

RENATA MARCOS BEDRAN

AVALIAÇÃO DA COLONIZAÇÃO PULMONAR E DO ESTADO NUTRICIONAL EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA, ANTES E APÓS A
TRIAGEM NEONATAL

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
BELO HORIZONTE
2012

RENATA MARCOS BEDRAN

AVALIAÇÃO DA COLONIZAÇÃO PULMONAR E DO ESTADO NUTRICIONAL EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA, ANTES E APÓS A
TRIAGEM NEONATAL

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Faculdade de Medicina da UFMG como
parte dos requisitos para obtenção do grau
de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Saúde da Criança e
do Adolescente

Orientadora: Professora Cristina Gonçalves
Alvim

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
BELO HORIZONTE
2012

Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde

Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria

Profa. Benigna Maria de Oliveira

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Ana Cristina Simões e Silva -Titular

Benigna Maria de Oliveira - Suplente

Cássio da Cunha Ibiapina -Titular

Cristina Gonçalves Alvim - Suplente

Eduardo Araújo de Oliveira -Titular

Eleonora M. Lima - Suplente

Francisco José Penna -Titular

Alexandre Rodrigues Ferreira - Suplente

Jorge Andrade Pinto -Titular

Vitor Haase - Suplente

Ivani Novato Silva –Titular

Juliana Gurgel - Suplente

Marcos José Burle de Aguiar –Titular

Lúcia Maria Horta de Figueiredo Goulart - Suplente

Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana –Titular

Cláudia Regina Lindgren - Suplente

Michelle Ralil da Costa (Disc. Titular)

Marcela Guimarães Cortes (Disc. Suplente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, por estar presente em todos os momentos de minha vida, me amparando e dando forças.

À toda minha família, minha mãe e mestre Maria Beatriz M. Bedran, meus irmãos, Karina e Rodrigo, e meu pai, José Bedran, pela amizade, amor, paciência, por acreditarem em mim e por fazerem meus dias mais suaves.

À minha orientadora, Dra. Cristina G. Alvim, por me tranquilizar e amparar, sempre me incentivando nos momentos mais difíceis.

Aos professores Paulo Augusto M. Camargos, José Rubim e Cássio Ibiapina, pelo apoio constante durante a jornada.

À toda a equipe de Pediatria, de Pneumologia Pediátrica e de Fibrose Cística do Hospital das Clínicas da UFMG, em especial à Professora Irmgard de Assis, que dedicou, com muito amor, grande parte de sua vida aos pacientes portadores de Fibrose Cística.

Ao meu namorado, Flávio, pelo carinho, força e companheirismo.

Aos meus parentes e amigos, pela torcida constante.

Aos colegas de residência e de mestrado por dividirem as dificuldades e frutos desta caminhada.

Aos professores e alunos de graduação pela importante ajuda.

Aos pacientes, pelo carinho e por tornarem possível a realização deste projeto.

Enfim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para que esse trabalho pudesse ter se tornado real.

“Eu fico com a pureza da resposta das crianças, é a vida, é bonita e é bonita... Viver, e não ter a vergonha de ser feliz!”

Luiz Gonzaga do Nascimento Junior

LISTA DE ABREVIATURAS

AMAM	Associação Mineira de Assistência a Mucoviscidose
BCC	Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>
CC	Colonização crônica
CFTR	Proteína Reguladora da Condutância Transmembrana
CI	Colonização intermitente
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CVF	Capacidade Vital Forçada
DC	Diagnóstico Convencional
DP	Desvio Padrão
DEPE	Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão
DTN	Diagnóstico pela Triagem Neonatal
FC	Fibrose Cística
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
LBA	Lavado Broncoalveolar
MG	Minas Gerais
MUC	Mucóide (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
n	Número de pacientes
NM	Não Mucóide (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
NUPAD	Núcleo de Ações e Pesquisa em Diagnóstico
ORSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina
OSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à oxacilina
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucóide
PC	Primeira colonização
PTN	Programa de triagem neonatal
TIR	Tripsina imunorreativa
TN	Triagem Neonatal
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado do primeiro segundo

