet activation in cystic fibrosis liver and lung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(2):187-91.
- Scott-Jupp R, Lama M, Tanner MS. Prevalence of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991;66(6):698-701.
- Shen L, Li JQ, Zeng MD, Lu LG, Fan ST, Bao H. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnosis of liver fibrosis due to chronic virus hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12(8):1292-5.
- Sidlova K, Skalicka V, Kotaska K, Pechova M, Chada M, Bartosova J, et al. Serum alpha-glutathione S-transferase as a sensitive marker of hepatocellular damage in patients with cystic fibrosis. *Physiol Res* 2003;52(3):361-5.
- Smyth RL, van Velzen D, Smyth AR, Lloyd DA, Heaf DP. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994;343(8889):85-6.
- Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28 Suppl 1:S1-13.

Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-36.

Stewart L. The role of abdominal ultrasound in the diagnosis, staging and management of cystic fibrosis liver disease. *J R Soc Med* 2005;98 Suppl 45:17-27.

Stickel F, Poeschl G, Schuppan D, Conradt C, Strenge-Hesse A, Fuchs FS, et al. Serum hyaluronate correlates with histological progression in alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(9):945-50.

Streit C, Burlamaque-Neto AC, de Abreu e Silva F, Giugliani R, Saraiva Pereira ML. CFTR gene: molecular analysis in patients from South Brazil. *Mol Genet Metab* 2003;78(4):259-64.

Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005;25(4):779-86.

Tamaki S, Ueno T, Torimura T, Sata M, Tanikawa K. Evaluation of hyaluronic acid binding ability of hepatic sinusoidal endothelial cells in rats with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;111(4):1049-57.

Trivedi P, Cheeseman P, Mowat AP. Serum hyaluronic acid in healthy infants and children and its value as a marker of progressive hepatobiliary disease starting in infancy. *Clin Chim Acta* 1993;215(1):29-39.

- Trivedi P, Dhawan A, Risteli J, Risteli L, Mirza M, Cheeseman P, et al. Prognostic value of serum hyaluronic acid and type I and III procollagen propeptides in extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Res* 1995;38(4):568-73.
- Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *J Cyst Fibros* 2002;1(1):13-29.
- Vieira SM, Genro SK, Silveira TR. Alterações hepáticas relacionadas à fibrose cística. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva RS, editors. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria - diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p. 727-40.
- Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1995;22(5):513-21.
- Williams SM, Goodman R, Thomson A, McHugh K, Lindsell DR. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. *Clin Radiol* 2002;57(5):365-70.
- Wilschanski M, Rivlin J, Cohen S, Augarten A, Blau H, Aviram M, et al. Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. *Pediatrics* 1999;103(1):52-7.
- Wyatt HA, Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Price JF. Serum hyaluronic acid concentrations are increased in cystic fibrosis patients with liver disease. *Arch Dis Child* 2002;86(3):190-3.

Zeng MD, Lu LG, Mao YM, Qiu DK, Li JQ, Wan MB, et al. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model. *Hepatology* 2005;42(6):1437-45.

Zielenski J, Sang R, Tsui LC. Cystic Fibrosis Mutation Database. In: Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium, 2006. Disponível em <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>. Acesso em out., 2006.

ANEXOS

ANEXO 1 - Protocolo de Avaliação Hepatobiliar em Paciente com Fibrose Cística

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
 SERVIÇO DE PEDIATRIA – UNIDADE DE GASTROENTEROLOGIA
 UNIDADE DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA
 SERVIÇO DE RADIOLOGIA

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO HEPATOBILIAR EM PACIENTE COM FIBROSE CÍSTICA

Pacientes: características demográficas

Nome: _____ Prontuário: _____
 Data de nascimento: _____ Sexo: M F Cor: B P A
 Naturalidade: _____ Procedência: _____ Fone: _____

História familiar:

Consangüinidade? S N Desconhecida Grau de parentesco: _____
 Irmãos? S N Não se sabe Quantos? _____
 Irmãos avaliados para Fibrose Cística? S N Não se sabe
 Quantos acometidos? _____
 Os acometidos têm avaliação hepática? S N Não se sabe

Diagnóstico de Fibrose Cística:

Data: _____
 Idade de diagnóstico: _____
 Manifestação clínica inicial:
 pulmonar gastrointestinal hepática nutricional endocrinológica
 reprodutiva outras
 Especificar: _____

Confirmação diagnóstica:

cloro no suor: 1 amostra 2 amostras > 2 amostras

valores: amostra 1: Cloro: Sódio: Peso do suor:

amostra 2: Cloro: Sódio: Peso do suor:

estudo da mutação: homocigoto para δ F508 heterocigoto para δ F508

outras (especificar):

resposta terapêutica à suplementação enzimática

outras evidências clínicas (especificar):

Prováveis fatores de risco para doença hepática:

História de íleo meconial? S N Não se sabe

História de obstrução funcional do íleo distal? S N Não se sabe

Informações clínicas

História neonatal

Idade gestacional:

APGAR: Peso de nascimento: Peso de alta:

Eliminação de mecônio:

Aleitamento materno: Sim Não (especificar):

Intercorrências neonatais:

distúrbio eletrolítico (especificar):

anemia edema

hiperbilirrubinemia indireta colestase acolia

hepatomegalia

distensão abdominal

História atual:

Icterícia: data de início Acolia: data de início

Prurido: data de início

Diarréia: frequência e aspecto das evacuações

Constipação: frequência e aspecto das evacuações

Dor abdominal: data de início Distensão abdominal: data de início

Hematêmese: data de início Melena: data de início

Medicamentos (ATB nos últimos 30 dias, especificá-los):

Enzimas pancreáticas: data de início

Unidades de lipase /Kg/dia:

Atividade:

escola/faculdade: especificar

trabalho: especificar

O diagnóstico da doença hepática modificou o desempenho escolar/profissional?

