

# NORMA

## DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE



**ASSUNTO:** Diagnóstico da Fibrose Quística

**PALAVRAS-CHAVE:** Fibrose Quística

**PARA:** Médicos do Sistema Nacional de Saúde

**CONTACTOS:** Departamento da Qualidade na Saúde ([dqs@dgs.pt](mailto:dqs@dgs.pt))

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte

### I – NORMA

1. As indicações para proceder ao diagnóstico de Fibrose Quística (FQ) são as seguintes (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*):

- a) História familiar de irmão com FQ;
- b) Risco genético elevado de feto vir a ter FQ;
- c) Suspeita clínica:
  - i. No período pré-natal se ecografia fetal com identificação de hiperecogenicidade intestinal e/ou de ansas intestinais de calibre aumentado;
  - ii. No recém-nascido perante as situações de ileus meconial, icterícia neonatal prolongada, edema e hipoalbuminemia;
  - iii. No período neonatal, lactentes e crianças na presença de diarreia/esteatorreia, atraso estato-ponderal, infeções respiratórias de repetição, dificuldade respiratória obstrutiva baixa persistente e/ou recorrente, tosse crónica produtiva, bronquiectasias sem causa evidente, hipocratismo digital sem causa evidente, colestase hepática, cirrose biliar, prolapso rectal, desidratação hiponatrémica e hipoclorémica, alcalose metabólica, manifestações ORL (polipose nasal, sinusite crónica);
  - iv. Na adolescência e idade adulta para além das manifestações descritas para os grupos etários mais jovens, pancreatite aguda recorrente, síndrome de obstrução intestinal distal, diabetes associado a sintomas respiratórios, infertilidade por azoospermia obstrutiva;

d) Rastreio neonatal positivo.

2. A metodologia diagnóstica é:

- a) No recém-nascido a marcha diagnóstica inicia-se pelo doseamento dos níveis séricos da tripsina imunoreativa (TIR) no cartão de Guthrie;

- b) A partir das duas semanas de vida (ver II - CRITÉRIOS), o diagnóstico pode fazer-se pela prova do suor (ver Anexo II - Quadro 1), da seguinte forma:
- Método quantitativo desenvolvido por Gibson e Cooke, conhecido como *Quantitative Pilocarpine Iontophoresis Test* (QPIT), é a prova de referência para a confirmação diagnóstica da FQ<sup>1</sup>, quando o valor do ião cloreto >60 mmol/L (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
  - Método semi-quantitativo, mais generalizado, obtido pelo *Macroduct Sweat Collection System* associado ao *Wescor Sweat Check Conductivity Analyser*®, é utilizado como rastreio e não como diagnóstico (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
  - Uma prova do suor efectuada pelo método semi-quantitativo (determinação da condutividade do NaCl no suor com resultados intermédios (50-85 mmol/L) ou positivos (> 85-90 mmol/L) (*Nível de evidência B, grau de recomendação IIa*), deverá ser confirmada pela realização de uma prova quantitativa (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
  - Uma prova do suor quantitativa positiva, deve ser sempre confirmada com uma segunda prova. No caso de não se ter realizado a segunda prova do suor o estudo genético pode confirmar o diagnóstico, se identificadas mutações consideradas causadoras de FQ, em cada um dos alelos (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
3. O estudo genético deve obedecer às seguintes premissas:
- O pedido de pesquisa de mutações no gene CFTR associado à FQ, por regra, deve ser feito em articulação com as consultas especializadas de Fibrose Quística ou Consultas de Genética (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*);
  - O pedido do estudo genético deve obedecer às recomendações internacionais<sup>2</sup>, fazendo-se referência a (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*):
    - Indicação para a realização do estudo (suspeita clínica de Fibrose Quística, doença relacionada com CFTR, pesquisa de portadores, diagnóstico pré-natal);
    - Quadro clínico;
    - Origem étnica e geográfica para ajuste individual do painel de mutações a pesquisar;
    - Listagem das mutações pesquisadas, sensibilidade e métodos utilizados;
  - O resultado do estudo genético deve obedecer às recomendações internacionais<sup>2</sup>, fazendo-se referência a (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*):
    - Listagem das mutações pesquisadas, sensibilidade e métodos utilizados;
    - As mutações encontradas devem ser referidas segundo a nomenclatura HGVS (Human Genome Variation Society) e a nomenclatura tradicional (CFGAC Mutation Databases);

- d) Deve ser realizado nas seguintes situações:
- i. No caso índice, quando:
    - (i) A prova do suor tem valor diagnóstico ( $Cl^- > 60$  mmol/L) (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
    - (ii) A prova do suor apresenta valor intermédio ( $Cl^-$  entre 40 e 60 mmol/L) (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
  - ii. Em irmãos de doente com FQ em idade de procriação e outros familiares em risco de serem portadores de mutações de FQ;
  - iii. No período pré-natal, efetuado nas vilosidades coriônicas ou nas células do líquido amniótico, está indicado para estudo do feto nas seguintes situações (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*):
    - (i) Se ambos os progenitores são portadores de mutações causadoras de FQ;
    - (ii) Feto com alterações ecográficas sugestivas de FQ;
  - iv. Para além do estudo padronizado, o estudo genético pode ser:
    - (i) Estudo alargado, com pesquisa de mutações no gene CFTR, indicado se a prova do suor apresentou valor intermédio ou elevado e o estudo genético anterior foi inconclusivo e sempre após avaliação nas consultas especializadas de Fibrose Quística (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
    - (ii) Análise de segregação (*linkage*) está indicada em famílias de doentes com Fibrose Quística, quando o estudo das mutações de FQ não é informativo<sup>3</sup> (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
4. Evidência de disfunção da proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), a nível das células epiteliais da mucosa nasal e intestinal, estão indicados nos raros casos em que a prova do suor e o estudo genético não foram conclusivos. Estes estudos, limitados a Centros de Referência são:
- a) Determinação da diferença de potencial nasal (DPN)<sup>4-6</sup> (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*);
  - b) Determinação da secreção de cloreto a nível da mucosa intestinal<sup>7-10</sup> (*Nível de evidência A, grau de recomendação IIa*);
5. A quantificação da elastase fecal-1 nas fezes para avaliação da função pancreática suporta o diagnóstico de FQ e pode ser realizado a partir das 2 semanas de vida<sup>11-12</sup> (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
6. O espermograma é realizado em casos de infertilidade masculina para confirmar a azoospermia obstrutiva. A ecografia escrotal pode documentar ausência congénita bilateral dos vasos deferentes<sup>13</sup> (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
7. O aconselhamento genético em consulta especializada de FQ e em consulta de Genética é obrigatório após identificação de doente com FQ. Nos casos em que se aguarda confirmação

diagnóstica deve informar-se do risco de transmissão da doença e aconselhar aguardar os resultados (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).

8. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo.
9. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
10. A atual versão da presente Norma poderá ser atualizada de acordo com os comentários recebidos durante a discussão pública.

## II – CRITÉRIOS

- A. A Fibrose Quística é uma doença monogenética autossómica recessiva com risco de recorrência de 25% em cada gravidez e resulta da mutação de um gene localizado no cromossoma 7, que codifica a síntese da proteína transmembranar (CFTR) com funções de canal de cloreto<sup>14</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde, na União Europeia 1 em cada 2000 a 3000 recém-nascidos é afectado pela FQ<sup>15</sup>. Além da Europa, existe também uma elevada incidência na América do Norte e na Austrália<sup>16</sup>. Em Portugal a incidência de FQ calculada é de 1/6000, novos casos de recém-nascidos, por ano<sup>17,18</sup>.
- B. A FQ é uma doença potencialmente grave desde o nascimento, com um espectro de apresentações clínicas muito variado (ver Anexo II) e por vezes pouco sintomáticas que podem condicionar a não valorização do quadro clínico. Existe um envolvimento multissistémico com grande morbidade e morte precoce, que na maioria dos doentes é secundária à doença respiratória crónica. A esperança de vida tem vindo a aumentar nas últimas décadas e de acordo com os dados da *Cystic Fibrosis Foundation* em 1985 a esperança média de vida era de 27 anos de idade e em 2009 foi de 35,9 anos<sup>22</sup>. Em Portugal não há dados nacionais, no entanto, de acordo com o calculado para uma população de doentes em seguimento numa consulta especializada de FQ, a sobrevida média atual é de 30,7 anos<sup>23</sup>.
- C. A diversidade e heterogeneidade na forma de apresentação da doença (ver Anexo II) e na sua evolução, refletem-se na existência de formas de FQ clássicas (ou típicas) e não clássicas (ou atípicas), com diferentes graus de gravidade clínica. Esta variabilidade deve-se essencialmente às diferentes mutações no gene CFTR e a diferentes graus de disfunção do CFTR em diversos sistemas orgânicos, nomeadamente nos epitélios do sistema respiratório, pancreático exócrino, intestinal, hepatobiliar, aparelho genital masculino e glândulas sudoríparas.
- D. Por ser uma doença rara a hipótese diagnóstica pode ser colocada já em estadios avançados da doença, inclusivamente em crianças. O diagnóstico é baseado essencialmente na clínica, observando-se grande heterogeneidade nas formas de apresentação da doença<sup>19</sup>. A tríade constituída por doença sinopulmonar crónica, insuficiência pancreática e valor elevado de  $\text{Cl}^-$  no suor ( $> 60 \text{ mmol/L}$ ) é descrita como a forma clássica. Na forma “não clássica” os doentes apresentam fenótipo atípico caracterizado pelo envolvimento de pelo menos um sistema orgânico e com prova do suor por vezes com valores de concentração de  $\text{Cl}^-$  considerados intermédios (40-60 mmol/L) ou mesmo dentro dos valores de referência ( $< 40 \text{ mmol/L}$ ). São situações nas quais predomina uma só manifestação, geralmente pancreatite crónica, doença hepática, aspergilose broncopulmonar alérgica ou azoospermia obstrutiva isolada<sup>24</sup>. Apesar do

melhor prognóstico alguns destes doentes, na idade adulta, desenvolvem doença pulmonar progressiva por infeções respiratórias crónicas<sup>25,26</sup>.

- E. O diagnóstico precoce da FQ e o acompanhamento em consultas especializadas de FQ é imprescindível para o controlo do estado nutricional e para a prevenção e tratamento da doença pulmonar crónica, causa de morte precoce na maioria dos doentes.
- F. É a nível respiratório que se encontra a grande maioria dos quadros clínicos mais fortemente sugestivos de FQ e que são causa da grande morbidade e mortalidade. A clínica respiratória prende-se essencialmente com infeção crónica, particularmente por alguns microrganismos, em diversos níveis do aparelho respiratório.

São muito sugestivas e fortemente evocadores do diagnóstico de FQ as infeções respiratórias persistentes por estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* e do complexo *Burkholderia cepacia*. Também muito sugestivas são a existência de bronquiectasias bilaterais (particularmente dos lobos superiores) não explicadas por outra causa, bem como a existência de pólipos nasais. Também sugestivas, mas menos específicas, são a tosse produtiva / broncorreia crónicas, evidência radiológica de atelectasias, hiperinsuflação e infiltrados persistentes. Podem também ser de valorizar situações de pan-sinusite crónica (menos relevante em crianças pequenas). Infeções persistentes ou recorrentes por agentes característicos (como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, p. ex.) são também sugestivas. São igualmente de valorizar situações de pan-sinusite crónica (menos relevante em crianças pequenas). Quadros atípicos de dificuldade respiratória crónica ou intermitente, com ou sem broncospasmo, e com má resposta ao tratamento, por exemplo, como doente asmático, devem ser valorizados em conjunto com outras manifestações clínicas sugestivas. O hipocratismo digital (consequente habitualmente a supuração broncopulmonar crónica) mais frequente em crianças mais velhas / adolescentes sugere a doença.