SUMÁRIO:

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	10
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1- Introdução.....	12
2.2- Doença pulmonar na Fibrose Cística	14
2.3- Colonização Pulmonar na Fibrose Cística	15
2.3.1- Definição	15
2.3.2- Diagnóstico	16
2.3.3- Principais microrganismos	16
2.4 - Estudos de comparação entre o grupo de Diagnóstico pela Triagem Neonatal e o Grupo de Diagnóstico Convencional...22	
2.4.1- Nutricional.....	22
2.4.2- Função pulmonar.....	22
2.4.3- Morbimortalidade.....	23
2.4.5- Colonização pulmonar	24
2.5 – Conclusão	25
2.6 – Referências Bibliográficas	26
3. OBJETIVOS.....	30
4. MÉTODOS.....	31
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
5.1- Artigo: “AVALIAÇÃO DA COLONIZAÇÃO PULMONAR E DO ESTADO NUTRICIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA, ANTES E APÓS A TRIAGEM NEONATAL.”	36
5.2 – Resumo	37
5.3- Abstract	39
5.4- Introdução	41
5.5- Metodologia	43
5.6- Resultados	45
5.7- Discussão	54
5.8- Conclusão	61
5.9- Referências Bibliográficas	62

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
7. ANEXOS	66

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva, que apresenta uma elevada morbimortalidade e acomete principalmente a população caucasiana, sendo rara em negros. Trata-se de uma doença crônica, que, até os dias atuais, não se conhece a cura. Dessa forma, medidas paliativas são necessárias para retardar a evolução da doença. (1)

A doença foi descrita primeiramente em 1905 por Landsteiner, em peça anatomopatológica de recém-nascido falecido no quinto dia de vida por íleo meconial.(2) No Brasil, a primeira publicação sobre Fibrose Cística foi feita por Gesteira, em 1949.(2) Neste país, apesar da triagem neonatal (TN) ter sido iniciada em 1960, somente em 2001 alguns estados brasileiros incorporaram o teste de triagem para Fibrose Cística no Programa de Triagem Neonatal (PTN).(3) Os estados pioneiros foram Paraná (2001), Santa Catarina (2001) e Minas Gerais (2003), seguidos de Goiás (2009), Espírito Santo (2009), São Paulo (2010), Rio de Janeiro (2011). Os estados da Bahia e do Rio Grande do Sul serão os próximos nesse processo.

A TN apresenta benefícios e riscos. Entre os benefícios pode ser citada detecção de doenças graves antes do surgimento dos sintomas, prevenindo eventuais problemas, possibilitando o aconselhamento genético e a reprodução consciente. Os principais riscos são deixar de identificar os falso-negativos, causar ansiedade aos pais nos casos falso-positivos e detectar doenças crônicas para as quais o tratamento não é curativo.(3-4)

No início da década de 80 foi iniciado o atendimento especializado aos pacientes portadores de Fibrose Cística no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Como a doença até pouco tempo era desconhecida para a maioria das pessoas, surgiu a ideia de se divulgar a FC e promover o envolvimento de familiares e amigos. Em 1982 foi criada a Associação Mineira de Assistência a Mucoviscidose (AMAM) por um grupo de médicos do HC - UFMG. Atualmente é composta principalmente por pais, amigos, parentes, portadores de FC e especialistas de saúde que trabalham em caráter voluntário.

Em 2002 o Ministério Público garantiu, em Minas Gerais, o tratamento adequado para pacientes com FC, que consiste no fornecimento dos diversos medicamentos de alto custo, diagnóstico precoce (triagem neonatal pelo teste do pezinho), atendimento multiprofissional, estruturação, ampliação dos centros de atendimento especializados, além de qualificação e aperfeiçoamento da equipe

multidisciplinar. Essa equipe é formada por gastroenterologista, pneumologista, nutricionista, enfermeira, psicóloga e assistente social.

Durante o acompanhamento ambulatorial rotineiro de crianças e adolescentes com FC faz-se a coleta de material de vias aéreas inferiores (escarro ou aspirado traqueal) para análise de cultura, visando à identificação de bactérias potencialmente patogênicas como *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Staphylococcus aureus* sensível e resistente à oxacilina (OSSA e ORSA), *Haemophilus influenzae* (HI) e Complexo *Burkholderia cepacia* (BCC).