Sim Não Não sabe Não tem doença hepática diagnosticada

Exame físico atual:

Peso:

Estatura:

Score Z: peso/idade:

estatura/idade:

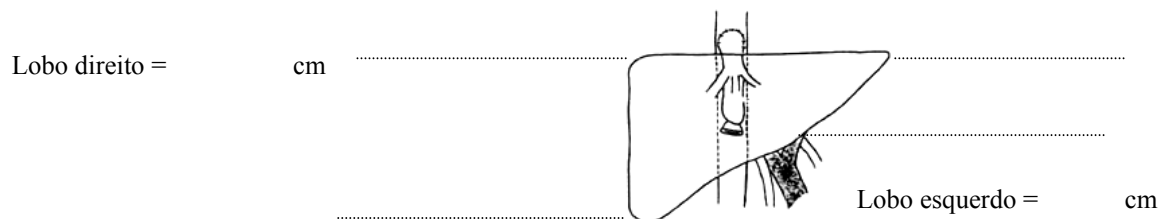
palidez cianose baqueteamento digital

icterícia teleangiectasias eritema palmar/plantar ginecomastia

distensão abdominal: ascite circulação colateral abdominal

equimoses sangramento gengival

hepatomegalia



Consistência: elástico elástico- resistente amolecida endurecido

Superfície: lisa nodular

Borda: lisa romba

esplenomegalia

Função pulmonar (avaliação pneumo-ped):

preservada moderadamente preservada comprometida

Base do diagnóstico:

Avaliação laboratorial:

Exame\ Data				
Ht; Hb				
Leucócitos Totais				
Plaquetas				
Tempo de protrombina (seg)				
INR				
AST				
ALT				
BT				
BD, BI				
Fosfatase alcalina				
GGT				
Albumina				
Proteínas Totais				
Glicemia				
Fator V				
Colesterol total				
Ácido hialurônico				

Se exames alterados, descartar outras causas:

Exames/data	
Anti-HVA IgM	
HbsAg	
Anti HCV	
IgM – CMV	
IgM - EBV	
Drogas hepatotóxicas	
Alcool	

Avaliação ultra-sonográfica

Escore/Características	1	2	3
Parênquima hepático	Normal	Grosseiro	Irregular
Borda hepática	Lisa	-	Nodular
Fibrose periportal	Nenhuma	Nenhuma	Importante

Graduação:

Doppler: Sim Não

Descrever o último:

Endoscopia Digestiva Alta: Sim Não

Descrever a última:

CPER: Sim Não

Descrever:

Tomografia abdominal: Sim Não

Descrever:

Biópsia hepática: () Sim () Não

Descrever:

Idade do diagnóstico da doença hepática:

Tipo de doença hepática (pode ser mais de uma) e método diagnóstico:

Clínicas	Formas	Método diagnóstico
	Colestase neonatal	
	Esteatose hepática	
	Fibrose biliar focal	
	Cirrose biliar multifocal	
	Litíase biliar	
	Microvesícula	
	Estenose do colédoco	
	Colangite esclerosante	
	Outras:	

Síndrome hepatopulmonar:

() Sim () Não () Não sabe

PaO₂:

Ecocardiografia com doppler e pesquisa de shunt intra-pulmonar:

Cintilografia pulmonar perfusional: Índice cérebro-pulmão:

Orientação após o diagnóstico:

() Ácido ursodeoxicólico:

data de início:

dose/Kg/dia:

ANEXO 2 - Termo de Consentimento Informado

Termo de Consentimento Informado

A fibrose cística é uma doença conhecida desde a antiguidade. Sabe-se que ela leva a um espessamento/ “engrossamento” das secreções, principalmente nos pulmões e vias aéreas superiores, causando pneumonias de repetição e sinusites. Outro órgão afetado com frequência é o pâncreas (órgão responsável pela digestão de gorduras e proteínas), o que faz com que esses pacientes apresentem diarreia e dificuldade para ganhar peso caso não sejam tratados. Com o avanço da medicina esses pacientes têm melhorado muito sua condição respiratória e outros órgãos vão sendo afetados, como é o caso do fígado. O fígado se torna doente porque a bile fica espessa/ grossa e tem dificuldade para ser eliminada, levando a uma lesão nas células desse órgão e podendo levar até a cirrose e outras complicações como baço grande e varizes no esôfago com risco de sangramento (vômitos com sangue). Os pacientes com doença no fígado pela fibrose cística necessitam de medicações especiais (ursacol) e acompanhamento, e em casos especiais até mesmo transplante de fígado. Um dos problemas é saber quando começou a lesão no fígado. Infelizmente, não existe nenhum exame que comprove com certeza isso. Este estudo está tentando relacionar a medida de uma proteína no sangue (chamada ácido hialurônico) com a doença do fígado. Você (seu filho) está sendo convidado para participar deste estudo. Este estudo não interfere na coleta habitual de exames, apenas será coletado 2 ml a mais de sangue para a dosagem desta proteína. Você e seus familiares terão pleno acesso aos resultados.

