

O impacto de primeiro ano de tratamento com dornase alfa nos parâmetros clínicos de pacientes com fibrose cística: estudo multicêntrico brasileiro

A first-year dornase alfa treatment impact on clinical parameters of patients with cystic fibrosis: the Brazilian cystic fibrosis multicenter study

Tatiana Rozov¹, Fernando Antônio A. e Silva², Maria Angélica Santana³, Fabíola Villac Adde⁴, Rita Heloisa Mendes⁵, for the Brazilian Cystic Fibrosis Multicenter Study Group⁶

RESUMO

Objetivo: Relatar o impacto clínico do primeiro ano de tratamento com dornase alfa de acordo com a faixa etária, numa coorte de pacientes brasileiros com fibrose cística (FC).

Métodos: O presente estudo analisou dados de 152 pacientes elegíveis, de 16 centros de referência para FC, os quais responderam aos questionários clínicos e realizaram testes laboratoriais, ao início do tratamento com dornase alfa (T0) e após seis (T2) e 12 (T4) meses da intervenção. Analisaram-se três grupos etários: seis a 11, 12 a 13 e ≥ 14 anos de idade. Avaliaram-se os testes pulmonares, a microbiologia de vias aéreas, os atendimentos de emergência, as hospitalizações e os tratamentos emergenciais e rotineiros. O teste *t* de Student, o qui-quadrado e a análise de variância foram usados quando pertinentes.

Resultados: O tratamento baseou-se em fisioterapia respiratória, exercícios regulares, enzimas pancreáticas, vitaminas, broncodilatadores, corticosteroides e antibióticos. Nos seis meses anteriores ao estudo (fase T0), as hospitalizações por exacerbação pulmonar ocorreram em 38,0, 10,0 e 61,4%, respectivamente

para as três faixas etárias analisadas. No grupo de seis a 11 anos, houve redução significativa de atendimentos de emergência após um ano de tratamento. Não houve modificações significativas de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), capacidade vital forçada (CVF), saturação de oxigênio (SpO₂) e índice de Tiffeneau em todos os grupos. O escore de Shwachman-Kulczychi melhorou significativamente no grupo de mais idade. Nos últimos seis meses de tratamento, a colonização crônica ou intermitente por *P.aeruginosa* foi detectada em 75,0, 71,4 e 62,5%, respectivamente, enquanto a colonização por *S.aureus* ocorreu em 68,6, 66,6 e 41,9% dos casos em cada grupo etário.

Conclusões: A intervenção com dornase alfa resultou em manutenção dos parâmetros pulmonares e associou-se à redução significativa de visitas à emergência por exacerbação pulmonar no grupo de seis a 11 anos de idade, com melhora do escore clínico no grupo ≥ 14 anos de idade ao final de um ano de estudo.

Palavras-chave: fibrose cística; dornase alfa; terapêutica; evolução clínica; microbiologia pulmonar.

Instituição: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

¹Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

²Faculdade de Medicina de Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

³Hospital Especializado Octávio Mangabeira/Secretaria da Saúde da Bahia, Salvador, BA, Brasil

⁴Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

⁵Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil

⁶Ver quadro de participantes ao final do artigo

Endereço para correspondência:

Tatiana Rozov

Estrada Vereador José Alves Barreto, 3.350 – Praia Vermelha do Sul

CEP 11680-000 – Ubatuba/SP

E-mail: rozov@uol.com.br

Fonte financiadora: Produtos Roche do Brasil. A indústria, ao fim do estudo, doou equipamentos médicos e/ou computadores a cada Centro de Fibrose Cística. O monitoramento dos Centros, quando necessário, foi feito pela pesquisadora principal e por uma monitora, com facilidades de transporte e eventuais gastos durante as viagens custeados pela Produtos Roche. O custo da análise estatística, realizada por firma independente, foi arcado pela indústria. Conflito de interesse: a indústria não interferiu no desenho do estudo, na análise e na discussão dos dados.

Recebido em: 22/11/2012

Aprovado em: 15/5/2013

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical impact of the first year treatment with dornase alfa, according to age groups, in a cohort of Brazilian Cystic Fibrosis (CF) patients.

Methods: The data on 152 eligible patients, from 16 CF reference centers, that answered the medical questionnaires and performed laboratory tests at baseline (T0), and at six (T2) and 12 (T4) months after dornase alfa initiation, were analyzed. Three age groups were assessed: six to 11, 12 to 13, and ≥ 14 years. Pulmonary tests, airway microbiology, emergency room visits, hospitalizations, emergency and routine treatments were evaluated. Student's *t*-test, chi-square test and analysis of variance were used when appropriated.

Results: Routine treatments were based on respiratory physical therapy, regular exercises, pancreatic enzymes, vitamins, bronchodilators, corticosteroids, and antibiotics. In the six months prior the study (T0 phase), hospitalizations for pulmonary exacerbations occurred in 38.0, 10.0 and 61.4% in the three age groups, respectively. After one year of intervention, there was a significant reduction in the number of emergency room visits in the six to 11 years group. There were no significant changes in forced expiratory volume in one second (VEF₁), in forced vital capacity (FVC), in oxygen saturation (SpO₂), and in Tiffenau index for all age groups. A significant improvement in Shwachman-Kulczycki score was observed in the older group. In the last six months of therapy, chronic or intermittent colonization by *P. aeruginosa* was detected in 75.0, 71.4 and 62.5% of the studied groups, respectively, while *S. aureus* colonization was identified in 68.6, 66.6 and 41.9% of the cases.

