ANA CLAUDIA VERAS MATTAR

**Teste do suor para diagnóstico de Fibrose Cística :
comparação do teste clássico com o teste
simplificado**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Dra. Fabíola Villac Adde

SÃO PAULO

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mattar, Ana Claudia Veras Mattar

Teste do suor para o diagnóstico de fibrose cística : comparação do teste clássico com o teste simplificado / Ana Claudia Veras Mattar. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientadora: Fabíola Villac Adde.

Descritores: 1.Fibrose cística/diagnóstico 2.Suor 3.Condutividade 4.Pilocarpina
5.Estudo comparativo

USP/FM/DBD-189/10

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Edmilson e Francisca, que sempre me incentivaram com seus exemplos de dedicação e amor.

Ao meu marido, Bechara, que não poupou esforços para me ajudar na realização deste trabalho.

Aos meus filhos, Amanda e Matheus, que são a razão da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Fabíola Villac Adde, por acreditar no meu esforço, pela imensa disponibilidade em me ajudar e por todo apoio que sempre me deu.

Ao Prof. Dr. Joaquim Carlos Rodrigues, pelo apoio e confiança no meu trabalho e pelas valiosas contribuições que deu ao longo desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Claudio Leone pela ajuda nas análises estatísticas e pelas oportunas sugestões que muito contribuíram para melhoria deste trabalho.

À Dra. Cleyde Myriam Aversa Nakaie e ao Dr. Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho, pelas importantes contribuições e pelo carinho e amizade que sempre demonstraram.

A todos os amigos da Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança “Prof. Pedro de Alcântara”, pela amizade que sempre nos uniu.

À Mariza Kazue Umetsu, bibliotecária do Instituto da Criança, pela inestimável ajuda.

A todos os amigos da recepção, coleta e análise do Laboratório do Instituto da Criança, que me ajudaram na realização desta pesquisa.

Aos amigos que me incentivaram durante todo o processo da pesquisa.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a. ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de quadros

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Teste do suor	9
1.2	Outros testes diagnósticos para fibrose cística	18
1.2.1	Análise das mutações do gene CFTR	18
1.2.2	Testes da função do CFTR.....	19
2.	HIPÓTESES.....	22
3.	JUSTIFICATIVAS.....	24
4.	OBJETIVOS.....	27
5.	MÉTODOS	29
5.1	Delineamento	30
5.2	Testes laboratoriais.....	31
5.2.1	Descrição do teste clássico do suor: técnica quantitativa pela iontoforese por pilocarpina (metodologia de Gibson e Cooke).....	32
5.2.2	Teste Simplificado: sistema de coleta do suor por macroduct® com análise da condutividade do suor (Wescor®)	34
5.3	População de estudo.....	37
5.4	Análise estatística	38
6.	RESULTADOS.....	42
7.	DISCUSSÃO	57
8.	CONCLUSÕES.....	71
9.	ANEXOS.....	73
10.	REFERÊNCIAS	133

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

FC	Fibrose Cística
TQIP	Teste Quantitativo de Iontoforese por Pilocarpina
Cl	cloro
Na	sódio
NaCl	cloreto de sódio
CFTR	<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
AMPc	adenosina monofosfatase cíclica
CFF	<i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
IRT	tripsinogênio imunorreativo
ICr	Instituto da Criança
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
et al.	e colaboradores
VPP	valor preditivo positivo
VPN	valor preditivo negativo
S	sensibilidade
E	especificidade
ROC	<i>receiver operator characteristic</i>
IC95%	intervalo de confiança a 95%
DP	desvio padrão
n	número
min	mínimo
max	máximo

%	porcentagem
>	maior que
<	menor que
≥	maior ou igual
≤	menor ou igual
ml	mililitros
nmol	nanomol
mÅ	miliampere
N	normal
cm	centímetro
mEq/L	miliequivalente por litro
mmol/L	milimoles por litro
ng/ml	nanograma por mililitro
ng	nanograma
g	grama
m ²	metro quadrado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estimulação da sudorese através da iontoforese de pilocarpina ...	33
Figura 2. Coleta do suor através de papel filtro	33
Figura 3. Papel filtro retirado com pinça após período de coleta	33
Figura 4. Pesagem do papel filtro em balança analítica	33
Figura 5. Eletrodos com discos de pilocarpina em gel.....	36
Figura 6. Estimulação da sudorese através da iontoforese por pilocarpina..	36
Figura 7. Coleta do suor através de coletor macroduct®.....	36
Figura 8. Coletor macroduct®: quantificação do suor em microlitros.....	36
Figura 9. Colocação do coletor macroduct® para coleta do suor	36
Figura 10. Análise da condutividade do suor através do aparelho analisador Sweat-Chek®	36
Figura 11. Comparação das curvas ROC na fase inicial do estudo: condutividade (NaCl) x Cloro (Cl)	48
Figura 12. Curva ROC na fase final do estudo: condutividade (NaCl)	53
Figura 13. Curva ROC na fase final do estudo: cloro (Cl).....	54
Figura 14. Comparação das curvas ROC na fase final do estudo: condutividade (NaCl) x Cloro (Cl)	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Critérios diagnósticos de Fibrose Cística	6
Tabela 2.	Características dos pacientes com FC (n=52)	44
Tabela 3.	Valores de cloro/sódio e condutividade no suor em pacientes com FC	44
Tabela 4.	Características dos pacientes sem FC (n=50)	45
Tabela 5.	Valores de cloro/sódio e condutividade no suor em pacientes sem FC	46
Tabela 6.	Sensibilidade e Especificidade do Teste da Condutividade	46
Tabela 7.	Sensibilidade e Especificidade do Teste Clássico	47
Tabela 8.	Características dos pacientes sem FC (n= 714)	49
Tabela 9.	Valores de cloro/sódio e condutividade no suor em pacientes sem FC	50
Tabela 10.	Características dos pacientes com FC (n=24)	51
Tabela 11.	Valores de cloro/sódio e condutividade no suor em pacientes com FC	52

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Lista parcial de mutações do CFTR associadas com cloro no suor normal ou limítrofe	11
--	----

Resumo

Mattar ACV. *Teste do suor para diagnóstico de Fibrose Cística: comparação do teste clássico com o teste simplificado* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010. 142p.

INTRODUÇÃO: apesar da identificação de mais de 1500 mutações para o gene CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), o teste do suor ainda é o teste diagnóstico para Fibrose Cística (FC). O teste quantitativo de iontoforese por pilocarpina (TQIP) é o padrão-ouro para coleta do suor e análise do cloro, mas está sujeito a erros se não for realizado por técnicos qualificados. Embora a técnica de coleta do suor pelo sistema macroduct® e análise pela condutividade seja simples e tenha boa correlação com os níveis de cloro em estudos prévios, a mesma ainda é considerada como um teste de triagem para FC. O melhor ponto de corte para confirmar ou afastar a FC pelo método da condutividade deve ser ainda estabelecido. **OBJETIVOS:** comparar os valores de cloro no suor obtidos pelo teste quantitativo da iontoforese pela pilocarpina (teste clássico) com os valores de condutividade do suor obtido pelo sistema de coleta por macroduct® (teste simplificado) em pacientes com e sem FC e em uma amostra aleatória de pacientes em investigação para FC. O custo e o tempo despendidos na execução de cada teste foram também analisados na fase inicial do estudo. **MÉTODOS:** o teste do suor, pelas duas técnicas, foi realizado simultaneamente em pacientes com e sem FC e posteriormente em pacientes em investigação diagnóstica da doença no período de fevereiro/2006 a outubro/2008. Os pontos de corte para a condutividade para excluir ou diagnosticar FC foram < 75 e ≥ 90 mmol/L, respectivamente, e para o teste clássico cloro ≤ 60 e > 60 mmol/L. Na fase inicial da pesquisa (casos com e sem FC) foram utilizadas tabelas de contingência para os cálculos de sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN), além do teste exato de Fisher para avaliar a associação entre os testes e a presença ou ausência de FC. Na amostra aleatória de pacientes usou-se a curva ROC também para os cálculos de S, E, VPP e VPN e também para calcular a área sob a curva entre os testes, e, em ambas as fases da pesquisa, para avaliar sua acurácia. Os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) também foram analisados. Para avaliação da concordância entre os testes, na amostra aleatória de pacientes, utilizou-se o coeficiente de kappa e o teste de McNemar. Aplicou-se o teste de Wilcoxon para se comparar os tempos na execução de cada teste, sendo considerados significativos quando $p < 0,05$. **RESULTADOS:** 52 pacientes com FC (29M/23F; 1,5 a 18,2 anos) realizaram

o teste do suor pelas duas técnicas, apresentando valores medianos de cloro e condutividade no suor de 114 e 122 mmol/L, respectivamente. A condutividade foi ≥ 95 mmol/L em todos os pacientes, conferindo ao teste 100% de sensibilidade (IC95%: 93,1 a 100%). Cinquenta pacientes sem FC (24M/26F; 0,5 a 12,5 anos) apresentaram valores medianos de cloro e condutividade no suor de 15,5 e 30 mmol/L, respectivamente. Em todos os casos a condutividade foi < 70 mmol/L, conferindo ao teste 100% de especificidade (IC95%: 92,9 a 100%). Foram então realizados 918 testes nos pacientes em investigação para FC, mas, em 180, as amostras foram inadequadas. Dos 738 testes realizados pelas duas técnicas, em 714 pacientes se afastou a FC, encontrando-se mediana de cloro de 11 mmol/L (variação: 3 a 137 mmol/L) e de condutividade de 25 mmol/L (variação: 14 a 138 mmol/L). Foram confirmados 24 pacientes com FC, encontrando-se uma mediana de cloro de 87 mmol/L (variação: 54 a 132 mmol/L) e de condutividade de 103 mmol/L (variação: 50 a 126 mmol/L). Pela curva ROC, com valores de condutividade > 90 mmol/L, obteve-se S= 83,3%, E= 99,7%, VPP= 90,9% e VPN= 99,4% para o diagnóstico de FC. Com valores de condutividade < 75 mmol/L praticamente se pôde excluir o diagnóstico de FC (VPN=99,7%; IC95%:99,0-100%). Houve excelente concordância entre o teste clássico e o simplificado, tanto pelo valor de kappa (0,934; IC95% 0,86 a 1,009), quanto pelo teste de McNemar ($p=1,0000$). O tempo despendido na execução dos testes foi significativamente menor com o teste simplificado ($p<0,0001$) e o custo do método simplificado foi discretamente inferior. CONCLUSÕES: o teste da condutividade do suor, seja em pacientes com diagnóstico previamente conhecido (com ou sem FC) ou quando realizado aleatoriamente, mostrou resultados superponíveis ao teste clássico e foi capaz de diferenciar pacientes com e sem FC. O teste simplificado apresentou alta sensibilidade e especificidade e houve excelente concordância entre os testes. O tempo de execução foi mais rápido e o custo inferior ao teste clássico.

Descritores: 1.Fibrose Cística/diagnóstico 2.Suor 3.Condutividade 4.Pilocarpina 5. Estudo comparativo

Summary

Mattar ACV. *Sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis: comparison between the classic and a simplified test* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2010. 142p.

INTRODUCTION: despite the identification of over 1500 CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) gene mutations, the sweat test is still the diagnostic test for cystic fibrosis (CF). The quantitative pilocarpine iontophoresis test (QPIT) is the gold-standard method for collection of sweat and chloride analyses, but is subjected to errors if not performed by qualified technicians. Although the technique using the macroduct system for sweat collection and the conductivity analysis is simpler and has good correlation with chloride levels in previous studies, it is still considered a screening test for CF. The best cut-off point of sweat conductivity to confirm or rule out CF must yet be established.

OBJECTIVES: to compare the sweat chloride values obtained by the quantitative pilocarpine iontophoresis test (classic test) with sweat conductivity analysis obtained by the macroduct (simplified test) in patients with a confirmed CF diagnosis, in patients without CF and in a random sample of patients being investigated for CF. The cost and time spent to perform each test were also analysed in the initial phase of the study.

METHODS: both techniques of sweat test were simultaneously performed initially in patients with CF, afterwards in patients in whom CF had been ruled out and finally in patients referred for a sweat test between February 2006 and October 2008. The cut-off values for sweat conductivity to exclude or diagnose CF were < 75 and ≥ 90 mmol/L and for the QPIT were sweat chloride ≤ 60 e > 60 mmol/L, respectively. Contingency tables were used in the initial phase of the study (cases with or without CF) for calculation of sensitivity (Se), specificity (Sp), positive (PPV) and negative predictive value (NPV) and Fisher's exact test was used to assess the association between the tests and the presence or absence of CF. ROC curve was used in the random sample of patients also for calculation of Se, Sp, PPV and NPV and also to calculate the area under the curve between both tests in both phases of the study to assess their accuracy. The respective 95% confidence intervals (95%CI) were also analysed. Kappa coefficient and McNemar tests were used for evaluation of agreement between the tests in the random sample of patients. Wilcoxon test was used to compare the time spent to perform each test, with the significant difference set at $p < 0.05$.

RESULTS: in 52 CF patients (29M/23F, age range 1.5 to 18.2y) the median

value of sweat Cl and conductivity were 114 and 122 mmol/L, respectively. All patients had sweat conductivity values above 95 mmol/L (100% sensitivity; 95%CI: 93.1 to 100%). In 50 patients without CF (24M/26F, age range 6m to 12.5y) the median value of sweat Cl and conductivity were 15.5 and 30 mmol/L, respectively. All patients had conductivity values below 70 mmol/L (100% specificity; 95%CI: 92.9 to 100%). Nine hundred and eighteen tests were then performed in patients being investigated for CF but 180 had inadequate samples. Of the 738 tests performed with both techniques in 714 CF was ruled out, with median values of sweat Cl of 11 mmol/L (range: 3 to 137 mmol/L) and of conductivity of 25 mmol/L (range: 14 to 138 mmol/L). Twenty four patients had a diagnosis of CF presenting a median sweat Cl of 87 mmol/L (range: 54 to 132 mmol/L) and a median conductivity value of 103 mmol/L (range: 50 to 126 mmol/L). The ROC curve showed that with a conductivity value > 90 mmol/L sensitivity of 83.3%, specificity of 99.7%, PPV of 90.9% and NPV of 99.4% was obtained to diagnose CF. The best conductivity cut-off value to exclude CF was < 75 mmol/L (NPV=99.7%; IC95%:99.0-100%). Good agreement was observed between the tests (kappa: 0.934; IC95% 0.86 a 1.009; McNemar test: p=1.0000). The time spent to perform the tests was significantly lower with the simplified test (p<0.0001) and the cost was slightly lower with the conductivity test. CONCLUSIONS: sweat conductivity performed in patients with a known CF or non-CF diagnosis or randomly applied in subjects referred for a sweat test showed similar results as the classic test and could differentiate patients with or without CF. Conductivity test had a high sensitivity and specificity and good agreement was observed between the techniques. The time spent to perform the tests was lower with the simplified test, as well as the cost.

Descriptors: 1.Cystic fibrosis/Diagnosis 2.Sweat 3.Conductivity
4.Pilocarpine 5.Comparative study

1 INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva letal, causada por mutações em um único gene localizado no braço longo do cromossomo 7, afetando as células epiteliais de vários órgãos, incluindo o trato respiratório, pâncreas exócrino, intestino, canais deferentes, sistema hepatobiliar e glândula sudorípara. Resulta em doença pulmonar obstrutiva supurativa crônica, insuficiência pancreática, cirrose biliar multifocal, infertilidade masculina decorrente de azospermia obstrutiva e grande perda eletrolítica no suor. A maioria dos pacientes apresenta sinusopatia crônica, muitas vezes complicada com polipose nasal. Aproximadamente 90% dos pacientes têm insuficiência pancreática exócrina; quando há suficiência pancreática, o curso clínico costuma ser mais leve, com melhores estado nutricional e função pulmonar, além da idade ser mais tardia no momento do diagnóstico¹⁻⁵.

A FC foi inicialmente reconhecida como uma entidade distinta em 1938, quando Andersen descreveu uma doença de “plugging” mucoso dos ductos glandulares, denominada “Fibrose Cística do pâncreas”, diferenciando-a da doença celíaca, em necrópsias de lactentes desnutridos, nos quais a insuficiência pancreática havia sido comprovada através de exame microscópico do pâncreas⁶. Essa doença foi caracterizada pela má absorção de gordura e proteína, esteatorréia, falha no crescimento e infecção pulmonar.

Faber, em 1943, demonstrou, através de exames dos órgãos de lactentes e de crianças que haviam falecido com insuficiência pancreática, que as alterações obstrutivas que ocorriam no pâncreas também aconteciam em outros órgãos, dando origem a designação alternativa de mucoviscidose⁷. A doença passou então a ser conhecida como uma “exocrinopatia generalizada”, pelo acometimento de diversas glândulas exócrinas⁸. A FC foi então reconhecida ser de origem genética e transmitida em padrão autossômico recessivo⁹.

Em 1948, o pediatra americano Paul di Sant’Agnese observou, em Nova York, durante um período prolongado de clima quente, que muitos dos lactentes que apresentavam prostração ao calor eram portadores de FC. Assim, ele postulou que o suor destes pacientes era anormal, e conseguiu demonstrar um excesso de sódio e cloro no suor, duas a quatro vezes acima do normal¹⁰. A concentração elevada de cloro no suor oferecia uma possibilidade de um teste diagnóstico conveniente para a FC.

Gibson e Cooke, em 1959, desenvolveram, então, o teste do suor pela técnica quantitativa de iontoforese por pilocarpina, e a testaram em 25 pacientes com sintomas clínicos e radiográficos sugestivos de FC, em 17 parentes assintomáticos e em 47 pacientes com outras condições clínicas (sem doença digestiva e respiratória)¹¹. Todos os 25 pacientes suspeitos de apresentar FC tiveram a concentração de cloro no suor igual ou maior que 80 mEq/l. Nenhum dos controles apresentou concentração de cloro no suor acima de 60 mEq/l, mostrando ser essa uma técnica confiável, além de ser mais rápida e indolor quando comparada às utilizadas na época, quando o

suor era coletado através de saco plástico ou por injeção intradérmica de droga colinérgica e coleta no local da aplicação. A técnica quantitativa de iontoforese por pilocarpina tornou-se, desde então, o teste padrão-ouro para o diagnóstico de FC, sendo realizada nos mesmos moldes, conforme originalmente descrita, até os dias de hoje. Com a padronização do teste do suor, pacientes com doença leve, alguns sem insuficiência pancreática, puderam ser identificados.

Em 1983, os ductos sudoríparos foram estudados por Paul Quinton¹², que identificou o transporte de cloro como o defeito básico na FC. Nesse mesmo período, Knowles et al.¹³ e Boucher et al.¹⁴ observaram que a reabsorção aumentada de sódio era um achado comum no epitélio das vias aéreas de pacientes com FC.

Em 1989, quando o gene da FC foi descoberto, sua identificação foi verificada usando células derivadas de ductos sudoríparos¹⁵⁻¹⁷. O gene da FC tem 250 kilobases e codifica uma proteína com 1.480 aminoácidos, denominada CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), que funciona como um canal de íon cloro regulado pela adenosina monofosfatase cíclica (AMPC), presente na superfície apical das células epiteliais. Seu principal papel é regular o transporte iônico no epitélio dos órgãos, incluindo as vias aéreas, intestinos, ductos sudoríparos e pancreáticos^{17,18}. Atualmente se conhece cerca de 1.500 mutações no gene CFTR, divididas em 6 classes^{1,5}.

Classe I - causam defeitos na síntese da proteína CFTR, resultando na ausência de sua produção.

Classe II - causam bloqueio no processamento da proteína CFTR.

Classe III - causam bloqueio na ativação e regulação da proteína CFTR pelo AMPc, apesar da produção e do transporte adequado da CFTR.

Classe IV- causam prejuízo na função da proteína CFTR, com redução do transporte de cloro.

Classe V - causam redução nos níveis de proteína CFTR funcional, que é transportado para a membrana celular.

Classe VI - causam defeito na estabilidade da proteína CFTR.

O defeito na proteína CFTR que ocorre na FC leva a graus variáveis de disfunção deste canal ao transporte de cloro, de acordo com a classe de mutação, alterando o transporte iônico nos epitélios. No epitélio respiratório dos pacientes com FC, a disfunção ao transporte de cloro, associada à reabsorção excessiva do íon sódio, leva à depleção do fluido periciliar, prejudicando o transporte mucociliar, facilitando a infecção e inflamação das vias aéreas, e levando à obstrução brônquica progressiva. Já nas glândulas sudoríparas, ocorre deficiência na reabsorção do cloro nos ductos glandulares, com consequente elevação da concentração de cloro e sódio no suor.

As mutações de classes I a III são as mais comuns e associadas com insuficiência pancreática, enquanto pacientes com mutações mais raras, das

classes IV a VI, geralmente não costumam ter insuficiência pancreática, e como ainda existe função residual da CFTR, os níveis de cloro no suor podem estar em valores limítrofes ou até normais. A mutação mundialmente mais comum pertence à classe II e é causada pela deleção da fenilalanina na posição 508 do CFTR (delta F508) ¹.

Até a descoberta do gene CFTR em 1989, o diagnóstico de FC era baseado somente em critérios clínicos associados à análise dos eletrólitos no suor. A descoberta do gene e de técnicas laboratoriais para detectar mutações da CFTR expandiu o diagnóstico de FC, possibilitando o diagnóstico de formas leves e atípicas da doença.

O diagnóstico de FC, segundo Rosenstein & Cutting^{19,20}, é estabelecido seguindo-se os critérios descritos na Tabela 1:

Tabela 1. Critérios diagnósticos de Fibrose Cística

A	B
características fenotípicas (1 ou mais) <ul style="list-style-type: none"> • doença sinusal ou pulmonar crônica • alterações gastrointestinais e nutricionais • síndrome de perda salina • anormalidades urogenitais resultando em azospermia obstrutiva 	cloro no suor > 60 mmol/L em 2 dosagens OU história de irmão com Fibrose Cística OU identificação de 2 mutações para Fibrose Cística OU
teste de triagem neonatal positivo	demonstração de alteração no transporte iônico no epitélio nasal

Para o diagnóstico é necessário no mínimo um dos itens da coluna A e um da B.

Este consenso sobre o diagnóstico de FC foi realizado em 1998, mas os critérios diagnósticos se mantêm até os dias de hoje²¹. Recentemente, os critérios diagnósticos de FC foram revistos e a única mudança foi a de considerar, em lactentes menores de seis meses, valores normais de cloro abaixo de 30 mmol/L, e limítrofes entre 30 e 59 mmol/L, uma vez que se tem observado que, em lactentes jovens normais, os valores de cloro no suor são baixos, situando-se ao redor de 10 mmol/L²². Dessa maneira, valores entre 30 e 59 mmol/L, nessa faixa etária, são suspeitos e requerem investigação²³⁻²⁵.

Em muitos países, o diagnóstico de FC vem sendo estabelecido no período neonatal, com a implantação de programas de triagem neonatal. Os benefícios do diagnóstico precoce da FC, através da triagem neonatal, são melhor nutrição e função pulmonar²⁶⁻²⁸. Nesses programas, o diagnóstico é sugerido pela elevação do nível do tripsinogênio imunorreativo (IRT) em duas dosagens seqüenciais. O tripsinogênio é um precursor de enzima pancreática, cuja concentração costuma estar persistentemente elevada no sangue dos recém-nascidos com FC, mesmo nos casos em que ainda há suficiência pancreática. Esse aumento acontece, pois a fibrose pancreática, que a maioria desses pacientes apresenta, já ocorre no período intra-uterino, levando a um refluxo das enzimas pancreáticas para a circulação, com aumento dos níveis do IRT. A sensibilidade deste teste se situa ao redor de 95%, porém sua especificidade é baixa, variando de aproximadamente 30 a 75%, dependendo dos níveis de corte estipulados pelos laboratórios para o IRT^{29,30}.

Atualmente, em alguns serviços, faz-se a dosagem do IRT nas primeiras 48 a 72 horas de vida e, se o resultado estiver aumentado, realiza-se a pesquisa, nessa mesma amostra de sangue, das principais mutações para FC. Quando são encontradas duas mutações, confirma-se o diagnóstico de FC; se for encontrada uma mutação, o paciente deve se submeter ao teste do suor, pois ele pode ser apenas um portador de um dos genes da FC, ou apresentar a doença no caso de ter uma segunda mutação desconhecida, não pesquisada no teste genético utilizado. Quando não se detecta nenhuma mutação, a probabilidade de FC é baixa, não havendo necessidade do teste do suor ³¹.

No Brasil, dispomos de dados sobre a triagem neonatal para FC realizada no estado do Paraná. De agosto/2001 a abril/2004 foram realizadas 456.982 triagens e em 0,9% (4.028 casos) ela foi positiva (IRT > 70ng/ml). Foi possível realizar um segundo IRT em 3.815 bebês com até 30 dias de vida e destes, 12,5% (478) persistiram alterados, significando que o índice de falso-positivos foi de 87,5% no primeiro teste. Os pacientes com os dois testes alterados foram então submetidos ao teste do suor, confirmando-se o diagnóstico de FC em 48 casos (0,01% do total) ³².

Apesar de o teste de triagem neonatal para FC no teste do pezinho já ser uma portaria do Ministério da Saúde desde 2001 ³³, que determina a dosagem do IRT acoplado à pesquisa de mutações nos casos de os níveis estarem aumentados ou de um segundo IRT, quando a primeira dosagem for alterada (quando não se faz o estudo da mutação na primeira dosagem), por ora só está implantado na rotina nos estados de Santa Catarina, Paraná

e Minas Gerais. Em São Paulo, a triagem neonatal para FC em todos os recém-nascidos vivos do estado foi implantada recentemente (6 de fevereiro de 2010) e no Espírito Santo está em fase de implantação. Em alguns outros locais do país tem sido realizado em algumas maternidades privadas.

A implantação progressiva da triagem neonatal para o diagnóstico de FC, em muitos centros médicos, levará a um aumento no número de testes de suor em lactentes jovens, uma vez que o teste do suor se mantém a chave de investigação para confirmar ou excluir o diagnóstico de FC após a triagem neonatal, cujos índices de resultados falso-positivos são elevados ^{29,30,34}.

1.1 Teste do suor

O teste do suor deve ser feito quando o paciente está clinicamente estável, hidratado, sem doenças agudas, sem receber mineralocorticóides e de acordo com recomendações do *National Committee for Clinical Laboratory Standards* ³⁴⁻³⁸.

Os métodos de coleta do suor aprovados pela Fundação Americana de Fibrose Cística (*Cystic Fibrosis Foundation*) são o desenvolvido por Gibson-Cooke¹¹, isto é, o teste quantitativo de iontoforese por pilocarpina, e a coleta do suor pelo sistema de macroduct® (Wescor, Logan, UT) ³⁵⁻⁴⁰.

O teste quantitativo de iontoforese por pilocarpina, o qual passaremos a denominar teste clássico, é uma técnica trabalhosa que requer a determinação do peso exato do suor por meio de balança analítica, e o cuidado para evitar a evaporação do mesmo durante a coleta, necessitando a amostra de suor ser submetida à análise bioquímica dos eletrólitos, técnica também relativamente complexa. Por esse método deve-se obter um mínimo de 50 mg de suor (idealmente ≥ 75 mg) para um resultado acurado, o que pode ser difícil em lactentes menores de 1 a 2 meses. O procedimento torna-se suscetível a erros, podendo levar a resultados falso-positivos e falso-negativos, caso não seja realizado por pessoal experiente e com treinamento especializado na coleta e análise do suor. Não é bem estabelecido o número mínimo de testes que um laboratório deve fazer para ser qualificado como proficiente na realização do teste do suor³⁷. Algumas diretrizes internacionais recomendam que os laboratórios realizem um mínimo de 50 a 100 testes por ano e cada técnico deverá fazer no mínimo 10 testes ao ano^{38,41}.

Os valores de referência do cloro no suor, na técnica de Gibson e Cooke, são^{19-21,23,34,38}: normal - abaixo de 40 mmol/L; limítrofe - entre 40 e 60 mmol/L e positivo - acima de 60 mmol/L. Alguns autores têm recomendado que se considerem valores normais de cloro no suor abaixo de 30 mmol/L, e limítrofes entre 30 e 59 mmol/L, independentemente da faixa etária, pois, mais recentemente, com o estudo das mutações, tem-se detectado alguns casos de FC com cloro no suor entre 30 e 59 mmol/L^{4,22,25}. Porém, esses valores ainda não são universalmente aceitos.

Durante as primeiras 24 horas após o nascimento, os valores dos eletrólitos no suor podem estar transitoriamente elevados em lactentes normais ⁴², havendo um rápido declínio nas concentrações eletrolíticas após os dois primeiros dias de vida. Vale ressaltar que pode ser difícil obter uma amostra adequada de suor durante as primeiras 2 a 3 semanas após o nascimento, especialmente em lactentes pré-termo ⁴³.

Na interpretação do teste do suor deve-se considerar também que algumas mutações mais raras do gene da FC podem estar relacionadas a valores limítrofes ou negativos do teste do suor²³ (Quadro 1), e que a concentração de eletrólitos no suor aumenta com a idade, e, eventualmente, adultos saudáveis podem apresentar concentrações de cloro no suor acima de 60 mmol/L.

Quadro 1. Lista parcial de mutações do CFTR associadas com cloro no suor normal ou limítrofe

3849 + 10 kb C > T; R117H; G551S; A455E; D1152H; IVS8 (5T); L206W; 2789 + 5G > A

A dosagem do sódio no suor é útil para monitorar o controle de qualidade do método, uma vez que ambos os eletrólitos devem ter valores próximos. Do contrário, pode ter ocorrido um erro técnico na coleta ou na análise ou em ambos.