O objetivo dessa rotina é a identificação precoce da colonização pulmonar, responsável pelo ciclo de infecção-inflamação pulmonar crônica. A identificação dos agentes bacterianos e o tratamento antimicrobiano precoce podem possibilitar o adiamento da evolução para bronquiectasia e, conseqüentemente, a perda de função pulmonar.

No HC - UFMG, a TN para FC vem sendo realizada desde julho de 2003. Há um consenso entre os profissionais que atuam no ambulatório de que os cuidados oferecidos ao paciente com FC, a partir da instituição da TN contribuirão para reduzir a morbidade e mortalidade relacionada à doença. Entretanto, os dados concretos ainda são escassos.

Alguns estudos na literatura retratam pacientes com FC, mas cada pesquisador tem sua casuística e nenhum grupo é exatamente igual a outro.

O surgimento da TN possibilitou um diagnóstico e uma intervenção precoce na doença, mas a realização de tal teste não é consenso nas diversas regiões, apesar de várias publicações apontarem para melhor sobrevida e qualidade de vida dessa população.

No do ano de 2010, durante minha residência e especialização em Pneumologia Pediátrica, sempre tive contato com pacientes com Fibrose Cística. Alguns pouco sintomáticos, outros, muito graves, mas em grande parte cooperativos e com uma história para se desvendar.

O presente trabalho se justifica, neste contexto, no sentido de contribuir para o aprimoramento dos cuidados às crianças e adolescentes com FC, evidenciando possíveis diferenças entre os pacientes com diagnóstico pela TN (DTN) e com diagnóstico convencional (DC). Serão avaliados a época do início da colonização por diversos microrganismos nos dois grupos e a evolução das culturas, levando em consideração que os pacientes com DTN receberam, a princípio, cuidados mais precoces e específicos, em relação aos pacientes com DC.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1- Introdução

A Fibrose Cística é uma doença genética das glândulas exócrinas, que envolve múltiplos órgãos e causa grande diversidade de problemas clínicos. Trata-se de doença autossômica recessiva, decorrente da alteração na função da proteína reguladora da condutância transmembrana (CFTR) (5-10) que controla a permeabilidade do íon cloro nas superfícies apicais das células epiteliais. A CFTR é conhecida também como canal de cloro.(5) A produção desta proteína é codificada por um gene, localizado no braço longo do cromossomo sete. Já foram descritas mais de 1500 mutações, sendo que a mutação $\Delta F508$ é a mais comum.(6, 9) A CFTR se expressa no epitélio de diversos órgãos do corpo, incluindo pulmão, pâncreas, trato gastrointestinal, trato reprodutivo, pele e mucosa nasal.(6)

A incidência da doença varia de acordo com as etnias, sendo rara em negros americanos (1/15000) e mais frequente em caucasianos nascidos vivos na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá (1/2000 a 1/5000). No Brasil, a incidência estimada é de 1/9500 nascimentos em Minas Gerais, Santa Catarina e Paraná. No Rio Grande do Sul, a incidência estimada é mais próxima da população caucasiana.(5)

A intensidade de acometimento da doença varia de acordo com diversos fatores, dentre eles as anormalidades genéticas, apresentação fenotípica, fatores demográficos e precocidade do diagnóstico.(11)

A sobrevida vem aumentando ao longo dos anos, com a mediana atual em países europeus e norte-americanos de 35 anos.(12) Alguns trabalhos se arriscam a prever uma sobrevida de 50 anos para criança nascida com FC nos dias de hoje.(13) Esta melhora da sobrevida provavelmente guarda relação com a melhora do estado nutricional, fisioterapia e antibioticoterapia.(12)