Conclusions: The treatment with dornase alfa promoted the maintenance of pulmonary function parameters and was associated with a significant reduction of emergency room visits due to pulmonary exacerbations in the six to 11 years age group, with better clinical scores in the ≥ 14 age group, one year after the intervention.

Key-words: cystic fibrosis; dornase alfa; therapeutics; clinical evolution; pulmonary microbiology.

Introdução

A fibrose cística (FC) é a doença autossômica recessiva letal mais comum entre os caucasianos^(1,2). Causada por uma mutação no gene regulador de condutância transmembranas

de fibrose cística (CFTR, do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), a doença caracteriza-se pela deterioração progressiva do aparelho respiratório, com acúmulo de secreções viscosas e comprometimento do transporte mucociliar nas vias aéreas^(3,4). A infecção pulmonar crônica e o aumento da resposta inflamatória são características da doença pulmonar da FC, com um grande impacto na morbimortalidade dos pacientes⁽⁴⁻⁶⁾.

O acúmulo de muco espesso em longo prazo leva à doença pulmonar supurativa crônica, com infecção ou colonização persistente por bactérias, tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Burkholderia cepacia*, bem como à evolução para bronquiectasia, pneumotórax, cor pulmonale e insuficiência respiratória na fase final da doença⁽⁷⁾. Os sistemas gastrintestinal e reprodutivo também são afetados com insuficiência pancreática, má digestão e má absorção de nutrientes, obstrução intestinal distal e doença hepática. Além disso, síndrome de perda de sal, diabetes melito e anormalidades geniturinárias podem ser outras complicações clínicas^(2,8).

Melhorias no diagnóstico de FC e nas estratégias de tratamento levaram a um aumento da expectativa de vida, elevando a idade mediana para 36 anos nos Estados Unidos⁽¹⁾ e para cerca de 18 anos no Brasil⁽⁹⁾. Embora não exista cura, muitas estratégias terapêuticas estão disponíveis para uso clínico. O tratamento padrão atual para a FC inclui antibióticos, fisioterapia respiratória e agentes mucolíticos (dornase alfa e solução salina hipertônica), broncodilatadores, enzimas pancreáticas e suplementação diária com vitaminas^(5,8,10).

O uso clínico de dornase alfa, uma desoxirribonuclease recombinante humana que reduz a viscosidade do muco da FC pela hidrólise de DNA acumulado em secreções⁽¹¹⁾, tem demonstrado eficácia significante no tratamento da FC, uma vez que reduz exacerbações respiratórias e melhora a função pulmonar, independentemente da idade do paciente ou estágio da doença^(5,12,13).

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) vem ganhando importância nos últimos tempos como um desfecho para os ensaios clínicos, por isso, conduziu-se um estudo prospectivo multicêntrico para investigar o impacto da introdução da dornase alfa na qualidade de vida dos pacientes. Em estudo anterior⁽¹⁴⁾, utilizaram-se os questionários *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R)⁽¹⁵⁾ validados, modificados e vertidos para o Português, com dornase alfa promovendo melhoras significantes em vários domínios do questionário. O objetivo desta publicação é apresentar informações adicionais sobre o

perfil clínico dos pacientes brasileiros com FC após a introdução do uso crônico de dornase alfa e analisar os parâmetros clínicos e os padrões de atendimento.

Método

Este trabalho apresenta dados complementares dos 152 pacientes com FC do Estudo Clínico sobre Qualidade de Vida nos Pacientes com Fibrose Cística⁽¹⁴⁾. O delineamento do estudo, o tamanho da amostra, os critérios de elegibilidade e uma parte das características demográficas e clínicas dos pacientes foram descritos anteriormente⁽¹⁴⁾. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos pacientes ou por seus responsáveis e este projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa em Humanos de todas as instituições envolvidas⁽¹⁴⁾.

Os pacientes foram acompanhados em cinco atendimentos ambulatoriais: antes da introdução de dornase alfa (T0) e depois, a cada três meses até um ano de acompanhamento — aos três (T1), seis (T2), nove (T3) e 12 (T4) meses, respectivamente. Em todas as visitas, o CFQ-R traduzido e validado, questionário específico para a doença, foi utilizado em pacientes dos seis aos 11, dos 12 aos 13 e com 14 anos ou mais e em pais de pacientes com idades entre seis e 13 anos^(15,16). O médico responsável avaliou os prontuários dos pacientes referentes aos últimos seis meses antes da entrada no estudo (T0), aos seis meses (T2) e aos 12 meses (T4) após a introdução de dornase alfa. Para cada paciente, esses três formulários foram coletados, bem como os seguintes parâmetros: método de diagnóstico de FC; motivo, número e duração de hospitalizações; motivo e número de visitas à sala de emergência; intervenções concomitantes rotineiramente utilizadas; parâmetros de função pulmonar (volume expiratório forçado no primeiro segundo – VEF₁, capacidade vital forçada – CVF, saturação de hemoglobina pelo oxigênio – SpO₂ e índice de Tiffeneau); score de Shwachman-Kulczycki; tratamentos para exacerbações pulmonares; uso de antibióticos e microbiologia das vias aéreas. Dados sobre a condição/evolução do paciente e razão para interrupção do acompanhamento foram obtidos após seis e 12 meses. Um questionário de estabilidade clínica ainda foi usado para avaliar as condições clínicas quanto ao mês anterior⁽¹⁴⁾.