A precisão do teste do suor pode ser comprometida por métodos que não quantificam (peso/volume) o suor coletado, podendo estar sujeita a resultados falso-negativos, porque a taxa de sudorese pode não ser adequada e a concentração de eletrólitos no suor é proporcional à velocidade da sudorese. A taxa de sudorese média deve exceder $1\text{g/m}^2/\text{minuto}$, pois em baixas taxas de sudorese a concentração de eletrólitos diminui. A amostra mínima de suor aceitável de um único local é de 50 a 75 mg ou 15 microlitros coletados em 30 minutos ³⁴⁻³⁸.

Outros problemas técnicos podem ser evaporação e contaminação da amostra, erros na diluição e na calibragem dos aparelhos.

Além da FC, várias doenças podem causar elevação da concentração de cloro no suor, e a maioria pode ser diferenciada baseando-se no quadro clínico. Alguns exemplos são: dermatite atópica, hipogamaglobulinemia, glicogenose tipo I, mucopolissacaridose tipo I, diabetes insipidus nefrogênico, pseudohipoaldosteronismo, doença celíaca, insuficiência adrenal e hipotireoidismo não tratados. Resultados falso-positivos também podem ocorrer quando há desnutrição, desidratação, má condição da pele (eczema ou exantema) e por erros metodológicos e técnicos, como a evaporação da amostra ^{23,34}.

Resultados falso-negativos estão relacionados à presença de edema, uso de mineralocorticóides, coleta e análise de quantidade insuficiente de suor e outros problemas técnicos ^{23,34}. Amostras coletadas envolvendo-se a criança ou partes dela (braço ou perna ou outro local) diretamente em saco

plástico são totalmente inadequadas, estando relacionadas a resultados tanto falso-positivos como falso-negativos, e a risco de desidratação no caso de se tratar de um paciente com FC.

Para simplificar o teste do suor, muitos laboratórios têm adotado métodos alternativos, sendo o mais utilizado e recomendado o que utiliza sistema de coleta por macroduct® (Wescor) e a análise do suor por condutividade^{39,40, 44-48}. Nesse sistema, o suor é coletado para dentro de uma espiral de plástico, após a estimulação também pela iontoforese por pilocarpina. A pesagem e o risco de evaporação são então eliminados. O suor pode ser captado da espiral e sua composição iônica analisada posteriormente por técnicas bioquímicas habituais, ou pode imediatamente ser colocado em analisador de condutividade - Sweat Chek - Wescor®, onde rapidamente serão obtidos os valores de equivalente de cloreto de sódio (NaCl) no suor em mmol/L. Chamaremos este método de teste simplificado.

A condutância ou condutividade elétrica de uma solução eletrolítica depende de algumas variáveis: os tipos de íons presentes na solução, as suas concentrações, a temperatura e a geometria da célula de condutividade. Quando se utiliza uma temperatura constante e uma célula de condutividade padrão, a condutância passa a ser uma medida do tipo e concentração dos íons presentes na solução⁴⁹. A célula da condutividade é controlada pela temperatura para calibração e funcionamento estáveis. Uma leitura estável é obtida em 10 segundos, enquanto a amostra se equilibra com a temperatura da célula. A leitura digital é feita em unidades de

molaridade (mmol/L) representando em condutância a concentração molar de uma solução equivalente de NaCl da referida amostra⁴⁰.

Resumidamente, esse sistema mede a capacidade do suor de conduzir corrente elétrica (condutividade), o que depende da concentração de eletrólitos: como os eletrólitos dominantes no suor são cloro e sódio, esse método transforma a corrente medida em equivalentes de cloreto de sódio⁴⁹. As vantagens principais desta técnica são a eliminação da pesagem e do risco de evaporação da amostra; além disso, o suor pode ser captado da espiral diretamente para um tubo seco e sua composição iônica analisada posteriormente por técnicas bioquímicas habituais, ou pode imediatamente ser colocado no analisador de condutividade (“Wescor Sweat-Chek Conductivity Analyser”), onde rapidamente serão obtidos os valores de NaCl no suor expressos em milimoles por litro (mmol/L)^{40,44-48}. Por ser um teste qualitativo, é ainda considerado um teste de triagem para a FC pela *Cystic Fibrosis Foundation* que recomenda que pacientes com resultado igual ou acima de 50 mmol/L realizem um teste de suor quantitativo.

Ao analisar um teste de condutividade do suor, deve-se estar ciente de que seus valores são aproximadamente 15 mmol/L acima da concentração de cloro, pela mensuração na amostra de outros ânions como lactato, bicarbonato e outros ânions não medidos quando se utiliza a técnica da condutividade. Portanto, os valores de referência da condutividade no suor são diferentes dos níveis de cloro no suor e segundo recomendações do fabricante do teste (Wescor)⁴⁰ são considerados: normal - abaixo de 60 mmol/L; limítrofe - entre 60 e 80 mmol/L; positivo - acima de 80 mmol/L.

Desde o final da década de 1950 as duas técnicas de realização de teste do suor já tem sido comparadas na literatura⁵⁰⁻⁵⁴, tendo-se observado uma boa correspondência do teste da condutividade com o teste clássico, tanto para se firmar quanto para se afastar o diagnóstico de FC.

Lundgren et al.⁵⁰, em 1955, analisou 25 amostras de suor obtidas de 12 indivíduos normais, obtendo valores de condutividade que variaram de 8 a 80 mEq/L, com valores médios de 35,9 mEq/L, apresentando boa correlação com os níveis de cloro no suor ($r=0,9$).

Bloxsom, em 1959⁵¹, comparou a condutividade elétrica no suor com valores de sódio e cloro, tanto sérico quanto no suor. Em 5 pacientes com FC a condutividade variou de 80 a 150 mEq/L, com valores médios de 114, comparados a 120 mEq/L de cloro no suor (variação de 100 a 142). Em 12 testes realizados em pacientes sem FC a condutividade média foi de 32 mEq/L (variação de 15 a 60) e o cloro no suor de 25 mEq/L (variação de 7 a 56). Concluiu que a condutividade do suor apresentava um bom paralelo com os níveis de eletrólitos, tanto em normais quanto em FC.

Shwachman et al.⁵², em 1963, encontraram estreita correlação entre os resultados dos métodos da condutividade e dosagem de cloro no suor quando os compararam em 367 pacientes (41 com FC). Nos pacientes com FC, a condutividade foi acima de 100 mEq/L em todos os casos, exceto um (85 mEq/L) e observou-se excelente correspondência entre os valores de condutividade e cloro no suor. Nos 326 controles, a condutividade média variou de 32 a 71 mEq/L e o cloro de 12,3 a 33,2 mEq/L, sendo os valores mais elevados observados nos adultos.

Phillips⁵³, ainda em 1963, testou a técnica da condutividade elétrica em 100 pacientes, sendo 83 normais ou com outras doenças que não FC e 17 com FC. No grupo controle os resultados variaram de 20 a 80 mEq/L, com média de 44, e no grupo dos 17 fibrocísticos os resultados variaram de 120 a 150 mEq/L, concluindo que a condutividade era uma técnica valiosa no diagnóstico de FC.

Shwachman et al.⁵⁴, em 1965, compararam os testes da condutividade e o TQIP em 275 pacientes (33 com FC e 232 controles) e observaram que o primeiro foi capaz de separar claramente pacientes com FC do grupo de pacientes sem a doença.

Todos estes autores, já nessa época, julgavam a condutividade como uma técnica simples, rápida e com custo baixo. Dispensava o uso de balança, diluição da amostra e análises bioquímicas, minimizando então a ocorrência de erros.

Mais recentemente, outros autores também compararam as duas técnicas. Hammond et al.⁴⁴, em 1994, compararam a composição dos eletrólitos no suor coletado tanto através do sistema de macroduct® e analisadas pela condutividade quanto por análises bioquímicas padrão (método de Schales & Schales para dosagem do cloro e fotômetro de chama para o sódio), com as amostras obtidas pela coleta por iontoforese por pilocarpina clássica, seguida também das análises bioquímicas padrão. Foram investigados 1.090 pacientes, que realizaram os dois testes simultaneamente, um em cada braço. Noventa e três pacientes apresentavam diagnóstico confirmado de FC. Uma excelente correlação

entre os valores de sódio e cloro no suor, obtidos através da estimulação por pilocarpina clássica, e pelo sistema de macroduct® e dosados pelo teste bioquímico padrão, foi observada. Quando se compararam os níveis de cloro com os níveis de cloreto de sódio medidos pela condutividade, em amostra de suor que havia sido colhida pelo sistema de macroduct®, a correlação continuou positiva tanto para os normais quanto para os doentes. A diferença média entre os valores da condutividade comparada à dosagem isolada do cloro foi de aproximadamente 15 mmol/L a mais para os valores da condutividade.

Mastella et al.⁴⁵, em 2000, compararam o teste de suor clássico com o obtido pelo sistema do macroduct® e com a análise dos eletrólitos pelo método da condutividade em 287 indivíduos (103 com FC). Encontraram alta correlação entre as duas técnicas, com capacidades semelhantes para distinguir os normais dos fibrocísticos.

Heeley et al.⁴⁶, em 2000, analisaram 57 lactentes e crianças com FC e 154 sem a doença no Reino Unido e concluíram que a condutividade do suor foi tão efetiva quanto as medições do cloro no diagnóstico laboratorial de FC.

No nosso meio, Riedi et al.⁴⁷, também em 2000, realizaram coletas de suor pelo sistema de macroduct®, com análise na mesma amostra da condutividade e dos níveis de sódio em 206 indivíduos, 31 com FC, observando alta correlação entre os métodos.

O maior estudo comparativo entre as duas técnicas de teste do suor foi realizado por Lezana et al.⁴⁸, em 2003, em 3.834 pacientes. Os autores

demonstraram que o método de condutividade apresentou excelente concordância com o método clássico, tanto para se firmar quanto para se afastar o diagnóstico de FC. Esses autores observaram que o melhor valor de corte da condutividade do suor, para o diagnóstico de FC, foi de 90 mmol/L ou mais, com 99,66% de sensibilidade, 100% de especificidade, 100% de valor preditivo positivo, 99,97% de valor preditivo negativo e um valor kappa de 0,998.

1.2 Outros testes diagnósticos para fibrose cística

1.2.1 Análise das mutações do gene CFTR

Acima de 1.500 mutações do gene CFTR já foram identificadas e, destas, cerca de 1.000 causa FC e o restante pode estar envolvido em doenças de um órgão relacionadas às mutações do CFTR (azospermia obstrutiva isolada, pancreatite crônica, aspergilose broncopulmonar alérgica, bronquiectasias difusas, panbronquiolite difusa, colangite esclerosante, hipertripsinogenemia neonatal), ou até não causar doenças ^{1,25}.

A distribuição das mutações CFTR difere entre os diversos grupos étnicos. A mutação mais comum - deltaF508 - atinge frequência de 70% ou

mais em população do norte europeu, enquanto no Brasil a sua prevalência é menor (cerca de 40%), devido à miscigenação racial ⁵⁵.

Há vários testes comerciais disponíveis para a análise das mutações do gene CFTR, e a maioria avalia somente cerca de 30 mutações, geralmente aquelas associadas à FC clássica, o que limita a sensibilidade do teste. No Brasil, é necessário estabelecer a prevalência das mutações na população e formular um painel que atenda à nossa miscigenação racial.

O custo do teste genético é elevado, e mesmo não identificando mutações, não afasta a doença, pelas inúmeras mutações existentes, limitando, por isso, o valor do teste genético. No caso de provável FC, baseado no quadro clínico, mas com teste do suor limítrofe ou normal, é necessário um estudo mais extenso das mutações CFTR, ou até o sequenciamento completo do gene, o que só costuma ser disponível em serviços de genética ultraespecializados.

1.2.2 Testes da função do CFTR

A FC resulta de secreção de cloro induzida pela AMPc defeituosa nos epitélios, em decorrência da mutação do CFTR, associada a excessivo influxo de sódio na célula.

Os testes do CFTR medem os fluxos dos íons nos epitélios ou a voltagem resultante na superfície epitelial. Esses testes mostram, então,

diretamente, a fisiologia no nível celular e de canais iônicos, ajudando a esclarecer diagnósticos de casos atípicos, através da demonstração ou não da disfunção do CFTR. Esses testes podem ser feitos no epitélio respiratório, *in vivo* (medidas de diferença de potencial nasal ou brônquico ⁵⁶), ou *ex vivo*, em amostras de mucosa intestinal (medida da corrente elétrica intestinal ⁵⁷), ou em cultura de células de vias aéreas ²⁵. Porém, na maioria dos centros de FC, as medidas de diferença de potencial nasal e/ou a medida de corrente elétrica intestinal não são disponíveis na rotina, por serem testes mais sofisticados e de execução complexa. O ideal é que alguns centros de FC sejam referência na realização de um ou de outro, não sendo necessário que todo centro tenha estes métodos disponíveis. Estará indicado nos casos de FC atípica, onde o cloro no suor se encontra em valores limítrofes ou até normais.

Caso não seja possível realizar os testes que acessam diretamente a função do CFTR, podemos utilizar exames inespecíficos, mas que podem auxiliar no diagnóstico de casos atípicos de FC ^{1,19}. São eles:

- 1- Cultura do escarro ou orofaringe, demonstrando a presença de *Pseudomonas aeruginosa*.
- 2- Radiografia ou tomografia computadorizada dos seios paranasais, mostrando pansinusopatia.
- 3- Radiografia ou tomografia computadorizada do tórax, mostrando presença de bronquiectasias.
- 4- Avaliação mais detalhada da função pancreática.

-
- 5- Avaliação do trato genital masculino (espermograma, exame urológico, ultrassom, exploração escrotal), detectando-se infertilidade por agenesia congênita bilateral dos canais deferentes.

Deve-se sempre, nesses casos, excluir outros diagnósticos, avaliando-se ultraestrutura e função ciliar, imunidade, perfil alérgico e infecções.

2. HIPÓTESES

- 1- Ocorra alta concordância entre o teste do suor clássico e o simplificado, demonstrando que o teste simplificado é equivalente ao clássico para o diagnóstico e exclusão do diagnóstico de Fibrose Cística.
- 2- Uma alta sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para o diagnóstico e exclusão do diagnóstico de Fibrose Cística, aplicando-se o método simplificado, seja observada.

3. JUSTIFICATIVAS

- 1- Com a implantação da triagem neonatal para FC no país, a demanda para realização de testes do suor aumentará, uma vez que são altos os índices de resultados falso-positivos da triagem, e todo paciente que apresentar resultado positivo deverá ser submetido ao teste do suor para confirmar ou não o diagnóstico de FC. Há poucos laboratórios no país que realizam o teste do suor de forma adequada.
- 2- No Brasil, ainda existe subdiagnóstico da FC, sendo que em algumas regiões, inclusive no estado de São Paulo, a dificuldade do diagnóstico ocorre pela falta de equipamentos para realização adequada do teste do suor. Os pacientes acabam sendo encaminhados aos serviços universitários, levando a uma sobrecarga desses laboratórios e desgaste do paciente, que tem que percorrer longas distâncias para realizar um teste diagnóstico.
- 3- Demonstrando-se boa concordância entre as duas metodologias e boas propriedades diagnósticas para o teste simplificado, isto é, boa sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, é possível que esse teste possa substituir o clássico, o qual estaria indicado apenas quando o resultado do simplificado fosse positivo ou apresentasse valores limítrofes, para confirmação final ou

não do diagnóstico de FC. Isso diminuiria muito a demanda do laboratório do Instituto da Criança (ICr) e de outros serviços universitários na realização de um teste que é bastante trabalhoso.

4. OBJETIVOS

- 1- Comparar os valores de cloro no suor obtidos pelo teste quantitativo da iontoforese pela pilocarpina, com os valores de condutividade do suor coletado pelo sistema de macroduct®, avaliando-se então as propriedades diagnósticas do teste em estudo.
- 2- Comparar o custo e o tempo despendido na execução da coleta da amostra de suor e nas dosagens dos eletrólitos no suor com cada teste.

5. MÉTODOS

5.1 Delineamento

Prospectivo, transversal de questões fase II e III ^{58,59}

Questões de Fase II

Essas pesquisas são conduzidas em um grupo de pacientes com determinada doença e em outro grupo que não apresenta a doença. Avalia-se, então, se os resultados obtidos no teste diagnóstico diferenciam doentes de normais, e se o teste apresenta potencial diagnóstico (alta sensibilidade e especificidade) em condições ideais, ou seja, quando se sabe antecipadamente quem apresenta ou não a referida doença.

Nesta fase da pesquisa, foi realizado o teste do suor através das duas metodologias em pacientes com diagnóstico confirmado de FC, em seguimento regular no ambulatório de Pneumologia do ICr, e que já apresentavam dois testes do suor pelo método clássico positivos realizados anteriormente, documentados no prontuário. Na sequência, realizou-se o teste do suor, através das duas metodologias, em pacientes também em

seguimento no ambulatório de Pneumologia do ICr por outros diagnósticos, e que tinham no seu prontuário dois testes do suor clássicos negativos.

Questões de Fase III

Essas pesquisas têm o objetivo de esclarecer se o teste diagnóstico em estudo discrimina pacientes acometidos ou não por determinada doença, entre pacientes cuja a doença é suspeitada baseada em dados clínicos. Com isso, avalia-se a utilidade do teste na rotina.

Nesta fase da pesquisa, o teste do suor, através das duas metodologias, foi realizado aleatoriamente em pacientes que chegavam ao laboratório do ICr, provindos de diversas clínicas internas ou externas, com a solicitação do teste do suor pela suspeita clínica de FC.

5.2 Testes laboratoriais

O teste do suor foi realizado através das duas metodologias de coleta e dosagem: técnica quantitativa pela iontoforese por pilocarpina e dosagens de sódio e cloro em separado (teste clássico) e técnica pelo sistema de coleta do suor por macroduct® com análise da condutividade do suor (teste

simplificado). As duas coletas foram realizadas, simultaneamente, cada uma em um antebraço do paciente.

5.2.1 Descrição do teste clássico do suor: técnica quantitativa pela iontoforese por pilocarpina (metodologia de Gibson e Cooke)¹¹

Inicia-se o teste com a limpeza da pele do antebraço do paciente com água destilada e secagem com gaze. A seguir é feita a estimulação da sudorese através da colocação de eletrodos de cobre de 2,5 X 2,5 cm fixados na pele por meio de presilhas, sobre gazes embebidas em solução de nitrato de pilocarpina 0,5% (eletrodo positivo) e ácido sulfúrico 0,004N (eletrodo negativo). Aplica-se uma corrente de 2 a 5 mA (miliamperes) durante cinco minutos. Após esse período os eletrodos são retirados e a pele é novamente limpa com água destilada e seca com gaze, para colocação de um papel filtro de 4,2 cm de diâmetro, coberto em seguida com plástico. Com a colocação do papel filtro inicia-se a coleta do suor por um período de 30 a 60 minutos, segundo as diretrizes do laboratório do ICr. Após esse tempo, o papel é retirado com pinça e pesado em balança analítica, para averiguação da massa do suor (Figuras 1- 4). O laboratório do ICr aceita como valor mínimo para realizar a dosagem dos eletrólitos 50 mg de suor, sendo valores abaixo disso considerados inadequados. Após pesagem, o papel filtro é colocado em vidro e vedado com plástico para ser encaminhado para análise laboratorial do sódio e do cloro. A concentração

de cloro é medida através de cloridrômetro digital e a concentração de sódio, que foi avaliada em uma parcela dos casos, é determinada pelo fotômetro de chama (resultados em mmol/L). O técnico que realizou a dosagem do sódio e cloro desconhecia o resultado do teste da condutividade.

Teste quantitativo de iontoforese por pilocarpina

Figura 1. Estimulação da sudorese através da iontoforese de pilocarpina

Figura 2. Coleta do suor através de papel filtro

Figura 3. Papel filtro retirado com pinça após período de coleta

Figura 4. Pesagem do papel filtro em balança analítica

5.2.2 Teste Simplificado: sistema de coleta do suor por macroduct® com análise da condutividade do suor (Wescor®) ⁴⁰

Inicia-se o teste com a limpeza da pele do antebraço do paciente com água destilada e secagem com gaze e em seguida é realizada a estimulação da sudorese, através da colocação de eletrodos com discos de gel de pilocarpina (pilogel), em área do antebraço do paciente, com passagem de uma corrente elétrica durante um período de 5 minutos (amperagem máxima durante o procedimento de 1,5 mA). Após a iontoforese, a área é limpa, seca e o coletor macroduct® é fixado através de faixas (tipo pulseira). O coletor macroduct® consiste em um disco côncavo de material plástico com um orifício central, sendo descartável após o uso. Esse orifício está conectado a um cateter de plástico que se dispõe dentro do disco em círculos concêntricos. O suor produzido é recolhido através do orifício e ficará armazenado no cateter. Uma pequena quantidade (10nmol) de corante azul hidrossolúvel, presente na superfície coletora, permite que o suor armazenado seja facilmente visualizado. A presença do corante não interfere no resultado final da condutividade. O tempo de coleta do suor é de 30 minutos e são consideradas adequadas amostras a partir de 15 microlitros, quantificadas de acordo com o número de voltas preenchidas no cateter. Após a coleta do suor, o cateter do coletor macroduct® é separado do disco e uma seringa é acoplada a uma extremidade. A outra extremidade é acoplada ao aparelho analisador Sweat-Chek®. O suor é empurrado

suavemente para dentro da célula de condutividade por pressão positiva da seringa até a sua visualização na outra extremidade do cateter, e, então, a célula medirá a condutividade da amostra coletada e a converterá no equivalente de NaCl em mmol/L (Figuras 5 - 10). O suor também pode ser captado da espiral diretamente para um tubo seco e sua composição iônica analisada posteriormente por técnicas bioquímicas habituais, ou pode ser imediatamente colocado no analisador de condutividade, como realizado nesta pesquisa.

Calibrações do analisador Sweat-Chek® com soluções padrões de NaCl (com 40 e/ou 70 e/ou 130 mmol/L) e com solução calibradora de 90 mmol/L foram realizadas com intervalos aproximados de 7 a 30 dias (Anexo 1). Quando na verificação com as soluções padrão ou solução calibradora os valores se situavam fora do desvio padrão recomendado, reajustes da leitura da condutividade eram feitos para a molaridade da respectiva solução. Água destilada (10 ml) e ar (40 ml) foram passados através da célula entre todas as determinações de cada amostra de suor, conforme orientação do fabricante, para limpeza da célula da condutividade.

Coleta do suor através do coletor macroduct® e análise da condutividade

Figura 5. Eletrodos com discos de pilocarpina em gel

Figura 6. Estimulação da sudorese através da iontoforese por pilocarpina

Figura 7. Coleta do suor através de coletor macroduct®

Figura 8. Coletor macroduct®: quantificação do suor em microlitros

Figura 9. Colocação do coletor macroduct® para coleta do suor

Figura 10. Análise da condutividade do suor através do aparelho analisador Sweat-Chek®

5.3 População de estudo

De fevereiro/2006 a fevereiro/2007 foram coletados os dados da fase inicial da pesquisa (questões de fase II). Nessa etapa, incluíram-se pacientes com diagnóstico confirmado de FC, assim como aqueles cuja doença foi afastada, selecionados do ambulatório de Pneumologia do Instituto da Criança (ICr/HCFMUSP). Não foram incluídos, nesta fase da pesquisa, pacientes com resultados de cloro no suor limítrofes, uma vez que o objetivo foi analisar, em condições ideais, quem apresentava ou não a doença.

Antes da coleta do suor, foi preenchido o protocolo de pesquisa pelo médico responsável (Anexo 2).

Os pacientes em primeira investigação (questões de fase III) encontravam-se em seguimento nas diversas unidades do ICr/HCFMUSP ou vieram de outros hospitais/ clínicas e foram convidados a participar do estudo, na data em que compareceram ao laboratório para realização do exame previamente agendado. Esses dados foram coletados no período de março de 2007 a outubro de 2008.

O diagnóstico inicial para justificar a solicitação do exame, nos pacientes sem FC, foi baseado na hipótese diagnóstica referida no pedido de exame preenchido pelo médico responsável pelo caso.

Foram incluídos somente pacientes cuja sudorese obtida estava adequada pelos dois métodos.

Esta pesquisa foi aprovada pela comissão de Pesquisa e Ética do Hospital das Clínicas (CAPPesq) sob o número 609/04 (Anexo 3) e o paciente só foi incluído após explicação, leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos pais ou responsáveis (Anexo 4).

5.4 Análise estatística

Os dados serão apresentados em média, desvio-padrão, mediana e valores mínimos e máximos.

As seguintes propriedades diagnósticas⁵⁸ do teste em estudo foram avaliadas:

Sensibilidade: proporção de pessoas com a doença que apresenta um teste positivo.

Especificidade: proporção de indivíduos sem a doença que apresentam um teste negativo.

Valor preditivo positivo (VPP): probabilidade de a doença estar presente em um paciente com um resultado positivo (anormal) do teste.

Valor preditivo negativo (VPN): probabilidade de não ter a doença quando o resultado do teste for negativo (normal).

Na fase II, para verificação da sensibilidade do teste simplificado, o padrão-ouro foi o diagnóstico de FC já estabelecido anteriormente, acompanhado de dois testes do suor clássicos alterados na ocasião do diagnóstico e registrados no prontuário do paciente. Para verificação da especificidade do teste simplificado, o padrão-ouro foi a exclusão do diagnóstico de FC, baseada em dois testes do suor clássicos normais e a presença de outro diagnóstico registrado em prontuário.

Ainda na fase II do estudo, através das tabelas de contingência, foram calculadas as propriedades diagnósticas tanto do teste simplificado quanto do teste clássico e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Foi aplicado o teste exato de Fisher para avaliar a associação entre os testes empregados e a presença ou não de FC. Através da curva ROC (*receiver operator characteristic*)⁶⁰, calculou-se a área sobre a curva entre os dois testes, para avaliação da acurácia do teste em estudo.

A curva ROC é a representação gráfica da taxa de verdadeiro-positivos (sensibilidade) contra a taxa de falso-positivos (1- especificidade) ao longo de uma faixa de valores de possíveis pontos de corte. Serve para comparar testes alternativos para um mesmo diagnóstico e auxilia na decisão da escolha do melhor ponto de corte para o teste em estudo. A acurácia geral de um teste pode ser descrita como a área sob a curva ROC: quanto maior a área, melhor será o teste⁶⁰. Através da curva ROC,

calcularam-se também as propriedades diagnósticas do teste em estudo e os respectivos IC95%, e a área sobre a curva entre os dois testes, nas questões de fase III da pesquisa.

Foram considerados valores normais de cloro, pelo teste clássico, quando abaixo de 40 mmol/L e alterados, quando ≥ 40 mmol/L. Destes, os resultados foram considerados limítrofes quando entre 40 e 60, e diagnósticos de FC quando acima de 60 mmol/L. Para os valores de condutividade no suor, foram considerados normais os valores < 75 e alterados, quando ≥ 75 mmol/L, sendo limítrofes os valores entre 75 e 89, e diagnósticos de FC quando ≥ 90 mmol/L, valores baseados em estudo de Lezana et al ⁴⁸.

O padrão-ouro para o diagnóstico de FC, nos pacientes em investigação, com base nos consensos diagnósticos^{19,22}, foi a presença do teste clássico acima de 60 mmol/L associada aos dados clínicos.

Para avaliação da concordância entre o teste clássico e o simplificado na fase III da pesquisa, utilizou-se o coeficiente de kappa e o teste de McNemar.

Cálculo do n: nas questões de fase II da pesquisa foi estabelecida uma amostra de conveniência de aproximadamente 50 pacientes para cada grupo. Se o teste mostrasse boas propriedades diagnósticas, prosseguiríamos para as questões de fase III do estudo. Nessa fase final do estudo, prevíamos que, no decorrer de um ano de coletas de teste do suor, teríamos cerca de somente 10 testes positivos, o que poderia até resultar

numa sensibilidade boa, mas com um IC95% muito amplo se o n fosse pequeno. Com uma estimativa de um n próximo a 1.000 testes, o IC95% seria um pouco mais estreito, gerando dados mais precisos. Por isso programou-se realizar cerca de 1.000 testes nas questões de fase III.

Utilizou-se o teste de Wilcoxon para se comparar os tempos na execução de cada teste, considerando-se diferenças significativas quando $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

De fevereiro/2006 a fevereiro/2007 foram coletados os dados da fase inicial da pesquisa (questões de fase II). As duas técnicas de coleta de suor foram realizadas em 141 pacientes selecionados do ambulatório de Pneumologia do ICr, sendo 75 com FC, e 66 sem a doença (Anexo 5). Todos os pacientes foram submetidos aos dois métodos de coleta do suor, um em cada antebraço ⁶¹. Para o teste clássico foram aceitas amostras de suor a partir de 50 mg e para o teste simplificado foram aceitas amostras de suor a partir de 15 microlitros, segundo as recomendações do fabricante.

Dos 75 pacientes com FC, 23 (30%) não obtiveram amostra de suor suficiente, todos pelo teste clássico, e em apenas 4 (5%), pelo simplificado. Nos 66 pacientes sem FC, 16 (24%) não obtiveram massa de suor suficiente, todos pelo teste clássico, e em apenas 2 (3%), pelo simplificado (Anexo 6). Das amostras excluídas, em 19 dos 23 casos com FC e em 14 dos 16 sem FC, a amostra de suor, coletada pelo sistema de macroduct®, foi suficiente para a análise da condutividade, que variou entre 108 e 141 mmol/L nos pacientes com FC e entre 23 e 62 mmol/L, naqueles sem a doença.