A participação neste estudo é voluntária, e você (seu filho) poderá retirar o consentimento a qualquer momento se assim o desejar, sem prejuízo no atendimento que esteja recebendo na instituição. Os dados serão publicados sem a identificação dos

participantes. Havendo alguma pergunta a fazer antes de decidir, sinta-se a vontade para fazê-la.

Os pesquisadores responsáveis pelo estudo são Prof. Dra. Themis Reverbel da Silveira, Dra. Sandra Maria Vieira e Dra. Renata Gonçalves Rocha.

Renata Gonçalves Rocha - celular 91360919

Pais/ Responsável

Pesquisador

Paciente

ANEXO 3 - Termo de Consentimento Informado – Grupo Controle

Termo de Consentimento Informado – Grupo Controle

A fibrose cística é uma doença conhecida desde a antiguidade. Sabe-se que ela leva a um espessamento/ “engrossamento” das secreções, principalmente nos pulmões e vias aéreas superiores, causando pneumonias de repetição e sinusites. Outro órgão afetado com frequência é o pâncreas (órgão responsável pela digestão de gorduras e proteínas) o que faz com que estes pacientes apresentem diarreia e dificuldade para ganhar peso caso não sejam tratados. Com o avanço da medicina estes pacientes tem melhorado muito sua condição respiratória e outros órgãos vão sendo afetados, como é o caso do fígado. O fígado se torna doente porque a bile fica espessa/ grossa e tem dificuldade para ser eliminada, levando à lesão nas células deste órgão e podendo levar até a cirrose e outras complicações como baço grande e varizes no esôfago com risco de sangramento (vômitos com sangue). Os pacientes com doença no fígado pela fibrose cística necessitam de medicações especiais (ursacol) e acompanhamento, em casos especiais até mesmo transplante de fígado. Um dos problemas é saber quando começou a lesão no fígado. Infelizmente, não existe nenhum exame que nos diga com certeza isso. Este estudo está tentando relacionar a medida de uma proteína no sangue (chamada ácido hialurônico) com a doença do fígado. Você (seu filho) está sendo convidado para participar deste estudo como nosso controle de criança saudável. Conforme consentimento de vocês será coletado 2 ml de sangue para a dosagem desta proteína. Você e seus familiares terão pleno acesso aos resultados.

A participação neste estudo é voluntária, e você (seu filho) poderá retirar o consentimento a qualquer momento se assim o desejar, sem prejuízo no atendimento que esteja recebendo na instituição. Os dados serão publicados sem a identificação dos

participantes. Havendo alguma pergunta a fazer antes de decidir, sinta-se a vontade para fazê-la.

Os pesquisadores responsáveis pelo estudo são Prof. Dra. Themis Reverbél da Silveira, Dra. Sandra Maria Vieira e Dra. Renata Gonçalves Rocha.

Renata Gonçalves Rocha - celular 91360919

Pais/ Responsável

Pesquisador

Paciente

ANEXO 4 - Valores de Referência para Exames Laboratoriais

Valores de referência para exames laboratoriais:

• Hemograma

Idade	Hemoglobina g%	Hematócrito %	Leucócitos totais $\times 10^3/\text{mm}^3$	Plaquetas $\times 10^3/\text{mm}^3$
2-6anos	11,5-12,5	34-37	5-15,5	150-350
6-12anos	11,5-13,5	35-40	4,5-13,5	150-350
12-18anos Masc	13-14,5	36-43	4,5-13,5	150-350
12-18anos Fem	12-14	37-41	4,5-13,5	150-350
Adulto Masc	13,5-15,5	41-47	4,5-11	150-350
Adulto Fem	12-14	36-41	4,5-11	150-350

• Fosfatase alcalina

Idade anos	0,5-9	10-11	12-13	14-15	16-18	>18
Homens		250-730	275-875	170-970	125-720	
U/L	250-950					50-250
Mulheres		250-950	200-730	170-460	75-270	

- ALT: - Homens: 10U/L a 40U/L
- Mulheres: 7U/L a 35U/L
- AST: - Homens: 15U/L a 40U/L
- Mulheres: 13U/L a 35U/L
- GGT: - Homens: 2U/L a 30U/L

- Mulheres: 1U/L a 24U/L

- Bilirrubina total: 0,3mg/dl a 1,2mg/dl
- Bilirrubina direta: até 0,25mg/dl
- Albumina: 3,4g/dl a 4,8g/dl
- TP: 85% a 100% INR: 1,0 a 1,2
- Fator V: acima de 70%