Estudos genéticos foram realizados pela reação em cadeia da polimerase específica. Em cada consulta, realizaram-se exames físicos, exames laboratoriais e espirometria. Culturas de amostra de muco foram coletadas rotineiramente e o resultado foi considerado positivo quando os seguintes micro-organismos estavam presentes em pelo

menos uma amostra: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia* ou *Stenotrophomonas maltophilia*. A colonização foi definida como crônica quando três amostras positivas foram obtidas, nos seis meses anteriores.

As seguintes variáveis foram analisadas: idade, sexo, sintomas, diagnóstico, uso de medicamentos, parâmetros de função pulmonar, tratamentos concomitantes e microbiologia das vias aéreas. Os desfechos clínicos e os dados sobre tratamentos concomitantes, o uso de medicações e as terapias de rotina foram baseados em dados registrados.

Os pacientes foram analisados conforme as faixas etárias^(14,16). Resumiram-se os dados com o uso de estatísticas descritivas para cada variável. Utilizaram-se frequências e porcentagens para as variáveis categóricas e para as variáveis numéricas ordinais. O número de observações válidas, o intervalo, a média, o desvio-padrão (DP), a mediana e o intervalo interquartil foram usados para descrever as variáveis numéricas contínuas, incluindo o VEF₁, a CVF, a SpO₂, o índice de Tiffeneau e o score de Shwachman-Kulczycki. Calcularam-se as porcentagens dos valores previstos de VEF₁ e CVF. Os dados paramétricos foram comparados entre dois grupos, utilizando-se o teste *t* de Student para amostras pareadas quando apropriado. A comparação entre três médias ou mais foi efetuada por meio da análise de variância (ANOVA). Avaliaram-se as mudanças no VEF₁, na CVF, na SpO₂, no índice de Tiffeneau e no score de Shwachman-Kulczycki por meio da ANOVA para médias repetidas e comparações múltiplas. O número de visitas à sala de emergência por exacerbações pulmonares agudas foram comparadas ao longo do tempo utilizando-se o teste de McNemar para amostras dependentes e por qui-quadrado para amostras independentes. As análises estatísticas foram realizadas com o uso do *software* SAS (SAS Institute Inc.). Os valores *p* (bicaudais) <0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado como descrito anteriormente e baseado no principal desfecho do estudo, ou seja, a qualidade de vida⁽¹⁴⁾. Em resumo, com base na ANOVA da pontuação no CFQ-R em um estudo anterior⁽¹⁵⁾, estimou-se que a inclusão de 64 pacientes por grupo etário daria ao estudo um poder de 80% para detectar uma variação de 6,5% no domínio de sintomas respiratórios do CFQ-R com base em um erro tipo I bicaudal ≤5%.

Resultados

Dos 156 pacientes iniciais, excluíram-se quatro por não preencherem os critérios de inclusão. Dentre os 152 pacientes elegíveis, provenientes de 16 centros de referência

de FC, 79 estavam na faixa etária de seis a 11 anos; 14 tinham entre 12 e 13 anos; e 59 tinham 14 anos ou mais. As análises descritivas geral e por idade das informações sobre idade, idade ao diagnóstico e manifestações clínicas foram previamente relatadas⁽¹⁴⁾. Durante o monitoramento, excluíram-se 14 pacientes pelas seguintes razões: abandono do tratamento (4), óbito (3), faltas frequentes nas consultas (1), mudança para outra cidade/estado (1), gravidez (1), falta de medicamento no local da distribuição (1), intolerância à fármacos (1), baixa adesão (1) e efeitos adversos (1).

O principal método de diagnóstico de FC foi baseado em dois testes de suor associados ou não a estudos genéticos. No grupo mais jovem, a mutação $\Delta F508$ homozigota foi a mais comum (42,9%), seguida da mutação $\Delta F508$ heterozigota (32,1%) e mutações desconhecidas

(14,3%). Em pacientes com idade ≥ 14 anos, as mutações mais comuns foram $\Delta F508$ heterozigota (31,3%), $\Delta F508$ homozigota (18,8%) e mutações desconhecidas (37,5%). Outras mutações (E542X/B10665, G542X/N1303K, R1162X/R1162, W1282X/N e $\Delta F508/R553X$) foram também detectadas.

Parâmetros da função pulmonar e dados relacionados com a hospitalização estão apresentados nas Tabelas 1 a 3.