As características demográficas dos 52 pacientes com FC que obtiveram quantidade suficiente de suor pelos dois métodos estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Características dos pacientes com FC (n=52)

Idade (anos), média $\pm$ DP	9,5 $\pm$ 4,8
Mediana	8,3
Variação	1,5 a 18,2
Cor, n (%)	
Branca	26 (50%)
Parda	22 (42%)
Negra	4 (8%)
Gênero masculino, n (%)	29 (56%)

Houve uma excelente correspondência entre os testes clássico e simplificado, com mediana de cloro e condutividade no suor de 114 mmol/L e 122 mmol/L, respectivamente. Em três pacientes com diagnóstico prévio de FC, o teste clássico foi abaixo de 60 mmol/L (normal em dois e limítrofe em um caso), com valores de condutividade do suor acima de 90 mmol/L em todos (Tabela 3) ⁶¹.

Tabela 3. Valores de cloro/sódio e condutividade no suor em pacientes com FC

Pacientes com FC (n= 52)	Teste clássico (mmol/L)		Teste simplificado Condutividade (mmol/L)
	Cloro	Sódio	
Mediana	114	107	122
Média$\pm$DP	110,5 $\pm$ 25,5	104,3 $\pm$ 24,4	119,7 $\pm$ 11,6
Min. - máx.	37-165	36-158	95-138

As características demográficas e clínicas dos 50 pacientes sem FC que obtiveram quantidade suficiente de suor pelos dois métodos estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4. Características dos pacientes sem FC (n=50)

Idade (anos), média±DP	6,6±4
Mediana	6
Variação	0,5 a 12,5
Cor, n (%)	
Branca	37 (74%)
Parda	12 (24%)
Negra	1 (2%)
Gênero masculino, n (%)	24 (48%)
Diagnósticos, n (%)	
Asma	23 (46%)
Pneumonias de repetição	3 (6%)
Bronquiectasias	5 (10%)
Lactente chiador	5 (10%)
Doença pulmonar crônica	3 (6%)
Outros	11 (22%)

Também houve uma excelente correspondência entre os testes clássico e simplificado nos pacientes sem FC, com mediana de cloro e condutividade no suor de 15,5 mmol/L e 30 mmol/L, respectivamente. Em um paciente, o valor de cloro obtido pelo teste clássico foi acima de

60 mmol/L. Nesse caso o valor da condutividade no suor foi abaixo de 75 mmol/L (Tabela 5) ⁶¹.

Tabela 5. Valores de cloro/sódio e condutividade no suor em pacientes sem FC

Pacientes sem FC (n= 50)	Teste clássico (mmol/L)		Teste simplificado Condutividade (mmol/L)
	Cloro	Sódio	
Mediana	15,5	17	30
Média±DP	17,4±10	19,9±12,1	34,4±13,5
Min. - máx.	6-61	3-67	14-69

Nos 102 pacientes com diagnóstico previamente conhecido, o teste simplificado apresentou sensibilidade de 100% (IC95%: 93,1 a 100%), especificidade de 100% (IC95%: 92,9 a 100%), VPP (IC95%: 93,1 a 100%) e VPN (IC95%: 92,9 a 100%) de 100% (Tabela 6).

Tabela 6. Sensibilidade e Especificidade do Teste da Condutividade

	FC	Sem FC	Total
Teste positivo	52	0	52
Teste negativo	0	50	50
Total	52	50	102

Sensibilidade: 100% (IC95%: 93,1 a 100%); Especificidade: 100% (IC95%: 92,9 a 100%); VPP (IC95%: 93,1 a 100%); VPN: 100% (IC95%: 92,9 a 100%)

Já o teste clássico apresentou sensibilidade de 94,2% (IC95%: 84,0 a 98,8%), especificidade de 98% (IC95%: 89,3 a 99,9%), VPP de 98% (IC95%: 89,4 a 99,9%) e VPN (IC95%: 84 a 98,8%) de 94,2% (Tabela 7).

Tabela 7. Sensibilidade e Especificidade do Teste Clássico

	FC	Sem FC	Total
Teste positivo	49	1	50
Teste negativo	3	49	52
Total	52	50	102

Sensibilidade: 94,2% (IC95%: 84 a 98,8%); Especificidade: 98% (IC95%: 89,3 a 99,9%); VPP: 98% (IC95%: 89,4 a 99,9%); VPN: 94,2% (IC95%: 84 a 98,8%)

Houve forte associação entre a presença de FC e o teste da condutividade do suor ser positivo e a ausência da doença e o teste da condutividade ser negativo (teste exato de Fisher: $p < 0,0001$).

Comparando os dois testes nesta fase inicial da pesquisa, utilizando a curva ROC, o teste simplificado abrangeu 100% da área sob a curva (IC95%: 96,4 a 100%), enquanto o teste clássico abrangeu 99,9% da área sob a curva (IC95%: 96,1 a 100%), sendo as curvas superponíveis (Figura 11).

Figura 11. Comparação das curvas ROC na fase inicial do estudo: condutividade (NaCl) x Cloro (Cl)

Os dados da fase final do estudo (questões de fase III) foram coletados no período de março/2007 a outubro/ 2008, em 918 pacientes que realizaram as duas técnicas simultaneamente. Em 180 pacientes (19,6%) não se obteve massa suficiente de suor por uma ou outra técnica: 72 (40%) não suaram pelo método da condutividade ou apresentaram alguma intercorrência (vazamento do suor através do coletor macroduct® ou retirada acidental do coletor), 63 (35%) não tiveram quantidade de suor adequada pelo método clássico e 45 (25%) não conseguiram suar pelas duas técnicas (Anexo 7). Dos 738 pacientes restantes, nos quais foi possível realizar os

dois testes simultaneamente, em 714 (96,7%) o diagnóstico de FC foi afastado, enquanto que em 24 (3,3%) confirmou-se a doença (Anexo 8).

As características demográficas e clínicas dos 714 pacientes sem FC encontram-se descritas na Tabela 8.

Tabela 8. Características dos pacientes sem FC (n= 714)

Idade (anos), média $\pm$DP	4,2 $\pm$ 4,2
Mediana	2,5
Variação	0,1 a 19,2
Cor, n (%)	
Branca	569 (79,7%)
Parda	114 (16%)
Negra	22 (3%)
Amarela	9 (1,3%)
Diagnósticos, n (%)	
Lactente chiador	200 (28,1%)
Asma	170 (24%)
Pneumonias de repetição	116 (16,2%)
Baixo ganho pondero-estatural/desnutrição	47 (6,5%)
História familiar de FC	20 (2,8%)
Diarreia crônica	16 (2,2%)
Bronquiectasias	12 (1,7%)
Tosse crônica	11 (1,5%)
Outros	122 (17%)
Gênero masculino, n (%)	399 (56%)

Os testes clássico e simplificado, nos 714 pacientes sem FC, apresentaram mediana de cloro e condutividade no suor de 11 mmol/L e 25 mmol/L, respectivamente, mostrando uma excelente correspondência entre as duas técnicas (Tabela 9).

Tabela 9. Valores de cloro/sódio e condutividade no suor em pacientes sem FC

Pacientes sem FC (n= 714)	Teste clássico (mmol/L)		Teste simplificado Condutividade (mmol/L)
	Cloro	Sódio (n=411)	
Mediana	11	14	25
Média±DP	13,4±8,7	18±13,8	28,3±12
Min. - máx.	3-137	1-164	14-138*

Em três pacientes sem FC obteve-se valores de condutividade iguais ou maiores que 90 mmol/L, um deles com cloro maior que 60 mmol/L e dois com valores limítrofes (55 e 47 mmol/L), sendo os diagnósticos finais nesses casos pseudohipoaldosteronismo, disidrose e sinusopatia. A investigação laboratorial da paciente com diagnóstico de sinusopatia (sexo feminino, idade de 8,5 anos, com peso e estatura acima do percentil 97,5%) mostrou dois outros resultados de cloro no suor normais (39 e 31 mmol/L), tomografia de tórax e prova de função pulmonar normais, tendo inclusive recebido alta do ambulatório de Pneumologia do ICr.

Dos 714 pacientes sem FC, excetuando os pacientes falso-positivos citados anteriormente, apenas 37 (5,2%) tiveram resultados do teste simplificado igual ou acima de 50 mmol/L (somente três com valores entre 75 e 89).

De 43 lactentes menores que 6 meses de idade sem FC, excluindo-se o paciente com pseudohipoaldosteronismo, apenas um lactente obteve resultado de cloro no suor limítrofe (seguindo-se os novos valores de

referência publicados na literatura- 30 a 59 mmol/L), com valor da condutividade normal, e em outro, a condutividade foi acima de 50 mmol/L (54 mmol/L) com cloro normal.

As características demográficas e clínicas dos 24 pacientes com FC encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10. Características dos pacientes com FC (n=24)

Idade (anos), média±DP	3,6±4,1
Mediana	2,4
Variação	0,1 a 13
Cor, n (%)	
Branca	21 (87,5%)
Parda	3 (12,5%)
Diagnósticos, n (%)	
Teste triagem neonatal positivo	6 (25%)
História familiar de FC	3 (12,5%)
Tosse crônica	2 (8,5%)
Asma	2 (8,5%)
Prolapso retal	1 (4%)
Bronquiolite viral	1 (4%)
Não constava o diagnóstico no pedido	9 (37,5%)
Gênero masculino, n (%)	15 (62,5%)

Nestes 24 pacientes, os testes clássico e simplificado apresentaram mediana de cloro e condutividade no suor de 87 mmol/L e 103 mmol/L, respectivamente (Tabela 11). Dois pacientes com diagnóstico final de FC atípica após acompanhamento clínico-laboratorial, apresentaram valores menores que 60 mmol/L no teste clássico (54 mmol/L e 56 mmol/L) e

menores que 75 mmol/L no simplificado (57 mmol/L e 50 mmol/L). Um dos pacientes, com 10 anos, apresentava sintomas típicos de FC, com insuficiência pancreática, tomografia de tórax evidenciando bronquiectasias, isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em escarro e prova de função pulmonar com distúrbio ventilatório obstrutivo grave. Outras dosagens de cloro no suor neste paciente mostraram valores de 56 e 41 mmol/L. O estudo genético neste caso só foi feito para as mutações DeltaF508 e G542X, que estavam ausentes. Ele se encontra em acompanhamento no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do ICr, recebendo tratamento específico para FC. A outra paciente trata-se de uma pré-escolar de 5 anos, com diagnóstico inicial de lactente chiador, sem insuficiência pancreática ou colonização brônquica específica, na qual foi encontrada uma mutação classe I no gene CFTR (G542X). Outras dosagens de cloro no suor neste caso foram de 63 e 53 mmol/L. Um dos casos com diagnóstico confirmado de FC apresentou cloro no suor de 83 mmol/L e condutividade abaixo de 90 mmol/L (85 mmol/L), apresentando todos os outros 21 casos de FC condutividade ≥ 90 mmol/L.

Tabela 11. Valores de cloro/sódio e condutividade no suor em pacientes com FC

Pacientes com FC (n=24)	Teste clássico (mmol/L)		Teste simplificado Condutividade (mmol/L)
	Cloro	Sódio (n=14)	
Mediana	87	74,5	103
Média±DP	90,3±20	78,3±26	99,7±18
Min. - máx.	54-132	50-131	50-126

Aplicando-se a curva ROC nos dados da fase final, constatou-se que com valores de condutividade acima de 90 mmol/L, a sensibilidade foi de 83,3% (IC95%: 62,6 a 95,2%), a especificidade, de 99,7% (IC95%: 99,0 a 100%), o valor preditivo positivo, de 90,9% (IC95%: 70,8 a 98,6%) e o valor preditivo negativo, de 99,4% (IC95%: 98,6 a 99,8%) para o diagnóstico de FC. Com valores de condutividade abaixo de 75 mmol/L praticamente se pôde excluir o diagnóstico de FC, obtendo-se valor preditivo negativo de 99,7% com IC95%: 99,0 a 100% (Anexo 9).

Utilizando a curva ROC, o teste simplificado abrangeu 99,4% da área sob a curva com IC95% de 98,6 a 99,8% (Figura 12).

Figura 12. Curva ROC na fase final do estudo: condutividade (NaCl)

Já o teste clássico abrangeu 99,9% da área sob a curva com IC95% de 99,2 a 100% (Figura 13).

Figura 13. Curva ROC na fase final do estudo: cloro (Cl)

Quando comparados os dois testes, utilizando a curva ROC, na fase final da pesquisa, as curvas mostraram-se superponíveis (Figura 14).

Figura 14. Comparação das curvas ROC na fase final do estudo: condutividade (NaCl) x Cloro (Cl)

Houve excelente concordância entre o teste clássico e o simplificado, tanto pelo valor de kappa (0,934; IC95% 0,86 a 1,009), quanto pelo teste de McNemar ($p=1,0000$).

O custo estimado do teste clássico, calculado pelo setor de administração do Laboratório de Análises Clínicas do Instituto da Criança, foi de aproximadamente R\$39,00 (Anexo 10). Nessa análise foram computados os materiais utilizados – soluções, gases, papel filtro, luvas, etc. – além da mão-de-obra utilizada na coleta do suor. O teste do suor simplificado, calculado

através dos valores fornecidos pelo fabricante em dólares americanos e convertidos para real, incluindo a coleta e a análise da condutividade, apresentou um custo aproximado de R\$36,00 (Anexo 11). Foram computados os *kits* utilizados para a execução do teste, soluções calibradoras, gases e luvas e o mesmo valor da mão-de-obra da coleta do teste clássico.

O tempo despendido na execução dos testes, avaliado nos 102 primeiros pacientes que participaram das questões de fase II do estudo, variou de 38 a 71 minutos, com mediana de 45 minutos para a execução total do teste simplificado. Já no teste clássico, somente a coleta do suor levou de 38 a 95 minutos, com mediana de 50 minutos (Anexo 12). Aplicando-se o teste de Wilcoxon, a diferença de tempo entre os dois testes foi significativa com $p < 0,0001$. Considerando que a dosagem dos eletrólitos pelo método clássico no Laboratório de Análises Clínicas do ICr leva aproximadamente 180 minutos, a diferença de tempo na execução total deste teste foi ainda muito maior.

7. DISCUSSÃO

Excelentes propriedades diagnósticas, isto é, sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos, foram encontrados para o teste da condutividade (todos acima de 80%), tanto quando se sabia ou não, antecipadamente, o diagnóstico de FC, quanto com a aplicação aleatória do teste nos pacientes em investigação diagnóstica para a doença. Além disso, o método da condutividade se mostrou altamente preciso e acurado, demonstrando ser um método altamente capacitado em identificar pacientes com e sem FC.

Na fase inicial da pesquisa, que incluiu 102 pacientes, foi surpreendente encontrar testes com cloro no suor normal/limítrofe (36, 37 e 59 mmol/L) em três pacientes com diagnóstico prévio de FC, enquanto o teste da condutividade foi acima de 90 mmol/L nesses três casos (123, 124 e 112 mmol/L), assim como em todos os demais pacientes com diagnóstico prévio de FC. Também houve um caso de um paciente com asma, cujo cloro no suor foi de 61 mmol/L (falso-positivo), com condutividade abaixo de 75 mmol/L (67 mmol/L). Todos os pacientes que já tinham o diagnóstico afastado de FC, através de dados clínicos e dois testes clássicos negativos, apresentaram resultados < 70 mmol/L pelo método da condutividade. Os resultados equivocados do cloro do suor devem ter ocorrido por provável erro técnico ou laboratorial. Isso vem a confirmar a suscetibilidade a erros

que o teste clássico apresenta, pela sua maior complexidade, mesmo quando realizado em serviços de alta experiência como o do laboratório do ICr.

Por outro lado, quando o teste da condutividade foi aplicado, aleatoriamente, em outro grupo de pacientes em investigação diagnóstica (amostra inicial de 918 pacientes), foram encontrados apenas três testes falso-positivos (138, 98 e 90 mmol/L), apresentando um desses também valor de cloro no suor falso-positivo (137 mmol/L). Nesses casos, os diagnósticos foram: um paciente com pseudohipoaldosteronismo, causa bem estabelecida de resultado falso-positivo na literatura, outro paciente com disidrose, que, por se tratar de lesão eczematosa, pode levar a resultado falso-positivo e o terceiro, em uma paciente com sinusopatia. Esse último caso até poderia representar um espectro leve de FC, porém a paciente apresentava duas outras dosagens de cloro no suor normais, exames de imagem e funcional respiratório normais o que, aliado à ausência de qualquer outra manifestação fenotípica da doença, afastou o diagnóstico de FC. Os outros dois pacientes tiveram também o diagnóstico de FC afastado porque nenhum deles apresentava achados fenotípicos da doença, além da presença de outros diagnósticos.

Em relação aos resultados falso-negativos, eles foram em número de três casos. Dois pacientes se configuraram como FC atípica, baseado em cloro no suor em valores limítrofes associado a quadro clínico compatível com FC. Nesses dois casos, os valores da condutividade foram normais (57 e 50 mmol/L), porém acima ou igual a 50 mmol/L. Um dos pacientes apresentava características clínicas e laboratoriais fenotípicas de FC,

recebendo atualmente tratamento específico para FC. Na outra paciente, em seguimento irregular, ainda não há uma certeza do diagnóstico de FC pelos dados clínicos, apesar de ter sido encontrada uma mutação para FC e uma dosagem de cloro no suor com valor acima de 60 mmol/L. Seria interessante, nesses casos, um estudo mais amplo de mutações do gene CFTR, tanto para a confirmação final do diagnóstico quanto para avaliar a possível presença de mutações mais raras, que podem cursar com valores limítrofes de cloro no suor. O outro caso com condutividade abaixo de 90 mmol/L (85 mmol/L), apresenta diagnóstico confirmado de FC baseado em cloro no suor alterado duas vezes (83 e 66 mmol/L) e achados fenotípicos da doença.

Conforme orientação da *Cystic Fibrosis Foundation*, que por ora ainda recomenda o teste da condutividade do suor como um exame de triagem para FC, todo paciente que apresente valor da condutividade igual ou acima de 50 mmol/L deveria se submeter ao teste clássico. Nessa casuística de 714 pacientes sem FC, excluindo-se os três casos falso-positivos citados anteriormente, o teste da condutividade apresentou valores entre 50 e 89 mmol/L em apenas 37 pacientes (sendo em apenas três casos, entre 75 e 89 mmol/L, faixa que estipulamos como limítrofe), representando 5,2% dos pacientes a quem seriam recomendados que se submetessem ao teste clássico, para confirmação ou exclusão de FC. Isso pouparia o laboratório de 674 testes quantitativos pela iontoforese por pilocarpina, que, além de depender de uma coleta mais trabalhosa, exige um pessoal de laboratório experiente e equipamento adequado (cloridrômetro ou outro) para a correta dosagem do cloro no suor.

Resultados de cloro no suor limítrofes (40-60 mmol/L) podem constituir um dilema diagnóstico, especialmente porque, durante os primeiros meses de vida, um resultado de cloro no suor igual ou maior que 40 mmol/L tem uma baixa probabilidade de ser um verdadeiro normal e um nível de cloro no suor de 40-60 mmol/L é possivelmente diagnóstico de FC ⁶². Portanto, lactentes com valores de cloro no suor limítrofes necessitam de seguimento a cada 6 a 12 meses com avaliações clínicas, observação cuidadosa, repetição do teste do suor e se possível análise de mutações do CFTR. Na presença de uma mutação causando FC e achados clínicos sugestivos de disfunção do CFTR (por exemplo, bronquiectasias, pancreatite, azospermia), um diagnóstico de FC ou de apenas doenças de um órgão relacionadas às mutações do CFTR pode ser feito. Avaliações adicionais, como ampliação da análise genética ou estudo da diferença de potencial nasal ou retal, poderão confirmar um diagnóstico de FC em alguns desses indivíduos. ⁶³ Neste estudo, encontramos apenas um resultado de cloro no suor limítrofe em lactentes abaixo de 6 meses sem FC (seguindo-se os novos valores de referência publicados na literatura- 30 a 59 mmol/L), excluindo-se o paciente com pseudohipoadosteronismo. Em apenas um desses lactentes, o resultado da condutividade foi acima de 50 mmol/L.

Apesar de o teste para coleta e análise do suor descrito por Gibson e Cooke, em 1959, ser o método padrão-ouro para o diagnóstico de FC, muitos laboratórios, enfrentam dificuldades em realizá-lo, principalmente devido aos problemas inerentes à própria técnica. Com o objetivo de apurar o desempenho na realização do teste do suor, laboratórios do Reino Unido ⁶⁴,

Nova Zelândia⁶⁵ e Estados Unidos da América^{66,67} foram investigados através da aplicação de questionários. Grande parcela dos laboratórios avaliados mostraram deficiências em algum momento da execução dos testes, como tempo inadequado da coleta do suor, realização de menos de 100 testes por ano, realização dos testes em pacientes com menos de 48 horas de vida, análise somente do sódio, além de erros no relato dos resultados do exame. A maioria desses laboratórios avaliados analisava o suor através do sistema da condutividade, provavelmente devido à facilidade de execução desse teste.

Mais recentemente, os laboratórios da Austrália⁶⁸ também foram analisados quanto às metodologias usadas no teste do suor, através da aplicação de questionários. Foram observados que muitos laboratórios não realizavam testes de suor suficientes para manter a excelência na execução dos mesmos, alguns não coletavam o suor no tempo recomendado, além de erros na reportagem dos resultados do cloro no suor. Este levantamento mostrou que um terço dos laboratórios aceitavam coletas de suor abaixo dos volumes/pesos mínimos recomendados, tanto para a técnica de Gibson e Cooke quanto para o sistema da condutividade.

Os autores que compararam a técnica da condutividade do suor com a de Gibson e Cooke têm observado excelente concordância entre os dois métodos, reforçando a aplicabilidade do teste da condutividade na prática clínica⁶⁹.

Hammond et al.⁴⁴ encontraram valores médios de condutividade de 33,4 mmol/L (variando de 13 a 87 mmol/L) e de cloro no suor de 16,4 mmol/L

(variando de 5 a 60 mmol/L) em 471 pacientes sem FC. Em 43 pacientes com FC, a média da condutividade foi de 113,1 mmol/L (variando de 90 a 136 mmol/L) e a de cloro foi de 98,8 mmol/L (variando de 77 a 117 mmol/L). A conclusão foi que houve uma boa correlação ($r = 0,974$) entre os valores de cloro no suor e da condutividade nas amostras estudadas.

Mastella et al.⁴⁵ também compararam as duas técnicas, aplicando os testes em 287 indivíduos: 184 pacientes sem FC tiveram valores médios de cloro de 16,3 mmol/L (variando de 4 a 60 mmol/L) e de condutividade de 39,8 mmol/L (variando de 19 a 87 mmol/L), enquanto 103 pacientes com FC apresentaram valores médios de cloro de 95,7 mmol/L (variando de 32 a 121 mmol/L) e de condutividade de 112 mmol/L (variando de 45 a 173 mmol/L). Os autores encontraram alta correlação ($r = 0,988$) entre as duas técnicas, demonstrando que o teste da condutividade apresentou capacidades semelhantes para distinguir pacientes normais de fibrocísticos.

Heeley et al.⁴⁶ analisaram 57 lactentes e crianças com FC e 154 sem a doença, encontrando valores médios de cloro de 14 mmol/L (variando de 4 a 47 mmol/L), e de condutividade de 37 mmol/L (variando de 18 a 71 mmol/L) nos controles, e valores médios de cloro de 99 mmol/L (variando de 46 a 123 mmol/L) e de condutividade de 110 mmol/L (variando de 67 a 141 mmol/L) nos pacientes com FC. Concluíram que a condutividade é tão efetiva quanto as medições do cloro no diagnóstico laboratorial de FC.

No Paraná, Riedi et al.⁴⁷ realizaram coletas de suor pelo método da condutividade, com análise na mesma amostra dos níveis de sódio. Observaram também alta correlação entre os métodos, encontrando valores

médios de sódio e de condutividade, respectivamente, de 36,3 mmol/L (variando de 12 a 75 mmol/L) e de 40,9 mmol/L (variando de 16 a 75 mmol/L) em 175 pacientes sem FC e de 113,2 mmol/L (variando de 80 a 146 mmol/L) e 118,5 mmol/L (variando de 84 a 155 mmol/L) em 31 fibrocísticos. Os autores observaram excelente correlação entre a condutividade e a dosagem de sódio ($r = 0,99$). No entanto, deve-se ressaltar que a literatura preconiza para o diagnóstico de FC a mensuração dos níveis de cloro, e não de sódio isoladamente.

Lezana et al.⁴⁸ compararam as duas técnicas de teste do suor em 3.834 pacientes, sendo 294 com FC, encontrando uma mediana de condutividade no suor de 111 mmol/L e 36 mmol/L nos pacientes com e sem FC, respectivamente. Demonstraram que o método de condutividade apresentou excelente concordância com o método clássico, tanto para se confirmar ($\kappa = 0,998$) quanto para se afastar o diagnóstico de FC ($\kappa = 0,925$). Aplicando a curva ROC, observaram que, pelo método da condutividade, o melhor valor de corte para o diagnóstico de FC foi de 90 mmol/L ou mais, com 99,66% de sensibilidade, 100% de especificidade, 100% de valor preditivo positivo, 99,97% de valor preditivo negativo, e o melhor valor de corte capaz de predizer um diagnóstico negativo de FC foi de < 75 mmol/L, com 99,25% de sensibilidade, 93,37% de especificidade, 99,28% de VPP e 93,12% de VPN. Como este foi o maior estudo comparando as duas metodologias de teste de suor, optamos por utilizar os mesmos pontos de corte recomendados por esses autores e não os valores do fabricante do aparelho Sweat Chek®, porém esse é um aspecto que

ainda precisa ser melhor definido. Nesses diversos estudos, pode-se observar que a concentração do cloro no suor foi cerca de 15 a 20 mmol/L menor que o equivalente da condutividade.

Selecionando os mesmos pontos de corte do estudo de Lezana et al.⁴⁸, observamos na nossa casuística que, com valores de condutividade acima de 90 mmol/L, a sensibilidade foi de 83,3% (IC95%: 62,6 a 95,2%), especificidade de 99,7% (IC95%: 99,0 a 100%), valor preditivo positivo de 90,9% (IC95%: 70,8 a 98,6%) e valor preditivo negativo de 99,4% (IC95%: 98,6 a 99,8%) para o diagnóstico de FC. Com valores de condutividade abaixo de 75 mmol/L praticamente se pôde excluir o diagnóstico de FC, obtendo-se valor preditivo negativo de 99,7% com IC95%: 99,0 a 100%.

Uma forma de expressar a relação entre a sensibilidade e a especificidade de um determinado teste é construir uma curva, chamada de curva ROC que serve para medir a acurácia geral de um teste. Essa acurácia pode ser descrita como a área sob a curva ROC; quanto maior for a área, melhor será o teste. Pela comparação dos testes pelas curvas ROC, na fase inicial da pesquisa, o teste simplificado abrangeu 100% da área sob a curva com IC95% de 96,4 a 100%, mostrando ser um teste altamente acurado. Na fase seguinte do estudo, pela comparação dos testes pelas curvas ROC, o teste simplificado abrangeu 99,4% da área sob a curva com IC95% de 98,6 a 99,8%, mantendo-se como um teste altamente acurado e com alta concordância com o teste clássico ($\kappa = 0,934$).

Esses diversos estudos, aliados ao nosso, sugerem que o método simplificado é tão acurado quanto o clássico em suas habilidades para discriminar o diagnóstico de FC.

O teste de triagem neonatal para o diagnóstico de FC já vem sendo realizado nos estados do Paraná, Santa Catarina e Minas Gerais e, desde 6 de fevereiro de 2010, foi implantado no estado de São Paulo. Em longo prazo, isso deve se estender a todo o território nacional, visto que é uma portaria do Ministério da Saúde³³. Dessa maneira, toda criança que apresentar essa triagem positiva deverá ser posteriormente submetida ao teste do suor para confirmar ou não esse diagnóstico. Uma vez que os índices de resultados falso-positivos da triagem são altos, a demanda para realização de testes do suor aumentará e sobrecarregará os centros de FC. Considerando-se que o teste simplificado poderá, pela sua facilidade de coleta e análise, ser realizado em centros não especializados, já que não necessita de laboratório para análise dos eletrólitos, essa sobrecarga diminuirá consideravelmente, mesmo empregando o método, por ora, apenas como triagem para FC, como preconiza a *Cystic Fibrosis Foundation*.

Pelo método simplificado, foi possível analisar os eletrólitos mesmo com pequenas quantidades de suor (mínimo de 15 microlitros), o que não ocorreu com o método clássico, por exigir massa de suor de no mínimo 50 mg (pelas recomendações do laboratório do ICr), tendo sido excluídos da pesquisa 219 pacientes, 39 na fase inicial e 180 na final. Na fase inicial do estudo, dos 141 testes realizados, somente 6 tiveram um volume

inadequado para a análise de condutividade, enquanto 39 testes foram inadequados pelo método clássico, mostrando superioridade da coleta pelo método da condutividade nessa fase. Já na fase final da pesquisa, não ocorreu diferença entre as duas técnicas (40% não suaram pelo método da condutividade ou apresentaram alguma intercorrência; 35% pelo método clássico e 25% não conseguiram suar pelas duas técnicas). Segundo recomendações internacionais, amostras inadequadas de suor não devem ultrapassar 5% do total de testes coletados ^{38,41}. A causa do alto índice de sudorese insuficiente obtido em ambas as técnicas no nosso serviço, que é um centro de referência para teste do suor e realiza cerca de 75 testes ao mês, ainda precisa ser esclarecida. Provavelmente não está relacionada nem à técnica, tampouco à idade dos pacientes, pois ambas tiveram o mesmo índice de não sudorese e somente 10% eram lactentes abaixo de seis meses. Suspeitamos que o ar condicionado, mantido em temperatura relativamente baixa no ambiente onde o paciente aguarda os 30 minutos para a obtenção da sudorese, possa ser a causa e isso já foi corrigido.