ANEXO 5 – Dados Brutos

Dados dos Pacientes com FC

Nº Soroteca	Idade	Sexo	Cor	História familiar de Consanguinidade	Irmãos com FC	Idade (meses) do diagnóstico de FC	Manifestação Clínica Inicial pulmonar	Manifestação Clínica Inicial Gastrointestinal	Manifestação Clínica Inicial Hepática	Manifestação Clínica Inicial Nutricional	Manifestação Clínica Inicial Otorrino
1	5,69	M	B	N	0	1	N	S	S	N	N
2	14,21	M	B	N	0	3	S	S	N	S	N
4	12,50	M	B	N	0	72	N	S	N	S	N
5	4,10	M	B	N	0	26	S	S	N	S	N
6	11,50	F	B	N	0	108	N	N	N	N	S
7	16,07	F	B	N	1 suspeito	132	N	S	N	S	N
8	6,02	M	B	N	0	48	S	N	N	N	N
9	3,42	F	B	S	0	2	S	S	N	N	N
10	10,46	F	B	N	0	103	S	N	N	S	N
13	13,91	F	B	N	0	16	S	S	N	S	N
14	9,20	M	B	S	1	9	S	S	N	S	N
15	9,94	F	B	N	0	1	N	N	N	N	N
16	6,70	F	B	N	0	4	S	S	N	S	N
18	9,18	M	B	N	0	3	S	S	N	S	N
19	3,00	M	B	N	0	4	N	S	N	S	N
20	11,21	M	B	N	0	5	S	S	N	S	N
21	3,01	F	B	N	1 suspeito	2	N	S	N	S	N
22	8,91	M	B	N	0	2	S	N	N	S	N
23	9,42	F	B	N	1 suspeito	1	N	S	N	S	N
24	16,60	M	B	N	2 suspeitos	14	S	S	N	S	N
25	11,10	F	B	N	0	60	N	S	S	N	N
26	12,93	M	B	N	0	6	N	S	N	S	N
27	11,81	F	B	N	0	5	S	S	N	S	N
28	13,47	M	B	N	0	12	N	S	N	S	N
29	12,54	M	B	N	0	120	S	N	N	N	N
30	6,19	M	B	N	0	10	S	S	N	S	N
31	15,63	F	B	N	2 suspeitos	7	S	S	N	N	N
33	3,05	F	B	N	1	4	S	S	N	N	N

34	8,87	M	B	N	0	1	N	S	S	S	N
35	16,66	F	B	N	0	5	S	N	N	S	N
36	3,05	F	B	N	0	3	S	S	N	S	N
37	6,35	F	B	N	0	7	S	S	N	S	N
38	8,29	M	B	N	0	1	N	S	N	N	N
41	4,44	M	B	N	0	2	N	S	N	S	N
42	9,12	M	B	N	0	1	N	S	N	S	N
43	13,61	M	B	N	0	72	N	S	N	N	N
44	7,42	F	B	N	0	1,5	N	S	N	S	N
45	17,80	M	B	N	0	6	S	S	N	S	N
46	14,37	F	B	N	0	11	S	S	N	S	N
47	4,15	F	B	N	0	1	N	S	N	S	N
48	10,62	M	B	N	2 suspeitos	108	S	N	N	S	N
49	10,78	F	B	N	0	14	N	S	N	S	N
50	5,78	M	B	N	1 suspeito	30	S	S	N	S	N
51	24,18	M	B	N	1suspeito	12	S	N	N	N	N
52	9,60	M	B	N	0	57	S	N	N	S	N
53	24,41	M	B	N	0	48	S	S	N	S	N
55	4,36	F	B	N	0	10	S	S	N	N	N
56	10,68	M	B	N	0	96	S	N	N	S	N
57	15,33	M	B	N	0	28	S	S	N	S	N
58	9,59	F	B	N	0	1	S	S	N	S	N
60	3,27	F	B	N	0	2	S	S	N	S	N
61	10,82	F	B	N	0	2	N	S	S	N	N
63	10,89	F	B	N	0	32	S	N	N	N	N
64	9,58	M	B	N	0	13	S	S	N	S	N
65	18,50	F	B	N	1	1	N	S	N	N	N
66	9,28	F	B	N	1	2	S	N	N	N	N
67	6,35	F	B	N	0	2	S	S	N	S	N