- G. Outras manifestações possíveis incluem desidratação hiponatrémica/ hipoclorémica sem outra explicação evidente.
- H. O ileus meconial pode estar presente em 15 a 20% dos recém-nascidos com FQ. O TIR é um precursor das enzimas pancreáticas e tem a sua concentração aumentada persistentemente no sangue dos recém-nascidos com FQ, mesmo nos casos em que não existe insuficiência pancreática. Este aumento resulta do bloqueio, total ou parcial, dos ductos pancreáticos, ainda durante o período intrauterino, condicionando refluxo das enzimas pancreáticas para a circulação e, desta forma, níveis séricos de TIR elevados. Associada ao ileus meconial podemos ter outras manifestações como atresia do intestino delgado, volvo e perfuração com peritonite meconial. Uma manifestação menos evidente pode ser a passagem tardia de mecónio. Em associação, pode surgir icterícia colestática, geralmente ligeira e pouco frequente.

Os quadros de má digestão por insuficiência pancreática exócrina (incluindo má evolução estado-ponderal, esteatorreia e outras, como défice de proteínas lipossolúveis) são fortemente sugestivos do diagnóstico de FQ. Em praticamente todos os casos, as manifestações de insuficiência pancreática exócrina vão-se tornando mais evidentes com a evolução da doença, sendo que em 90% dos doentes a insuficiência pancreática desenvolve-se no primeiro ano de vida<sup>27</sup>.

Um valor <200 µg/g fezes de elastase-1 é indicativo de insuficiência pancreática e valores de<sup>11,12</sup>.

- i. < 100 µg/g fezes associam-se a insuficiência pancreática grave;
  - ii. 100-200 µg/g fezes considera-se insuficiência pancreática moderada a ligeira.
- I. Manifestações menos frequentes incluem prolapso rectal e pancreatite idiopática.
- J. A doença hepática associada a FQ pode manifestar-se por elevação assintomática das enzimas hepáticas, esteatose hepática, colelitíase, hepatomegalia, hipertensão portal e fibrose biliar focal.
- K. A infertilidade masculina, devida a azoospermia causada por canais deferentes bilateralmente atroficos, fibróticos ou ausentes, atinge cerca de 95% dos indivíduos com FQ.
- L. A ausência congénita de canais deferentes pode surgir isolada, em indivíduos jovens sem doença digestiva ou respiratória característica de FQ, considerando-se uma doença relacionada com CFTR. Nestes indivíduos, as manifestações típicas de FQ, nomeadamente respiratórias, podem vir a surgir só na idade adulta.
- M. A diabetes relacionada com a FQ presente em cerca de 7 % dos adolescentes dos 11 aos 17 anos e nos adultos em 30% tem um comportamento pouco típico, por não haver uma ausência total da produção de insulina. Perante um doente com diabetes e manifestações pulmonares a hipótese de FQ tem que ser colocada.
- N. A prova do suor pode ser realizada após as 2 semanas de vida em recém-nascidos, com mais de 3000 g de peso, hidratados e sem doença sistémica significativa. Devem ser diferidas em doentes com edema, medicados com corticosteroides sistémicos ou que apresentem eczema nas áreas a estimular, ou sob oxigenoterapia em sistema aberto ou em situações associadas a provas de suor falsamente positivas<sup>28</sup>.
- O. A prova do suor é considerada a prova de referência para o diagnóstico de FQ. A medição quantitativa do ião cloreto é o método diagnóstico. A sua interpretação e valorização são de importância primordial para o diagnóstico correto e atempado. A prova do suor pode ser efetuada por 2 métodos: o método quantitativo desenvolvido por Gibson e Cooke conhecido como *Quantitative Pilocarpine Iontophoresis Test* (QPIT) e *Macroduct Sweat Collection System* associado ao *Wescor Sweat Check Conductivity Analyser*® que colhem o suor do antebraço após estimulação pela pilocarpina. O suor é recolhido em papel de filtro ou gaze no método de Gibson e Cooke (mínimo 75 mg de suor) e no microtubo capilar em espiral no método *Macroduct Sweat Collection System* (mínimo 15µL) de suor. Para ultrapassar as limitações da quantidade de suor foi desenvolvido o *Nanoduct*® que só requer 3µL de suor e que foi desenvolvido sobretudo para diagnóstico nos recém-nascidos<sup>29</sup>.
- P. Os resultados dados pelos *Wescor Sweat Check Conductivity Analyser* e *Nanoduct*® (técnicas mais fáceis de executar mas com incidência de erros da ordem dos 10-15%) reflectem a condutividade de todos os iões e não isoladamente o cloreto que é específico da FQ. Só quando é medido o cloreto separadamente, por titulação coulométrica, a prova se considera quantitativa e diagnóstica. Pelo exposto, para interpretação de qualquer prova do suor é indispensável que esteja explícito, no resultado laboratorial, o método utilizado na análise do suor.
- Q. Um valor de cloreto no suor inferior a 40 mmol/L na prova do suor quantitativa está dentro dos valores de referência havendo uma baixa probabilidade de se tratar de uma FQ. No

entanto, valores de cloreto superiores a 30 mmol/L em lactentes até aos 6 meses de idade requerem avaliação adicional. Valores de cloreto entre os 40 e 60 mmol/L são considerados intermédios, sugestivos mas não diagnósticos de FQ; a prova do suor deve então ser repetida e, se os valores permanecerem intermédios, a avaliação deve prosseguir com outros estudos (estudo genético avaliação da função pancreática e eventualmente estudos eletrofisiológicos). Valores de cloreto superiores a 60 mmol/L são considerados diagnósticos, devendo repetir-se a prova para confirmação diagnóstica e, seguidamente efetuar estudo genético para pesquisa de 2 mutações da CFTR. Concentrações de cloreto superiores a 160 mmol/L não são fisiologicamente possíveis pelo que a prova do suor deve ser repetida por provável erro na realização da prova<sup>30</sup>.