A tríade de características clínicas consiste em infecções pulmonares de repetição, insuficiência pancreática e déficit de crescimento. Essa tríade foi estabelecida em 1960 e tem sido usada como fenótipo clássico de FC há aproximadamente 40 anos.(8, 10-11, 14) O teste padrão-ouro para diferenciar os pacientes com e sem FC é o teste do suor, porém desde 1989, já haviam relatos de casos de pacientes com quadro clínico sugestivo de FC e com o teste do suor normal.(10, 14) Havia a esperança de que a descoberta do gene da FC resolveria o dilema do diagnóstico, mas infelizmente, isso não é tão simples, pois, embora, a presença de duas mutações associadas à clínica sugestiva confirme o diagnóstico, a

pesquisa de todas as mutações é dispendiosa e ainda há a possibilidade de mutações não identificadas.(10, 14)

Atualmente, o diagnóstico de FC é realizado de acordo com os critérios propostos no consenso da *Cystic Fibrosis Foudantion* (CFF), publicado em 1998, por Rosenstein e Cutting. O princípio básico do Consenso é que o diagnóstico da doença FC é essencialmente clínico. Na ausência de TN, a suspeita clínica baseia-se, na maioria das vezes, em manifestações respiratórias crônicas, manifestações digestivas e nutricionais, azoospermia no adolescente e adulto, e por antecedentes familiares de fibrose cística. Os exames laboratoriais são importantes para a confirmação da alteração na função da proteína CFTR.

O diagnóstico de FC traz implicações e repercussões permanentes para o paciente e sua família, devendo ser realizado corretamente e o mais cedo possível. Freqüentemente, um diagnóstico tardio é precedido de uma história de várias visitas a hospitais, o que leva a família a se sentir angustiada, irritada e culpada. Além disso, o atraso no início do tratamento pode provocar a complicações clínicas no futuro.(10-11) Apesar da doença não ter cura, pacientes com FC apresentam melhora significativa com o tratamento sintomático.(10)

O diagnóstico precoce é fundamental para a instituição de medidas terapêuticas adequadas, principalmente prevenção e controle do ciclo infecção-inflamação pulmonar e manutenção de adequado estado nutricional, que como consequência leva a maior sobrevida e melhor qualidade de vida nos indivíduos com FC.(3-4, 7, 11, 14-15)

A TN foi inicialmente proposta pelo Dr. Robert Guthrie em 1963. O método foi proposto usando amostras de sangue fresco, colhidas no papel filtro, sendo que, na época, seria para detectar concentrações de fenilalanina. Posteriormente outras doenças foram acrescentadas ao painel de triagem.(3)

Testes de triagem são utilizados com o objetivo de selecionar pacientes com grande chance de ter a doença, porém não são testes diagnósticos. Assim, eles devem ter alta sensibilidade (poucos falso-negativos) e razoável especificidade (poucos falso-positivos).(3)

Somente em 2001 foi ampliada a TN para FC no Brasil. Para ser implantado, o programa deve ocorrer em três fases: fase I, as doenças triadas são a fenilcetonúria e o hipotireoidismo congênito; fase II, é adicionada ao painel da fase I a triagem para anemia falciforme e outras hemoglobinopatias; e fase III, acrescenta-se ao painel de doenças a triagem para fibrose cística.(3)

A TN para FC é baseada na dosagem da tripsina imunoreativa (TIR),(16-17) mensurada através de uma fita com sangue seco.(16, 18) O tripsinogênio é precursor da enzima pancreática, que apresenta níveis elevados em sangue de pacientes com FC, mesmo em casos de pacientes com suficiência pancreática.(1, 16)

A análise é feita preferencialmente na primeira semana de vida. Como este é um teste de triagem, pacientes com resultado positivo (maior que 70 ng/dl) devem ter o diagnóstico confirmado pelo teste padrão ouro, que é o teste do suor.(1)

A TIR não é 100% sensível, mas estudos sugerem que sejam detectados 90% dos pacientes, mesmo em caso de suficiência pancreática.(17)

Geralmente o protocolo adotado nos programas de triagem apresentam 2 estágios: quando o primeiro valor de TIR é elevado, uma segunda amostra de sangue é colhida para nova análise.(16) O ideal é que esta segunda amostra seja colhida antes de 40 dias de vida. Se este novo valor se mantém elevado, um teste do suor é solicitado para confirmar o diagnóstico.(16, 18-19)