Nº Soroteca	Manifestação Clínica Inicial Endocrino	Especificar manifestações clínicas	Íleo Meconial	Diagnóstico Teste Pezinho	Diagnóstico Teste do Suor	Teste Positivo (Número)	Mutação DF508	Uso de Enzimas Pancreát	Dose Enzimas Ulipase/kg/dia	Palidez	Cianose	Baqueteamento Digital
1	N	Atresia Jejunal Distal, Ascite Fetal	S	S	S	2	Ausente	S	2016	N	N	N
2	N	N	N	NR	S	2	Heterozigoto	S	2764	N	N	N
4	N	Pancreatite	N	NR	S	2	Ausente	S	1500	N	N	N
5	N	N	N	NR	S	2	NR	S	3037,9	S	N	N
6	N	Polipose Nasal/Sinusite	N	NR	S	2	Heterozigoto	N	0	N	N	N
7	N	N	N	NR	S	3	NR	S	1481	N	N	S
8	N	N	N	NR	S	2	Ausente	N	N	N	N	S
9	N	N	S	NR	S	1	Homozigoto	S	1509	N	N	N
10	N	N	N	NR	S	2	Homozigoto	S	3232,3	N	N	S
13	N	N	N	NR	S	3	Ausente	S	1185,2	N	N	S
14	N	N	N	NR	S	2	NR	S	1931	N	N	S
15	N	N	N	S	S	2	Homozigoto	S	3428	N	N	N
16	N	N	N	NR	S	2	NR	S	8400	-	N	N
18	N	N	N	NR	S	1	Homozigoto	S	4768	N	N	N
19	N	Íleo	S	NR	S	2	NR	S	3478	N	N	N
20	N	N	N	NR	S	2	NR	S	5482	N	N	S
21	N	N	N	S	S	2	Heterozigoto	S	2033	N	N	N
22	N	N	N	S	S	2	Ausente	S	4745,8	N	N	S
23	N	N	N	S	S	2	Ausente	S	743	N	N	S
24	N	N	N	NR	S	2	NR	S	967	N	N	N
25	N	Diarréia Hepatoesplenomeg	N	NR	S	2	Heterozigoto	S	3695	N	N	N
26	N	N	N	NR	S	2	NR	S	1792	N	N	N
27	N	N	N	NR	S	2	NR	S	2222	N	N	N
28	N	N	N	NR	S	2	Heterozigoto	S	2631	N	N	N
29	N	N	N	NR	S	2	Heterozigoto	S	771	N	N	N
30	N	N	N	NR	S	2	Ausente	S	2181	N	N	N
31	N	N	N	NR	S	2	Heterozigoto	S	2790	N	N	N
33	N	N	N	NR	S	2	NR	S	4570	N	N	N
34	N	Íleo Meconial, Ictericia Prolongada, Desnutrição	S	NR	S	2	NR	S	8761	N	N	S
35	N	N	N	NR	S	2	Heterozigoto	S	1358	N	N	N

36	N	N	N	S	S	2	Heterozigoto	S	2953	N	N	N
37	N	N	N	NR	S	2	Homozigoto	S	6486	N	N	N
38	N	N	N	S	S	2	Heterozigoto	S	2000	N	N	N
41	N	N	N	S	S	2	Homozigoto	S	8275	N	N	N
42	N	N	N	S	S	2	Heterozigoto	S	3310	N	N	N
43	N	Febre recorrente	N	NR	S	2	Ausente	N	N	N	N	N
44	N	N	N	NR	S	3	NR	S	5029	N	N	N
45	N	N	N	NR	S	2	Homozigoto	S	3428	N	N	N
46	N	N	N	NR	S	2	NR	S	1807	N	N	N
47	N	N	N	S	S	3	NR	S	1333	N	N	N
48	N	N	N	NR	S	2	NR	S	1900	S	N	S
49	N	N	N	NR	S	2	NR	S	3076	N	N	N
50	N	N	N	NR	S	2	Ausente	S	1568	N	N	N
51	N	N	N	NR	S	2	NR	S	4862	N	N	S
52	N	N	N	NR	S	2	Heterozigoto	S	2181	N	N	S
53	N	N	N	NR	S	2	NR	S	1500	N	N	N
55	N	N	N	NR	S	2	Heterozigoto	S	2189	N	N	N
56	N	N	N	NR	S	2	Ausente	N	N	N	N	N
57	N	Prolapso retal	N	NR	S	2	Heterozigoto	S	3896	N	N	N
58	N	N	S	S	S	2	Ausente	S	2807	N	N	N
60	N	N	S	NR	S	2	Homozigoto	S	4363	N	N	N
61	N	Icterícia Colestática	N	NR	S	2	Homozigoto	S	3761	N	N	S
63	N	N	N	NR	S	2	Ausente	S	1139	N	N	N
64	N	N	N	NR	S	2	Heterozigoto	S	2459	N	N	N
65	N	N	S	NR	S	2	Heterozigoto	N	N	N	N	N
66	N	N	N	S	S	2	Heterozigoto	N	2010	N	N	N
67	N	N	N	S	S	2	Homozigoto	S	5333	N	N	N

N Soroteca	Peso (Kg)	Estat (cm)	Escore Z	
			Peso / Idade	Estatura / Idade
1	23,8	122	1,62	1,62
2	43,4	161	-0,44	-0,44
4	46,9	157	0,50	0,50
5	15,8	104	-0,04	-0,04
6	50	158	1,42	1,42
7	54	168	0,83	0,83
8	20,7	119	0,58	0,58
9	15,9	95,5	-0,47	-0,47
10	29,7	140	-0,25	-0,25
13	54	160	-0,02	-0,02
14	29	133	-0,04	-0,04
15	31,5	143	0,75	0,75
16	20	117	-0,34	-0,34
18	30,2	140	1,11	1,11
19	13,8	96	0,28	0,28
20	19,7	125	-2,92	-2,92
21	11,8	90	-1,07	-1,07
22	23,6	125	-1,19	-1,19
23	32,3	130	-0,71	-0,71
24	62	163	-1,84	-1,84
25	36,8	150	0,59	0,59
26	56	154	-0,24	-0,24
27	36	140	-1,50	-1,50
28	45,6	165	0,57	0,57
29	36,3	152	-0,17	-0,17
30	22	117	-0,04	-0,04
31	34,4	153	-1,37	-1,37
33	10,5	82,5	-3,17	-3,17
34	31,5	133	0,27	0,27
35	53	156	-1,06	-1,06