- R. Na prova do suor determinada por condutividade, outros componentes do suor, nomeadamente sódio e potássio, também estão presentes pelo que esta prova não é suficientemente específica para discriminar entre a população com e sem FQ. Valores inferiores a 50 mmol/L (NaCl) não estarão provavelmente associados a FQ. Valores intermédios (50-85 mmol/L) requerem investigação realizando a medição do ião cloreto no suor e/ou estudo genético. Valores superiores a 85-90 mmol/L são compatíveis com o diagnóstico de FQ mas, pelo definido por consenso, não deve ser utilizado para confirmação diagnóstica. Em estudo alargado e comparativo, entre o teste de condutividade e a prova de referência, foram demonstrados resultados equivalentes, pelo que foi proposto que valores  $\geq 90$ mmol/L sejam confirmativos do diagnóstico<sup>31-33</sup>.
- S. Uma prova de suor com resultados dentro dos valores de referência não exclui a doença, pelo que sempre que o quadro clínico seja sugestivo de FQ deve ser pedida nova prova de suor para laboratório que garanta a realização da prova quantitativa.
- T. O estudo genético é complexo e, frequentemente, a interpretação das mutações identificadas levanta questões clínicas. Tendo em conta o elevado número de mutações do gene CFTR identificadas (> 1900), a grande variação geográfica e racial na sua frequência e distribuição, a pesquisa específica de todas estas mutações é impraticável<sup>34</sup> (consultado em setembro de 2012). Na maioria das populações a pesquisa de um painel de cerca de 30 mutações (estudo genético CFTR *standard*) atinge uma sensibilidade de 85-92%, na deteção de uma mutação CFTR causadora de Fibrose Quística. O painel deverá ser adaptado à origem étnica e geográfica do doente<sup>36</sup>. Em Portugal, no Laboratório de Genética Humana do INSA, o painel padronizado pesquisa 92,7% das mutações associadas à FQ e encontradas na população portuguesa (15 mais frequentes, de um total de 46 mutações do gene CFTR. Na pesquisa alargada de mutações a capacidade de deteção é de 98% das mutações<sup>36,37</sup>.
- A maioria das mutações CFTR é rara e cada uma representa muito menos que 1% da população global de indivíduos com FQ<sup>10</sup>. Para identificação das mutações mais raras é necessário a análise extensa e sequencial do DNA por metodologias mais complexas<sup>3,39</sup>. É possível confirmar o diagnóstico pelo estudo genético quando identificadas as mutações já definidas como associadas à doença mas, a não identificação de mutações nos dois alelos não exclui o diagnóstico.
- U. A base dos novos métodos de diagnóstico são as alterações do transporte iónico a nível dos epitélios de diferentes órgãos e tecidos, em que o gene CFTR tem expressão. O transporte

ativo de iões através do epitélio respiratório, incluído o nasal, gera uma diferença do potencial elétrico transepitelial (PD), que pode ser medida in vivo. As mutações CFTR causam uma redução da secreção de  $\text{Cl}^-$  através do canal  $\text{Cl}^-$  cAMP-regulado e aumento da reabsorção de  $\text{Na}^+$  através do canal epitelial de  $\text{Na}^+$ , resultando num padrão diferente de PD no epitélio nasal de doentes com FQ em comparação com o epitélio normal<sup>4-6</sup>.

- V. Para determinar as alterações no transporte transepitelial iónico é igualmente possível recorrer à medição da corrente intestinal (ICM) em câmaras de Ussing. A medição da corrente intestinal em biopsias rectais permite estudar a secreção de  $\text{Cl}^-$  transepitelial e discriminar os indivíduos que apresentam secreção residual do ião dos indivíduos sem secreção. Com esta técnica é possível medir a resposta do epitélio rectal após administração de uma série de compostos farmacológicos, permitindo discriminar a secreção de  $\text{Cl}^-$  mediada por CFTR da secreção através de canais alternativos<sup>7,8</sup>. Este novo método para o diagnóstico de FQ está indicado em indivíduos com, sintomas ligeiros ou em situação subclínica, resultados das provas do suor ambíguos ou intermédios e mutações desconhecidas ou raras<sup>9,10</sup>.

### III – AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacto da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- Número de novos casos de com o diagnóstico confirmado de FQ, no ano, de entre todos os casos referenciados em primeiras consultas especializadas de FQ, nesse ano:
    - Numerador: Número de novos casos de com o diagnóstico confirmado de FQ, no ano;
    - Denominador: Número de casos referenciados em primeiras consultas especializadas de FQ, nesse ano.
  - Número de novos casos de com o diagnóstico confirmado de FQ, no ano, de entre todos os casos com o diagnóstico confirmado de FQ:
    - Numerador: Número de novos casos com o diagnóstico confirmado de FQ, no ano;
    - Denominador: Número de todos os casos com o diagnóstico confirmado de FQ;

- iii. % de estudos com identificação de mutações genéticas associadas a FQ, no ano, de entre o total de estudos genéticos efetuados por hipótese diagnóstica de FQ, nesse ano:
  - (i). Numerador: Número de estudos com identificação de mutações genéticas associadas a FQ, no ano X 100;
  - (ii). Denominador: Número total de estudos genéticos efetuados por hipótese diagnóstica de FQ, nesse ano.

#### IV – FUNDAMENTAÇÃO

- A. Existem três grandes grupos de razões para se iniciar um processo de investigação diagnóstica de fibrose quística: manifestações clínicas, resultado de rastreio neonatal e história familiar de FQ.
- B. Em relação às manifestações clínicas, o facto de a doença ser multiorgânica, heterogénea e por vezes de apresentação atípica, leva a que muitas situações clínicas sejam compatíveis com o diagnóstico. Algumas características fenotípicas são tão sugestivas que a sua presença deve sempre levar a investigação diagnóstica de FQ.

A confirmação ou exclusão do diagnóstico de FQ tem que ser o mais precoce possível de forma a evitar exames desnecessários, iniciar precocemente o tratamento adequado, programar o aconselhamento genético e assegurar o acesso a cuidados médicos especializados.