Outros problemas relacionados ao teste clássico, no nosso meio, são o modo inadequado pelo qual é feito e até mesmo a falta de equipamentos para a realização do mesmo. Em alguns laboratórios, em vez de se fazer a estimulação da sudorese pela pilocarpina, a criança (ou parte dela) é enrolada em sacos plásticos, ocorrendo contaminação e evaporação do suor e levando a erro na análise dos eletrólitos, com resultados falso-positivos e falso-negativos.

Em algumas regiões do Brasil, o diagnóstico de FC não pode nem ser feito pela falta do teste do suor, o que leva ao desgaste dos familiares, que terminam por procurar os centros especializados, tendo que se deslocar de suas localidades de origem e também sobrecarregando os centros especializados. Com o método simplificado, a coleta se faz através de coletor descartável, por meio do qual contaminação e evaporação dificilmente ocorrerão, não há necessidade de pesagem do suor, nem de laboratório para sua análise, já que o resultado será imediato, mesmo com pequena quantidade de suor.

Recomendações sugeridas para o acompanhamento, após o primeiro teste da condutividade, são similares às aquelas indicadas para o teste clássico, ou seja, indivíduos com achados fenotípicos de FC e valores limítrofes pelo método da condutividade deverão ser submetidos a um segundo teste (pelo clássico ou simplificado), e, se possível, análise de mutação genética para FC. Um resultado inicial positivo, pelo método da condutividade, deverá ser repetido em dia diferente e, se positivo novamente, o diagnóstico de FC deverá ser confirmado pelo teste de Gibson e Cooke.

Apesar de o teste da condutividade ser tecnicamente mais simples quando comparado ao clássico, quando adotado em um serviço, é imprescindível que os profissionais responsáveis pela sua realização adquiram razoável experiência e familiaridade com o mesmo, atendo-se à qualidade do exame em todos os seus passos, como a precisão e regularidade na calibração dos instrumentos, a limpeza e secagem da

célula de condutividade após cada análise, a verificação da quantidade de suor (mínimo de 15 microlitros) e o tempo de coleta, a prevenção de entrada de bolhas de ar no cateter coletor, contribuindo para a qualidade diagnóstica do teste⁷⁰.

O tempo total despendido na execução do teste foi significativamente menor no teste simplificado comparado ao clássico (mediana de 45 x 50 minutos, respectivamente; $p < 0,0001$), isso sem considerar a dosagem dos eletrólitos pelo método clássico, que leva aproximadamente 180 minutos. Como no laboratório de análises clínicas do ICr as dosagens dos eletrólitos no suor são feitas apenas uma vez por semana, a liberação do resultado ao paciente pode levar de 1 a 7 dias após a coleta do suor, enquanto pelo método da condutividade o resultado é imediato. O resultado imediato do teste do suor, caso seja negativo, diminui a ansiedade dos pais, que teriam que esperar alguns dias pelo resultado. Sendo positivo, não retardará o início do acompanhamento especializado do paciente, contribuindo para o melhor prognóstico da doença.

Em relação ao custo, o valor gasto no teste simplificado foi um pouco inferior ao clássico, sendo isso mais uma vantagem deste método, podendo, em longo prazo, minimizar os custos para o sistema de saúde público e privado.

Com a divulgação e implantação do método simplificado, mesmo que por ora como um teste de triagem para FC, a sobrecarga nos laboratórios dos centros especializados diminuirá, assim como o subdiagnóstico da doença. Pela facilidade na execução do teste da condutividade, dispensando

um profissional altamente treinado apenas para esse fim, pela precisão e acurácia do teste, boas propriedades diagnósticas, rapidez do resultado e custos no mínimo equivalentes à técnica de Gibson e Cooke, recomendamos a adoção desse teste por serviços que não dispõem de profissional e laboratório capacitados para realização do teste clássico.

8. CONCLUSÕES

- 1- O teste da condutividade do suor, tanto em pacientes com diagnóstico previamente conhecido (com ou sem FC), quanto quando realizado aleatoriamente, mostrou resultados concordantes com o teste clássico e foi capaz de diferenciar pacientes com e sem FC.
- 2- Considerando o ponto de corte da condutividade para o diagnóstico de FC > 90 mmol/L, obteve-se alta sensibilidade, especificidade, VPP e VPN (acima de 80%).
- 3- Considerando o ponto de corte da condutividade para a exclusão do diagnóstico de FC < 75 mmol/L, obteve-se excelente valor preditivo negativo (99,7%).
- 4- O tempo de execução do teste simplificado foi significativamente menor que o do teste clássico.
- 5- O custo do teste simplificado foi discretamente inferior que do clássico.

9. ANEXOS

ANEXO 1 - CALIBRAÇÃO DO APARELHO SWEAT-CHEK®

Soluções padrões:

Solução 1= 42 mmol/L $\pm$ 5

Solução 2= 79 mmol/L $\pm$ 6

Solução 3= 146 mmol/L $\pm$ 12

Solução 90= 90 mmol/L $\pm$ 2

Data= 02/03/2006

Solução 1= 40

Solução 2= 79

Solução 3= 144

Solução 90= 92

Data= 03/04/2006

Solução 1= 43

Data= 12/04/2006

Solução 2= 83

Data= 16/04/2006

Solução 3= 154

Data= 17/04/2006

Solução 1= 42

Solução 2= 80

Solução 3= 147

Solução 90= 92

Data= 24/04/2006

Solução 1= 44

Solução 2= 84

Solução 3= 152

Solução 90= 93 reajustado para 90

Data= 03/05/2006

Solução 1= 42

Data= 08/05/2006

Solução 2= 80

Data= 15/05/2006

Solução 3= 147

Data= 25/05/2006

Solução 1= 44

Solução 2= 86

Solução 3= 153

Solução 90= 93 reajustado para 90

Data= 29/05/2006

Solução 1= 44

Data= 07/06/2006

Solução 1= 43

Data= 14/06/2006

Solução 2= 84

Data= 20/06/2006

Solução 3= 144

Data= 03/07/2006

Solução 1= 45

Solução 2= 82

Solução 3= 143

Solução 90= 92

Data= 10/07/2006

Solução 1= 43

Data= 17/07/2006

Solução 2= 80

Data= 24/07/2006

Solução 3= 151

Data= 07/08/2006

Solução 1= 45

Solução 2= 82

Solução 3= 143

Solução 90= 94 reajustado para 90

Data= 04/09/2006

Solução 1= 42

Solução 2= 79

Solução 3= 144

Solução 90= 90

Data= 09/10/2006

Solução 2= 84

Solução 3= 153

Solução 90= 90

Data= 08/11/2006

Solução 90= 89

Data= 22/11/2006

Solução 90= 91

Data= 11/12/2006

Solução 90= 90

Data= 20/12/2006

Solução 90= 89

Data= 12/01/2007

Solução 90= 90

Data= 22/02/2007

Solução 90= 90

Data= 05/03/2007

Solução 90= 88

Data= 12/03/2007

Solução 90= 89

Data= 21/03/2007

Solução 90= 90

Data= 26/03/2007

Solução 90= 89

Data= 02/04/2007

Solução 90= 89

Data= 16/04/2007

Solução 90= 89

Data= 30/04/2007

Solução 90= 92

Data= 14/05/2007

Solução 90= 90

Data= 28/05/2007

Solução 90= 88 reajustado para 90

Data= 11/06/2007

Solução 90= 90

Data= 26/06/2007

Solução 90= 90

Data= 15/07/2007

Solução 1= 43

Solução 2= 79

Solução 3= 145

Solução 90= 89

Data= 30/07/2007

Solução 1= 43

Solução 2= 82

Solução 3= 152

Solução 90= 92

Data= 13/08/2007

Solução 1= 42

Solução 2= 77

Solução 3= 146

Solução 90= 92

Data= 27/08/2007

Solução 1= 43
Solução 2= 78
Solução 3= 146
Solução 90= 92

Data= 10/09/2007

Solução 1= 41
Solução 2= 76
Solução 3= 141
Solução 90= 86 reajustado para 90

Data= 31/10/2007

Solução 1= 43
Solução 2= 82
Solução 3= 151
Solução 90= 84 reajustado para 90

Data= 05/12/2007

Solução 1= 43
Solução 2= 75
Solução 3= 143
Solução 90= 90

Data= 18/02/2008

Solução 1= 39
Solução 2= 73
Solução 3= 142
Solução 90= 88 reajustado para 90

Data= 29/02/2008

Solução 1= 41
Solução 2= 79
Solução 3= 146
Solução 90= 94 reajustado para 90

Data= 15/03/2008

Solução 1= 47
Solução 2= 63: reajustado para 74
Solução 3= 144
Solução 90= 82 reajustado para 90

Data= 30/03/2008

Solução 1= 42
Solução 2= 86 reajustado para 74
Solução 3= 139
Solução 90= 83 reajustado para 90

Data= 16/04/2008

Solução 1= 42
Solução 2= 78
Solução 3= 146
Solução 90= 94 reajustado para 90

Data= 30/04/2008

Solução 1= 42
Solução 2= 79
Solução 3= 136
Solução 90= 88 reajustado para 90

Data= 15/05/2008

Solução 1= 43
Solução 2= 77
Solução 3= 144
Solução 90= 89 reajustado para 90

Data= 30/05/2008

Solução 1= 42
Solução 2= 78
Solução 3= 145
Solução 90= 90

Data= 18/06/2008

Solução 1= 41
Solução 2= 76
Solução 3= 139
Solução 90= 88-90

Data= 30/06/2008

Solução 1= 42
Solução 2= 78
Solução 3= 145
Solução 90= 90

Data= 17/07/2008

Solução 1= 41
Solução 2= 78
Solução 3= 140
Solução 90= 87-90

Data= 31/07/2008

Solução 1= 41
Solução 2= 78
Solução 3= 142
Solução 90= 89-90

Data= 18/08/2008

Solução 1= 42
Solução 2= 79
Solução 3= 146
Solução 90= 90

Data= 29/08/2008

Solução 1= 42
Solução 2= 78
Solução 3= 146
Solução 90= 90

Data= 16/09/2008

Solução 1= 42
Solução 2= 75
Solução 3= 146
Solução 90= 90

Data= 30/09/2008

Solução 1= 42
Solução 2= 79
Solução 3= 146
Solução 90= 90

Data= 15/10/2008

Solução 1= 42
Solução 2= 79
Solução 3= 146
Solução 90= 90

Data=30/10/2008

Solução1= 41
Solução2= 78
Solução 3= 145
Solução 90= 90

ANEXO 2 - PROTOCOLO DE PESQUISA**“TESTE DO SUOR PARA O DIAGNÓSTICO DE FIBROSE CÍSTICA:
COMPARAÇÃO DO TESTE CLÁSSICO COM O TESTE SIMPLIFICADO”**

PACIENTE: _____

RG: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ IDADE (anos e meses): _____

SEXO: M () F ()

COR: BRANCA ()
PARDO ()
NEGRO ()
ORIENTAL ()

DIAGNÓSTICO: _____

RESULTADOS DO TESTE DO SUOR

DATA : ____/____/____

1) TESTE CLÁSSICO

Na: _____ mmol/L Massa do suor: _____ (mg) Cl: _____ mmol/L

Tempo da coleta do suor (minutos): _____

Tempo da dosagem dos eletrólitos(minutos): _____

Tempo total: _____

Início: _____

Fim: _____

2) TESTE SIMPLIFICADO

NaCl: _____ mmol/L

Início: _____

Fim: _____

Tempo da coleta e dosagem dos eletrólitos (minutos): _____

ANEXO 3- APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 26.08.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 609/04, intitulado: "Teste do suor para o diagnóstico de fibrose cística: comparação do teste clássico com o teste simplificado" apresentado pelo Departamento de PEDIATRIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Dra. Fabíola Villac Adde

Pesquisador(a) Executante: Dra. Ana Claudia Veras Mattar

CAPPesq, 26 de Agosto de 2004.

COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA (CPE)

Recebido:

Assinatura

Data:

16/09/04

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

ANEXO 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO NO PROTOCOLO DE PESQUISA **“TESTE DO SUOR PARA O DIAGNÓSTICO DE FIBROSE CÍSTICA:** **COMPARAÇÃO DO TESTE CLÁSSICO COM O TESTE SIMPLIFICADO”**

O teste do suor foi indicado pelo médico do seu filho (a) para afastar ou confirmar o diagnóstico de fibrose cística (FC). Esse teste já é realizado, de forma rotineira, pelo laboratório do Instituto da Criança (ICR). Por ser um teste trabalhoso, estamos realizando uma pesquisa com o objetivo de comparar os resultados de sódio e cloro no suor obtidos com o teste de rotina (teste clássico) com um teste realizado de forma mais simples (teste simplificado) e estamos convidando seu filho (a) para participar dessa pesquisa.

Pacientes já com o diagnóstico de FC, também serão convidados para participar do estudo para comparar os valores do teste do suor feitos com essas 2 técnicas, numa situação onde já sabemos, de antemão, que o teste será alterado. Com isso saberemos se esse novo teste é bom para o diagnóstico da doença.

Também serão convidados a participar desse estudo pacientes onde já se afastou o diagnóstico de FC (2 testes do suor clássico normais). Com isso avaliaremos se o novo teste tem exatidão para descartar a doença.

PROCEDIMENTOS

Os testes serão realizados na sala de coleta do laboratório do ICR. Os 2 testes para coleta do suor serão realizados simultaneamente, um em cada braço do seu filho (a).

a) Teste clássico (teste de suor pela técnica de iontoforese por pilocarpina)

Nesse teste, o técnico do laboratório colocará 2 eletrodos (placas metálicas ligadas a uma corrente elétrica) no braço direito do seu filho(a). Os eletrodos serão ligados a uma fonte elétrica que transmitirá, durante 5 minutos, calor ao local onde estarão conectados. Esse estímulo não costuma dar nenhum desconforto. Após os 5 minutos os eletrodos serão retirados e o local será limpo com água destilada e seco com gaze. Será colocado um papel de filtro no local estimulado pelos eletrodos. O papel será coberto com plástico e enrolado com compressa para evitar evaporação do suor. Após 30 minutos, o plástico será removido e o papel retirado para coleta e análise do suor.

b) Teste simplificado

No braço esquerdo do seu filho(a) faremos ao mesmo tempo o teste do suor pela técnica mais simples. Ela consiste na coleta do suor através da colocação de um pequeno aparelho, semelhante a uma pulseira. Também será feita a estimulação através de energia elétrica, de forma semelhante ao teste clássico. O suor será coletado diretamente para o interior de uma espiral de plástico do próprio dispositivo e analisado posteriormente. O aparelho permanecerá no braço do seu filho(a) por 30 minutos podendo se estender por até 1 hora, se não for possível a coleta no tempo mínimo. Após esse tempo o aparelho será retirado.

Após o término dos 2 testes seu filho(a) será dispensado.

RISCOS

Existe um risco, muito pequeno, de queimadura leve na pele com os 2 tipos de teste do suor, porém tal incidente é bastante raro devido à vasta experiência dos técnicos que coletarão as amostras.

BENEFÍCIOS

Se esse estudo demonstrar que o teste do suor simplificado é equivalente ao clássico, poderá ser implantado em diversos laboratórios no Brasil, facilitando que o diagnóstico da Fibrose Cística ocorra mais cedo.

CONFIABILIDADE

Todos os resultados serão informados a você.

Todas as informações obtidas nesse estudo serão consideradas confidenciais e usadas somente para o propósito da pesquisa.

DIREITO DE RECUSAR OU SAIR DA PESQUISA

Minha participação nessa pesquisa é totalmente voluntária. Eu sou livre para não participar ou, a qualquer momento, sair do estudo, sem que isso afete de qualquer modo o meu seguimento no Instituto da Criança/ Hospital das Clínicas.

CONSENTIMENTO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa. Eu li e recebi uma cópia desse informe.

Assinatura do responsável: _____

Assinatura do médico da pesquisa: _____

Data: ____/____/____

ANEXO 5 - A) TESTE DO SUOR EM 50 PACIENTES SEM FIBROSE CÍSTICA (FASE II)

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
1	6113852g	Lactente chiador	1,9	F	Branca	22	22	22	68,6
2	4084530c	Bronquietasias a/e	7,9	F	Branca	23	8	10	112,1
3	6086400a	Asma	4	M	Pardo	39	26	25	112,6
4	6082161c	Displasia broncopulmonar	7	M	Branca	48	31	31	50,6
5	6108649c	Bronquiolite Obliterante	3,25	F	Branca	21	13	9	113,7
6	6099968k	Asma	5,9	M	Pardo	26	18	14	137
7	6099672d	Asma	5,75	F	Branca	44	30	21	64,4
8	6081523b	Asma	9,1	F	Branca	59	38	26	125,7
9	6110461C	Prematuridade/Doença Refluxo Gastroesofágico	1,6	F	Pardo	28	6	11	122
10	6110325D	Broncopneumonias de repetição	3,4	F	Branca	33	6	8	128,8
11	6082381k	Asma	11,9	M	Branca	64	46	34	122,6
12	13587427e	Bronquietasias a/e	10,9	F	Branca	69	40	30	113,9
13	6115167F	Doença pulmonar Crônica	3,2	F	Pardo	30	18	13	129
14	6091645E	Doença pulmonar Crônica	10,25	F	Branca	46	23	16	125
15	13656568d	Tosse crônica	11,75	M	Pardo	41	26	17	129,1
16	13627269f	Bronquietasias a/e	2,2	M	Branca	25	19	22	59,5
17	5237347E	Doença pulmonar Crônica	9,5	F	Pardo	61	43	36	52,4
18	6057794d	Asma	12	M	Branca	29	12	9	120,7
19	6091964k	Bronquietasias a/e	2,9	F	Branca	37	24	25	97,2
20	6116704i	Lactente chiador	1,6	M	Branca	26	17	16	123,3
21	6121476F	Atelectasia/Broncopneumonia	1,8	M	Branca	14	3	7	115,2
22	6095801e	Asma	5,4	M	Branca	24	19	11	120
23	6103662g	Asma	10,2	M	Pardo	24	10	8	143,1
24	3312792c	Asma	10,6	M	Branca	33	20	21	133
25	6096648k	Asma	6,25	M	Branca	30	13	15	52,21
26	13469308a	Asma	3,7	M	Branca	32	13	15	83,4
27	6124268K	Broncopneumonias de repetição	0,5	M	Branca	21	14	18	113,7
28	13682669a	Pneumopatia a/e	1,25	F	Branca	23	13	23	109,7
29	13469479h	Doença Refluxo Gastroesofágico	3,7	M	Branca	34	26	22	81,5

Continua...

Conclusão Anexo 5A

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
30	6113932i	Dispnéia a/e	1,6	M	Branca	35	17	21	140,3
31	6061765c	Asma	10,2	F	Branca	28	17	11	138,1
32	13484790a	Asma	9,6	M	Branca	32	27	18	90,2
33	6096906b	Asma	10,4	M	Pardo	25	14	8	150,2
34	13468671b	Asma	9,3	F	Branca	25	11	11	147,3
35	1346860c	Asma	9,3	F	Branca	26	14	11	130,1
36	13695043e	Lactente chiador	1,9	M	Branca	27	9	11	131,6
37	6067347h	Asma	11,25	F	Pardo	51	28	18	84,4
38	13675141d	Bronquietasias a/e	4	F	Branca	25	9	17	57,9
39	3105772C	Asma	10,6	M	Branca	67	67	61	146,4
40	6087460K	Broncopneumonias de repetição	5,9	F	Branca	43	15	19	62,9
41	6099548K	Deficiência de Alfa 1antitripsina	6,7	M	Branca	32	13	9	242,8
42	6113134f	Asma	12,5	F	Branca	53	27	30	131,8
43	6113271d	Doença Refluxo Gastroesofagico	2,7	F	Pardo	16	7	6	74,7
44	6107675c	Asma	12,5	F	Pardo	22	14	7	55,9
45	6123407e	Lactente chiador	1,2	F	Branca	18	18	13	69,1
46	13580054f	Displasia broncopulmonar	4,5	M	Negro	46	38	27	139,1
47	6082809g	Asma	9,75	F	Branca	46	16	10	173,4
48	6126729c	Lactente chiador	0,6	M	Pardo	30	11	9	159,8
49	6097453e	Asma	12,25	F	Branca	32	9	8	62,1
50	6115890i	Asma	11,6	F	Branca	30	17	11	157,5
			Idade	Sexo	Cor	NaCl	Na	Cl	Massa
	N		50			50	50	50	50
	MEDIANA		6,075			30	17	15,5	120,35
	MÉDIA		6,6			34,3	19,9	17,4	112,1
	DESVIO PADRÃO		4,0			13,5	12,1	10,0	38,2
	MÍNIMO		0,5			14	3	6	50,6
	MÁXIMO		12,5			69	67	61	242,8

B) TESTE DO SUOR EM 52 PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA (FASE II)

	Registro	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
1	6071426I	7,75	M	Branca	120	99	115	84,1
2	6109602F	5,9	F	Branca	112	98	110	97,8
3	6029052J	16,25	F	Pardo	119	107	108	104,7
4	6057740A	10,7	M	Pardo	109	93	91	68,5
5	6110863G	1,5	F	Branca	95	72	101	97
6	6074959F	16,3	F	Pardo	133	112	116	100,4
7	6116300G	15,9	M	Pardo	95	78	85	106,7
8	6080851J	4,1	F	Branca	112	99	103	100,6
9	6094974D	5,3	F	Pardo	123	107	105	73,6
10	6068776H	11,3	M	Pardo	134	122	126	102,9
11	6091354E	6	F	Branca	123	85	105	115,2
12	6071972K	8,3	M	Pardo	134	121	127	135,7
13	3170530H	9,3	M	Pardo	118	109	118	77
14	6103700A	15,3	F	Negro	104	76	68	116,2
15	6067042J	11,1	F	Pardo	95	62	66	129,8
16	6107547C	1,8	M	Branca	103	95	101	115,5
17	6041211J	16,7	M	Pardo	104	88	93	136,7
18	6025141H	17,6	F	Pardo	126	125	124	89,2
19	6051382K	12,25	M	Pardo	121	111	120	146,2
20	6083097I	6,9	F	Negro	112	111	115	135
21	6049648D	15,9	M	Negro	128	128	127	118,7
22	605773F	17,25	M	Pardo	107	104	100	75,8
23	6061545F	13,3	M	Pardo	135	121	132	139,3
24	6073920G	7,5	M	Branca	120	123	132	118,6
25	6055516K	11,2	M	Pardo	128	125	122	123,4
26	6105432C	6,1	M	Branca	133	158	165	57,4
27	6059997E	10,9	F	Branca	133	134	134	113,3
28	6054602H	11,25	M	Branca	137	138	134	115,9
29	331240K	15,25	M	Branca	108	73	80	134,6

Continua...

Conclusão Anexo 5B

	Registro	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
30	6111650E	7,2	M	Branca	126	111	120	124,8
31	6071991F	8,3	M	Branca	133	137	148	64,6
32	6104230G	2,75	M	Branca	123	97	105	114,8
33	6115972I	4,8	F	Branca	112	75	106	149,7
34	6107877D	14,25	F	Branca	123	123	126	81,3
35	6077930F	8,25	M	Pardo	127	111	114	126,2
36	6088357F	4,1	F	Branca	113	104	113	84,8
37	6112637J	6,8	M	Branca	130	114	128	99
38	6023055D	18,2	M	Pardo	131	101	113	125,3
39	6086197A	3,8	F	Branca	138	140	152	62
40	13496644K	5,5	F	Branca	112	113	122	88,7
41	6093873C	5	M	Branca	125	118	132	108,8
42	6045338F	14,75	M	Pardo	123	40	36	102,3
43	6090453G	11,7	F	Branca	104	81	112	50,9
44	6107154H	3,25	M	Pardo	121	110	127	87,9
45	6080872C	7,3	F	Branca	131	118	118	111
46	6068550F	10,25	F	Branca	120	99	114	122,7
47	6071915D	8,3	F	Negro	131	151	143	110,6
48	6056656A	13,3	F	Pardo	105	74	84	98,8
49	6095231I	5,5	M	Pardo	126	98	114	138,9
50	6110491E	1,9	M	Branco	111	77	100	113
51	6063807E	15	F	Branco	124	36	37	169
52	6100581J	2,7	M	Pardo	112	51	59	240,5
Idade		Sexo	Cor	NaCl	Na	Cl	Massa	
N		52			52	52	52	52
MEDIANA		8,3			122	107	114	110,8
MÉDIA		9,5			119,7	102,9	110,5	109,7
DESVIO PADRÃO		4,8			11,6	25,9	25,5	31,2
MÍNIMO		1,5			95	36	36	50,9
MÁXIMO		18,2			138	158	165	240,5

ANEXO 6 - TESTES INADEQUADOS EM PACIENTES SEM FIBROSE CÍSTICA (FASE II)

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
1	6082187B	Asma	6,9	M	Branca	45	Não suou	Não suou	14,2
2	6087713k	Asma	3,4	M	Branca	23	Não suou	Não suou	31,3
3	6103749B	Asma	2,9	M	Pardo	36	Não suou	Não suou	36,6
4	6109442b	Asma	6,2	M	Branca	32	Não suou	Não suou	14,6
5	6087223F	Bronquiectasias	3,4	F	Negro	32	Não suou	Não suou	45,4
6	3274616J	Asma	7,4	M	Branca	40	Não suou	Não suou	40
7	3271358A	Asma	7,6	M	Branca	33	Não suou	Não suou	29,2
8	6082175G	Asma	5,75	M	Pardo	31	Não suou	Não suou	42
9	6097453E	Asma	11,7	F	Branca	Não suou	Não suou	Não suou	20
10	13675141D	Bronquiectasias	3,75	F	Branca	34	Não suou	Não suou	49
11	6095478d	Pneumopatia a/e	5,25	M	Branca	37	Não suou	Não suou	31,5
12	6092950b	Asma	13,9	F	Branca	62	Não suou	Não suou	47
13	6082522i	Asma	4,2	M	Branca	32	Não suou	Não suou	27,5
14	6119120E	Bronquiolite Obliterante	7,5	F	Pardo	33	Não suou	Não suou	17,2
15	6084684H	Asma	8,1	M	Branca	38	Não suou	Não suou	40,9
16	6104889C	Asma	3,1	M	Negro	Não suou	Não suou	Não suou	12,7
IdadeSexoCorNaClNaClCIMassa									
	N		16			14			16
	MEDIANA		5,975			33,5			31,4
	MÉDIA		6,3			36,3			31,2
	DESVIO PADRÃO		3,1			8,9			12,5
	MÍNIMO		2,9			23			12,7
	MÁXIMO		13,9			62			49

TESTES INADEQUADOS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA (FASE II)

	RG	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
1	6095829b	4,9	F	Branca	141	Não suou	Não suou	40,18
2	6046396g	13,25	F	Branca	115	Não suou	Não suou	45,09
3	6088026F	7,7	F	Negro	130	Não suou	Não suou	34,81
4	6017271B	20,2	F	Pardo	136	Não suou	Não suou	37
5	6088982K	2,8	M	Pardo	135	Não suou	Não suou	27,15
6	6058181G	20,4	M	Branca	128	Não suou	Não suou	5
7	6093737D	5,9	F	Pardo	122	Não suou	Não suou	22,87
8	6071134I	12,5	M	Pardo	122	Não suou	Não suou	11,57
9	6088265i	6,8	M	Pardo	118	Não suou	Não suou	14,7
10	6050464e	12,8	F	Branca	108	Não suou	Não suou	35
11	6056220j	11	F	Pardo	129	Não suou	Não suou	45,23
12	6020501g	18,8	M	Branca	119	Não suou	Não suou	19,63
13	6044569D	17,3	F	Pardo	129	Não suou	Não suou	15,8
14	6096587D	5,2	F	Pardo	126	Não suou	Não suou	22,32
15	6041688J	14,25	F	Branca	121	Não suou	Não suou	42,46
16	6073011a	8,3	M	Branca	135	Não suou	Não suou	15,18
17	6074546f	8,3	F	Branca	128	Não suou	Não suou	33,78
18	6057239D	10,9	M	Branca	127	Não suou	Não suou	35,13
19	6065064A	19,1	M	Negro	124	Não suou	Não suou	5,09
20	6031864g	17,8	F	Branca	Não suou	Não suou	Não suou	8,33
21	6100200f	2,7	F	Negro	Não suou	Não suou	Não suou	23,55
22	6088702j	4,8	M	Pardo	Não suou	Nova amostra	Nova amostra	Nova amostra
23	6088341d	2,9	F	Branca	Não suou	Não suou	Não suou	29,66
		Idade	Sexo	Cor	NaCl	Na	Cl	Massa
	N	23			19			22
	MEDIANA	10,9			127			25,35
	MÉDIA	10,8			125,9			25,9
	DESVIO PADRÃO	6,0			8,0			12,8
	MÍNIMO	2,7			108			5
	MÁXIMO	20,4			141			45,23

ANEXO 7- PACIENTES QUE NÃO SUARAM (FASE III)

	RG	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
1	E0018845027	Fibrose Cística	3,6	M	branca	não suou	11	10	88,6
2	6133765D	anasarca a esclarecer	3,75	M	branca	não suou	19	19	95
3	61336333H	megacolon	3,75	M	branca	31	não suou	não suou	43,3
4	6134646H	Diarréia crônica	5,4	M	branca	55	não suou	não suou	5,1
5	89015248A	Broncopneumonias de repetição	5,8	F	pardo	não suou	não suou	não suou	39,2
6	G0018864043	asma	3,4	F	branca	não suou	14	8	124,6
7	6134624E	Baixo ganho ponderal	1,7	F	branca	não suou	não suou	não suou	5,56
8	6134506B	Baixo ganho ponderal	3,3	M	branca	não suou	não suou	não suou	33,3
19	E0018864287	lactente chiador	2,2	F	branca	32	não suou	não suou	44,7
10	13671836E	asma	2,25	M	branca	não suou	não suou	não suou	28,6
11	6104618K	asma	6,8	M	pardo	não suou	não suou	não suou	35,8
12	13544941B	Broncopneumonias de repetição	5,9	F	branca	não suou	não suou	não suou	31
13	6124563D	asma	12,6	M	branca	59	não suou	não suou	44,5
14	13717548K	asma	4,75	M	branca	não suou	34	28	146,7
15	6135648A	Broncopneumonias de repetição	0,2	M	pardo	não suou	9	13	121,4
16	6119757I	atraso DNPM	6,4	F	branca	não suou	não suou	não suou	23
17	6133992A	asma	2,7	M	branca	não suou	não suou	não suou	32,6
18	6111843H	Broncopneumonias de repetição	3,25	M	branca	44	não suou	não suou	43,7
19	G0018764694	asma	7,6	M	branca	não suou	não suou	não suou	10,5
20	6136760E	lactente chiador	1,4	M	pardo	não suou	6	7	112,6
21	6124094C	asma	3,25	M	branca	54	não suou	não suou	37,5
22	6082809G	Broncopneumonias de repetição	10,25	F	pardo	não suou	9	9	75
23	6137895D	lactente chiador	0,3	M	pardo	não suou	não suou	não suou	24,8
24	6135821F	asma	11,4	M	pardo	não suou	22	16	180,9
25	13686020D	asma	4,75	F	pardo	não suou	não suou	não suou	25,4
26	6125675A	Broncopneumonias de repetição	2,1	M	negro	não suou	27	12	78,9
27	A0018876005	lactente chiador	0,9	M	pardo	23	não suou	não suou	28,9
28	H0018875035	asma	3,7	F	branca	não suou	16	14	67,5
29	6137330C	leiomiomatose	7,4	F	branca	40	não suou	não suou	18,7

Continua...