O PTN pode proporcionar aconselhamento genético e reprodutivo para os familiares, propiciar ao paciente a oportunidade de encaminhamento para centros de referência de FC e diminuir o estresse psicológico causado pelo diagnóstico tardio. Entretanto, a TN para FC apresenta pontos de controvérsia, especialmente quanto ao custo-benefício, pois não existe um tratamento que seja curativo até o momento.(1, 14) Pode-se citar também alguns riscos da triagem neonatal, como deixar de identificar alguns recém-nascidos afetados (falso-negativos), causar ansiedade nos casos falso-positivos e detectar doenças para as quais o tratamento não é curativo.(3-4, 20)

2.2 – Doença pulmonar na FC

Ao nascimento os pulmões não são anatômica e histologicamente normais, e rapidamente se infectam (nas primeiras horas de vida). A lesão inicial é caracterizada pela dilatação e hipertrofia das glândulas mucosas, seguida de metaplasia escamosa do epitélio brônquico, presença de rolhas de muco nas vias aéreas periféricas, alterações ciliares secundárias e infiltrado linfocitário na submucosa. Há evolução para bronquiectasias, com ciclos repetidos de obstrução e infecção. (13, 21)

As manifestações respiratórias se iniciam, na maioria das vezes, nos primeiros meses de vida da criança, sendo a tosse o principal sintoma. Esta em geral é seca, evoluindo com paroxismos, podendo ser emetizante e mais proeminente à noite nos

lactentes, progredindo para tosse produtiva, com presença de secreção que varia no seu aspecto de mucóide a purulento.

Também podem ocorrer pneumonias de repetição, atelectasias, bronquiectasias. Nos casos leves, o exame físico pode estar normal; já nos casos com maior comprometimento pulmonar, pode-se encontrar taquipnéia, aumento do diâmetro anteroposterior do tórax, crepitações, baqueteamento digital e cianose.(22)

As infecções pulmonares bacterianas agudas e crônicas determinam a morbimortalidade e por isso são fatores prognósticos importantes nos pacientes portadores de Fibrose Cística.

Prevenir e controlar a evolução das lesões pulmonares é um dos pilares da abordagem do paciente com FC. A maioria dos pacientes com FC evolui para o óbito em decorrência da doença pulmonar, como consequência do progressivo dano pulmonar resultante do ciclo de infecção e inflamação crônicas. As vias aéreas destes pacientes são mais sujeitos a colonização inicial e infecção por microrganismos.(10)

2.3- Colonização pulmonar na Fibrose Cística

2.3.1- Definição

O termo “colonização pulmonar” é amplamente utilizado na literatura sobre FC para se referir a presença de bactérias patogênicas nas vias aéreas inferiores, onde normalmente essas não existem. Consagrado pelo uso, alguns autores questionam sua adequação, pois a presença de bactérias nesses locais significa inflamação e lesão tecidual, mesmo que insidiosas.(23)

Os critérios para definir colonização e infecção seguiram a proposta de Cantón e cols, 2005: (23)

- Primeira colonização (PC): Detecção da primeira cultura de secreção de via aérea positiva para *Pseudomonas aeruginosa*. Paciente sem sintomas clínicos ou resposta imunológica.
- Colonização intermitente (CI): No período de 6 meses após o primeiro isolamento de PA, uma cultura positiva de pelo menos 3 culturas colhidas, com intervalo de 1 mês entre elas.
- Colonização com infecção: PC ou CI sintomático
- Colonização crônica (CC): Três ou mais culturas positivas com intervalo maior do que 1 mês entre elas, em 6 meses.

- Exarcebação: piora clínica e/ou funcional de um paciente com colonização crônica.

2.3.2- Diagnóstico

A determinação ou isolamento das bactérias presentes no escarro ou nas secreções respiratórias de pacientes é essencial para o acompanhamento de pacientes com FC. O ideal é que o material de vias aéreas seja colhido em toda consulta ambulatorial do paciente.

Dentre os métodos de coleta deste material, tem-se o escarro, o aspirado traqueal, o swab orofaríngeo e o lavado broncoalveolar (LBA).