36	14,9	92,5	-0,49	-0,49
37	25,9	121	0,84	0,84
38	28	127	-0,27	-0,27
41	20,3	111	1,10	1,10
42	29	131	-0,31	-0,31
43	34,4	143	-2,06	-2,06
44	33,4	128	0,78	0,78
45	49	165	-1,80	-1,80
46	53	157	-0,60	-0,60
47	30	110	1,80	1,80
48	29,4	136	-0,78	-0,78
49	39	149	0,82	0,82
50	20,4	116	0,25	0,25
51	56,3	168	0,82	0,82
52	22	123	-2,09	-2,09
53	64	174	0,22	0,22
55	27,4	114	2,37	2,37
56	23	126	-2,37	-2,37
57	46,2	164	-0,86	-0,86
58	28,5	132	-0,56	-0,56
60	16,5	98	0,50	0,50
61	31,9	142	-0,30	-0,30
63	35,1	146	0,29	0,29
64	37,4	141	0,97	0,97
65	65	164	0,89	0,89
66	39,8	144	1,53	1,53
67	18	112	-0,93	-0,93

Nº Soroteca	AH	Plaquetas	INR	Bilirrubina		Fosfatase Alcalina	Fosfatase Alcalina >1,5		AST		ALT		GGT		Fator V	Tamanho do Fígado (USG)
				Albumina	Total		Direta	VNR	AST	Masc > 60 Fem >52,5	ALT	Masc > 60 Fem > 52,5	GGT	Mas>45 Fem > 36		
1	7	170000	1,21	4,2	0,2	0,1	383	N	38	N	13	N	8	N	77	umentado
2	15,3	106000	1,28	4,3	0,8	0,1	601	N	47	N	27	N	11	N	82	normal
4	4	197000	1,26	5	0,6	0,1	941	N	32	N	34	N	18	N	145	umentado
5	36,4	210000	1	5	0,3	0,1	613	N	59	N	37	N	31	N	100	umentado
6	6,8	320000	1,14	4,6	0,6	0,1	847	N	35	N	17	N	6	N	80	normal
7	8,6	209000	1,11	4,6	0,7	0,2	343	N	22	N	21	N	4	N	88	normal
8	1,8	320000	1,13	4,4	0,5	0,1	497	N	32	N	20	N	15	N	100	normal
9	33,3	444000	1,02	5,8	0,4	0,1	1069	N	47	N	27	N	10	N	90	umentado
10	6,8	427000	1,12	4,5	0,5	0,1	555	N	22	N	16	N	17	N	66	normal
13	5,7	359000	1,18	4,3	0,7	0,1	279	N	22	N	17	N	13	N	113	normal
14	4	321000	1,16	4,5	0,8	0,2	630	N	27	N	10	N	12	N	73	normal
15	5,5	391000	1,06	4,3	0,6	0,1	663	N	25	N	35	N	13	N	40	normal
16	8,6	289000	1,02	5,1	0,5	0,1	621	N	33	N	21	N	7	N	87	normal
18	12,9	374000	1,1	4,7	0,3	0,1	736	N	28	N	21	N	30	N	74	umentado
19	10,1	290000	1,12	5,3	0,7	0,1	611	N	49	N	47	S	11	N	84	umentado
20	7,5	309000	1,04	4,8	0,5	0,1	364	N	29	N	11	N	12	N	97	umentado
21	11,8	421000	1,14	5,4	0,3	0,1	536	N	54	S	21	N	2	N	87	normal
22	18,7	257000	1,23	5,1	0,7	0,2	616	N	30	N	16	N	13	N	119	normal
23	8,3	286000	1,22	4,6	0,6	0,1	722	N	47	N	21	N	9	N	97	umentado
24	10,7	278000	1,13	4,6	0,4	0,1	368	N	28	N	18	N	9	N	111	normal
25	13,1	106000	1,16	4,5	1	0,3	823	N	59	S	52	S	26	N	117	umentado
26	25,8	74000	1,31	4	1,7	0,3	647	N	39	N	31	N	18	N	133	normal
27	12,6	240000	1,1	4,8	1	0,2	776	N	26	N	19	N	4	N	81	umentado
28	24,3	173000	1,17	4,8	0,5	0,2	676	N	39	N	43	N	31	N	92	normal
29	15,7	223000	1,17	4,2	0,3	0,1	415	N	26	N	15	N	13	S	96	normal
30	22,2	319000	1,04	5	1,2	0,2	651	N	47	N	32	N	29	N	102	normal
31	11,2	316000	1,23	4,2	0,8	0,2	162	N	22	N	18	N	9	N	134	normal
33	45	343000	1,12	3,9	0,4	0,1	361	N	43	N	22	N	6	N	99	normal
34	16,6	398000	1,04	4,8	0,3	0,1	811	N	38	N	32	N	21	N	107	umentado
35	29,7	242000	1,03	3,7	1,3	0,3	193	N	24	N	18	N	9	N	82	normal
36	8,7	400000	1,05	5,1	0,4	0,1	930	N	47	N	31	N	8	N	104	normal
37	9,3	253000	1,03	5,3	0,4	0,1	1106	N	42	N	32	N	9	N	72	umentado
38	8	243000	1,15	4,6	0,9	0,4	433	N	34	N	19	N	9	N	105	normal
41	2,6	400000	1,01	5	0,3	0,1	674	N	58	S	34	N	24	S	80	umentado
42	8,8	169000	1,15	4,6	0,4	0,2	546	N	61	S	50	N	76	N	95	normal
43	19,6	157000	1,14	4,7	0,5	0,1	515	N	37	N	17	N	8	N	156	normal
44	13,6	241000	1	4,4	0,6	0,2	264	N	38	N	36	N	27	N	96	normal
45	9,1	267000	1,11	4,1	0,3	0,1	562	N	25	N	26	N	25	N	107	normal