- C. O diagnóstico de FQ baseia-se na clínica associada à evidência de disfunção do canal CFTR (prova do suor, diferença de potencial nasal, quantificação da secreção de cloreto a nível da mucosa intestinal) ou na identificação de duas mutações causadoras de FQ.
- D. Os médicos de medicina geral e familiar e de todas as especialidades médicas e cirúrgicas têm um papel fundamental no diagnóstico precoce e no encaminhamento do doente para as consultas especializadas de FQ, pelo que o pedido da prova do suor deve ser feito por qualquer médico sempre que haja suspeita clínica.
- E. Pela importância da prova do suor no diagnóstico de FQ é imprescindível que os laboratórios tenham experiência na execução da técnica e cumpram com o que está estabelecido internacionalmente nas orientações para execução da técnica<sup>29,40,41</sup>. A fiabilidade da técnica é de extrema importância para o diagnóstico de FQ, pelo que, para se evitar provas falsamente positivas ou negativas o controlo da qualidade dos laboratórios é fundamental. Organizações internacionais como a *Cystic Fibrosis Foundation* dos USA e a *Cystic Fibrosis Trust* do UK têm chamado a atenção para este problema<sup>40,42,43</sup>.
- F. Na maioria dos doentes o diagnóstico é fácil e linear e o estudo genético não será essencial para a confirmação do diagnóstico. No entanto nos casos em que o resultado da prova do suor for intermédio e por isso inconclusivo, deverá prosseguir-se a marcha diagnóstica com recurso a outros métodos, nomeadamente, o estudo genético que pode confirmar o diagnóstico clínico. Neste grupo incluem-se os cerca de 2% dos doentes que apresentam fenótipo atípico em que predomina uma só manifestação, geralmente alterações eletrolíticas, pancreatite, doença hepática, sinusite ou azoospermia obstrutiva com função pancreática normal e prova

do suor com valores de concentração de  $Cl^-$  considerados intermédios (40-60 mmol/L) ou mesmo dentro dos valores de referência (< 40 mmol/L). Nestes casos a identificação de mutações nos dois alelos pode confirmar o diagnóstico.

- G. As limitações do estudo genético e a complexidade na interpretação dos seus resultados obrigam à sistematização da sua utilização no algoritmo diagnóstico da Fibrose Quística, usando de forma criteriosa as técnicas moleculares disponíveis e reservando as técnicas mais dispendiosas e demoradas, como o estudo alargado do gene CFTR, para um pequeno número de casos. Com efeito este estudo genético alargado compreende a sequenciação completa de toda a região codificadora do gene, junções de exões/intrões. Trata-se de um exame de segunda linha, realizado quando se quer aumentar a sensibilidade na deteção de mutações. É importante ressaltar que nem as pesquisas mais extensas das mutações CFTR conseguem detetar todos as mutações. Por isso, um estudo genético negativo não exclui a existência de uma mutação CFTR. Os resultados genéticos deverão ser cuidadosamente interpretados, com a devida contextualização clínica, pelo risco de, com a sequenciação completa, serem identificadas mutações cujas consequências patológicas não estão corretamente determinadas<sup>44,45</sup>.

O diagnóstico pré-natal é sugerido quando ambos os progenitores sejam portadores de mutações ou quando se observa alterações ecográficas no feto sugestivas de FQ. Nesta última situação a pesquisa de mutações nos progenitores e no feto tem justificação se realizada até ao limite definido legalmente para uma eventual interrupção de gravidez.

Em caso de progenitores com filho com FQ sem mutações identificadas, é possível, em alguns casos, fazer-se o diagnóstico pré-natal através de estudo *linkage* no feto, no irmão e nos pais para determinar quais dos cromossomas 7, foram segregados para o feto. No caso de terem sido encontrados no feto os mesmos cromossomas 7 transmitidos pelos pais ao doente, o feto é considerado afectado<sup>3</sup>. O estudo genético para pesquisa de portadores deverá ser proposto à família alargada do doente com Fibrose Quística (caso índice) em consulta de aconselhamento genético e particularmente na circunstância do eventual planeamento de gestações<sup>46</sup>.

Por outro lado, os estudos genéticos deverão ser realizados em laboratórios com procedimentos de validação dos diagnósticos, preferencialmente acreditados pela Norma ISO 15189 e auditados periodicamente por entidades como a *European Quality Assessment Scheme for CF*.

- H. A técnica de medição da corrente intestinal surge como alternativa à técnica de medição da diferença de potencial nasal e, contrariamente a esta última, permite discriminar os indivíduos que apresentam secreção residual do ião cloreto, dos sem secreção. Igualmente tem menos limitações de realização do que a DPN<sup>9,47,48</sup>. Os resultados dos estudos feitos com doentes portugueses<sup>47</sup> e no Brasil<sup>49</sup> permitiram validar este novo método. Portugal tem agora acessível este novo método que, actualmente, ainda só está acessível num número muito limitado de países.

## V – APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- B. Celeste Barreto e Pilar Azevedo (coordenação científica), Elisabete Melo Gomes (coordenação executiva), Carlos Lopes, José Cavaco, Luísa Guedes Vaz e Miguel Félix.
- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. Durante o período de discussão só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio, disponível no *site* desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.
- E. Os contributos recebidos das sociedades científicas e sociedade civil em geral, sobre o conteúdo da presente Norma, serão analisados pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas criada por Despacho n.º 12422/2011 de 20 de setembro e atualizado por Despacho n.º 7584/2012 de 1 de junho.

## SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
<b>CFGAC</b>	<i>Fine Grained Access Control</i>
<b>CFTR</b>	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
<b>Cl<sup>-</sup></b>	ião cloreto
<b>DPN</b>	Diferença de potencial nasal
<b>FQ</b>	Fibrose Quística
<b>HGVS</b>	<i>Human Genome Variation Society</i>
<b>INSA</b>	Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge
<b>ORL</b>	Otorrinolaringologia
<b>QPIT</b>	<i>Quantitative Pilocarpine Iontophoresis Test</i>
<b>TIR</b>	Tripsina imunorreactiva

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine iontophoresis. *Pediatrics* 1989;23:545-9.
- Dequeker et al. Recommendations for quality improvement in genetic testing for CF. European concerted action on CF. *Eur J Hum Genet* 2000; 8 (Suppl 2): S2-24).
- UptoDate – Cystic Fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. Boston: UptoDate Inc.; 2012. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev.* 2005, 26: 135-153.
- Wang L, Freedman SD. Laboratory tests for the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Clin Pathol.* 2002, 117 Suppl:S109-15).
- Fajac I, Sermet I, Différence de potential nasal transépithélial. *Revue de Pneumologie Clinique* 2008; 64: 34-37.

7. Mall M., Bleich M., Schürlein J., *et al.* Cholinergic ion secretion in human colon requires coactivation by cAMP. *American Journal of Physiology* 1998; 275: G1274-1281.
8. Hug M., Tümmler B. Intestinal current measurements to diagnose cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2004; 3: 157-158.
9. Hirtz S., Gonska T., Seydewitz H., Thomas J., Greiner P., Kuehr J., Brandis M., Eichler I., Rocha H., Lopes AI., Barreto C., Ramalho A., Amaral MD., Kunzelmann K., Mall M. CFTR Cl<sup>-</sup> Channel function in native human colon correlates with genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 127 (4): 1085-1095.
10. De Boeck K, Derichs N, *et al.* New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 2011, 10 Suppl 2:S53-66.
11. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39:580-586.
12. Cade A, Walters MP, McGinley N, Firth J, Browniee KG, Conway SP, Littlewood JM. Evaluation of Fecal Pancreatic Elastase-1 as a Measure of Pancreatic Exocrine Function in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2000; 29:172-176.
13. Sawyer SM. Reproductive and sexual health. Hodson ME, Geddes DM (ed) *Cystic Fibrosis*, 2nd ed London. Arnold 2000:141-55
14. Amaral MD. Processing of CFTR: Traversing the cellular maze – how much CFTR needs to go through to avoid cystic fibrosis?. *Pediatric Pneumology* 2005; 39: 479-491.
15. <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html> WHO, 2012.
16. McCormick J, Mehta G, Olesen HV, Viviani L, *et al.* Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet.* 2010, 375(9719):1007-13.
17. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: State of the Art. *Journal of Cystic Fibrosis* Volume 10 Suppl 2 (2011) S7-S15.
18. Farrell P. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union *Journal of Cystic Fibrosis* 7 (2008) 450–453.
19. Rosenstein B, Zeitlin P. Cystic fibrosis. *The Lancet.* 1998, 351: 277–282.
20. Doring, G. New insights into the pathophysiology of lung disease in cystic fibrosis patients, *European Respiratory Monograph*, (2006) 35: 1-20.
21. Berger, M, Chmiel, J F, Konstan, M W, (2002), The Role of Inflammation in the Pathophysiology of CF Lung Disease, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 23: 5-27.
22. Bethesda, MD. Cystic Fibrosis Foundation. *Fibrosis Foundation Patient registry Annual Report 2009.*
23. Marta Pinto, Luísa Pereira, Teresa Rodrigues, Celeste Barreto. Cystic Fibrosis Survival: The facts we can't control. *J Cyst Fibros* 2011;10(1):S1-110.
24. WHO List of single organ disease phenotypes associated with CFTR mutations – Joint Working Group of WHO/ICF(M)A/ECFS/ECFTN,2001.
25. Conway SP, Peckham DG, Chu CE, *et al.* Cystic fibrosis presenting as acute pancreatitis and obstructive azoospermia in a young adult male with a novel mutation in the CFTR gene. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 491-495.
26. Peckham D, Conway SP, Morton A, *et al.* Delayed diagnosis of cystic fibrosis associated with R117H on a background of 7T polythymidine tract at intron 8. *J Cystic Fibros* 2006; 5: 63-65.
27. Farrell P. Is Newborn screening for Cystic Fibrosis a Basic Human Right? *J Cystic Fibrosis.* 2008 May; 7(3):262-265.
28. Rosenstein BJ, Cutting GR for the Cystic Fibrosis Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-595.
29. Barben J. Conductivity Determined by a New Sweat Analyser Compared with Chloride Concentrations for the Diagnosis of Cystic. *J Pediatr* 2005;146:183-8.
30. Barreto C, Pereira L. Como interpretar as Provas de Suor com valores Bordeline no Diagnóstico de Fibrose Quística *Acta Pediatr Port.*, 2004;Nº3;Vol 35;261-266.