Os dados sobre pacientes na faixa etária de seis a 11 anos estão resumidos na Tabela 1. Durante o estudo, a situação dos pacientes nessa faixa exigiu hospitalizações; a maioria durou de 11 a 20 dias, as quais decorreram predominantemente de infecções pulmonares. Houve redução significativa no número de atendimentos por exacerbações agudas quando a fase T4 foi comparada à T0. A faixa etária em questão (seis a 11 anos) não apresentou alterações

Tabela 1 - Visitas ao ambulatório e à emergência, hospitalizações e parâmetros de função pulmonar nos seis meses anteriores ao estudo e aos seis e 12 meses após o início de dornase alfa em pacientes com idades de seis a 11 anos. Parte dos resultados foi publicada anteriormente⁽¹⁴⁾

	T0	T2	T4	Valor p
Visitas à emergência	23/77 (29,9%)	9/67 (13,4%)	13/60 (21,7%)	0,060
Visitas à emergência decorrentes de exacerbações agudas*	13/23 (56,5%)	4/9 (44,4%)	2/13 (15,4%)	0,056
Hospitalização devido a exacerbações agudas	14/77 (18,2%)	7/67 (10,4%)	5/60 (8,3%)	0,181
Visitas ao ambulatório devido a exacerbações agudas	37/77 (48,1%)	31/67 (46,3%)	25/60 (41,7%)	0,751
VEF ₁ (% prevista)**	n=61	n=55	n=52	
Média±DP	79,5±21,1	81,3±22,0	83,4±21,7	0,411
Mediana (intervalo)	79,0 (29,0–115,0)	80,0 (14,0–147,0)	84,0 (44,0–132,0)	
CVF (% prevista)**	n=61	n=54	n=52	
Média±DP	86,7±19,7	88,5±18,0	89,4±20,0	
Mediana (intervalo)	87,0 (47,0–131,0)	91,5 (49,0–135,0)	92,5 (50,0–149,0)	0,580
SpO ₂ **	n=51	n=49	n=43	
Média±DP	96,0±2,3	95,6±7,0	97,0±2,1	0,227
Mediana (intervalo)	96,0 (89,0–99,0)	97,0 (58,0–100,0)	97,0 (88,0–100,0)	
Índice de Tiffeneau**	n=60	n=56	n=51	
Média±DP	85,9±15,9	88,3±11,7	86,2±13,3	
Mediana (intervalo)	89,0 (33,0–116,6)	89,0 (43,0–110,0)	86,0 (50,0–109,5)	0,551
Escore de Shwachman-Kulczychi**	n=72	n=58	n=50	
Média±DP	80,7±12,2	83,0±11,8	83,1±12,0	
Mediana (intervalo)	80,0 (55,0–100,0)	85,0 (55,0–100,0)	85,0 (52,0–100,0)	0,268

*Teste de McNemar (tempos dependentes): T0=T2; T0=T4 e T2=T4; teste exato de Fisher (tempos independentes): T0=T2; T0>T4 e T2=T4; **os valores p foram calculados pela análise de variância de medidas repetidas

T0: consulta inicial; T2: visita aos seis meses de dornase alfa; T4: visita aos 12 meses de dornase alfa; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; DP: desvio-padrão; CVF: capacidade vital forçada; SpO₂: saturação de oxigênio

significativas nos valores de VEF₁, CVF, SpO₂, índice Tiffeneau e escore-clínico de Shwachman-Kulczychi após seis e 12 meses de dornase alfa.

Quanto à faixa etária de 12 a 13 anos, os parâmetros da função pulmonar estão resumidos na Tabela 2. Devido às limitações do tamanho da amostra, não foram feitas comparações estatísticas para esse grupo quanto aos resultados ao longo do tempo.

Quanto ao grupo com idade ≥14 anos, 16 pacientes foram hospitalizados por infecções pulmonares, com tempo de permanência que variou de 10 a 20 dias. Esse grupo recorreu muitas vezes às salas de emergência. Quando as fases T0-T4 foram comparadas, não se observaram diferenças significativas quanto ao número de visitas causadas por exacerbações agudas. Além disso, o tratamento com dornase alfa por seis e 12 meses não se associou a mudanças significativas nos parâmetros de função pulmonar, com exceção do escore clínico de Shwachman-Kulczychi, que mostrou melhora após seis meses de dornase alfa (Tabela 3).

A análise da microbiologia das vias aéreas está demonstrada na Tabela 4. Em todos os grupos etários, *P. aeruginosa* e *S. aureus* foram os patógenos mais comumente detectados na colonização crônica e intermitente. Durante os seis primeiros meses de dornase alfa, a presença de *P. aeruginosa* crônica foi detectada em 37,9, 37,5 e 47,4% dos pacientes nas faixas etárias de seis a 11, 12 a 13 e ≥14 anos, respectivamente, enquanto *S. aureus* crônica foi identificado em 20,0, 44,4 e 22,5% dos pacientes. Quando as colonizações crônica e intermitente foram agrupadas, *P. aeruginosa* foi encontrada em mais de 60% da amostra durante o tratamento com dornase alfa, enquanto a colonização por *S. aureus* mostrou uma prevalência superior a 40–60% para todas as faixas etárias.

Os tratamentos concomitantes de rotina realizados durante o acompanhamento são apresentados na Tabela 5. Há várias razões para os dados faltantes, tais como: documentos preenchidos de forma incompleta, faltas dos pacientes às consultas, interpretação errada pelos médicos das questões propostas e falta de cooperação dos pacientes mais jovens durante os testes pulmonares.