Continuação Anexo 7

	RG	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
30	6133313A	Diarréia crônica	0,2	F	branca	não suou	52	24	81,5
31	6138373E	lactente chiador	0,2	F	pardo	não suou	2	9	80,9
32	13698093H	Broncopneumonias de repetição	2,75	F	negro	não suou	não suou	não suou	39,6
33	6135179K	asma	10,7	F	branca	não suou	não suou	não suou	8,7
34	13795811J	Broncopneumonias de repetição	4,7	M	branca	20	não suou	não suou	40,7
35	6138869D	lactente chiador	0,1	M	branca	não suou	12	8	56,3
36	89502193C	asma	5,4	F	branca	38	não suou	não suou	22,7
37	89504300D	Baixo ganho ponderal	1,25	F	negro	não suou	não suou	não suou	13,5
38	13667296I	Broncopneumonias de repetição	2,7	M	pardo	não suou	18	19	95,3
39	13794768H	Broncopneumonias de repetição	4,75	F	pardo	25	não suou	não suou	33,3
40	13725149H	Broncopneumonias de repetição	4,2	F	branca	não suou	13	16	60,6
41	6127798K	tosse crônica	5	F	branca	116	não suou	não suou	31,3
42	J0018866924	esteatorreia	9,3	M	pardo	não suou	87	143	132,3
43	6140033H	asma	3,2	F	negro	24	não suou	não suou	30,9
44	6138932E	asma	3,5	F	branca	33	Não suou	Não suou	36,5
45	B0018884022	Baixo ganho ponderal	2,25	M	pardo	não suou	não suou	não suou	33,5
46	B0018883949	lactente chiador	1,7	F	branca	não suou	14	11	98,8
47	6132702H	Broncopneumonias de repetição	5	M	branca	30	não suou	não suou	21,7
48	6124356A	lactente chiador	1,5	M	branca	não suou	24	18	93,5
49	89503465D	lactente chiador	2,25	M	branca	não suou	8	10	76
50	89504312J	lactente chiador	0,8	F	branca	36	nãosuou	não suou	38,5
51	G0018884334	Broncopneumonias de repetição	11,4	F	branca	39	não suou	não suou	24,4
52	H0018884333	Baixo ganho ponderal	0,5	M	branca	não suou	7	7	91,4
53	89502033C	lactente chiador	1,4	M	branca	26	não suou	não suou	23,7
54	89504124B	asma	2,4	M	branca	27	não suou	não suou	24,6
55	A0018884692	lactente chiador	1,25	F	branca	27	não suou	não suou	18,1
56	h0188852	teste pezinho +	0,3	F	branca	não suou	72	88	142,9
57	6141666K	quilotorax	2,7	F	branca	21	não suou	não suou	39
58	13698093H	Broncopneumonias de repetição	3	F	negro	não suou	não suou	não suou	32,5
59	6137091g	asma	5,6	F	pardo	não suou	não suou	não suou	22

Continua...

Continuação Anexo 7

	RG	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
60	6141448A	atelectasia LSD	2,3	M	branca	não suou	18	20	48,8
61	H0018886633	irmão c/ Fibrose Cística	10,9	M	pardo	vazou	30	17	104,4
62	6139175F	Fibrose Cística	1,3	M	branca	vazou	não suou	não suou	35,4
63	B0018885619	lactente chiador	1,5	M	pardo	33	não suou	não suou	9
64	6139000C	hepatopatia a/e	12,9	F	branca	51	não suou	não suou	7,1
65	13791570C	Lactente chiador	1,2	M	negro	22	não suou	não suou	13,5
66	C0018886182	lactente chiador	1,9	M	branca	25	não suou	não suou	39,8
67	H0018882581	Baixo ganho ponderal	0,9	F	branca	23	nova amostra	nova amostra	nova amostra
68	6125376A	Diarréia crônica	2,5	F	branca	31	não suou	não suou	29,8
69	E0018883661	lactente chiador	0,7	F	branca	18	não suou	não suou	34
70	J0018866899	lactente chiador	0,75	M	branca	21	14	12	47,3
71	13638628C	lactente chiador	3,25	F	branca	75	84	63	45,7
72	6133891F	Broncopneumonias de repetição	2,5	M	branca	23	11	16	49,2
73	6130680K	lactente chiador	2	M	branca	não suou	não suou	não suou	36,9
74	6111843H	Broncopneumonias de repetição	3,9	M	branca	não suou	não suou	não suou	20,6
75	13773254H	Broncopneumonias de repetição	2,6	F	branca	não suou	22	13	86
76	6143503D	Diarréia crônica	13	F	branco	não suou	não suou	não suou	12
77	6070070I	Bronquiectasias	13,1	M	pardo	não suou	não suou	não suou	12,2
78	6111843H	Broncopneumonias de repetição	4	M	branca	não suou	não suou	não suou	20,6
79	6142586D	asma	3,25	M	branca	30	não suou	não suou	21,2
80	G0018890903	asma	0,1	M	branca	29	Cancelado	Cancelado	cancelado
81	D0018892818	Broncopneumonias de repetição	3,8	F	branca	31	não suou	não suou	42
82	K0018884476	Baixo ganho ponderal	1,6	M	branca	tirou o coletor	não fez	15	103,2
83	6132295I	lactente chiador	1,1	M	branca	não suou	não fez	12	110,8
84	K0018874005	asma	4	M	branca	não suou	não fez	13	87,7
85	G008893988	Broncopneumonias de repetição	7	F	branca	não suou	não fez	9	116
86	G0018888980	asma	11,2	F	branca	não suou	não fez	20	101,8
87	6144315B	Baixo ganho ponderal	0,1	M	branca	não suou	não suou	não suou	10,7
88	6139065B	Lactente chiador	1,8	M	pardo	não suou	não fez	23	58,6
89	6141711E	lactente chiador	0,3	F	branca	não suou	não fez	13	87,6

Continua...

Continuação Anexo 7

	RG	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
90	89506274F	BCE refratário tto	3,75	M	branca	não suou	não fez	19	97
91	82001275D	BCP de repetição	2,2	F	branca	não suou	não fez	13	100,9
92	89505237I	Broncopneumonias de repetição	1,7	M	branca	não suou	não fez	19	88,1
93	44107260J	asma	14,5	F	branca	não suou	não fez	14	111,7
94	13751822F	Broncopneumonias de repetição	3,8	F	branca	não suou	não fez	6	115,3
95	I0018897237	Baixo ganho ponderal	1,6	M	branca	não suou	não fez	23	70,6
96	I0018847348	asma	7,3	F	pardo	não suou	naõ suou	não suou	29,1
97	6121463A	imagem mantida RX	3,25	F	branca	29	não suou	não suou	40,1
98	6144829H	Diarréia crônica	0,7	F	branca	33	não suou	não suou	20,8
99	6145069A	asma	10,6	M	branca	32	não suou	não suou	33,4
100	6093033C	Bronquiectasias	8,25	F	branca	não suou	naõ suou	não suou	26,5
101	6144594D	Broncopneumonias de repetição	1,4	M	branca	não suou	não suou	não suou	13,8
102	6132038J	lactente chiador	1,2	M	pardo	28	não suou	não suou	16,3
103	6111269I	asma	6	F	pardo	não suou	não fez	33	108,9
104	6102022D	asma	4,8	M	pardo	23	Não suou	não suou	36,4
105	D0018898778	Broncopneumonias de repetição	8,75	M	branca	não suou	não fez	12	103,6
106	H0018897875	asma	4,6	M	branca	24	não suou	não suou	45,9
107	6130640A	lactente chiador	1,4	M	branca	não suou	não suou	não suou	29
108	E0018899135	Broncopneumonias de repetição	3,3	F	branca	vazou	não fez	8	94,6
109	E0018899110	Baixo ganho ponderal	2,5	F	branca	não suou	não suou	não suou	19,4
110	6146566A	lactente chiador	1,5	M	pardo	24	não suou	não suou	30,3
111	6141935I	asma	8,8	M	branca	35	não suou	não suou	47,3
112	E0018803455	obstipação intestinal	1	F	branca	26	não suou	não suou	47,4
113	F0018809820	esteatorreia	7,3	F	pardo	não suou	não suou	não suou	45,3
114	6147458A	hepatopatia a/e	1,8	F	branca	não suou	não fez	9	79
115	F0018808309	teste pezinho +	0,1	F	branca	não suou	Cancelado	Cancelado	cancelado
116	H0018810482	asma	8,1	M	branca	não suou	não suou	não suou	30
117	6147422E	Broncopneumonias de repetição	1,5	F	pardo	não suou	não fez	13	107,8
118	B0018810538	lactente chiador	0,7	F	branca	28	não suou	não suou	41,3
119	6146197G	Fibrose Cística	0,2	F	branca	não suou	não fez	25	80

Continua...

Continuação Anexo 7

	RG	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
120	A0018813492	lactente chiador	1,75	F	pardo	não suou	não fez	11	90,1
121	H0018813457	Broncopneumonias de repetição	1,25	M	branca	não suou	não fez	8	105,9
122	6111485J	Diarréia crônica	9	M	pardo	não suou	não suou	não suou	7,2
123	C0018814521	Broncopneumonias de repetição	5,9	F	branca	32	não suou	não suou	31,9
124	E0018899110	Baixo ganho ponderal	2,6	F	branca	não suou	não suou	não suou	15,3
125	D0018812601	Broncopneumonias de repetição	2,3	M	branca	não suou	não fez	45	86,9
126	J0018815577	asma	7,3	M	branca	45	não suou	não suou	23,6
127	6138235H	esteatorreia	2,7	M	branca	vazou	não fez	17	59,6
128	6148376G	asma	4,3	M	branca	36	não suou	não suou	23,2
129	E0018813339	lactente chiador	0,5	M	branca	vazou	não fez	14	63,5
130	6111485J	Diarréia crônica	9	M	branca	não suou	não suou	não suou	18,2
131	6147248A	Diarréia crônica	3,1	F	branca	não suou	não suou	não suou	29,6
132	6148271E	Bronquiolite Obliterante	1,6	F	pardo	não suou	não suou	não suou	26,1
133	6148376G	asma	4,3	M	branca	não suou	não suou	Não suou	15,4
134	6145466J	lactente chiador	0,4	M	branca	23	não suou	não suou	39,6
135	D0018717594	Bronquiolite Obliterante	10,2	F	branca	não suou	não suou	não suou	22,9
136	13749686B	BQTS	17	M	pardo	77	não suou	não suou	5,6
137	13835596K	bronquiolite viral	0,3	F	branca	não suou	não suou	não suou	49,9
138	D0018895383	lactente chiador	0,5	F	pardo	não suou	não fez	14	79,3
139	E0018817729	asma	5,3	F	pardo	25	não suou	não suou	49,9
140	J0018818908	lactente chiador	0,7	M	branca	27	não suou	não suou	35,8
141	6119143G	asma	7,5	F	branca	não suou	não fez	10	86,9
142	6149018H	lactente chiador	1,75	M	pardo	29	não suou	não suou	25,3
143	44107260J	asma	14,8	F	branca	não suou	não fez	7	87,7
144	6148955A	Fibrose Cística	0,25	F	branca	101	Não suou	não suou	35,5
145	6093282C	asma	9,7	M	pardo	24	não suou	não suou	7,9
146	6142586D	asma	3,7	M	branca	não suou	não suou	não suou	13
147	6111485J	Diarréia crônica	9,1	M	branca	não suou	não suou	não suou	26,5
148	C0018823449	asma	3,4	M	branca	vazou	não fez	11	77,4
149	A0018825498	asma	3	M	branca	23	não suou	não suou	17,1

Continua...

Conclusão Anexo 7

	RG	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
150	K001886705	Baixo ganho ponderal	7,6	F	branca	não suou	não fez	28	53,2
151	J0018824544	Broncopneumonias de repetição	0,9	F	pardo	17	não suou	não suou	44,8
152	6147248A	Diarréia crônica	3,25	F	branca	não suou	não fez	12	57,1
153	6148646D	asma	7,1	F	pardo	41	não suou	não suou	23,8
154	6149718B	lactente chiador	2,1	M	branca	não suou	não fez	15	75,1
155	B0018825967	Broncopneumonias de repetição	7,1	M	branca	não suou	não fez	35	120,7
156	H0018828733	Fibrose Cística	2,3	M	negro	não suou	não fez	12	116,9
157	D0018828705	BCE refratário tto	3,25	M	branca	não suou	não fez	7	132,6
158	H0018830289	teste pezinho +	0,25	F	branca	28	não suou	não suou	47,1
159	6150691F	Fibrose Cística	0,2	M	branca	não suou	não fez	96	50
160	6147288K	desnutrição	1,6	M	pardo	não suou	não fez	19	80,3
161	6149314K	Fibrose Cística	0,1	M	negro	não suou	não fez	14	105,3
162	F0018831681	Baixo ganho ponderal	1,1	M	branca	não suou	não fez	19	94,1
163	B0018825967	Broncopneumonias de repetição	7,2	M	branca	80	não suou	não suou	24,5
164	E0018827890	asma	12,25	F	branca	69	não suou	não suou	28,1
165	6147768H	asma	5,9	F	branca	não suou	não fez	15	118,9
166	B0018879317	Baixo ganho ponderal	5	F	branca	não suou	não fez	26	65,4
167	6149314K	Fibrose Cística	0,2	M	negro	não suou	não fez	8	151
168	6132998K	lactente chiador	1,8	M	branca	não suou	não fez	8	111,8
169	6138488D	Baixo ganho ponderal	5,3	M	branca	não suou	não suou	não suou	8,9
170	13759354H	asma	10,4	M	branca	não suou	não fez	8	119,2
171	D0018890965	Lactente chiador	2	F	negro	25	não fez	44	47,8
172	D0018878149	irmão com suspeita de FC	0,75	F	pardo	não suou	não suou	não suou	14,8
173	J0018881449	Broncopneumonias de repetição	5,1	M	negro	não suou	não suou	não suou	5,4
174	6117615D	asma	13,9	M	branca	não suou	não fez	7	113,9
175	6150495J	Fibrose cística	0,1	M	branca	não suou	não fez	111	54
176	6143942J	lactente chiador	0,9	M	branca	não suou	não fez	12	101,9
177	D0018880965	lactente chiador	2,1	F	negro	não suou	não fez	44	47,8
178	5235338F	discinecia ciliar(P)	12	M	branca	36	não suou	não suou	11,4
179	K0018881583	Baixo ganho ponderal	0,8	F	branca	não suou	não fez	15	61,1
180	13812226E	lactente chiador	1,9	F	branca	38	não fez	22	45,6

ANEXO 8 - PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA (FASE III)

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
1	F0018881403	Teste Pezinho +	0,25	M	pardo	91	55	84	95,1
2	6127797A	Tosse Crônica	6,8	M	branca	103	80	98	129,9
3	6132736F	Fibrose Cística	0,25	F	branca	90	52	96	118
4	6136315I	Fibrose Cística	2,6	M	branca	126	131	129	104,9
5	J0018883934	Fibrose Cística	3,7	M	branca	93	69	72	157
6	F0018885266	Teste Pezinho +	0,3	M	branca	116	50	68	108,2
7	G0018888770	Teste Pezinho +	0,2	M	branca	105	73	113	79,7
8	6142353B	Teste Pezinho +	0,3	M	branca	105	52	78	88,7
9	6106200F	Fibrose Cística	4,5	F	pardo	115	121	132	101,3
19	6142404A	Fibrose Cística	2,75	M	branca	124	96	117	90,6
11	6140753G	Fibrose Cística	10,75	F	branca	103	86	93	108,4
12	6142259K	Fibrose Cística	13	M	branca	99	101	92	78,7
13	J18897115	Fibrose Cística	9,3	F	branca	96	não fez	73	98,6
14	B0018897799	Fibrose Cística	0,2	F	branca	108	não fez	87	88,2
15	6147049H	Teste Pezinho +	0,3	M	branca	92	não fez	79	98,1
16	D0018898995	Fibrose Cística	2,2	M	branca	112	não fez	102	103
17	6146948K	Tosse Crônica	3,9	F	branca	117	não fez	105	95,8
18	J0018811963	Fibrose Cística	11,4	F	branca	93	não fez	82	92,7
19	6147687G	Fibrose Cística	0,2	M	branca	104	não fez	87	87,2
20	6148874K	Fibrose Cística	0,3	F	branca	95	não fez	84	104,3
21	6150495J	Fibrose Cística	0,1	M	branca	113	não fez	104	113,4
22	6139968G	Teste Pezinho +	0,4	M	branca	85	54	83	100,9
23	13638628C	Fibrose Cística Atípica	3,75	F	branca	57	não fez	54	82,5
24	6139864D	Fibrose Cística Atípica	8,5	M	pardo	50	76	56	83
			idade			NaCl	Na	Cl	massa
	N		24			24	14	24	24
	MEDIANA		2,4			103	74,5	87	98,35
	MÉDIA		3,6			99,7	78,3	90,3	100,3
	DP		4,1			18,0	26,2	20,0	17,3
	MÍNIMO		0,1			50	50	54	78,7
	MÁXIMO		13			126	131	132	157

PACIENTES SEM FIBROSE CÍSTICA (FASE III)

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
1	B0018807969	Broncopneumonia de repetição	2,3	F	negro	27	9	11	98,8
2	G0018854985	Broncopneumonia	1,7	F	branca	28	2	17	93,4
3	6128216H	Baixo ganho ponderal	1,8	M	branca	21	7	10	92
4	D0018853797	Lactente chiador	0,9	M	branca	22	3	13	99,8
5	6116593B	Lactente chiador	1,9	M	branca	24	3	14	84
6	13646190C	Broncopneumonia de repetição	2,5	M	pardo	20	3	10	106,9
7	A0018854927	Lactente chiador	0,75	M	branca	18	2	8	101,6
8	88208750D	Baixo ganho ponderal	2,1	F	branca	28	4	9	159,2
9	J0018854886	Lactente chiador	1,75	F	branca	22	3	11	171,8
10	B0018856119	Baixo ganho ponderal	1,25	M	branca	22	9	15	131,6
11	F0018856097	Lactente chiador	2,25	F	branca	17	8	8	156,7
12	D0018857094	Sibilância a/e	3,6	F	branca	25	27	16	95
13	A00188488696	Fibrose Cística?	2,75	F	pardo	18	11	8	147
14	6129903C	Baixo ganho ponderal	4,7	F	branca	33	14	13	132,4
15	89033107E	Doença pulmonar Crônica	4,9	M	branca	23	4	7	169,4
16	6127213E	Bronquiectasias	12,1	M	branca	22	14	21	68,5
17	6116335D	Lactente chiador	1,4	F	branca	18	14	12	121,9
18	6133253G	Sibilância a/e	4	M	branca	35	32	36	176,6
19	K0018857760	Broncopneumonia de repetição	4,1	M	branca	42	25	14	88,8
20	H0018857813	Lactente chiador	0,7	M	branca	23	9	15	166,9
21	6133190B	Lactente chiador	1,4	M	pardo	20	14	15	75,5
22	6118122H	Lactente chiador	1,2	F	branca	18	1	6	158,3
23	I0018856571	Baixo ganho ponderal	1,1	F	branca	22	9	10	173,3
24	6115442E	Asma	4,7	M	branca	28	16	10	172,8
25	I0018858857	Lactente chiador	1,9	M	branca	19	14	12	176,5
26	55704505I	Lactente chiador	2,1	M	branca	40	25	15	131,9

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
27	F0018802224	Baixo ganho ponderal	1,8	F	branca	27	13	9	171,9
28	6133242K	Baixo ganho ponderal	1,5	M	branca	29	20	21	158,2
29	6132378H	Obstipação intestinal	0,25	F	branca	17	11	8	96,5
30	6133303G	Broncopneumonia de repetição	5,6	M	branca	20	24	19	80,8
31	K0018858855	Asma	3,75	M	branca	19	11	9	149,8
32	B0018859229	Asma	4,2	M	branca	35	12	12	139,6
33	B0018859250	Lactente chiador	0,5	F	branca	18	7	10	167,9
34	D0018848049	Asma	10,1	F	branca	45	26	23	161,7
35	6133885E	Hepatopatia	0,7	M	branca	27	23	33	118
36	6127880G0	Baixo ganho ponderal	0,6	M	branca	19	15	12	150,4
37	6121472J	Lactente chiador	1,9	F	pardo	38	22	18	167,4
38	13676899C	Asma	2	M	branca	23	26	19	68,9
39	6114386I	Fibrose cística	2,9	M	pardo	21	9	10	188,7
40	6124570D	Tosse crônica	3,7	F	branca	28	23	18	138,3
41	55426893D	Fibrose cística	5,6	M	branca	17	10	12	186,6
42	6080400I	Asma	11,9	M	negro	30	16	18	180,2
43	6133802J	Broncopneumonia de repetição	0,8	F	branca	15	10	12	161,1
44	6133364J	Broncopneumonia de repetição	2,6	M	branca	21	19	14	156,8
45	6131331J	Asma	9,4	M	branca	26	31	31	140
46	D0018861790	Broncopneumonia de repetição	2	F	branca	21	6	13	178,7
47	6129520E	Asma	5,75	M	pardo	24	20	10	165,9
48	6132052J	Lactente chiador	0,6	M	branca	19	11	11	189,9
49	6082244B	Asma	5,4	F	branca	42	25	13	181,1
50	A0018862379	Lactente chiador	1	F	branca	23	14	8	168,2
51	6090853B	Hepatoesplenomegalia a/e	7	F	branca	34	36	22	168,9
52	6134433K	Lactente chiador	0,5	F	pardo	21	15	10	167,4

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
53	E0018863114	Lactente chiador	1,25	M	branca	23	14	11	159,6
54	A0018863495	Lactente chiador	0,25	F	branca	21	8	11	197,1
55	B0018861963	Lactente chiador	1,9	M	branca	20	12	12	124,1
56	D0018861979	Lactente chiador	2,1	F	negro	27	18	19	116,6
57	6117906E	Lactente chiador	1,3	M	branca	25	18	12	78,6
58	6134607H	Baixo ganho ponderal	0,75	M	branca	20	17	25	89,4
59	3331809A	Asma	13,6	M	pardo	46	31	17	108,1
60	6134579K	Diarréia crônica	0,7	M	branca	27	15	11	113,8
61	E0018863694	Sibilância a/e	2,7	M	branca	31	27	18	114,7
62	13744172J	Asma	12	M	branca	58	29	17	111,1
63	D0018863834	Lactente chiador	0,75	M	branca	21	9	6	101,4
64	K0018863215	IVAS de repetição	0,8	F	branca	30	16	14	120,7
65	6134747C	Lactente chiador	0,6	F	branca	21	7	5	124,6
66	H0018863944	Asma	0,8	M	pardo	42	21	12	158,4
67	C0018862943	Bronquiolite viral	0,75	M	branca	19	13	16	122
68	6097069A	Fibrose cística	7,25	M	branca	21	11	11	191,1
69	6115712B	Asma	6,25	M	branca	21	22	14	138,1
70	44115028D	Asma	10,3	F	branca	56	27	15	92,6
71	6134826F	Baixo ganho ponderal	1	F	branca	21	18	10	154,2
72	6124966G	Lactente chiador	0,9	M	branca	27	11	10	113,9
73	6128410F	Broncopneumonia de repetição	0,75	M	branca	17	8	7	165,2
74	13715670E	Sinusite de repetição	6,7	F	pardo	36	19	13	127,7
75	6134728H	Diarréia crônica	2,9	M	pardo	26	18	12	104
76	13696559D	Asma	6	M	branca	34	47	21	53,1
77	K0018866204	Lactente chiador	0,7	M	branca	18	15	8	114,7
78	6113271D	Asma	3,2	F	pardo	27	11	5	118,3

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
79	13759087H	Lactente chiador	1,2	F	branca	15	10	7	149,1
80	6132066C	Lactente chiador	0,9	F	branca	19	11	8	129,9
81	6117335J	Broncopneumonia de repetição	1,5	M	branca	19	20	13	100,9
82	6125730C	Lactente chiador	0,8	F	negro	16	14	9	83
83	6129521D	Asma	8,3	F	pardo	26	7	9	81,7
84	6128235C	Broncopneumonia de repetição	1,75	F	branca	24	13	8	98,9
85	6135709H	Hepatite a/e	0,3	M	branca	16	26	14	98,9
86	6132113F	Lactente chiador	0,25	F	branca	17	8	6	101,9
87	D0018867035	Asma	3,1	F	pardo	29	24	10	142,5
88	88211243I	Asma	5,2	F	branca	31	8	7	142,5
89	6071141I	Diarréia crônica	14,8	M	branca	37	Não fez	14	51,8
90	G0018867356	Lactente chiador	1,25	M	branca	24	15	17	129,9
91	B0018867119	Broncopneumonia de repetição	3,8	M	pardo	31	24	18	100,9
92	6132759H	Lactente chiador	0,25	F	branca	16	7	5	160,4
93	COO1886741	Lactente chiador	1	F	branca	16	11	9	166,2
94	H0018867661	Lactente chiador	1	F	branca	27	14	13	143,9
95	6115683F	Baixo ganho ponderal	7,75	F	branca	38	15	10	120,6
96	6133516D	Escabiose c/ infecção 2ª-	0,2	M	pardo	27	39	34	65,8
97	89501695H	Asma	4,7	M	branca	26	13	9	151,4
98	13742859B	Pólipo nasal	16,8	M	branca	33	17	12	134,3
99	6126347D	Lactente chiador	0,75	M	pardo	22	17	19	156
100	6104618K	Asma	6,8	M	pardo	34	22	12	107,6
101	B0018868317	Asma	4,2	F	branca	23	14	11	81,1
102	6135644E	Asma	6,5	M	branca	28	20	10	100,8
103	6127656G	Asma	9,7	F	pardo	31	13	33	138,7
104	6134367B	Lactente chiador	2,2	F	branca	25	15	13	103,6