31. Rosenstein BJ. Diagnosis. Hodson ME, Geddes DM (ed) Cystic Fibrosis, 2nd ed London. Arnold 2000:178-88.
32. Hammond KB, Turcios Gibson LE. Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. J Pediatr 1994;124:255-60.
33. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, Aldana RS, Furuya MEY. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. J. Cystic Fibrosis. 203;2:1-7.
34. Cystic Fibrosis Mutation Database [Internet]. Toronto: Cystic Fibrosis Centre at the Hospital for Sick Children; [www.genet.sickkids.on.ca/cftr/](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/).
35. Malone G, Haworth A, Schwarz MJ, Cuppens H, Super M. Detection of five novel mutations of the cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene in Pakistani patients with cystic fibrosis: Y569D, Q98X, 296 + 12(T N C), 1161delC and 621 + 2(T N C). Hum Mutat 1998; 11: 152-7.
36. Pacheco P. Detection rate of CF causing CFTR mutations in Portugal. in: WHO, (Ed.), The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis: Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS. Human Genetics Programme, Chronic Diseases and Health Promotion, World Health Organization. 2004.
37. Barreto C, Azevedo P, Lopes C, Pereira L. Fibrose Quística. Atlas de Pneumologia. Segorbe Luís A, Sotto-Mayor R ed. 2010 Permanyer Portugal Ed. Vol 2;1027-1061.
38. De Boeck K, Derichs N, et al. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. J Cyst Fibros. 2011, 10 Suppl 2:S53-66.
39. Clinical Guidelines for the Care of Children with Cystic Fibrosis. Londres: Royal Brompton Hospital; 2011 [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf).
40. Legrys V. Diagnostic Sweat Testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines J Pediatr 2007;151:85-9.
41. Farrell P. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. Pediatr. 2008 August ; 153(2): S4-S14.
42. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Sweat testing: sample collection and quantitative analysis, Approved guidelines C34-A3. Wayne, Pennsylvania: CLSI, 2009.
43. Sweat Test Guidelines: [www.acb.org.uk](http://www.acb.org.uk),
44. Castellani C et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros 2008; (7): 179-96.
45. Barreto C., Fibrose Quística 2003. In: Gomes MJ., Sotto-Mayor R. Ed. Tratado de Pneumologia. Vol. 1. Sociedade Portuguesa de Pneumologia; 927-43.
46. Lei nº 12/2005 de 26 de Janeiro. DR-I SÉRIE –A.
47. Barreto C, Mall M, Amaral MD. Assessment of CFTR function in native epithelia for the diagnosis of cystic fibrosis. Pediatric Pneumology 2004; 26: 243.
48. De Boeck K et al. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. Journal of Cystic Fibrosis, Volume 10 Suppl 2 (2011) S53-S66.
49. Sousa M et al. Measurements of CFTR-Mediated Cl<sup>-</sup> Secretion in Human Rectal Biopsies Constitute a Robust Biomarker for Cystic Fibrosis Diagnosis and Prognosis. PLOS ONE. 2012, October, Volume 7, Issue 10, e47708 [www.plosone.org](http://www.plosone.org).
50. De Boeck K, Wilshanski M, Castellani C, et al. Cystic Fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006; 61: 627-635.
51. Norma da Direção-Geral da Saúde: Tratamento e Seguimento da Fibrose Quística, 2012.

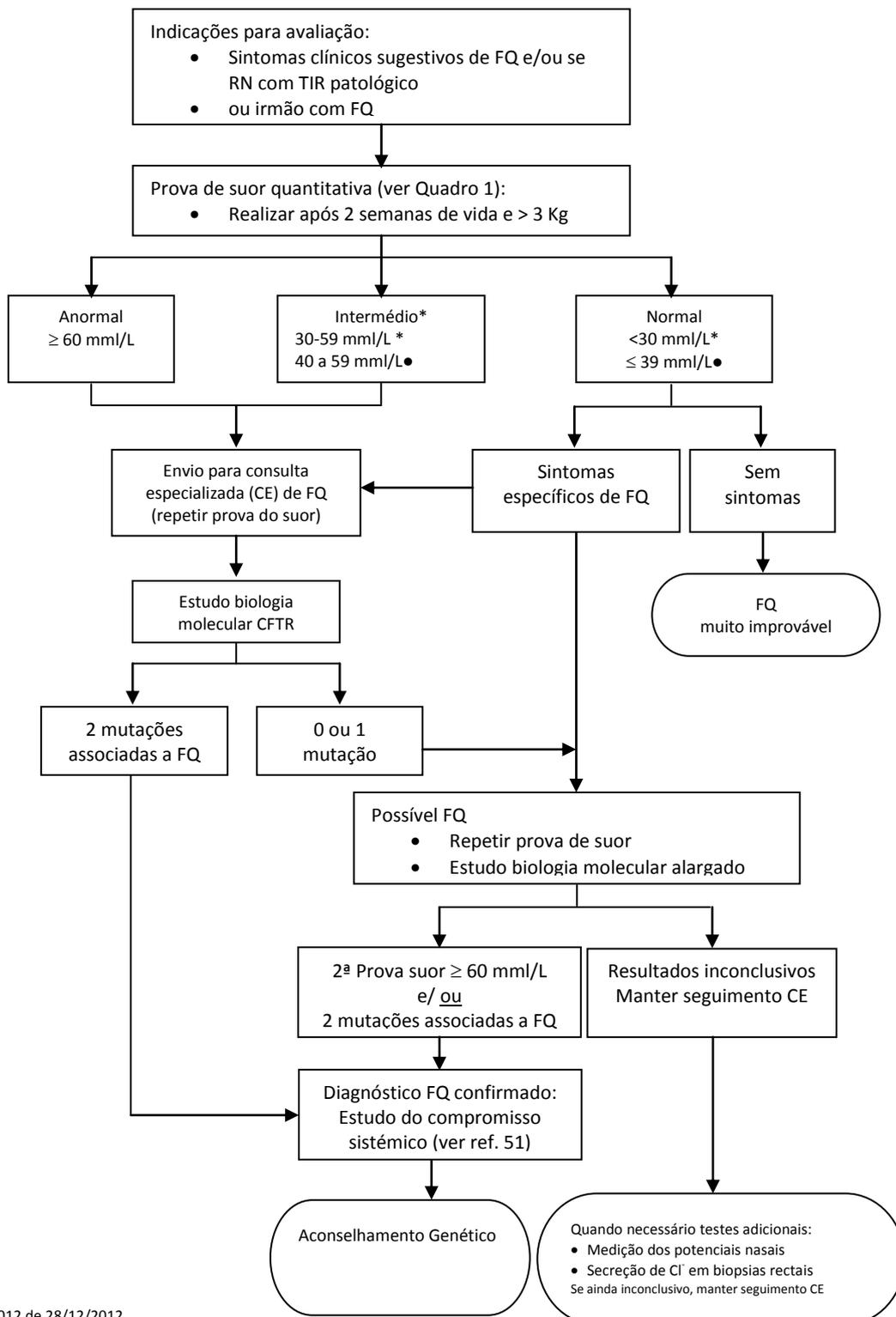
Francisco George  
Diretor-Geral da Saúde