O escarro é indicado para pacientes maiores e adultos, que apresentam expectoração e saibam realizar a técnica corretamente.(24-25)

O aspirado traqueal é mais invasivo, desconfortável e traumatizante para os pacientes, principalmente para as crianças que não cooperam com tal procedimento. Estudos não mostram benefício em detectar patógenos da FC em relação à técnica do swab, porém há relato de maior positividade de *S. pneumoniae* e *M. catarrhalis* em pacientes com sintomas agudos de infecção de via aérea, e swab negativo.(24)

Em relação ao swab orofaríngeo, relatos evidenciam ser mais “aceitável”, prático e rápido, sendo usado em pacientes jovens, que não apresentam expectoração. Parece ter um valor preditivo positivo baixo e valor preditivo negativo alto comparado com LBA e escarro.(24, 26)

O LBA é o método mais acurado para se obter secreção de via aérea inferior, porém é invasivo, requer sedação e não deve ser utilizado rotineiramente.(24-25) Alguns trabalhos relatam que o LBA não traz vantagens clínicas, microbiológicas ou radiológicas e ainda tem mais efeitos adversos, risco de exposição à anestesia e ansiedade. As principais indicações são: crianças pequenas, sem expectoração ou com deterioração clínica apesar da terapia antimicrobiana adequada.(27)

2.3.3- Principais microrganismos

Os pulmões de crianças portadores de Fibrose Cística são freqüentemente colonizados ou infectados na primeira infância por bactérias como *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*, podendo, assim, danificar o epitélio, levando ao aumento da aderência.(7, 28-29)

Os microrganismos, na maioria das vezes, aparecem nas vias aéreas na seguinte ordem: *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina (OSSA), *Haemophilus influenzae* (HI), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), e Complexo *Burkholderia cepacia* (BCC).(9, 13) Geralmente, o OSSA e o HI são encontrados precocemente, mesmo antes do aparecimento de sintomas. A colonização por PA é muito difícil de ser erradicada, mesmo com o uso de antibióticos.(5)

Outros microrganismos, principalmente do grupo dos bacilos gram negativos (BGN), são encontrados nas secreções respiratórias, destacando-se: o complexo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Pantoea* sp. Fungos e micobactérias não tuberculosas também ocorrem.

O *Staphylococcus aureus* é um dos patógenos pulmonares mais freqüentes na FC e é o primeiro agente a colonizar as vias aéreas, estabelecendo-se precocemente nos pacientes. É mais prevalente até o início da adolescência, quando tende então a diminuir. Alguns pacientes tornam-se cronicamente colonizados por *S. aureus*, enquanto outros podem ser portadores.

Nos últimos anos tem-se observado o aumento considerável da prevalência do fenótipo resistente à oxacilina (ORSA), geralmente adquiridos no ambiente hospitalar por meio de pacientes não fibrocísticos portadores deste fenótipo. Estudo mostrou que em torno de 20% dos pacientes com FC apresentam ORSA nas vias aéreas.(7) Essa colonização está associada à piora da função pulmonar.(13)

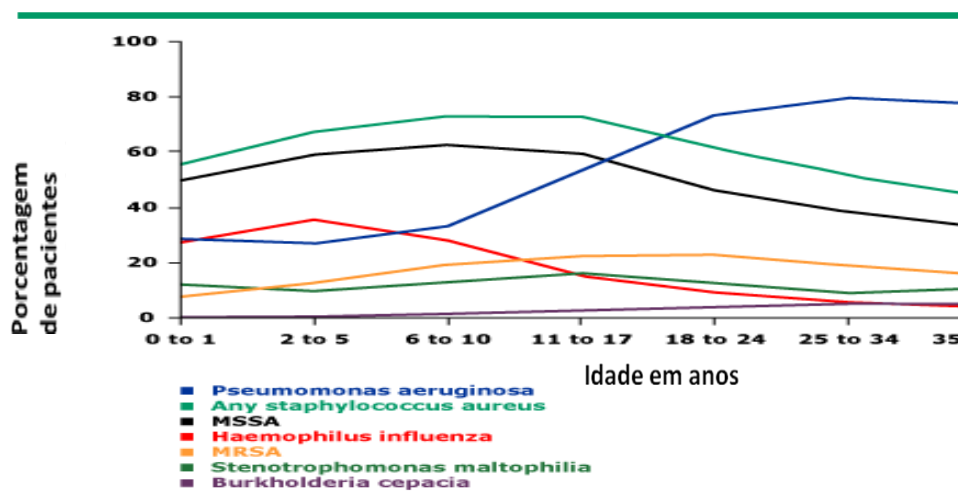
Outro patógeno freqüente e importante é a *Pseudomonas aeruginosa*, sendo a principal causa de morbimortalidade da doença.(28) Em geral, a colonização das vias aéreas respiratórias por este microrganismo se estabelece na infância, e cerca de 80% dos adultos se tornam cronicamente infectados.(28, 30)