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
105	I0018869565	Lactente chiador	2,1	F	branca	29	11	5	195,7
106	6129863K	Broncopneumonia de repetição	3,5	F	negro	24	16	6	99,4
107	A0018869078	Lactente chiador	1,1	M	oriental	32	23	14	61,5
108	H0018870038	Lactente chiador	1	M	branca	18	10	7	164,2
109	6100996H	Broncopneumonia de repetição	3,5	M	branca	29	12	12	60,6
110	I0018870044	Lactente chiador	1,1	F	branca	23	30	18	84,1
111	6109162H	Broncopneumonia de repetição	8,25	M	branca	23	21	6	110,2
112	6124455J	Asma	9,7	M	branca	34	80	45	126,8
113	H0018869662	Broncopneumonia de repetição	4,3	M	branca	20	13	9	176,3
114	13700706C	Lactente chiador	1,8	F	branca	21	14	8	162,4
115	89011684H	Broncopneumonia de repetição	2,1	M	branca	28	11	18	155,6
116	D0018863510	Broncopneumonia de repetição	8,3	M	branca	43	37	26	171,3
117	I0018870546	Lactente chiador	1,1	M	branca	21	14	10	165,4
118	E0018869754	Lactente chiador	1	M	branca	28	14	11	162,1
119	D0018870437	Lactente chiador	1,75	M	branca	25	21	13	165,2
120	6135371K	Lactente chiador	1,7	F	branca	16	6	17	109,9
121	6135801A	Asma	3,3	F	pardo	20	10	21	100
122	6135404C	Asma	10,3	M	branca	63	43	50	92,2
123	6133155I	Lactente chiador	2,75	F	branca	22	12	32	57,1
124	6128866B	Lactente chiador	1,1	F	branca	24	18	28	99
125	A0018868364	Lactente chiador	0,75	M	branca	25	11	24	94,1
126	F0018778773	Asma	10,4	M	branca	30	18	28	85,7
127	6135403D	Broncopneumonia de repetição	2,3	M	branca	24	20	29	81,7
128	K0018870829	Asma	2,75	F	branca	20	8	24	101,6
129	6120125F	Baixo ganho ponderal	1,5	F	branca	21	8	20	110,9
130	6135137C	Baixo ganho ponderal	1,5	F	branca	21	9	22	103,5

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
131	E0018871207	Lactente chiador	0,7	F	branca	21	8	22	104,5
132	K0018870398	Lactente chiador	2	M	branca	21	14	27	97,6
133	G0018870402	Bronquiolite viral	0,3	M	branca	26	14	26	99,1
134	H001869737	Asma	2,25	M	branca	25	12	7	107,2
135	E0018870308	Lactente chiador	1,2	F	branca	14	13	7	175,4
136	C0018869788	Asma	2,2	F	branca	27	12	7	112,4
137	6136766J	Asma	3,8	F	branca	65	54	40	96,9
138	6133794G	Icterícia a/e	0,4	M	branca	19	9	8	114
139	K0018871888	Lactente chiador	1,75	F	branca	27	13	10	95,8
140	6133134E	Lactente chiador	1,8	F	branca	16	9	8	127,8
141	6112241G	Lactente chiador	2,25	F	branca	21	13	13	58,7
142	G0018869898	Lactente chiador	0,7	M	branca	20	10	9	111,2
143	6127851D	Lactente chiador	0,75	F	pardo	30	18	19	98,2
144	J0018871565	Broncopneumonia de repetição	2,7	M	branca	30	13	13	62,3
145	I0018871908	Asma	3,1	M	pardo	21	10	11	111
146	H0018870305	Broncopneumonia de repetição	11	F	branca	45	25	16	59,7
147	6123625D	Baixo ganho ponderal	1,4	M	branca	17	12	12	104,4
148	6114997C	Asma	2,75	M	branca	26	14	10	107,2
149	6088819G	Diarréia crônica	4,7	M	branca	37	32	26	62,8
150	89503576G	Lactente chiador	1,75	M	branca	28	37	27	149,8
151	6137303I	Lactente chiador	0,5	M	branca	17	30	8	167,6
152	6132672B	Lactente chiador	0,6	F	branca	20	22	6	155,7
153	B0018870827	Broncopneumonia de repetição	0,4	M	pardo	17	22	6	163,5
154	D0018872922	Asma	2,2	F	branca	25	37	9	137,6
155	H0018869705	Asma	7,9	F	branca	37	2	9	60,8
156	6133953A	Baixo ganho ponderal	1,9	M	branca	36	29	19	148

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
157	I0018873439	Sinusites de repetição	8,3	F	branca	71	30	21	179,5
158	13613178A	Polipose nasal	13,25	F	branca	40	20	10	146,3
159	6137532D	Lactente chiador	0,8	M	branca	20	11	8	135,3
160	13446964A	Broncopneumonia de repetição	7,25	M	pardo	32	14	10	173,8
161	J0018873712	Asma	3,6	M	branca	31	19	19	71,6
162	6137570E	Broncopneumonia de repetição	1	F	branca	31	10	10	152,6
163	6129793F	Broncopneumonia de repetição	0,8	F	branca	24	10	8	180,7
164	6136330H	Lactente chiador	1,4	M	branca	22	16	11	111,4
165	6134280G	Lactente chiador	0,7	M	branca	22	17	13	124,4
166	E0018872953	Broncopneumonia de repetição	2,75	M	pardo	26	19	12	104,4
167	6137599A	Broncopneumonia de repetição	5,3	M	pardo	46	58	31	161,9
168	6137597C	Broncopneumonia de repetição	3,1	M	pardo	53	50	25	152,3
169	55453898G	Lactente chiador	0,9	M	branca	19	7	9	156,1
170	6136875D	Lactente chiador	1	M	branca	22	10	6	152,9
171	H0018874218	Asma	2,8	F	branca	31	8	9	180,7
172	6129649H	Lactente chiador	0,7	F	branca	20	27	6	143,6
173	6122972G	Asma	10,5	M	branca	55	51	32	181
174	6137800C	Asma	3,5	M	pardo	27	23	10	119,5
175	6137227C	Lactente chiador	0,5	M	branca	19	6	7	192,5
176	K0018874884	Asma	7	F	branca	37	34	18	152,5
177	61333633H	Megacolon	3,75	M	branca	24	6	10	182
178	6136481J	Asma	2,9	M	pardo	24	10	7	223,3
179	13707753K	Lactente chiador	1,8	M	branca	20	12	9	207,3
180	6135800B	Asma	5,2	M	branca	24	17	15	159,8
181	13608565E	Asma	3,75	M	branca	25	15	8	203,1
182	6118821C	Diarréia crônica	1,8	M	branca	28	19	12	118,3

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
183	H0018875284	Bronquiolite viral	0,25	M	branca	27	16	11	89,8
184	6097634B	Asma	5,9	M	pardo	18	17	8	123,2
185	6134227G	Lactente chiador	0,25	F	branca	26	26	25	94,8
186	6137950F	Lactente chiador	0,75	M	pardo	21	64	39	56,7
187	C0018775851	Broncopneumonia de repetição	5,1	F	branca	22	10	6	187,1
188	6131487G	Broncopneumonia de repetição	3,1	M	branca	32	20	12	131,1
189	13536044I	Pneumopatia a/e	6,4	F	pardo	31	14	8	172,2
190	6113216F	Lactente chiador	2,2	F	branca	35	20	13	178,8
191	6110006J	Asma	4,2	F	pardo	47	29	18	152,7
192	6068493F	Sida	10,25	M	negro	65	67	40	53,2
193	6125675A	Broncopneumonia de repetição	2,1	M	negro	26	10	12	99,1
194	13795120C	Sinusopatia crônica	16,9	F	branca	32	15	7	180,2
195	6138391A	Lactente chiador	0,3	M	pardo	15	14	12	115,9
196	6138418C	Lactente chiador	0,8	M	branca	21	3	10	174,3
197	B0018873912	Displasiabp	0,6	F	branca	19	3	8	158,6
198	K0018875573	Asma	11,1	M	negro	75	67	51	94,2
199	6102781C	Asma	5,9	M	branca	40	34	25	204,9
200	137227444B	Broncopneumonia de repetição	13,9	F	branca	35	30	15	164,1
201	6134975J	Asma	3,3	M	negro	30	16	12	201,7
202	F0018876598	Broncopneumonia de repetição	5,2	F	branca	25	18	14	130,6
203	6138717C	Teste pezinho +	0,1	F	branca	29	20	9	136
204	89020336J	Lactente chiador	1,9	M	pardo	24	23	12	96,7
205	13702058D	Broncopneumonia de repetição	6,1	M	pardo	41	Não fez	33	157,6
206	6075820A	Asma	10,4	M	branca	30	26	13	169
207	F0018876025	Bronquiectasias	6,75	F	branca	30	43	14	73,8
208	89505284H	Broncopneumonia de repetição	4,4	F	branca	29	42	15	81,5

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
209	6136408E	Imunodeficiência a/e	1,3	M	branca	20	21	19	124,4
210	H0018877303	Displasiabp	0,6	F	branca	21	15	8	168,8
211	6130276B	Lactente chiador	0,7	M	negro	23	14	9	163
212	D0018877983	Asma	2,1	M	branca	24	18	9	172,9
213	6138850E	Asma	5,1	F	branca	30	24	11	94,2
214	6138848K	Broncopneumonia de repetição	1	M	branca	21	11	10	95,2
215	6135690E	Diarréia crônica	1,4	F	pardo	18	20	9	104,4
216	13682669A	Lactente chiador	2,3	F	pardo	25	12	8	94,1
217	89503467B	Lactente chiador	1,3	M	pardo	18	10	11	113,2
218	6138026G	Pneumonia pregressa	2,25	M	branca	20	11	5	99,4
219	G0018877941	Broncopneumonia de repetição	2	M	branca	23	9	10	96,8
220	6128116A	Diarréia crônica	1,7	F	branca	16	6	8	98,1
221	H0018877449	Asma	2,3	F	branca	16	6	8	94,1
222	A0018878255	Asma	4,4	M	branca	25	9	8	52,8
223	55704553G	Lactente chiador	1,3	M	branca	23	10	11	105,2
224	D0018873732	Lactente chiador	0,9	F	branca	15	5	9	102,4
225	6137752A	Lactente chiador	0,25	M	branca	19	11	5	104,3
226	13795811J	Broncopneumonia de repetição	4,7	M	branca	23	13	15	91,4
227	B0018878208	Broncopneumonia de repetição	1,1	F	branca	20	12	13	103,8
228	89504319C	Asma	5,8	F	pardo	39	42	44	75,4
229	I0018877925	Teste pezinho +	0,25	M	branca	21	12	13	101,7
230	6133307C	Asma	13,25	M	branca	26	20	22	94,6
231	6135241B	Lactente chiador	1,2	M	branca	17	12	14	94,5
232	6135366I	Lactente chiador	0,9	F	branca	22	12	14	108,5
233	89500907D	Lactente chiador	1,1	M	branca	15	6	8	69,4
234	5155940D	Pneumopatia a/e	15,2	M	branca	26	2	3	180

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
235	55398442B	Broncopneumonia de repetição	2,1	M	pardo	21	11	13	102,8
236	89505736A	Asma	4,9	F	branca	50	33	34	95,8
237	G0018879013	Broncopneumonia de repetição	5,25	F	branca	23	15	16	106,4
238	6128944F	Broncopneumonia de repetição	0,8	M	branca	20	9	11	93,3
239	6117393E	Broncopneumonia de repetição	1,75	M	branca	19	16	18	83,6
240	6138900E	Pneumopatia a/e	1,25	M	branca	24	14	16	96,3
241	6127325G	Lactente chiador	1	M	pardo	16	11	10	107,7
242	6138313A	Diarréia crônica	0,2	F	branca	31	19	14	88,3
243	6139154B	Lactente chiador	0,6	M	branca	22	12	12	90,7
244	A0018879407	Tosse crônica	1	F	branca	24	18	9	92,8
245	G0018879465	Lactente chiador	1,1	M	branca	29	9	14	95,6
246	K0018852927	Lactente chiador	0,8	M	branca	24	16	17	102,8
247	13698324E	Asma	9,75	M	pardo	34	23	12	52,8
248	E0018880042	Broncopneumonia de repetição	1,4	M	branca	22	13	7	102,5
249	E0018876421	Lactente chiador	1,2	M	branca	26	10	12	109,8
250	6110402I	Asma	8,2	M	branca	36	28	12	109,9
251	F0018879249	Lactente chiador	2	M	branca	27	16	10	105,2
252	13790020J	Polipose nasal	10,8	F	branca	45	30	19	89,4
253	6134494C	Broncopneumonia de repetição	0,4	M	branca	15	11	10	105,1
254	A0018880740	Broncopneumonia de repetição	10,75	F	branca	48	34	16	103,6
255	E0018880708	Asma	13,25	M	branca	35	34	15	99,4
256	E0018864287	Lactente chiador	2,6	F	branca	27	14	9	84,7
257	J0018775951	Broncopneumonia de repetição	3,75	M	branca	24	21	10	101,9
258	I0018879972	Asma	6,25	M	branca	31	22	12	101,2
259	6132717k	Displasiabp	0,6	F	branca	30	23	18	76,5
260	A0018881319	Broncopneumonia de repetição	10,6	M	branca	25	19	9	97,5

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
261	I0018881400	Lactente chiador	1,25	F	branca	21	13	11	104,8
262	6139851J	Lactente chiador	0,7	F	pardo	21	11	9	100,2
263	6139780F	Asma	8,75	F	branca	28	11	7	96,2
264	C0018881406	Lactente chiador	0,4	M	branca	20	14	8	95,7
265	I0018881158	Asma	10	M	branca	60	31	17	118,9
266	J0018881424	Lactente chiador	0,4	F	negro	30	12	6	103,4
267	J0018880945	Broncopneumonia de repetição	11,4	M	branca	29	20	18	83,5
268	13801434G	Bronquiectasias	5,7	M	branca	30	19	10	112
269	13685952F	Sinusopatia crônica	10,3	F	branca	34	19	10	101,1
270	6126525D	Pancreatite?	9,5	F	branca	44	45	24	110,9
271	6119262I	Baixo ganho ponderal	3,1	M	pardo	28	16	5	99,3
272	13788978E	Broncopneumonia de repetição	3,9	F	branca	17	14	10	77,7
273	B0018881987	Broncopneumonia de repetição	4,6	M	branca	25	21	10	94,1
274	D0018881768	Broncopneumonia de repetição	4,2	F	branca	17	12	3	99,6
275	G0018882059	Odor fétido fezes	2,3	M	pardo	18	13	11	74,8
276	6140123G	Lactente chiador	0,75	M	pardo	18	10	7	106,9
277	C0018881790	Atopia	4,25	M	branca	26	12	15	107,9
278	G0018882123	Broncopneumonia de repetição	5,2	F	branca	23	15	14	65
279	55455817k	Asma	7,9	F	branca	43	39	19	108,4
280	6137734E	Lactente chiador	0,5	M	branca	23	18	11	102,2
281	J0018882120	Lactente chiador	0,25	M	branca	25	6	12	104,2
282	6140033H	Asma	3,2	F	negro	26	11	9	91,7
283	6140190K	Asma	4,6	F	pardo	22	16	8	93,9
284	K0018881964	Asma	4,6	M	branca	22	14	11	99,5
285	K0018879657	Icterícia a/e	0,2	F	branca	28	18	12	101,7
286	A0018882645	Baixo ganho ponderal	1,5	M	branca	22	9	8	95,9

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
287	6133468B	Lactente chiador	0,8	M	branca	18	4	12	100,2
288	6125935A	Lactente chiador	1,2	F	negro	19	1	5	112,4
289	13796732B	Lactente chiador	0,75	M	branca	20	4	9	92,5
290	6138651A	Hepatomegalia a/e	2,4	F	branca	18	11	6	95
291	D0018882674	Asma	2	M	branca	16	3	8	93,8
292	6115295F	Esplenomegalia a/e	6,2	F	branca	41	24	10	101,1
293	F0008742898	Baixo ganho ponderal	8,9	M	branca	30	8	8	77
294	13750649F	Baixo ganho ponderal	4,4	F	branca	26	16	6	81,6
295	6095364D	Asma	13,2	F	branca	27	10	22	83,6
296	6139755J	Lactente chiador	0,4	M	branca	18	10	11	82
297	6140011E	Broncopneumonia de repetição	0,6	F	pardo	25	6	5	69,3
298	77087201F	Broncopneumonia de repetição	3,3	M	branca	32	10	11	107,4
299	J0018883521	Broncopneumonia de repetição	5	F	branca	31	32	17	99,1
300	C0018883115	Tios c/fibrose cística	14	F	branca	21	11	7	110,2
301	J0018883119	Tios c/fibrose cística	12	M	branca	24	20	13	105,7
302	K0018883118	Tios c/fibrose cística	12	F	branca	28	30	22	99,7
303	D0018883114	Tios c/fibrose cística	17,7	M	branca	17	11	7	105
304	6140590F	Lactente chiador	0,8	F	branca	28	15	7	97
305	A0018883619	Asma	11,6	M	branca	38	16	10	99,4
306	E0018883647	Lactente chiador	1,75	F	branca	27	15	7	86,9
307	I0018883668	Lactente chiador	2	F	branca	20	5	7	81,2
308	13791081H	Drge	0,6	F	branca	26	14	8	96,2
309	89020336J	Lactente chiador	2,1	M	branca	23	23	15	53
310	G0018884124	Broncopneumonia de repetição	3,75	F	negro	28	21	12	107,2
311	89505032k	Asma	3,9	M	branca	26	65	22	52
312	89501436K	Asma	6,8	F	branca	41	47	23	111,4

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
313	6139885H	Lactente chiador	0,75	F	oriental	28	29	16	170,1
314	6139995A	Baixo ganho ponderal	1,1	F	pardo	19	21	9	76
315	89504124B	Broncopneumonia de repetição	2,4	M	branca	18	11	7	98,3
316	B0018883753	Tios c/fibrose cística	12,75	M	branca	23	14	7	148,4
317	I0018883757	Tios c/fibrose cística	8,1	M	branca	21	20	7	165,8
318	J0018883756	Tios c/fibrose cística	8,1	M	branca	25	12	8	142,6
319	H0018883758	Tios c/fibrose cística	2,4	F	branca	23	14	8	175,2
320	6141081A	Asma	4	F	branca	23	10	6	74,3
321	6128580C	Asma	12,6	M	pardo	38	21	14	83,9
322	13785766K	Lactente chiador	1,6	M	pardo	45	31	16	88,5
323	6113261G	Broncopneumonia de repetição	3,7	M	pardo	35	9	8	180,7
324	3105772C	Asma	12,1	M	branca	46	62	38	106,6
325	J0018882483	Irmão com fibrose cística	8,5	F	branca	47	26	14	77,6
326	89502881B	Broncopneumonia de repetição	12,4	F	branca	36	17	13	87,7
327	6140185I	Asma	8,8	M	pardo	39	22	15	97,2
328	6097363F	Asma	7,6	F	branca	30	21	15	81,9
329	I0018884567	Lactente chiador	0,3	M	branca	17	9	10	86,6
330	J0018884356	Lactente chiador	0,6	F	branca	22	21	18	67
331	G0018884590	Baixo ganho ponderal	2,5	M	pardo	23	7	7	102,7
332	6117432I	Asma	5,75	F	branca	25	23	7	105
333	89504702H	Asma	6	F	branca	31	22	10	92,2
334	6135289D	Tosse crônica	3,8	F	branca	20	12	9	81,8
335	89502891J	Asma	6,2	F	pardo	22	15	8	137,1
336	6118465C	Lactente chiador	2,3	M	branca	22	15	11	58,7
337	K0018885165	Baixo ganho ponderal	3	M	branca	19	10	10	112
338	J0008737502	Asma	10,5	M	branca	29	9	15	52

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
339	6141356D	Tosse crônica	5,7	F	branca	36	11	10	51,1
340	F0018884997	Asma	6,4	M	branca	23	6	6	80,2
341	6141319B	Sibilancia a/e	3,6	M	branca	19	18	13	155,8
342	89502670C	Broncopneumonia de repetição	3,3	F	branca	27	45	14	92,1
343	6122823C	Fibrose cística?	2,75	M	branca	20	12	14	157,4
344	A0018885278	Lactente chiador	0,25	M	branca	22	18	17	175
345	D0018885300	Bronquiolite viral	0,9	M	branca	17	14	18	113,5
346	G0018824515	Asma	3,4	M	oriental	18	15	17	100,5
347	6137091G	Asma	5,6	F	pardo	24	20	20	81,6
348	E0018885534	Lactente chiador	0,7	M	branca	22	14	30	82,2
349	A0018883747	Tios c/fibrose cística	16,5	F	branca	26	19	24	67,9
350	C0018883752	Tios c/fibrose cística	14,6	F	branca	27	19	19	85,3
351	I0018885562	Diarréia crônica	0,6	F	branca	26	11	20	87,9
352	6139961C	Lactente chiador	0,6	M	branca	18	7	15	111,9
353	6140543G	Broncopneumonia de repetição	6,1	F	branca	35	19	18	72,2
354	D0018885720	Asma	5,7	M	branca	16	6	6	94,9
355	6139171J	Asma	4,2	F	branca	22	11	13	102,2
356	K0018884490	Lactente chiador	2,3	F	branca	23	11	10	99,7
357	K0018886192	Lactente chiador	1,1	F	branca	20	14	12	54,4
358	6135209F	Broncopneumonia de repetição	6,5	F	pardo	20	17	15	61,6
359	5135242I	Bronquiectasia	18	F	branca	25	9	11	92,3
360	6137887E	Asma	7	M	pardo	32	15	14	92,9
361	B0018885590	Broncopneumonia de repetição	3	F	branca	18	11	8	68,6
362	I0018886582	Lagrima salgada	4,2	F	branca	28	13	16	57,2
363	6137485A	Broncopneumonia de repetição	3,9	M	branca	19	11	10	112
364	K0018886114	Lactente chiador	0,4	M	branca	25	15	15	52,8

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
365	I0018886632	Irmão com FIBROSE CÍSTICA	18,25	F	branca	63	47	35	99,5
366	13789355K	Bronquiectasia	15,25	M	branca	54	24	15	101
367	6092864J	Broncopneumonia de repetição	8	F	branca	78	34	24	96,3
368	6142715G	Baixo ganho ponderal	1,2	F	branca	26	8	8	109
369	55330183K	Asma	5,6	M	branca	27	26	20	83,2
370	3374324C	Fibrose cística	7,1	F	branca	63	29	24	99,1
371	6138726A	Broncopneumonia de repetição	3,6	M	branca	31	30	20	78,4
372	K0018889726	Asma	7,25	M	branca	15	8	9	73,1
373	A0018889910	Broncopneumonia de repetição	1,9	F	branca	17	9	10	99,5
374	C0018889591	Sibilância a/e	16,4	M	branca	36	26	20	101,4
375	6143025e	Baixo ganho ponderal	1,8	M	branca	25	10	19	58,2
376	13543032A	Asma	6,7	M	branca	34	20	16	79,5
377	6132298F	Broncopneumonia de repetição	8,5	M	branca	31	26	13	106,6
378	13749686B	Bronquiectasias	16,6	M	pardo	74	53	36	106,6
379	A0018890161	Lactente chiador	1,8	M	branca	19	11	9	85,1
380	E0018890410	Tosse crônica	13,25	F	branca	41	14	8	71,7
381	13748476G	Lactente chiador	1,75	M	branca	23	7	10	86,8
382	6142873I	Lactente chiador	0,25	M	pardo	24	8	13	84,4
383	13720933J	Pneumopatia a/e	13,1	M	pardo	25	15	8	70,8
384	C0018890120	Asma	6,75	F	branca	31	18	10	103,2
385	5153554A	Bronquiectasias	15,6	M	branca	38	36	22	80,1
386	55463708J	Lactente chiador	0,7	F	branca	26	13	11	73,1
387	6132702H	Broncopneumonia de repetição	5,25	M	branca	33	27	21	50,6
388	E0018890894	Baixo ganho ponderal	0,7	F	branca	19	9	8	118,5
389	6131789D	Asma	2	M	pardo	23	17	15	68
390	F0018890975	Sudorese intensa	12,8	F	pardo	51	27	18	118,5

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
391	C0018890871	Tosse crônica	0,5	M	branca	19	12	12	90,5
392	6138838C	Lactente chiador	0,75	M	branca	22	9	9	96,9
393	6139455K	Asma	10,1	F	branca	46	22	14	100
394	J00188901431	Broncopneumonia de repetição	3,3	M	oriental	22	11	10	90,4
395	H0018882581	Lactente chiador	1,25	F	branca	21	11	14	71,7
396	6116092A	Asma	11,4	F	branca	31	16	13	102,4
397	H0018794238	Asma	3,6	M	branca	22	12	12	83,5
398	6143488A	Diarréia crônica	10,1	M	branca	35	25	14	106
399	A0018891669	Irmão com fibrose cística	13,6	M	branca	34	26	13	96,6
400	B0018886347	Asma	3,5	F	branca	19	10	8	76,3
401	6111843H	Broncopneumonia de repetição	3,25	M	branca	31	19	20	84,6
402	E0018885705	Irmão com fibrose cística	8,9	F	branca	22	18	10	90,3
403	6142638B	Broncopneumonia de repetição	4,1	F	branca	20	6	10	97,4
404	6139152D	Diarréia crônica	0,6	F	negro	18	7	8	87,8
405	6143956C	Asma	1,75	M	branca	20	9	10	101,8
406	6095239A	Broncopneumonia de repetição	6,6	F	negro	34	22	15	88,5
407	6070070I	Bronquiectasias	13,1	M	pardo	31	13	18	61
408	61300999I	Lactente chiador	2,1	M	branca	25	10	16	75,1
409	6136553B	Lactente chiador	2,5	F	pardo	20	13	10	98,8
410	6140902D	Lactente chiador	0,6	M	branca	23	15	16	78,8
411	C0018891674	Tosse crônica	3,3	M	branca	21	9	10	89
412	6140467A	Lactente chiador	0,6	F	pardo	20	Não fez	12	67,6
413	6137188J	Lactente chiador	0,8	F	branca	23	Não fez	12	83,2
414	6140898H	Lactente chiador	0,9	M	pardo	20	Não fez	15	73
415	89015248A	Broncopneumonia de repetição	5,8	F	pardo	34	Não fez	26	79,6
416	6143101K	Lactente chiador	2,25	M	pardo	28	Não fez	12	88,6

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
417	6135206I	Hepatomegalia a/e	6,1	F	pardo	31	Não fez	11	60,9
418	A0018892810	Asma	16,4	M	branca	51	Não fez	14	78,7
419	6120611D	Broncopneumonia de repetição	4,9	M	branca	29	Não fez	13	74,2
420	H0018892668	Broncopneumonia de repetição	5,2	M	branca	37	Não fez	17	81,4
421	H0018893115	Baixo ganho ponderal	1,5	M	branca	23	Não fez	18	80
422	6136567F	Broncopneumonia de repetição	2,9	M	oriental	24	Não fez	12	88,1
423	6134706E	Broncopneumonia de repetição	4,2	F	branca	37	Não fez	12	91,1
424	J001889330	Asma	8,4	F	branca	27	Não fez	10	93,9
425	6137778K	Asma	5,8	M	branca	20	Não fez	10	111
426	6144516D	Imagem mantidarx	2,25	M	branca	39	Não fez	12	88,8
427	6144598K	Lactente chiador	0,8	F	branca	21	Não fez	12	82,3
428	13713991G	Asma	2,3	F	branca	33	Não fez	14	95,4
429	6129948H	Lactente chiador	1,25	M	pardo	27	Não fez	12	102,1
430	6144534K	Broncopneumonia de repetição	5,3	M	pardo	24	Não fez	16	110
431	G0018893746	Bronquiolite viral	0,75	M	branca	24	Não fez	9	98,8
432	6143981J	Baixo ganho ponderal	1,5	F	branca	28	Não fez	18	102,5
433	J0018892716	Asma	8,1	F	oriental	20	Não fez	12	64,5
434	K0018893938	Asma	8,3	F	branca	46	Não fez	12	136,6
435	J0018891870	Asma	2,2	F	branca	31	Não fez	15	82,3
436	6141079G	Asma	12	M	branca	37	Não fez	13	86,5
437	13818418A	Bronquiectasias	16,1	F	branca	28	Não fez	10	85,8
438	55462863I	Lactente chiador	1	M	branca	24	Não fez	11	149
439	6144829H	Diarréia crônica	0,7	F	branca	29	Não fez	9	76,1
440	E0018894132	Lactente chiador	1,2	F	branca	28	Não fez	13	74,2
441	6145100B	Broncopneumonia de repetição	2,6	F	pardo	33	Não fez	17	66,6
442	6119809G	Asma	13,1	M	branca	56	Não fez	25	97,3

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
443	D0018892818	Broncopneumonia de repetição	3,8	F	branca	23	Não fez	10	73,9
444	6128364B	Lactente chiador	1,6	M	branca	24	Não fez	11	116,1
445	55446100F	Lactente chiador	1,8	M	branca	21	Não fez	9	104,2
446	89501114I	BroncoespasmoCE refratário tto	8,6	M	branca	27	Não fez	14	81,5
447	A001879742	Baixo ganho ponderal	6,5	M	pardo	24	Não fez	11	96,9
448	6145170C	Asma	7,9	F	branca	26	Não fez	15	95
449	I001882044	Asma	2,9	M	oriental	23	Não fez	15	103,6
450	J0018894375	Asma	4,9	M	branca	26	Não fez	20	102,4
451	6144998F	Baixo ganho ponderal	0,3	F	negro	22	Não fez	7	88
452	6115328I	Asma	2,7	M	branca	27	Não fez	10	111,9
453	I0018895204	Lactente chiador	0,7	F	branca	22	Não fez	14	105,1
454	E0018896121	Asma	7,75	M	branca	28	Não fez	8	91,2
455	E0018895838	Lactente chiador	0,8	F	branca	22	Não fez	22	75,4
456	E0018896000	Lactente chiador	1,2	M	oriental	25	Não fez	8	91,7
457	89506373C	Broncopneumonia de repetição	0,7	M	branca	27	Não fez	11	126
458	G0018896475	Asma	6,7	F	branca	27	Não fez	7	100,3
459	89505477K	Asma	5	F	branca	20	Não fez	7	111,3
460	K0018896083	Lactente chiador	0,8	M	branca	19	Não fez	5	112,3
461	C0018896707	Asma	5	M	branca	22	Não fez	8	88,8
462	I0018896676	Lactente chiador	1,25	F	branca	31	Não fez	18	81,6
463	B0018897009	Broncopneumonia de repetição	5,2	M	branca	30	Não fez	11	98,2
464	J0018896629	Lactente chiador	0,5	F	branca	29	Não fez	8	94,3
465	D001889663I	Asma	4,75	F	branca	22	Não fez	10	70,4
466	J0018897019	Primo c/fibrose cística	9	M	branca	23	Não fez	7	108,3
467	6119772H	Diarréia crônica	3,4	F	branca	32	Não fez	19	100,6
468	6144792I	Displasiabroncopulmonar	1,3	F	branca	20	Não fez	9	102