Tabela 2 - Visitas ao ambulatório e à emergência, hospitalizações e parâmetros de função pulmonar nos últimos seis meses anteriores ao estudo e aos seis e 12 meses após o início de dornase alfa em pacientes com idades de 12 a 13 anos. Parte dos resultados foi publicada anteriormente⁽¹⁴⁾

	T0	T2	T4
Visitas à emergência	2/13 (15,4%)	4/11 (36,4%)	0/10
Hospitalização devido a exacerbações agudas	1/13 (7,7%)	3/11 (27,3%)	1/10 (10,0%)
Visitas ao ambulatório devido a exacerbações agudas	3/13 (23,1%)	3/11 (27,3%)	4/10 (40,0%)
VEF ₁ (% prevista)	n=12	n=9	n=9
Média±DP	68,6±15,2	67,4±16,1	67,0±17,2
Mediana (intervalo)	69,0 (42,0–94,0)	66,0 (42,0–99,7)	61,3 (44,0–99,0)
CVF (% prevista)	n=12	n=9	n=9
Média±DP	80,7±16,4	80,1±14,8	81,7±16,9
Mediana (intervalo)	75,7 (52,7–114,1)	72,0 (67,0–102,0)	75,0 (60,0–107,3)
SpO ₂	n=10	n=8	n=7
Média±DP	96,7±1,9	96,8±1,3	96,3±2,8
Mediana (intervalo)	97,0 (93,0–99,0)	97,0 (95,0–98,0)	97,0 (91,0–99,0)
Índice de Tiffeneau	n=12	n=10	n=8
Média±DP	81,2±10,9	83,5±12,5	83,8±11,5
Mediana (intervalo)	82,0 (63,0–103,0)	83,0 (63,0–103,1)	87,5 (66,0–98,0)
Escore de Shwachman-Kulczychi	n=12	n=7	n=8
Média±DP	75,2±13,3	77,4±15,5	81,1±10,9
Mediana (intervalo)	75,0 (55,0–97,0)	80,0 (50,0–97,0)	84,0 (60,0–95,0)

T0: consulta inicial; T2: consulta após seis meses de dornase alfa; T4: consulta aos 12 meses de dornase alfa; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; DP: desvio-padrão; CVF: capacidade vital forçada; SpO₂: saturação de oxigênio

Discussão

No presente estudo, descreveram-se as características clínicas e os resultados dos 152 pacientes incluídos no *Brazilian Cystic Fibrosis Quality of Life Trial*⁽¹⁴⁾. A seleção de pacientes com FC nos 16 centros de referência foi baseada na decisão dos médicos de iniciar o tratamento com dornase alfa, seguindo as recomendações do consenso atual^(1,5), sem custos adicionais para o tratamento de rotina, uma vez que o medicamento é regularmente distribuído pelo governo brasileiro. De acordo com as orientações internacionais, o uso crônico de dornase alfa para melhorar a

função pulmonar e reduzir as exacerbações em crianças com seis anos de idade ou mais com doença pulmonar moderada ou grave é uma forte recomendação (grau A), com bom nível de evidência e benefício substancial⁽⁵⁾. O uso também é recomendado para pacientes portadores de FC com doença pulmonar leve pelo Consenso Europeu⁽¹⁷⁾. O objetivo deste trabalho foi investigar se as melhorias observadas na qualidade de vida⁽¹⁴⁾ dos pacientes também refletem os benefícios do estado clínico.

Em estudos anteriores^(14,15), os pacientes com FC foram divididos em três grupos etários de acordo com o protocolo original do CFQ-R⁽¹⁶⁾. A inclusão formal dos questionários

Tabela 3 - Visitas ao ambulatório e às emergências, hospitalizações e parâmetros de função pulmonar nos últimos seis meses antes do início do estudo, aos seis e aos 12 meses após o início de dornase alfa em pacientes com idade ≥ 14 anos. Parte dos resultados foi publicada anteriormente⁽¹⁴⁾

	T0	T2	T4	Valor p
Visitas à sala de emergência	20/59 (33,9%)	13/49 (26,5%)	8/38 (21,1%)	0,443
Visitas à sala de emergência devido a exacerbações agudas	11/19 (57,9%)	6/13 (46,2%)	7/8 (87,5%)	0,166
Hospitalização devido a exacerbações agudas*	21/59 (35,6%)	8/49 (16,3%)	5/38 (13,2%)	0,014
Visitas ao ambulatório devido a exacerbações agudas	35/59 (59,3%)	24/49 (49,0%)	13/38 (34,2%)	0,054
VEF ₁ (% prevista)	n=52	n=47	n=35	
Média±DP	65,1±22,7	64,6±23,5	67,1±22,3	
Mediana (intervalo)	70,4 (17,0-115,0)	68,6 (14,0-118,0)	70,0 (25,0-119,0)	0,864
CVF (% prevista)	n=51	n=47	n=35	
Média±DP	74,5±21,6	75,9±22,0	77,8±21,5	
Mediana (intervalo)	78,0 (24,0-121,0)	78,1 (19,0-118,0)	77,0 (32,6-125,0)	0,603
SpO ₂	n=44	n=42	n=32	
Média±DP	95,4±3,6	95,6±2,9	95,8±2,2	0,924
Mediana (intervalo)	96,0 (78,0-100,0)	96,0 (86,0-100,0)	96,0 (89,0-100,0)	
Índice de Tiffeneau	n=54	n=45	n=36	
Média±DP	76,2±15,7	74,9±15,7	78,9±15,8	0,160
Mediana (intervalo)	78,2 (37,0-109,0)	73,0 (42,0-101,0)	80,5 (41,6-103,0)	
Escore de Shwachman-Kulczychi**	n=39	n=31	n=24	
Média±DP	75,2±15,2	79,3±12,1	79,2±12,6	0,046*
Mediana (intervalo)	80,0 (45,0-100,0)	80,0 (50,0-99,0)	80,0 (50,0-95,0)	