**ANEXOS**

**Anexo I: Algoritmo clínico/árvore de decisão**

**Algoritmo\* Diagnóstico de Fibrose Quística**

(\* Adaptado de Boeck K. et al.<sup>50</sup> e ECFS<sup>48,50</sup>, CFF<sup>40,41</sup> e UK Guidelines<sup>39,43</sup>)



## Anexo II: Quadros, tabelas e gráficos

### Quadro 1 - Prova do Suor

PROVA DO SUOR	
Método quantitativo <sup>1</sup> :	INTERPRETAÇÃO
Dentro dos Valores de Referência para o ião cloreto (Cl <sup>-</sup> ): < 40 mmol/L	Não permite confirmar o diagnóstico
40 a 60 mmol/L	Valor intermédio, não permite confirmar o diagnóstico
> 60 mmol/L	Valor elevado, confirmativo do diagnóstico de FQ*
Método semi-quantitativo <sup>2</sup> :	
< 50 mmol/L	Diagnóstico de FQ pouco provável
50 a 85 mmol/L	Diagnóstico de FQ provável**
> 85-90 mmol/L	Diagnóstico de FQ muito provável**

1. Método quantitativo de Gibson e Cooke.

2. Método semi-quantitativo de condutividade no suor.

\* Uma prova quantitativa positiva deve ser confirmada por uma segunda prova.

\*\* Uma prova semi-quantitativa com valores intermédios ou elevados deve ser confirmada com prova quantitativa.

NOTA: Uma prova de suor com resultados dentro dos valores de referência não exclui a doença, pelo que sempre que o quadro clínico seja sugestivo de FQ deve ser pedida nova prova de suor, para laboratório que garanta a realização da prova quantitativa.

## Quadro 2 – Características clínicas compatíveis com o diagnóstico de Fibrose Quística

### Doença sinopulmonar crónica

Colonização persistente / infecção com agentes típicos da doença pulmonar na FQ, incluindo:

*Staphylococcus aureus*  
*Pseudomonas aeruginosa* (mucóide e não mucóide)  
*Haemophilus influenzae* não tipável  
Complexo *Burkholderia cepacia*

Doença endobrônquica manifestada por:

Produção de tosse e expectoração  
Insuflação pulmonar e sibilância  
Alterações radiológicas  
Evidência de obstrução brônquica em testes funcionais respiratórios  
Hipocratismo digital

Sinusopatia crónica:

Pólipos nasais  
Alterações radiológicas dos seios perinasais

### Anormalidades gastrointestinais/nutricionais

Anormalidades intestinais:

Ileus meconial  
Insuficiência pancreática exócrina e pancreatite recorrente  
Síndrome da obstrução intestinal distal (SOID)  
Prolapso rectal  
Doença hepática crónica com evidência clínica ou histológica de cirrose biliar focal ou multilobular

Atraso de crescimento (desnutrição proteico-calórica)

Hipoproteinémia – edema  
Deficiência de vitaminas lipossolúveis

Azoospermia obstrutiva no sexo masculino

Síndromes de perda de sal

Depleção aguda de sódio (desidratação hiponatrémica)  
Alcalose metabólica crónica

Adaptado de Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Oct 15; 168 (8):918-51.

### Quadro 3 - Fenótipos clínicos de Fibrose Quística

Período neonatal / 1º ano de vida	Idade pré-escolar / Escolar	Adolescente / Adulto
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ileus Meconial</li> <li>• Icterícia Prolongada</li> <li>• Hipoproteinémia/edema</li> <li>• Má progressão estaturponderal</li> <li>• Esteatorreia</li> <li>• Diarreia Crónica</li> <li>• Bronquiolite</li> <li>• Bronquite</li> <li>• Hiponatrémia</li> <li>• Golpe de calor</li> <li>• Prolapso retal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse persistente com ou sem expectoração</li> <li>• Pieira recorrente</li> <li>• Hipocratismo digital</li> <li>• Má progressão estaturponderal</li> <li>• Hepatomegália ou doença hepática</li> <li>• Diarreia Crónica</li> <li>• Prolapso retal</li> <li>• Doença pulmonar crónica supurativa</li> <li>• Asma com infeções e alterações radiológicas</li> <li>• SOID*</li> <li>• Polipose nasal</li> <li>• Sinusopatia crónica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença pulmonar crónica supurativa</li> <li>• DM** com sintomatologia pulmonar</li> <li>• Cirrose biliar focal ou multilobular</li> <li>• Pancreatite idiopática crónica</li> <li>• Atraso na puberdade</li> <li>• Infertilidade masculina por azoospermia</li> <li>• Fertilidade feminina diminuída</li> </ul>

\*SOID: Síndrome de Obstrução Intestinal Distal; DM\*\* :Diabetes Mellitus.

Barreto, C. Fibrose Quística, in: Marques Gomes MJ, Sotto-Mayor R. Tratado de Pneumologia. Permanyer Portugal, 2003, Vol. 1;927-943).

### Quadro 4 – Critérios de diagnóstico para a Fibrose Quística.

- Características fenotípicas: Doença sinopulmonar crónica. Alterações gastrointestinais ou nutricionais. Síndrome da perda de sal. Anormalidades urogenitais.
- História de FQ num irmão
- Teste de rastreio neonatal positivo
- Concentração de Cloreto no suor elevada
- Identificação de 2 mutações do gene CFTR conhecidas como causadoras de FQ
- Demonstração in vivo da alteração típica do transporte iónico através do epitélio nasal na FQ ou in vitro de diminuição da secreção de cloreto a nível do epitélio de biópsias rectais .

Um diagnóstico positivo depende da presença de um quadro clínico com uma das características (A) ou (B ou C) e um teste laboratorial confirmatório (D, E ou F).

Adaptado de Southern KW. Atypical Cystic Fibrosis. Eur Resp Mono. 2006, 35: 38-49; Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr. 1998, 132: 589-595. De Boeck K et al. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. Journal of Cystic Fibrosis, Volume 10 Suppl 2 (2011) S53-S66.