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
469	J0018896497	Lactente chiador	0,7	M	branca	25	Não fez	8	109,8
470	89504234F	BCE refratario tto	4	M	branca	32	Não fez	43	58,6
471	A0018896680	Lactente chiador	0,4	M	branca	21	Não fez	11	98,1
472	G0018896678	Asma	5,5	F	branca	45	Não fez	26	108,2
473	6134310B	Broncopneumonia de repetição	6,8	M	pardo	28	Não fez	9	87,8
474	G18897310	BCE refratario tto	2,75	M	branca	26	Não fez	16	96,7
475	6145579K	Pancreatite?	10,7	F	branca	43	Não fez	11	94,6
476	6130807I	Asma	7,5	M	branca	38	Não fez	12	93,3
477	6138904A	Lactente chiador	0,9	M	branca	25	Não fez	8	92
478	6145879J	Lactente chiador	1,6	F	branca	31	Não fez	16	85,5
479	5357041D	Broncopneumonia de repetição	7,25	F	branca	37	Não fez	9	105,7
480	55712191F	Broncopneumonia de repetição	6,25	F	branca	40	Não fez	14	100,7
481	6127717C	Broncopneumonia de repetição	1,75	F	branca	31	Não fez	14	83,6
482	K0018874005	Asma	4,1	M	branca	32	Não fez	15	91,6
483	6145150I	Bronquiolite viral	0,5	M	branca	28	Não fez	6	102,2
484	B0018897774	Broncopneumonia de repetição	3	F	branca	28	Não fez	14	85,1
485	6146183C	Baixo ganho ponderal	0,5	F	branca	28	Não fez	10	80,2
486	6145049G	Rinite alérgica	8,7	F	branca	69	Não fez	39	112,4
487	F0018892727	Lactente chiador	1,25	M	branca	21	Não fez	8	96,9
488	K0018898223	Lactente chiador	1,8	M	branca	24	Não fez	9	105,5
489	E0018898019	Asma	2,1	M	branca	17	Não fez	14	95,1
490	I0018897657	Rinite alérgica	5,7	M	branca	25	Não fez	8	101,7
491	6134363F	Lactente chiador	1	M	branca	18	Não fez	10	96,8
492	J0018897923	Baixo ganho ponderal	4,1	M	branca	35	Não fez	29	94,4
493	13779876A	Polipose nasal	13,8	M	branca	37	Não fez	9	112,5
494	A0018898336	Tosse crônica	5,25	M	branca	22	Não fez	12	100

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
495	6145754C	Diarréia crônica	4,25	M	branca	25	Não fez	12	106,8
496	K0018898440	Lactente chiador	0,4	M	branca	22	Não fez	9	91,7
497	6146384E	Asma	2,25	M	pardo	28	Não fez	14	89,5
498	6093667J	Atelectasia	13,1	M	branca	47	Não fez	19	109,6
499	6128429E	Lactente chiador	1,6	F	branca	19	Não fez	8	105,9
500	6146739j	Pneumonia	2,8	F	branca	24	Não fez	7	89,5
501	6146806G	Imunodeficiência?	2,2	F	branca	24	Não fez	7	101,8
502	89505208F	Lactente chiador	2	M	branca	29	Não fez	10	97,3
503	E0018899135	Broncopneumonia de repetição	3,3	F	branca	23	Não fez	9	83,5
504	6147023I	Broncopneumonia de repetição	4,9	M	pardo	47	Não fez	23	122,2
505	K0018899841	Asma	2,8	F	branca	22	Não fez	7	110,5
506	H0018897875	Asma	4,6	M	branca	30	Não fez	8	96,7
507	J0018800205	Lactente chiador	1	F	branca	30	Não fez	22	82,2
508	6132479C	Asma	12,25	F	branca	47	Não fez	25	87,8
509	6143095F	Baixo ganho ponderal	0,6	M	pardo	17	Não fez	9	97,7
510	F0018801649	Broncopneumonia de repetição	4,2	M	branca	26	Não fez	11	87,3
511	B0018899437	Baixo ganho ponderal	1,2	M	branca	27	Não fez	15	99,7
512	A0018800833	Bronquiolite viral	0,25	F	branca	24	Não fez	11	93
513	6084994D	Broncopneumonia de repetição	8,6	F	branca	23	Não fez	10	88,4
514	6145934A	Desnutrição	1,75	M	branca	28	Não fez	10	99,6
515	6147061J	Bronquiectasias	8,75	M	pardo	38	Não fez	14	51,2
516	F0018806614	Desnutrição	0,7	F	negro	20	Não fez	7	97
517	3002304E	Bronquiectasias	15,5	M	branca	49	Não fez	23	108,5
518	J0018802505	Fibrose cística?	0,2	M	branca	30	Não fez	18	100,9
519	E0018808349	Baixo ganho ponderal	0,7	F	branca	24	Não fez	11	108,7
520	6145539A	Broncopneumonia de repetição	1,75	F	branca	25	Não fez	11	73,8

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
521	6111269I	Asma	6,1	F	branca	88	Não fez	9	95
522	A0018807991	Asma	3,75	M	oriental	26	Não fez	8	98,4
523	J0018899753	Bronquiectasias	8,5	F	branca	37	Não fez	15	74,6
524	F0018889243	Asma	2,75	F	branca	28	Não fez	7	84,8
525	D0018806630	FIBROSE CÍSTICA?	0,3	M	branca	25	Não fez	16	92,6
526	D0018811271	Teste do pezinho +	0,2	M	negro	27	Não fez	5	194,1
527	13733211C	Asma	12,5	F	branca	35	Não fez	12	91,7
528	H0018810482	Asma	8,1	M	branca	59	Não fez	23	103,1
529	C0018812011	Asma	4,1	M	branca	32	Não fez	16	103,2
530	K0018809420	Asma	12,25	F	branca	41	Não fez	30	95,6
531	K0018811987	Asma	3	M	branca	38	Não fez	21	93,8
532	A0018898197	Lactente chiador	0,8	M	branca	17	Não fez	12	86,1
533	C0018898195	Sinusites repetição	3,1	F	branca	14	Não fez	6	93,3
534	6147470C	Baixo ganho ponderal	1,2	F	branca	28	Não fez	8	93,7
535	I0018801888	Lactente chiador	0,7	M	branca	19	Não fez	9	87,7
536	6146763G	Lactente chiador	0,3	M	pardo	27	Não fez	14	80,8
537	I0018812201	Hepatomegalia a/e	2,25	M	branca	26	Não fez	7	100,1
538	13831826G	Pancreatite aguda	14,3	M	branca	60	Não fez	20	84,4
539	A0018810375	Baixo ganho ponderal	12,8	F	branca	71	Não fez	36	80,5
540	B0018810538	Lactente chiador	0,7	F	branca	31	Não fez	9	61,4
541	E0018813339	Lactente chiador	0,5	M	branca	18	Não fez	7	87,3
542	6138070I	Broncopneumonia de repetição	1,1	M	branca	27	Não fez	7	85,5
543	6133097J	Baixo ganho ponderal	1,4	F	pardo	24	Não fez	9	92,1
544	A0018813357	Asma	2,5	M	pardo	18	Não fez	7	88,3
545	H0018813457	Broncopneumonia de repetição	1,25	M	branca	20	Não fez	8	75,7
546	6147894J	Hepatomegalia a/e	0,1	F	branca	32	Não fez	10	87,2

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
547	13828687K	Polipose nasal	10,8	M	pardo	35	Não fez	11	66,1
548	H0018812031	Lactente chiador	0,75	M	branca	24	Não fez	9	85,3
549	6138235H	Esteatorréia	2,7	M	branca	35	Não fez	14	81,9
550	13494853K	Rinossinusopatia repetição	13,9	M	branca	29	Não fez	10	99,7
551	J0018813213	Gemelar c/traqueostomia	0,8	F	branca	22	Não fez	9	78,5
552	6148066K	Broncopneumonia de repetição	0,8	M	pardo	43	Não fez	13	103,9
553	A0018896748	OMA repetição	4,5	M	branca	22	Não fez	7	210
554	6125388G	Diarréia crônica	3,4	F	branca	17	Não fez	8	98,5
555	6134457A	Asma	6,2	M	branca	23	Não fez	10	88,5
556	6146787H	Lactente chiador	1	M	branca	27	Não fez	9	91,7
557	6116092A	Asma	11,8	F	branca	35	Não fez	10	82,1
558	I0018815329	Lactente chiador	1,7	F	branca	18	Não fez	9	94
559	H0018816097	Broncopneumonia de repetição	7,2	M	branca	28	Não fez	8	82,6
560	K0018815327	Baixo ganho ponderal	1	F	branca	22	Não fez	7	103,7
561	J0018815577	Asma	7,3	M	branca	34	Não fez	6	96
562	D0018897879	Primo c/fibrose cística	5,6	M	branca	34	Não fez	11	95,2
563	6128445C	Broncopneumonia de repetição	2,3	F	branca	23	Não fez	12	63,9
564	F0018815549	Atelectasia	3,8	M	branca	25	Não fez	8	79,7
565	13449002I	Pancreatite aguda	18,9	M	branca	59	Não fez	23	91,1
566	D0018815615	Lactente chiador	0,75	F	branca	18	Não fez	5	85,4
567	6146558B	Broncopneumonia de repetição	3,9	M	branca	27	Não fez	12	97,1
568	K0018816977	Lactente chiador	1,5	F	branca	22	Não fez	8	110,6
569	I0018816299	Lactente chiador	1,9	M	branca	18	Não fez	4	97,2
570	H0018871898	Lactente chiador	1,3	M	branca	28	Não fez	17	84
571	G0018811941	Tosse crônica	5,9	M	branca	26	Não fez	10	86,5
572	E0018817451	Asma	8,3	M	branca	25	Não fez	7	85,2

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
573	D0018806648	Asma	7,8	F	branca	23	Não fez	8	84,8
574	6080032C	Asma	14	M	pardo	45	Não fez	12	93,1
575	G0018818252	Mãe com fibrose cística	3,5	M	branca	22	Não fez	11	90,3
576	13835059G	Asma	4,25	M	pardo	35	Não fez	14	90,1
577	6148847F	Lactente chiador	1,9	F	pardo	18	Não fez	5	84,4
578	6130329J	Asma	2,8	M	branca	26	Não fez	12	82,7
579	A0018818660	Broncopneumonia de repetição	7,7	F	branca	25	Não fez	8	89,9
580	6148101H	Asma	11,1	M	pardo	32	Não fez	11	78,6
581	G0018818373	Irmã c/fibrose cística	8,3	M	branca	46	Não fez	29	73,6
582	I0018818371	Irmã c/fibrose cística	16,25	F	branca	72	Não fez	33	80,9
583	6142502J	Lactente chiador	0,5	M	branca	25	Não fez	9	80,3
584	6145069A	Fibrose cística?	10,8	M	branca	39	Não fez	7	95,8
585	6119143G	Asma	7,5	F	branca	30	Não fez	6	92,5
586	55471229E	Lactente chiador	0,75	M	oriental	19	Não fez	7	76,4
587	A0008756550	Baqueteamento	11	F	branca	59	Não fez	13	70,8
588	D0018818643	Irmã c/teste pezinho+	2,1	F	branca	25	Não fez	12	59
589	B0018818645	Irmã c/teste pezinho +	5,1	M	branca	29	Não fez	9	76,6
590	6133203K	Lactente chiador	1,3	F	pardo	19	Não fez	13	78,6
591	6143952G	Hepatopatia a/e	1,1	M	branca	24	Não fez	12	70,9
592	55405530J	Asma	4,4	F	branca	23	Não fez	9	79,8
593	89503029F	Lactente chiador	1,5	M	branca	22	Não fez	8	67,4
594	6149018H	Lactente chiador	1,2	M	pardo	26	Não fez	10	82
595	6079410K	Broncopneumonia de repetição	14,7	F	pardo	51	Não fez	20	84,6
596	I0018819345	Asma	2,5	M	branca	17	Não fez	7	89
597	J0018820318	Lactente chiador	0,4	M	branca	28	Não fez	10	76,9
598	6148646D	Asma	6,9	F	pardo	35	Não fez	17	57,5

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
599	13601696D	Pneumopatia a/e	4,8	F	branca	33	Não fez	8	77,3
600	87003006K	Broncopneumonia de repetição	2,7	M	branca	27	Não fez	7	85,7
601	6053468H	Anemia falciforme	19,2	M	pardo	50	Não fez	19	89,2
602	C0018819899	Lactente chiador	1,6	F	branca	20	Não fez	7	90,6
603	F0018820578	Asma	9,7	M	pardo	38	Não fez	15	92,6
604	J0018819159	Lactente chiador	1	M	pardo	21	Não fez	7	87,9
605	6067874k	Fibrose cística?	11,25	M	branca	27	Não fez	7	80,6
606	6148898A	Desnutrição	1,8	F	branca	27	Não fez	10	91,3
607	H0018820366	Asma	4,1	M	branca	23	Não fez	9	92,4
608	C0018820727	Broncopneumonia de repetição	1,75	F	branca	20	Não fez	6	87,1
609	C0018814521	Asma	6	F	branca	25	Não fez	7	68,2
610	G0018891282	Baixo ganho ponderal	0,9	F	pardo	17	Não fez	9	98,7
611	G0018821825	Baixo ganho ponderal	8,8	F	pardo	60	Não fez	16	85,5
612	G0018898444	Lactente chiador	1	F	branca	22	Não fez	8	76,6
613	A0018821101	Lactente chiador	0,75	M	branca	17	Não fez	9	94,6
614	J0018820713	Lactente chiador	1,75	F	branca	26	Não fez	6	88,7
615	B0018821381	Lactente chiador	0,5	M	branca	20	Não fez	9	74
616	13598295E	Asma	4,9	M	branca	31	Não fez	15	69,4
617	B0018862296	Asma	2,1	M	branca	19	Não fez	6	89,8
618	6149656G	Lactente chiador	1,6	F	branca	19	Não fez	7	94
619	D001821109	Lactente chiador	0,75	F	pardo	20	Não fez	5	83,6
620	C0018823449	Asma	3,4	M	branca	25	Não fez	13	82,6
621	6149732B	Lactente chiador	0,6	M	branca	17	Não fez	11	88,6
622	6149634D	Lactente chiador	0,4	M	branca	19	Não fez	10	89,8
623	F0018809820	Esteatorréia	7,6	F	pardo	53	Não fez	23	73,8
624	6149788C	Amigdalites repetição	7	M	negro	41	Não fez	17	69,5

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
625	6142256C	Discinesia ciliar primária(p)	14,5	M	branca	37	Não fez	13	78,8
626	C0018825514	Baixo ganho ponderal	1,1	F	branca	19	Não fez	5	88,5
627	6149437I	Broncopneumonia de repetição	1,1	F	branca	18	Não fez	6	85,5
628	J0018820033	Tia com fibrose cística	15,25	F	oriental	29	Não fez	6	87,5
629	6149954H	Lactente chiador	1,25	M	pardo	22	Não fez	10	77,1
630	D0018825189	Pneumonia pregressa	3,2	F	branca	36	Não fez	16	81,4
631	G0018825026	Lactente chiador	0,7	M	branca	16	Não fez	5	71
632	G0018825275	Tosse crônica	4,1	M	branca	26	Não fez	13	85,6
633	6146642G	Gastroclise	0,25	F	branca	23	Não fez	4	81,9
634	C0018825336	Lactente chiador	0,8	F	branca	25	Não fez	7	75
635	6080726G	Pneumopatia a/e	15,1	F	branca	63	Não fez	22	77,7
636	J0018825201	Broncopneumonia de repetição	2,1	M	branca	23	Não fez	6	66,1
637	K0018825360	Asma	7,5	M	pardo	37	Não fez	15	88,9
638	I0018826553	Asma	2,3	M	branca	21	Não fez	8	86,5
639	6143629J	Lactente chiador	1,2	M	branca	23	Não fez	7	86
640	I0018826489	Lactente chiador	0,6	F	branca	21	Não fez	8	93
641	6150235C	Lactente chiador	1,2	M	branca	19	Não fez	6	77,1
642	6149371G	Lactente chiador	1,9	F	branca	22	Não fez	7	84,4
643	B0018826567	Pneumonia pregressa	7,4	M	branca	24	Não fez	11	81,9
644	55714776F	Tosse crônica	6,75	F	branca	27	Não fez	6	75,7
645	A0018825943	Baixo ganho ponderal	15,3	F	branca	67	Não fez	38	75,8
646	J0018825945	Asma	3,4	F	branca	40	Não fez	19	90,4
647	6150539I	Lactente chiador	1,9	F	branca	25	Não fez	10	76,4
648	6150621E	Colestase a/e	0,4	M	branca	54	Não fez	25	100
649	6145417B	Asma	5,8	M	branca	33	Não fez	10	104,3
650	C0018829669	Baixo ganho ponderal	1,6	F	branca	26	Não fez	10	90,4

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
651	G0018829989	Lactente chiador	0,5	F	branca	26	Não fez	11	84,1
652	E0018830502	Bronquite catarral	2,75	M	branca	32	Não fez	9	119,5
653	6142239F	Hepatomegalia a/e	3,7	M	negro	22	Não fez	7	132,1
654	6066089G	Fibrose cística?	11,4	F	branca	29	Não fez	8	126,3
655	G0018825909	Lactente chiador	1	M	branca	21	Não fez	7	102,9
656	A0018829895	Fibrose cística?	0,2	F	branca	29	Não fez	11	118,6
657	K0018830261	Asma	1,9	M	branca	25	Não fez	8	140,6
658	B0018830042	Asma	6,5	M	pardo	24	Não fez	8	118,2
659	J0018830052	Asma	2,9	F	pardo	25	Não fez	8	128,5
660	6135575J	Broncopneumonia de repetição	2,4	F	pardo	21	Não fez	7	110,5
661	E0018830908	Asma	5,75	M	branca	47	Não fez	9	195,1
662	6151304D	Broncopneumonia de repetição	1,2	M	branca	25	Não fez	8	114,8
663	D0018871959	Lactente chiador	1,8	M	pardo	30	Não fez	16	58,6
664	H0018828669	Teste do pezinho +	0,25	F	branca	18	Não fez	5	85,2
665	K0018827906	Asma	2,5	M	branca	18	Não fez	9	129,1
666	6151282H	Asma	2,25	M	branca	23	Não fez	11	116,1
667	E0018829959	Lactente chiador	1,4	F	branca	34	Não fez	9	121,2
668	6151310E	Lactente chiador	0,3	M	branca	28	Não fez	9	81
669	6120512J	Broncopneumonia de repetição	2,1	M	branca	23	Não fez	15	56,8
670	6132998K	Displasiabp	1,8	M	branca	25	Não fez	5	136,5
671	B0018833871	Asma	2,3	F	branca	18	Não fez	8	137,7
672	6151477I	Broncopneumonia de repetição	2,4	M	pardo	19	Não fez	6	114,1
673	61144839E	Bronquiolite viral	0,5	F	branca	21	Não fez	10	116,2
674	1359354H	Asma	10,4	M	branca	31	Não fez	10	74,1
675	13836760B	Bronquiectasias	7	M	branca	31	Não fez	13	68,2
676	13534597C	Fibrose cística?	11,4	F	branca	72	Não fez	53	114,5

Continua...

Continuação Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
677	G0018774286	Asma	5,2	M	branca	26	Não fez	12	122,3
678	6124454J	Asma	11	M	branca	29	Não fez	9	111,2
679	A0018878675	Asma	2,2	M	branca	27	Não fez	11	117,1
680	6149876D	Infecções repetição	2,9	M	branca	25	Não fez	18	69
681	H0018829899	Asma	13,2	M	branca	36	Não fez	12	127,1
682	13747146K	Pneumopatia a/e	18,1	M	branca	40	Não fez	16	107,8
683	89047227B	Tosse crônica	1	F	branca	24	Não fez	9	95,6
684	13836747A	Ileo meconial	0,25	M	branca	26	Não fez	7	112,3
685	K0018878587	Lactente chiador	1	F	branca	20	Não fez	15	108,8
686	H0018878579	Broncopneumonia de repetição	1,25	F	branca	23	Não fez	12	94,7
687	89023559K	Asma	2,25	F	branca	29	Não fez	12	106,7
688	G0018830190	Baixo ganho ponderal	3,2	M	branca	39	Não fez	16	64,2
689	B0018826599	Asma	12,6	F	branca	40	Não fez	33	88,7
690	C0018879679	Lactente chiador	0,7	M	branca	21	Não fez	7	105,5
691	A0018879567	Tosse crônica	5,1	F	branca	25	Não fez	8	123,6
692	E0018879257	Fibrose cística?	4	M	pardo	40	Não fez	27	131,9
693	6109167C	Broncopneumonia de repetição	4	F	branca	27	Não fez	13	137,8
694	6138778F	Lactente chiador	1,1	M	branca	22	Não fez	8	129,1
695	J0018879537	Lactente chiador	0,7	M	branca	22	Não fez	12	126,5
696	D0018879767	Lactente chiador	0,6	M	branca	17	Não fez	16	54,8
697	H001880039	Broncopneumonia de repetição	2,3	M	branca	28	Não fez	16	114,1
698	F0018878147	Irmão com suspeita fibrose cística	0,2	F	pardo	25	Não fez	12	115,6
699	6151641E	Pneumonia pregressa	0,7	M	pardo	25	Não fez	10	97,5
700	6144651D	Lactente chiador	0,5	F	branca	24	Não fez	9	126,3
701	K0018881423	Lactente chiador	0,75	F	branca	14	Não fez	10	127

Continua...

Conclusão Anexo 8

Cloreto de sódio ≥ 50 mmol/L

Cloro entre 30 a 59 mmol/L

Lactentes < 6 meses

	Registro	Diagnóstico	Idade (anos)	Sexo	Cor	NaCl (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Massa (mg)
702	13649148F	Broncopneumonia de repetição	4,1	M	branca	23	Não fez	8	116,9
703	B0018881617	Lactente chiador	0,6	F	branca	22	Não fez	10	100,1
704	6146773D	Broncopneumonia de repetição	1,1	F	branca	19	Não fez	10	149,6
705	I001881471	Broncopneumonia de repetição	1	F	branca	20	Não fez	11	79,8
706	6099319E	Discinecia ciliar(p)	18,9	F	pardo	64	Não fez	31	93,7
707	G0018878153	Fibrose cística?	8	F	pardo	49	Não fez	22	93,7
708	A001882143	Broncoespasmo refratário tto	3,1	F	negro	54	Não fez	21	119,9
709	F0018881435	Lactente chiador	0,75	M	branca	22	Não fez	19	62,4
710	6145053J	Asma	2,5	F	branca	19	Não fez	7	120
711	6134797J	Pseudohipoaldosteronismo	0,4	F	branca	138	164	137	123,2
712	F0018882779	Disidrose	9,25	F	pardo	98	84	55	57,9
713	6145049G	Sinusopatia crônica	8,6	F	branca	90	Não fez	47	96
714	6103004C	Asma	4,7	F	negro	25	Não fez	9	56,7
			idade			NaCl	Na	Cl	Massa
	N		714			714	411	714	714
	MEDIANA		2,5			25	14	11	97,9
	MÉDIA		4,2			28,3	18,0	13,4	105,3
	DP		4,2			12,0	13,8	8,7	32,3
	MÍNIMO		0,1			14	1	3	50,6
	MÁXIMO		19,2			138	164	137	223,3

ANEXO 9 - CURVA ROC DOS PACIENTES (FASE III)

ROC curve

Variable	NaCl
Classification variable	FC_S FC_N FC S FC N
Select	1

Positive group	
FC S FC N	= 1
Sample size	24
Negative group	
FC S FC N	= 0
Sample size	714

Disease prevalence (%)	3,25
------------------------	------

Area under the ROC curve (AUC)	0,994
Standard Error	0,0109
95% Confidence Interval	0,986 to 0,998
z statistic	45,321
Significance level P (Area=0.5)	0,0001

Criterion values and coordinates of the ROC curve

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>=14	100,00	85,6 - 100,0	0,00	0,0 - 0,5	1,00				3,3	2,1 - 4,8		
>14	100,00	85,6 - 100,0	0,42	0,09 - 1,2	1,00	0,3 - 3,1	0,00		3,3	2,1 - 4,8	100,0	30,5 - 100,0
>15	100,00	85,6 - 100,0	1,40	0,7 - 2,6	1,01	0,5 - 1,9	0,00		3,3	2,1 - 4,9	100,0	69,0 - 100,0
>16	100,00	85,6 - 100,0	3,08	1,9 - 4,6	1,03	0,7 - 1,6	0,00		3,4	2,2 - 4,9	100,0	84,4 - 100,0
>17	100,00	85,6 - 100,0	6,44	4,8 - 8,5	1,07	0,8 - 1,4	0,00		3,5	2,2 - 5,1	100,0	92,2 - 100,0
>18	100,00	85,6 - 100,0	10,78	8,6 - 13,3	1,12	0,9 - 1,4	0,00		3,6	2,3 - 5,4	100,0	95,3 - 100,0
>19	100,00	85,6 - 100,0	15,69	13,1 - 18,6	1,19	1,0 - 1,4	0,00		3,8	2,5 - 5,7	100,0	96,7 - 100,0
>20	100,00	85,6 - 100,0	21,43	18,5 - 24,6	1,27	1,1 - 1,5	0,00		4,1	2,6 - 6,0	100,0	97,6 - 100,0
>21	100,00	85,6 - 100,0	27,31	24,1 - 30,7	1,38	1,2 - 1,6	0,00		4,4	2,9 - 6,5	100,0	98,1 - 100,0
>22	100,00	85,6 - 100,0	34,17	30,7 - 37,8	1,52	1,4 - 1,7	0,00		4,9	3,1 - 7,1	100,0	98,5 - 100,0
>23	100,00	85,6 - 100,0	40,34	36,7 - 44,0	1,68	1,5 - 1,8	0,00		5,3	3,4 - 7,8	100,0	98,7 - 100,0
>24	100,00	85,6 - 100,0	45,66	42,0 - 49,4	1,84	1,7 - 2,0	0,00		5,8	3,8 - 8,5	100,0	98,9 - 100,0
>25	100,00	85,6 - 100,0	52,24	48,5 - 56,0	2,09	2,0 - 2,2	0,00		6,6	4,3 - 9,6	100,0	99,0 - 100,0
>26	100,00	85,6 - 100,0	57,28	53,6 - 60,9	2,34	2,2 - 2,5	0,00		7,3	4,7 - 10,7	100,0	99,1 - 100,0
>27	100,00	85,6 - 100,0	62,61	58,9 - 66,2	2,67	2,5 - 2,8	0,00		8,2	5,4 - 12,0	100,0	99,2 - 100,0
>28	100,00	85,6 - 100,0	67,51	63,9 - 70,9	3,08	2,9 - 3,2	0,00		9,4	6,1 - 13,6	100,0	99,2 - 100,0
>29	100,00	85,6 - 100,0	70,31	66,8 - 73,6	3,37	3,2 - 3,5	0,00		10,2	6,6 - 14,8	100,0	99,3 - 100,0
>30	100,00	85,6 - 100,0	73,11	69,7 - 76,3	3,72	3,6 - 3,9	0,00		11,1	7,3 - 16,1	100,0	99,3 - 100,0
>31	100,00	85,6 - 100,0	76,89	73,6 - 79,9	4,33	4,2 - 4,5	0,00		12,7	8,3 - 18,3	100,0	99,3 - 100,0
>32	100,00	85,6 - 100,0	78,71	75,5 - 81,7	4,70	4,5 - 4,9	0,00		13,6	8,9 - 19,6	100,0	99,3 - 100,0
>33	100,00	85,6 - 100,0	79,69	76,6 - 82,6	4,92	4,7 - 5,1	0,00		14,2	9,3 - 20,4	100,0	99,3 - 100,0
>34	100,00	85,6 - 100,0	81,51	78,5 - 84,3	5,41	5,2 - 5,6	0,00		15,4	10,1 - 22,0	100,0	99,4 - 100,0
>35	100,00	85,6 - 100,0	83,61	80,7 - 86,3	6,10	5,9 - 6,3	0,00		17,0	11,2 - 24,3	100,0	99,4 - 100,0
>36	100,00	85,6 - 100,0	84,73	81,9 - 87,3	6,55	6,3 - 6,8	0,00		18,0	11,9 - 25,7	100,0	99,4 - 100,0
>37	100,00	85,6 - 100,0	86,41	83,7 - 88,8	7,36	7,1 - 7,6	0,00		19,8	13,1 - 28,1	100,0	99,4 - 100,0
>38	100,00	85,6 - 100,0	87,68	85,0 - 90,0	8,11	7,9 - 8,3	0,00		21,4	14,2 - 30,2	100,0	99,4 - 100,0
>39	100,00	85,6 - 100,0	88,38	85,8 - 90,6	8,60	8,4 - 8,8	0,00		22,4	14,9 - 31,5	100,0	99,4 - 100,0
>40	100,00	85,6 - 100,0	89,50	87,0 - 91,6	9,52	9,3 - 9,8	0,00		24,2	16,2 - 33,9	100,0	99,4 - 100,0

Continua...