*Teste de McNemar (momentos dependentes) e teste do qui-quadrado (momentos independentes): T0≠T2; T0≠T4 e T2=T4; **T0<T2, T0=T4 e T2=T4
T0: consulta inicial; T2: consulta aos seis meses de dornase alfa; T4: consulta após 12 meses de dornase alfa; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; DP: desvio-padrão; CVF: capacidade vital forçada; SpO₂: saturação de oxigênio

CFQ-R como um desfecho clínico foi essencial, uma vez que detectou o impacto do tratamento de dornase alfa na qualidade de vida (QV), sob a perspectiva dos pacientes e de suas famílias. Isso permitiu a identificação de valores de referência basais para QV em diferentes grupos etários e a progressão dos escores de QV ao longo do tempo^(14,15,18). O presente estudo foi elaborado para verificar os resultados clínicos dos distintos grupos etários e verificar as coincidências com melhorias da QV. Assim, haveria a possibilidade de fazer comparações entre os grupos, avaliar pacientes individuais quanto às características basais dos seus respectivos grupos etários e planejar futuras estratégias.

Pacientes com idades entre seis e 11 anos foram os que mais se beneficiaram do uso de dornase alfa. Uma redução significativa no número de atendimentos de emergência devido a exacerbações agudas coincidiu com a melhoria no domínio respiratório da QV do estudo anterior⁽¹⁴⁾. A melhora significativa no escore de Shwachman-Kulczycki observada no grupo mais velho também pode ser apontada como um resultado positivo da terapia e, quando considerada em conjunto com os resultados favoráveis em outros domínios⁽¹⁴⁾ do CFQ-R, pode-se concluir que a dornase alfa é uma opção terapêutica adicional para FC. Recentemente, a dornase alfa foi incluída nas recomendações da Portaria SAS/MS, nº 224, editada em 2010⁽¹⁹⁾. Evidentemente, a relação custo-benefício dessa terapêutica foi cuidadosamente revisada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) antes de sua implementação de forma rotineira⁽¹⁹⁾.

Quanto às características dos pacientes, a idade média no momento do diagnóstico foi de 9,3 anos, variando de <1 a 56 anos, e as principais manifestações clínicas foram infecções pulmonares, desnutrição e insuficiência pancreática, como em outros estudos. O diagnóstico de FC foi tardio em todas as faixas etárias (idade mediana no momento do diagnóstico: 4,0 e 15,0 anos). Como já se sabe, o diagnóstico tardio resulta em pior prognóstico da doença pulmonar decorrente da FC. Felizmente, observaram-se avanços quanto à idade ao diagnóstico em recente estudo brasileiro⁽²⁰⁾.

Neste estudo, a $\Delta F508$ foi a mutação mais frequente, o que está de acordo com o estudo de distribuição genotípica de pacientes brasileiros em cinco estados diferentes (frequência global de 48%)^(20,21). De acordo com o relatório do *Cystic Fibrosis Foundation's Patient Report*, de 2009, quase 91% dos pacientes com FC têm suas mutações identificadas e a $\Delta F508$ está presente em quase 90% dos casos⁽¹⁾. As mutações

encontradas neste estudo estão entre as mais comuns detectadas em pacientes com FC^(1,20).

A colonização persistente das vias aéreas tem um impacto devastador sobre o tempo de vida do paciente e contribui para a resposta inflamatória local e para a deterioração progressiva da função pulmonar com a idade⁽²⁾. *P. aeruginosa* e *S. aureus* são de primordial importância nas infecções crônicas. Gangell *et al* sugeriram que a resposta inflamatória pulmonar pode variar de acordo com o organismo infectante e *P. aeruginosa* associou-se a maiores níveis de inflamação⁽²²⁾. *S. aureus*, *P. aeruginosa* e o complexo *B cepacia* são as bactérias mais importantes nas infecções pulmonares da FC; no entanto, outros agentes estão surgindo, tais como *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM) e micobactérias não tuberculosas^(20,23,24). Na população deste estudo, observou-se um padrão semelhante de distribuição de microbiologia, com prevalência de infecções por *P. aeruginosa* e *S. aureus*, e o surgimento de casos isolados de *S. Aureus* resistente à oxacilina, *Aspergillus spp.*, *K. pneumonia* e outras bactérias gram-negativas, predominantemente na faixa etária mais elevada. Resultados para a faixa etária de seis a 11 anos são especialmente preocupantes, uma vez que 64% dos pacientes já estavam colonizados de forma intermitente ou crônica por *P. aeruginosa* no início do tratamento (T0) e essa taxa aumentou para 75% até o final do período de acompanhamento. Assim como no estudo de Bonestroo *et al*⁽²⁵⁾, não se observaram efeitos positivos de dornase alfa na redução da colonização pulmonar. No entanto, os resultados aqui apresentados contrastam com os de um estudo randomizado por Frederiksen *et al*⁽²⁶⁾, que demonstraram uma redução significativa de colonização das vias aéreas por bactérias gram-negativas ou gram-positivas com o uso de dornase alfa, exceto no caso da *P. aeruginosa*. A esse respeito, pode-se especular que, neste trabalho, os resultados de colonização não estão de acordo com os resultados clínicos observados: durante o tratamento com dornase alfa, houve redução significativa no número de hospitalizações e atendimentos de emergência devido a exacerbações agudas no grupo mais jovem, em conformidade com outros estudos⁽²⁷⁾.