46	3,2	244000	1,14	4,7	0,5	0,1	306	N	25	N	29	N	29	N	98	normal
47	4,6	265000	1,24	4,7	0,3	0,1	696	N	33	N	47	N	39	N	114	normal
48	8,9	351000	1,14	3,9	0,5	0,2	653	N	46	N	82	S	41	N	121	normal
49	14,7	272000	1,18	4,4	0,5	0,2	1635	S	28	N	30	N	6	N	79	normal
50	6,9	270000	1,18	5	0,4	0,1	713	N	32	N	13	N	9	N	81	normal
51	27,2	268000	1,15	4,2	0,4	0,1	285	N	49	N	56	N	52	N	93	normal
52	18,8	359000	1,39	4,5	0,4	0,1	486	N	42	N	30	N	9	N	111	umentado
53	5,7	252000	1,04	4,5	0,4	0,2	209	N	37	N	33	N	24	N	94	normal
55	12,6	252000	1,05	4,9	0,8	0,3	1083	N	47	N	56	S	12	N	80	normal
56	25,3	297000	1,05	4,8	0,5	0,2	531	N	31	N	16	N	4	-	-	umentado
57	12,4		1,08	4,2	0,4	0,1	378	N	20	N	27	N	16	-	-	umentado
58	11,2	316000	1,08	5	0,4	0,1	521	N	44	N	30	N	36	-	-	normal
60	22,4	369000	1	4,5	0,3	0,1	566	N	33	N	25	N	3	-	-	normal
61	22,9	453000	1,11	4,6	0,4	0,1	446	N	31	N	21	N	5	-	-	normal
63	22,2	541000	1,13	4,4	0,3	0,1	508	N	29	N	18	N	10	-	-	normal
64	12,2	317000	1,11	5	0,5	0,1	460	N	21	N	13	N	12	-	-	normal
65	8,7	348000	1,07	4,4	0,8	0,2	185	N	16	N	11	N	9	-	-	normal
66	9,5	268000	1,19	4,4	0,4	0,1	699	N	21	N	18	N	10	-	-	normal
67	20,6	425000	1,15	3,9	0,5	0,2	321	N	67	S	118	S	10	-	-	normal

N° Soroteca	Ecogenicidade	Parênquima		Borda	Fibrose	Escore			Esplenomegalia	Vesícula Biliar	Pâncreas	Médico
		Hepático	Contorno	hepática	periportal	FPP	USG	Baço (USG)				
1	grosseiro	2	irregular	3	ausente	1	6	esplenomegalia	S	sem alteração	ecogênico	skg
2	irregular	3	irregular	3	moderada	2	7	esplenomegalia	S	sem alteração	ecogênico	skg
4	irregular	3	irregular	3	moderada	2	8	normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
5	grosseiro	2	irregular	3	moderada	2	7	normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
6	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	normal	N	sem alteração	normal	skg
7	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
8	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	normal	N	sem alteração	normal	skg
9	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	esplenomegalia	N	sem alteração	normal	skg
10	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	normal	N	sem alteração	normal	outro
13	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
14	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	normal	N	sem alteração	normal	outro
15	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	normal	N	sem alteração	normal	skg
16	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
18	grosseiro	2	irregular	3	ausente	1	6	normal	N	sem alteração	normal	skg
19	grosseiro	2	regular	1	ausente	1	4	esplenomegalia	S	sem alteração	ecogênico	skg
20	grosseiro	2	regular	1	ausente	1	4	normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
21	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	normal	N	não identificada	normal	skg
22	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
23	esteatose	1	regular	1	ausente	1	3	normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
24	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
25	homogenea	1	irregular	3	moderada	2	6	esplenomegalia	S	sem alteração	ecogênico	skg
26	irregular	3	irregular	3	grave	3	9	Esplenomegalia	S	contraída	não identificado	skg
27	irregular	3	regular	1	ausente	1	4	Normal	N	não identificada	ecogênico	skg
28	irregular	3	irregular	3	moderada	2	8	Normal	N	sem alteração	não identificado	skg
29	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	sem alteração	normal	skg
30	irregular	3	irregular	3	moderada	2	7	Normal	N	contraída	ecogênico	skg
31	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	cálculos	normal	outro
33	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	contraída	normal	outro
34	irregular	3	irregular	3	ausente	1	7	esplenomegalia	N	sem alteração	normal	skg
35	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	sem alteração	normal	outro
36	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	sem alteração	normal	skg
37	grosseiro	2	irregular	3	ausente	1	6	Normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
38	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
41	grosseiro	2	irregular	3	ausente	1	6	Normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
42	irregular	3	irregular	3	moderada	2	8	esplenomegalia	N	sem alteração	ecogênico	outro
43	grosseiro	2	irregular	3	ausente	1	6	esplenomegalia	S	sem alteração	normal	skg
44	irregular	3	irregular	3	moderada	2	8	Normal	N	contraída	ecogênico	skg
45	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	contraída	normal	skg