Continuação Anexo 9

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>41	100,00	85,6 - 100,0	90,34	87,9 - 92,4	10,35	10,1 - 10,6	0,00		25,8	17,3 - 35,9	100,0	99,4 - 100,0
>42	100,00	85,6 - 100,0	90,76	88,4 - 92,8	10,82	10,6 - 11,1	0,00		26,7	17,9 - 37,0	100,0	99,4 - 100,0
>43	100,00	85,6 - 100,0	91,32	89,0 - 93,3	11,52	11,3 - 11,8	0,00		27,9	18,8 - 38,6	100,0	99,4 - 100,0
>44	100,00	85,6 - 100,0	91,46	89,2 - 93,4	11,70	11,4 - 12,0	0,00		28,2	19,0 - 39,0	100,0	99,4 - 100,0
>45	100,00	85,6 - 100,0	92,30	90,1 - 94,1	12,98	12,7 - 13,3	0,00		30,4	20,5 - 41,8	100,0	99,4 - 100,0
>46	100,00	85,6 - 100,0	93,14	91,0 - 94,9	14,57	14,3 - 14,9	0,00		32,9	22,3 - 44,9	100,0	99,4 - 100,0
>47	100,00	85,6 - 100,0	93,98	92,0 - 95,6	16,60	16,3 - 16,9	0,00		35,8	24,5 - 48,5	100,0	99,4 - 100,0
>48	100,00	85,6 - 100,0	94,12	92,1 - 95,7	17,00	16,7 - 17,3	0,00		36,4	24,9 - 49,1	100,0	99,4 - 100,0
>49 *	100,00	85,6 - 100,0	94,40	92,4 - 96,0	17,85	17,5 - 18,2	0,00		37,5	25,7 - 50,5	100,0	99,4 - 100,0
>50	95,83	78,8 - 99,3	94,68	92,8 - 96,2	18,01	16,5 - 19,6	0,044	0,006 - 0,3	37,7	25,6 - 51,0	99,9	99,2 - 100,0
>51	95,83	78,8 - 99,3	95,10	93,2 - 96,6	19,55	18,0 - 21,3	0,044	0,006 - 0,3	39,7	27,1 - 53,4	99,9	99,2 - 100,0
>53	95,83	78,8 - 99,3	95,38	93,6 - 96,8	20,73	19,0 - 22,6	0,044	0,006 - 0,3	41,1	28,1 - 55,0	99,9	99,2 - 100,0
>54	95,83	78,8 - 99,3	95,80	94,1 - 97,1	22,81	21,0 - 24,8	0,043	0,006 - 0,3	43,4	29,7 - 57,9	99,9	99,2 - 100,0
>55	95,83	78,8 - 99,3	95,94	94,2 - 97,3	23,59	21,7 - 25,7	0,043	0,006 - 0,3	44,2	30,5 - 58,7	99,9	99,2 - 100,0
>56	95,83	78,8 - 99,3	96,22	94,5 - 97,5	25,34	23,3 - 27,6	0,043	0,006 - 0,3	46,0	31,7 - 60,8	99,9	99,2 - 100,0
>57	91,67	73,0 - 98,7	96,22	94,5 - 97,5	24,24	21,5 - 27,4	0,087	0,02 - 0,3	44,9	30,5 - 59,9	99,7	99,0 - 100,0
>58	91,67	73,0 - 98,7	96,36	94,7 - 97,6	25,17	22,3 - 28,4	0,086	0,02 - 0,3	45,8	31,4 - 60,8	99,7	99,0 - 100,0
>59	91,67	73,0 - 98,7	96,78	95,2 - 97,9	28,46	25,2 - 32,1	0,086	0,02 - 0,3	48,9	33,7 - 64,2	99,7	99,0 - 100,0
>60	91,67	73,0 - 98,7	97,20	95,7 - 98,3	32,72	29,0 - 36,9	0,086	0,02 - 0,3	52,4	36,4 - 68,0	99,7	99,0 - 100,0
>63	91,67	73,0 - 98,7	97,76	96,4 - 98,7	40,91	36,2 - 46,2	0,085	0,02 - 0,4	57,9	40,8 - 73,7	99,7	99,0 - 100,0
>64	91,67	73,0 - 98,7	97,90	96,6 - 98,8	43,63	38,7 - 49,3	0,085	0,02 - 0,4	59,5	41,9 - 75,4	99,7	99,0 - 100,0
>65	91,67	73,0 - 98,7	98,18	96,9 - 99,0	50,35	44,6 - 56,8	0,085	0,02 - 0,4	62,9	44,9 - 78,5	99,7	99,0 - 100,0
>67	91,67	73,0 - 98,7	98,32	97,1 - 99,1	54,54	48,3 - 61,6	0,085	0,02 - 0,4	64,7	46,5 - 80,2	99,7	99,0 - 100,0
>69	91,67	73,0 - 98,7	98,46	97,3 - 99,2	59,50	52,7 - 67,2	0,085	0,02 - 0,4	66,7	48,2 - 82,0	99,7	99,0 - 100,0
>71	91,67	73,0 - 98,7	98,74	97,6 - 99,4	72,72	64,4 - 82,1	0,084	0,02 - 0,4	71,0	52,0 - 85,7	99,7	99,0 - 100,0
>72	91,67	73,0 - 98,7	99,02	98,0 - 99,6	93,50	82,9 - 105,5	0,084	0,02 - 0,4	75,9	56,5 - 89,7	99,7	99,0 - 100,0
>74	91,67	73,0 - 98,7	99,16	98,2 - 99,7	109,08	96,7 - 123,1	0,084	0,02 - 0,4	78,6	59,0 - 91,7	99,7	99,0 - 100,0
>75	91,67	73,0 - 98,7	99,30	98,4 - 99,8	130,90	116,0 - 147,7	0,084	0,02 - 0,4	81,5	61,9 - 93,6	99,7	99,0 - 100,0
>78	91,67	73,0 - 98,7	99,44	98,6 - 99,8	163,63	145,0 - 184,6	0,084	0,02 - 0,4	84,6	65,1 - 95,5	99,7	99,0 - 100,0
>85	87,50	67,6 - 97,2	99,44	98,6 - 99,8	156,19	134,3 - 181,7	0,13	0,03 - 0,5	84,0	63,9 - 95,4	99,6	98,8 - 99,9
>88	87,50	67,6 - 97,2	99,58	98,8 - 99,9	208,25	179,0 - 242,3	0,13	0,03 - 0,6	87,5	67,6 - 97,2	99,6	98,8 - 99,9
>90	83,33	62,6 - 95,2	99,72	99,0 - 100,0	297,50	248,8 - 355,8	0,17	0,03 - 0,9	90,9	70,8 - 98,6	99,4	98,6 - 99,8

Continua...

Conclusão Anexo 9

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>91	79,17	57,8 - 92,8	99,72	99,0 - 100,0	282,63	230,2 - 347,0	0,21	0,04 - 1,0	90,5	69,6 - 98,5	99,3	98,4 - 99,8
>92	75,00	53,3 - 90,2	99,72	99,0 - 100,0	267,75	212,5 - 337,3	0,25	0,05 - 1,2	90,0	68,3 - 98,5	99,2	98,2 - 99,7
>93	66,67	44,7 - 84,3	99,72	99,0 - 100,0	238,00	179,4 - 315,8	0,33	0,07 - 1,5	88,9	65,2 - 98,3	98,9	97,8 - 99,5
>95	62,50	40,6 - 81,2	99,72	99,0 - 100,0	223,13	163,7 - 304,2	0,38	0,09 - 1,6	88,2	62,5 - 98,3	98,8	97,6 - 99,4
>96	58,33	36,7 - 77,9	99,72	99,0 - 100,0	208,25	148,5 - 292,0	0,42	0,1 - 1,8	87,5	61,6 - 98,1	98,6	97,5 - 99,3
>98	58,33	36,7 - 77,9	99,86	99,2 - 100,0	416,50	297,0 - 584,1	0,42	0,06 - 3,1	93,3	68,0 - 98,9	98,6	97,5 - 99,3
>99	54,17	32,8 - 74,4	99,86	99,2 - 100,0	386,75	267,7 - 558,8	0,46	0,06 - 3,4	92,9	66,1 - 98,8	98,5	97,3 - 99,2
>103	45,83	25,6 - 67,2	99,86	99,2 - 100,0	327,25	211,8 - 505,6	0,54	0,07 - 4,0	91,7	61,5 - 98,6	98,2	97,0 - 99,0
>104	41,67	22,1 - 63,3	99,86	99,2 - 100,0	297,50	185,3 - 477,6	0,58	0,08 - 4,3	90,9	58,7 - 98,5	98,1	96,8 - 98,9
>105	33,33	15,7 - 55,3	99,86	99,2 - 100,0	238,00	135,2 - 419,1	0,67	0,09 - 4,8	88,9	51,7 - 98,2	97,8	96,5 - 98,7
>108	29,17	12,7 - 51,1	99,86	99,2 - 100,0	208,25	111,6 - 388,5	0,71	0,1 - 5,1	87,5	47,4 - 97,9	97,7	96,3 - 98,6
>112	25,00	9,8 - 46,7	99,86	99,2 - 100,0	178,50	89,3 - 356,9	0,75	0,1 - 5,4	85,7	42,2 - 97,6	97,5	96,1 - 98,5
>113	20,83	7,2 - 42,2	99,86	99,2 - 100,0	148,75	68,2 - 324,5	0,79	0,1 - 5,7	83,3	36,1 - 97,2	97,4	96,0 - 98,4
>115	16,67	4,8 - 37,4	99,86	99,2 - 100,0	119,00	48,6 - 291,1	0,83	0,1 - 6,0	80,0	28,8 - 96,7	97,3	95,8 - 98,3
>116	12,50	2,8 - 32,4	99,86	99,2 - 100,0	89,25	31,0 - 257,2	0,88	0,1 - 6,2	75,0	20,3 - 95,9	97,1	95,7 - 98,2
>117	8,33	1,3 - 27,0	99,86	99,2 - 100,0	59,50	15,8 - 224,3	0,92	0,1 - 6,5	66,7	11,6 - 94,5	97,0	95,5 - 98,1
>124	4,17	0,7 - 21,2	99,86	99,2 - 100,0	29,75	4,4 - 202,7	0,96	0,1 - 6,8	50,0	8,2 - 91,8	96,9	95,3 - 98,0
>126	0,00	0,0 - 14,4	99,86	99,2 - 100,0	0,00		1,00	0,1 - 7,1	0,0	0,0 - 83,5	96,7	95,2 - 97,9
>138	0,00	0,0 - 14,4	100,00	99,5 - 100,0			1,00				96,7	95,2 - 97,9

ANEXO 10- CUSTO DO TESTE CLÁSSICO CALCULADO PELO SETOR DE ADMINISTRAÇÃO DO LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS DO INSTITUTO DA CRIANÇA

I. SETOR DA COLETA

NÃO PERMANENTES	QUANT/ PAC.	CUSTO/PAC.
☐ Gazes estéreis Cada pacote c/ 5 unids preço = R\$ 0,17	8,5% do pacote	0.46
☐ Papel de filtro quantitativo-whatman 542		
Cada folha preço = R\$ 0,21	1	
☐ Pilocarpina Cada frasco de 5 gramas = R\$ 635,00	0,0098 g	1.2451
☐ Ácido Sulfúrico Cada 01 Litro (1000 uL) = R\$27,00	0.5uL	0.000015
☐ Atadura de crepon. Cada rolo= R\$ 0,21	1	0.21
☐ Tiras de plástico	1	
☐ Luvas Cada luva R\$ 7,50	2 pares de luvas	4.125
PERMANENTES		
☐ Pinça		
☐ Tesoura		
☐ Beckers Cada R\$ 5,00		
☐ Balança analítica		
☐ Cronômetro		
☐ Fonte estimuladora de corrente em miliampers		
☐ Placas de chumbo		
☐ Fios e pinos (jacarés)		
☐ Mili-Q (Água ultra pura)	200 mL	
		6.040115
P/ coleta do suor / duas auxiliares de enferm. Tempo 22 min 15 seg/pac.		9.016

II. SETOR DA LAVAGEM

NÃO PERMANENTES	QUANTIDADE	\$/PACIENTE
☐ Ácido nítrico Cada Litro R\$ 28.00	80 pacientes	0.35
☐ Noion Cada galão de 5 litros = R\$76.72	80 pacientes	0.1918
☐ Luvas estéreis Cada par R\$7.50	05 pares	0.46875
☐ Papel de filtro 500x500 Cada folha/ R\$ 0,24	05 folhas	0.015
PERMANENTES		
☐ Estufa à 45°C (ver gasto energia e depreciação do aparelho)		
☐ Lençóis	4	
☐ Mili-Q (Água ultra pura)		
		1.02555
Funcionários/ 1hora e 40 min. de trabalho =		5.42
Categoria, função e carga horária do profissional		

III. CENTRO DE ESTERILIZAÇÃO

NÃO PERMANENTES	QUANTIDADE/PAC	\$/PACIENTE
☐ Pacotes de esterilização		
☐ Luvas estéreis		0.46875
PERMANENTES		
☐ Autoclave (esterilização à vapor) ver energia gasto e depreciação do		
		0.46875
Funcionários/ 1hora e 30 min. de trabalho =		
categoria, função e carga horária do profissional		

IV. RECEPÇÃO E SEPARAÇÃO NO LABORAT.

NÃO PERMANENTES	QUANTIDADE/PA\$/PACIENTE	
☐ Etiquetas R\$ 0,06 a unidade.	4	0.06
☐ Ribbon R\$ 42,90 o rolo	1/mês	0.53
☐ Folha de sulfite R\$ 0,04 cada folha	2	0.032
PERMANENTES		
☐ Energia/computador		
		0.622
Funcionários/ 1h. de trabalho =		0.6152

v.EXECUÇÃO DOS EXAMES ESPECIAIS

NÃO PERMANENTES	QUANTIDADE/PA\$/PACIENTE	
☐ Ac. Acético – R\$ 30,00/ Litro	1.224mL	0.03672
☐ Nitrato de lítio – R\$140,00 / FRASCO de 250g	0.1014g	0.0568
☐ Cloreto de sódio – R\$ 21,00 / kg	0.0872g	0.0006
☐ Gelatina		0.021
☐ Azul de timol – R\$ 101,00 / frasco 5 g	0.25mg	0.0051
☐ Timol – R\$ 96,00 / frasco 100 g	0.25mg	0.00024
☐ Padrão 100meq/L de Na+ e 100 meq/L K+		
☐ Parafilm	1 rolo/ano	0.1054
☐ Ponteiras – 0,07/un	3	0.21
☐ Luvas estéreis	6/sem.	2.6471
☐ Gazes	1 pcte/15 dias	0.1576
PERMANENTES		
☐ Pipetas de vidro ou plástico pasteur – 0,60/un plástico		0.6
☐ Tubos de ensaio em vidro – 0,60/un		0.06
☐ Balões volumétricos em vidro – aprox. 5,00/un		0.5
☐ Beckers de vidro		0.5
☐ Pipetas automáticas		
☐ Centrífuga (ver a energia e depreciação)		
☐ Bastão de vidro		
☐ Estantes		
☐ Mili-Q (Água ultra pura) (ver energia e depreciação)		
☐ Cloridrômetro idem		
☐ Fotômetro de chama idem		
☐ Energia/ geladeira idem		
☐ Energia/computador ver a depreciação		
Cubetas de vidro Valor unitário R\$ 0,625		
		4.90056
Funcionários/ 5horas/semana de trabalho para preparação da amostra (macerar, centrifugar, separar e armazenar) =		5.66
Funcionários/ 5horas/semana de trabalho para realização do teste (analisar, digitar e liberar os resultados) =		5.66

Total = 39.428175

ANEXO 11 - CUSTO DO TESTE SIMPLIFICADO- REFERENTE A JANEIRO 2010

Kit para 6 testes (inclui macroducto, pilogel): U\$ 72,30

1 teste= U\$ 12,05 X U\$ 1,8 (valor do dolar): R\$ 21,69 por teste

Soluções Padrões 1+2+3 (36 ampolas): U\$ 96,00

1 ampola: U\$ 2,7 X U\$1,8 (valor do dólar) = 4,86 x 3 ampolas = R\$ 14,58

Solução calibradora 90 (60 ampolas): U\$ 48,95

1 ampola: U\$ 0,82 X U\$ 1,8 = R\$ 1,48

Custo para calibração quinzenal com todas as soluções: R\$ 32,12/mês.

No laboratório do ICr são realizados em média 75 testes do suor por mês. Portanto, o custo médio embutido em cada teste referente a calibração é de R\$ 0,43

Demais materiais utilizados em cada teste:

Gaze-pacote (5 UNIDADES): R\$ 0,46

Luvas-2 pares: R\$ 4,12

Água ultra-pura- material permanente (não entra no custo)

Funcionário: R\$ 9,00

CUSTO UNITÁRIO DO TESTE:

Kit: R\$ 21,69

Calibração: R\$ 0,43

Gaze: R\$ 0,46

Luvas: R\$ 4,12

Funcionário: R\$ 9,00

R\$ 35,70

ANEXO 12 - TEMPO DESPENDIDO NA EXECUÇÃO DOS TESTES

	Registro	Tempo coleta simplificado (minutos)	Tempo coleta clássico (minutos)
1	6071426I	52	67
2	6109602F	45	48
3	6029052J	46	47
4	6057740A	50	82
5	6110863G	42	50
6	6074959F	39	50
7	6116300G	45	46
8	6080851J	46	46
9	6094974D	40	78
10	6068776H	52	57
11	6091354E	50	64
12	6071972K	50	50
13	3170530H	43	48
14	6103700A	45	45
15	6067042J	58	80
16	6107547C	52	52
17	6041211J	40	45
18	6025141H	44	44
19	6051382K	45	45
20	6083097I	41	41
21	6049648D	44	66
22	605773F	43	68
23	6061545F	47	47
24	6073920G	71	44
25	6055516K	50	50
26	6105432C	45	75
27	6059997E	45	85
28	6054602H	40	40
29	331240K	45	45
30	6111650E	45	45
31	6071991F	45	80
32	6104230G	45	45
33	6115972I	55	55
34	6107877D	53	73
35	6077930F	44	44
36	6088357F	70	70
37	6112637J	47	47
38	6023055D	50	58
39	6086197A	62	78
40	13496644K	50	60

Continua...

Conclusão Anexo 12

	Registro	Tempo coleta simplificado (minutos)	Tempo coleta clássico (minutos)
41	6093873C	53	57
42	6045338F	40	44
43	6090453G	48	75
44	6107154H	63	63
45	6080872C	56	56
46	6068550F	55	95
47	6071915D	52	52
48	6056656A	45	78
49	6095231I	45	45
50	6110491E	47	47
51	6063807E	45	63
52	6100581J	44	79
53	6113852G	50	50
54	4084530C	59	59
55	6086400A	51	51
56	6082161C	50	76
57	6108649C	44	45
58	6099968K	45	47
59	6099672D	46	71
60	6081523B	38	41
61	6110461C	43	43
62	6110325D	45	50
63	6082381K	45	45
64	13587427E	45	45
65	6115167F	45	45
66	6091645E	55	55
67	13656568D	45	45
68	13627269F	47	47
69	5237347E	45	45
70	6057794D	45	45
71	6091964k	43	43
72	6116704I	43	43
73	6121476F	38	38
74	6095801E	44	44
75	6103662G	50	60
76	3312792C	48	48
77	6096648K	47	42
78	13469308A	40	40
79	6124268K	45	45
80	13682669A	50	50

Continua...

Conclusão Anexo 12

	Registro	Tempo coleta simplificado (minutos)	Tempo coleta clássico (minutos)
81	13469479H	40	40
82	6113932I	40	45
83	6061765C	61	63
84	13484790A	52	52
85	6096906B	45	55
86	13468671B	55	55
87	1346860C	53	55
88	13695043E	42	42
89	6067347H	45	45
90	13675141D	45	75
91	3105772C	50	42
92	6087460K	40	40
93	6099548K	49	51
94	6113134F	47	47
95	6113271D	50	50
96	6107675C	45	45
97	6123407E	50	52
98	13580054F	55	60
99	6082809G	50	50
100	6126729C	45	45
101	6097453E	55	55
102	6115890I	45	45

	Tempo coleta simplificado	Tempo coleta clássico
N	102	102
MEDIANA	45	50
MÉDIA	47,7	53,7
DESVIO PADRÃO	6,1	12,6
MÍNIMO	38	38
MÁXIMO	71	95

10. REFERÊNCIAS

1. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361:681-9.
2. Accurso FJ. Update in cystic fibrosis 2006. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:754-7.
3. Davis P. Cystic Fibrosis Since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:475-82.
4. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373:1891-904.
5. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care*. 2009; 54:595-605.
6. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: clinical and pathological study. *Am J Dis Child*. 1938;56:344-99.
7. Farber S. Pancreatic function and disease in early life. *Arch Pathol*. 1944;37:238-50.
8. Di Sant'Agnese PA. Fibrocystic disease of the pancreas, a generalized disease of exocrine glands. *JAMA*. 1956;160:846-53.
9. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome v. genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration etiology. *Am J Dis Child*. 1946;72:62.

10. Di Sant' Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*. 1953;12:549-63.
11. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23:545-9.
12. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 1983;301:421-2.
13. Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, Fischer N, Gatzky JT, Boucher RC. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science*. 1983;221:1067-70.
14. Boucher RC, Stutts MJ, Knowles MR, Cantley L, Gatzky JT. Na⁺ transport in cystic fibrosis respiratory epithelia: abnormal basal rate and response to adenylate cyclase activation. *J Clin Invest*. 1986;78:1245-52.
15. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245:1073-80.
16. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, Drumm ML, Iannuzzi MC, Collins FS, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245:1066-73.

17. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N, Zsiga M, Buchwald M, Riordan JR, Tsui LC, Collins FS. Identification of the cystic fibrosis gene:chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245:1059-65.
18. Kunzelmann K. CFTR: Interacting With Everything?. *News Physiol Sci*. 2001;16:167-70.
19. Rosenstein BJ, Cutting GR for the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr*. 1998;132:589-95.
20. Rosenstein BJ. What is Cystic fibrosis diagnosis. *Clin Chest Med*. 1998;19:423-41.
21. Flume PA, Stenbit A. Making the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Med Sci*. 2008;335:51-4.
22. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008;153:S4-S14
23. Beauchamp M, Lands LC. Sweat testing: a review of current technical requirements. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39:507-11.
24. Leigh MW. Diagnosis of CF despite normal or borderline sweat chloride. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(Suppl A):S357-9.

-
25. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M. Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;6:627-35.
 26. Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Kosciak RE, Bruns WT, Splaingard M, Mischler EH. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997;337:963-9.
 27. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, Hoffman G, Laessig RH, Splaingard ML. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics*. 2001;107:1-13.
 28. Collins MS, Abbott MA, Wakefield B, Lapin CD, Drapeau G, Hopfer SM, Greenstein RM, Cloutier MM. Improved Pulmonary and Growth Outcomes in Cystic Fibrosis by Newborn Screening. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:648-55.
 29. Wagener JS, Sontag MK, Accurso FJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15:309-15.
 30. Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW, III, Hoffman G, Parad RB, Wilfond BS, Rosenfeld M, Sontag MK, Massie J, Farrell PM, O'Sullivan BP; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for Implementation of Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs: Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Pediatrics*. 2007;119:e495-e518.

-
31. Massie J, Clements B; Australian Paediatric Respiratory Group. Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening: the Australasian experience--twenty years and five million babies later: a consensus statement from the Australasian Paediatric Respiratory Group. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39:440-6.
 32. Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: evaluation 30 months after implementation. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81:240-4.
 33. Portaria GM/MS nº 822 de 06 de junho de 2001.
 34. LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: Practical considerations. *J Pediatr.* 1996;129:892-7.
 35. Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in UK. *Arch Dis Child.* 2003;88:1126-7.
 36. Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Investigation of Cystic Fibrosis in the UK- 2003. Available: <http://www.acb.org.uk>
 37. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ. Diagnostic Sweat Testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines. *J Pediatr.* 2007;151:85-9.
 38. Green A, Kirk J. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem.* 2007;4:425-34.

-
39. Webster HL, Barlow WK. New Approach to Cystic Fibrosis Diagnosis by Use of Improved Sweat-Induction/Collection System and Osmometry. *Clin Chem*. 1981;27:385-7.
 40. Macroduct sweat collection system and sweat conductivity analyzer. Instruction/Service Manual. 1999. Wescor, Inc. Biomedical. Utah, USA.
 41. Massie J. Sweat testing for cystic fibrosis: How good is your laboratory? *J Paediatr Child Health*. 2006;42:153-4.
 42. Hardy JD, Davison SH, Higgins MU, Polycarpou PN. Sweat tests in newborn period. *Arch Dis Child*. 1973;48:316-8.
 43. Eng W, LeGrys VA, Schechter MS, Laughon MM, Barker PM. Sweat-testing in preterm and full-term infants less than 6 weeks of age. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40:64-7.
 44. Hammond KB, Turcios NL, 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.
 45. Mastella G, Di Cesare G, Borruso A, Menin L, Zanolla L. Reliability of sweat-testing by the Macroduct® collection method combined with conductivity analysis in comparison with the classic Gibson and Cooke technique. *Acta Paediatr*. 2000;89:933-7.
 46. Heeley ME, Woolf DA, Heeley AF. Indirect measurements of sweat electrolyte concentration in the laboratory diagnosis of cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2000;82:420-4.

-
47. Riedi CA, Zavadniak F, Silva DC, Franco A, Filho NAR. Comparação da condutividade com a determinação de sódio na mesma amostra de suor. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76:443-6.
 48. Lezana JL, Vargas MH, Bechara JK, Aldana RS, Furuya MEY. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cyst Fibros*. 2003;2:1-7.
 49. Licht TS, Stern M, Shwachman H. Measurement of the electrical conductivity of sweat. *Clin Chem*. 1957;3:37-48
 50. Lundgren NP, Ramanathan NL, Gupta AS, Chakravarti HS. Electrical conductivity and specific gravity of small volumes of human sweat and their relations to the salt concentration. *Indian J Med Res*. 1955;43:157-64.
 51. Bloxsom A. The electrical conductivity of electrolytes found in the sweat of patients with fibrocystic disease of the pancreas. *Arch Dis Child*. 1959; 34: 420-1.
 52. Shwachman H, Dunham R, Philips WR. Electrical conductivity of sweat: a simple diagnostic test in children. *Pediatrics*. 1963;32:85-8.
 53. Phillips WR. Electrical conductivity of sweat. A simple, home-assembled apparatus. *Pediatrics*. 1963;32:89-92.
 54. Shwachman H, Mahmoodian A, Kopito L, Khaw T. A standart procedure for measuring conductivity of sweat as a diagnostic for cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1965;66:432-4.

-
55. 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.
 56. Standaert TA, Boitano L, Emerson J, Milgram LJ, Konstan MW, Hunter J, Berclaz PY, Brass L, Zeitlin PL, Hammond K, Davies Z, Foy C, Noone PG, Knowles MR. Standardized procedure for measurement of nasal potential difference: an outcome measure in multicenter cystic fibrosis clinical trials. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:385-92.
 57. Mall M, Hirtz S, Gonska T, Kunzelmann K. Assessment of CFTR function in rectal biopsies for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2004;3(Suppl 2):165-9.
 58. Sackett DL, Haynes RB. Evidence base of clinical diagnosis – The architecture of diagnostic research. *BMJ*. 2002;324:539-41.
 59. Newman TB, Browner WS, Cummings SR. Designing studies of medical tests. In: Hulley SB, et al. *Designing clinical research: an epidemiologic approach*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p.175-91.
 60. Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiologia clínica*. 4a ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p.56-81: Diagnóstico.
 61. Mattar AC, Gomes EN, Adde FV, Leone C, Rodrigues JC. Comparação entre o método clássico de Gibson e Cooke e o teste da condutividade no suor em pacientes com e sem fibrose cística. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:109-14.

-
62. Farrell PM, Kocik RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1996;97:524-8.
 63. Rosenstein BJ. Interpreting sweat tests in the diagnosis of CF. *J Respir Dis*. 1990;11:519-28.
 64. Kirk JM. Inconsistencies in sweat testing in UK laboratories. *Arch Dis Child*. 2000; 82: 425-427.
 65. Mackay R, George P, Kirk J. Sweat testing for cystic fibrosis: A review of New Zealand laboratories. *J Paediatr Child Health*. 2006;42:160-4.
 66. LeGrys VA. Sweat Analysis Proficiency Testing for Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30:476-80.
 67. LeGrys VA. Assessment of Sweat-Testing Practices for the Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:1420-4.
 68. Coakley J, Scott S, Mackay R, Greaves R, Jolly L, Massie J, Mishra A, Bransden A, Doery JC, Chiriano A, Robins H. Sweat testing for cystic fibrosis: standards of performance in Australasia. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 4):332-7.
 69. Katherisan N, Gupta A, Mumford S, Cade A, Jones R. Sweat conductivity for the diagnosis of cystic fibrosis [letter]. *J Cyst Fibros*. 2004;3:205.
 70. Mastella G. Sweat testing: can the conductivity analysis take the place of the classic Gibson and Cooke technique? *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:89-91.