As estratégias de tratamento para FC são exigentes e requerem um esquema complexo. A análise de procedimentos realizados diariamente, várias vezes por dia, incluindo fisioterapia respiratória, exercícios regulares, broncodilatadores, antibióticos orais e inalados, corticosteroides, dornase alfa, enzimas pancreáticas e suplementos de vitaminas, além de

oxigenoterapia domiciliar e insulina em casos determinados, demonstrou que os pacientes e suas famílias estão constantemente ocupados com a realização de tarefas demoradas e complexos horários de tratamento impostos pela doença, tendo pouco tempo para o lazer e, portanto, uma má qualidade de vida⁽²⁸⁾.

Em uma revisão sistemática, abordou-se o impacto da dornase alfa em comparação ao uso de placebo ou outros agentes mucolíticos sobre a morbimortalidade e descobriu-se que o uso de dornase alfa durante um período de mais de um mês até dois anos associou-se com uma melhora na função pulmonar⁽²⁹⁾. No presente estudo, o tratamento com dornase alfa não promoveu alterações significativas em uma média de VEF_1 após um ano de uso, em relação aos valores basais, em todos os grupos etários. Sabe-se que um aspecto importante da progressão e prognóstico da FC é a taxa de declínio da função pulmonar e retardar essa taxa é crucial para a sobrevivência em longo prazo⁽¹³⁾. Recentemente, observou-se associação entre o uso de dornase alfa por um período de dois anos e a redução na taxa de declínio de VEF_1 em um grande estudo prospectivo⁽¹³⁾. Em um ensaio controlado por placebo para investigar os efeitos do tratamento em longo prazo com dornase alfa, demonstrou-se que, em pacientes jovens com FC, a dornase alfa mantém a função pulmonar e reduz exacerbações do trato respiratório. Considerando-se que o declínio progressivo da função pulmonar é uma característica da FC, a manutenção dessa função deve ser destacada como uma conquista importante do tratamento⁽²⁷⁾. Da mesma forma, os presentes resultados mostram uma estabilização dos parâmetros de função pulmonar aos seis e 12 meses de dornase alfa, sem reduções do VEF_1 durante um ano, conforme esperado⁽³⁰⁾. Embora não seja estatisticamente significativo, o aumento absoluto de 3% na média final de VEF_1 no grupo mais jovem pode ser considerado um avanço a partir de uma perspectiva clínica. A melhora ou a manutenção dos valores de VEF_1 confirmam outros resultados, mostrando as vantagens da introdução inicial da dornase alfa para pacientes com doença moderada ($VEF_1 > 80\%$) na redução da taxa de declínio da função pulmonar⁽²⁷⁾. Atrasar o declínio da função pulmonar é um dos principais objetivos dos atuais tratamentos para FC e a introdução da dornase alfa precocemente é um dos fatores relacionados às taxas mais lentas de declínio dessa função⁽³¹⁾.

A importância desta publicação reside no fato de que foi majoritariamente prospectiva, seguindo um documento padrão usado em todos os 16 centros de FC, com um número significativo de pacientes. Embora as informações

coletadas na fase T0 tenham sido baseadas em dados retrospectivos, foram importantes para a obtenção dos padrões habituais de atendimento e das características clínicas dessa população antes do tratamento. A obtenção de dados basais de uma população para permitir comparações futuras é um dos elementos que contribuíram para a boa qualidade da pesquisa^(18,32). No entanto, a longa duração do estudo, a larga dispersão de centros de FC pelo país e os problemas pessoais dos pacientes contribuíram para um registro de coleta de dados inferior ao ideal, com dados faltantes em todas as faixas etárias, o que se considerou uma limitação do estudo.

A falta de um grupo de controle não tratado com dornase alfa e a heterogeneidade de alguns procedimentos clínicos adotados nos centros participantes também são limitações deste estudo. A falta de um grupo de comparação, não tratado com dornase alfa, é uma limitação que reduz o valor de uma investigação completa sobre os benefícios do medicamento em pacientes com FC. Entretanto, tendo em vista as recomendações atuais sobre o uso de dornase alfa, optou-se por não ter um grupo de controle, uma vez que o uso de placebo ou outro agente mucolítico seria eticamente questionável^(5,33). No entanto, neste estudo, os indivíduos serviram como seus próprios controles, uma vez que as informações clínicas dos seis meses anteriores ao estudo foram recuperadas para cada paciente. Quanto às variações no manejo clínico dos vários centros, as atualizações regulares e o contato entre os pesquisadores minimizaram as diferenças na abordagem de cuidados básicos e de monitoramento de pacientes. Outras pesquisas multicêntricas serão bem-vindas para esclarecer muitos aspectos clínicos de pacientes com FC sem as limitações impostas por este estudo.