46	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
47	grosseiro	2	regular	1	ausente	1	4	Normal	N	sem alteração	normal	skg
48	grosseiro	2	irregular	3	moderada	2	7	esplenomegalia	N	sem alteração	normal	skg
49	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
50	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	sem alteração	normal	skg
51	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	sem alteração	ecogênico	outro
52	grosseiro	2	regular	1	ausente	1	4	normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
53	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	normal	N	sem alteração	ecogênico	outro
55	grosseiro	2	regular	1	ausente	1	4	Esplenomegalia	N	contraída	ecogênico	skg
56	grosseiro	2	regular	1	ausente	1	4	Normal	N	sem alteração	normal	skg
57	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	pequena	múltiplos cistos	skg
58	grosseiro	2	irregular	3	ausente	1	6	Normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
60	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	barro biliar	normal	outro
61	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
63	homogenea	1	regular	1	ausente	1	3	Normal	N	cálculos	ecogênico	skg
64	grosseiro	2	regular	1	ausente	1	4	Normal	N	sem alteração	ecogênico	skg
65	grosseiro	2	regular	1	ausente	1	4	Normal	N	contraída	ecogênico	skg
66	grosseiro	2	regular	1	ausente	1	4	Normal	N	não identificada	ecogênico	skg
67	irregular	3	irregular	3	ausente	1	6	Normal	N	contraída	ecogênico	skg

47	S	negativo	negativo	positivo	negativo	não realizado	não realizado	não realizado	não realizado	não realizado	não realizado	124
48	S	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	negativo	negativo	132	24	não realizado
49	N							-	-	-	-	-
50	N							-	-	-	-	-
51	N							-	-	-	-	-
52	N	negativo	negativo	negativo	negativo	não realizado	não realizado	não realizado	não realizado	180	24	144
53	N											
55	N	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	negativo	positivo	184	13	92
56	S	positivo	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	negativo	positivo	153	34	132
57	S											
58	S	positivo	negativo	positivo	negativo	positivo	positivo	indeterminado	positivo	221	28	170
60	N							-	-	-	-	-
61	S							-	-	-	-	-
63	N							-	-	-	-	-
64	S	negativo	negativo	positivo	negativo	indeterminado	positivo	negativo	positivo	201	34	162
65	S	negativo	negativo	positivo	negativo	negativo	positivo	negativo	positivo	não realizado	27	168
66	S	negativo	negativo	positivo	negativo	negativo	positivo	negativo	positivo	não realizado	15	141
67	S	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	135	23	129

43	negativo	negativo	6,7	4,06	0,27	0,87	0,85	0,64	N
44	negativo	negativo	7,3	4,18	0,28	1,01	0,83	1	N
45									S
46									N
47	negativo	negativo	6,7	3,67	0,21	1,23	0,68	0,92	N
48	negativo	negativo	8,2	4,44	0,25	0,71	0,84	1,97	N
49	-	-	-	-	-	-	-	-	N
50	-	-	-	-	-	-	-	-	N
51	-	-	-	-	-	-	-	-	S
52	negativo	negativo	8,1	4,22	0,12	0,92	0,9	1,94	N
53									S
55	negativo	negativo	7,9	4,69	0,17	1,07	0,9	0,82	N
56	negativo	negativo	6,8	3,77	0,22	0,9	0,95	0,96	N
57									N
58	negativo	negativo	8,1	4,16	0,27	0,96	1,02	1,68	N
60	-	-	-	-	-	-	-	-	N
61	-	-	-	-	-	-	-	-	N
63	-	-	-	-	-	-	-	-	N
64	negativo	negativo	8,3	4,45	0,28	0,99	1	1,58	N
65	negativo	negativo	7,2	3,98	0,23	0,81	0,78	1,4	N
66	negativo	negativo	7,1	4,33	0,18	0,82	0,89	0,88	N
67	negativo	negativo	7,2	4,49	0,2	1,02	0,89	0,61	S

Dados dos Pacientes do Grupo Controle

Nº Soroteca	Idade	Sexo	Cor	Nível sérico de AH
1C	4,31	F	B	7,4
2C	9,50	F	B	4,8
3C	2,99	M	B	6
4C	7,69	M	B	4,5
5C	8,92	M	B	3,6
6C	4,45	F	B	2,8
7C	9,60	M	B	10,8
8C	5,48	M	B	16,1
9C	11,27	M	B	16,4
10C	10,25	M	B	6
11C	7,24	M	B	9,8
12C	3,06	M	B	18,5
13C	11,87	M	B	12
14C	5,51	M	B	24,8
15C	5,21	F	B	13,8
16C	4,90	M	B	13,8
17C	9,68	M	B	38,6
18C	4,24	M	B	14,4
19C	15,27	F	B	7,3
20C	6,03	F	B	13
21C	7,24	F	B	10
22C	11,17	M	B	15,7
23C	8,13	M	B	37