Em resumo, observa-se que pacientes com FC apresentam significativas taxas de morbidade, apesar de todas as terapias de rotina conduzidas em centros para tratamento da doença. A dornase alfa promoveu a estabilização dos parâmetros de função pulmonar, incluindo o VEF_1 , em pacientes com idades entre seis a 11 e ≥ 14 anos. Ademais, exerceu um impacto favorável no perfil clínico dos pacientes com FC, independentemente da idade.

Agradecimentos

Este estudo recebeu o apoio técnico e a assessoria médica do Dr. José Roberto Jardim, PhD, e uma bolsa de estudos da Roche Brasil.

Referências bibliográficas

1. Cystic Fibrosis Foundation [homepage on the Internet]. Patient Registry 2009: annual report [cited 2011 Sep 20]. Available from: <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/Patient-Registry-Report-2009.pdf>
2. Flume PA. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Respir Care* 2009;54:618-27.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z *et al*. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066-73.
4. Padman R, Passi V. Cystic fibrosis overview and update on infant care. *OJPed* 2012;2:187-96.
5. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB *et al*. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957-69.
6. Armstrong DS, Grimwood K, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Phelan PD. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *BMJ* 1995;310:1571-2.
7. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR *et al*. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008;153:S4-14.
8. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr* 2002;140:156-64.
9. 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;80:371-9.
10. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB *et al*. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354:229-40.
11. Shak S, Capon DJ, Hellmiss R, Marsters SA, Baker CL. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:9188-92.
12. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW *et al*. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:637-42.
13. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A *et al*. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of VEF₁ decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:545-53.
14. Rozov T, de Oliveira VZ, Santana MA, Adde FV, Mendes RH, Paschoal IA *et al*. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis - a one-year prospective study. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:874-82.
15. Rozov T, Cunha MT, Nascimento O, Quittner AL, Jardim JR. Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:151-6.
16. Henry B, Aussage P, Grosskopf C, Goehrs JM, Launois R; the French CFQOL Study Group. Cystic fibrosis questionnaire (CFQ); Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R). English version 2.0 [CD-ROM]. Miami: University of Miami; 2004.
17. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G; Consensus Working Group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2009;8:295-315.
18. Abbott J, Hart A. Measuring and reporting quality of life outcomes in clinical trials in cystic fibrosis: a critical review. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:19.
19. Brasil - Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas na fibrose cística - manifestações pulmonares. Ministério da Saúde; 2010.
20. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística [homepage on the Internet]. Registro Brasileiro de Fibrose Cística: primeiro relatório anual - ano 2009 [cited 2013 Feb 21]. Available from: http://www.gbefc.org.br/gbefc/estudo_gbefc_2009.pdf
21. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T *et al*. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros* 2008;7:15-22.
22. Gangell C, Gard S, Douglas T, Park J, de Klerk N, Keil T *et al*. Inflammatory responses to individual microorganisms in the lungs of children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 2011;53:425-32.
23. Rajan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 2002;17:47-56.
24. Steinkamp G, Wiedemann B, Rietschel E, Krahl A, Gielen J, Bärmeier H *et al*. Prospective evaluation of emerging bacteria in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005;4:41-8.
25. Bonestroo HJ, Sliker MG, Arets HG. No positive effect of rhdnase on the pulmonary colonization in children with cystic fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010;73:12-7.
26. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Høiby N. Effect of aerosolized rhdNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2006;95:1070-4.
27. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ *et al*. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001;139:813-20.
28. Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullen AH, Wagener JS, McColley SA, Pasta DJ *et al*. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:36-44.
29. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [serial on the Internet]. 2010(3):CD001127 [cited 2013 Feb 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20238314>
30. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV₁ decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:393-400.
31. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. *J Pediatr* 2008;153:752-7.
32. Clarke SA, Eiser C. The measurement of health-related quality of life (QOL) in paediatric clinical trials: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:66.
33. Shah PL, Conway S, Scott SF, Rainisio M, Wildman M, Stableforth D *et al*. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. *Respiration* 2001;68:160-4.

Brazilian Cystic Fibrosis Multicenter Study Group

Autor	Instituição
Ilma Aparecida Paschoal	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil
Alberto Andrade Vergara	Centro de Referência da Fibrose Cística do Centro Geral de Pediatria, Belo Horizonte, MG, Brasil
Laurinda Yoko S. Higa	Instituto Fernandes Figueira/Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Antonio Fernando Ribeiro	Hospital de Clínicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil
Norberto Ludwig Neto	Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, Brasil
Lidia Alice G. M. M. Torres	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil
Giesela Fleischer Ferrari	Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, SP, Brasil
Sônia Maymi Chiba	Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil
Claudia de Castro e Silva	Departamento de Medicina Clínica do Setor de Pneumologia da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil
Cláudia Lidroneta B. da Costa	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil
Paulo Augusto M. Camargos	Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei, MG, Brasil
Neiva Damaceno	Departamento de Pediatria da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil
Rafael Sani Simões	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. (Unidade de Negócios - Virologia/Nefrologia), São Paulo, SP, Brasil