A PA é distribuída na natureza, particularmente em ambientes aquosos comunitários e hospitalares. Na colonização inicial a PA apresenta fenótipo característico da espécie, não mucóide (NM). Posteriormente, durante o curso da doença, essa bactéria pode produzir um polímero polissacarídeo, denominado alginato, o qual confere à colônia uma aparência mucóide (MUC).(10, 31)

Estudos demonstram que a profilaxia antiestafilocócica contínua aumenta o risco de colonização por PA, quando comparados com indivíduos que receberam terapia antibiótica intermitente ou nenhuma antibioticoterapia contra OSSA. (7, 9, 32)

Na figura 1, observa-se a evolução da prevalência das principais bactérias isoladas em secreções respiratórias de pacientes portadores de FC ao longo dos anos.

Figura 1 – Prevalência de bactérias isoladas em secreções respiratórias de pacientes portadores de Fibrose Cística



Fonte: Cystic Fibrosis Foundation (CFF), 2006

Maselli e cols mostraram que, aos 8,1 anos de idade, 50% dos pacientes possuíam cultura positiva para PA, e por volta dos 13 anos, 80% dos pacientes eram colonizados pela bactéria. O autor também descreve que pacientes internados apresentam um risco de adquirir PA de 2% ao dia.(28)

Li e cols. mostraram que 29% da população adquire PA não mucóide nos primeiros 6 meses de vida, e que a prevalência da bactéria aumenta muito entre os 4 e 16 anos. Relatam também que a aquisição de PA e PA mucóide (PAM) ocorre com uma média de idade de 1 e 13 anos, respectivamente, sendo que a transição de PA para PAM ocorre com uma média de 10,9 anos.(31)

Na década de 80, a espécie complexo *Burkholderia cepacia* (BCC) emergiu como um importante patógeno pulmonar em pacientes com FC. O curso clínico após a colonização inicial pelo grupo BCC pode variar. A maioria dos pacientes apresenta um declínio gradual e contínuo da função pulmonar(13), resultando em morte devido à falência cardiorespiratória. A infecção por BCC está relacionada à pior função pulmonar e ao alto grau de disseminação a outros pacientes com FC, que pode ser adquiridas por infecção cruzada no ambiente hospitalar.

Santana e cols, na Bahia, realizaram um estudo com 69 pacientes com o objetivo de determinar a prevalência de patógenos isolados de secreção de via aérea inferior de pacientes com FC (95% de escarro espontâneo, 2,2% de aspirado traqueal e 2,2% de broncoscopia). A média de idade dos pacientes era $10,8 \pm 13,5$ anos. No

estudo, foi notado infecção por OSSA em 28,9% dos pacientes e por PA em 36,2%, dentre outros patógenos, logo à primeira cultura coletada.(33)

Dados do National Cystic Fibrosis Registry publicados em 2009 com 23.347 pacientes com FC, mostraram a variação de prevalência e/ou incidência de alguns microrganismos entre os anos de 1995 e 2005. Em relação à prevalência, a de PA passou de 60,4% para 56,1%, sendo mais notado em crianças de 6 a 17 anos de idade; de OSSA aumentou de 37% para 52,4%, também nessa faixa etária. Já a de ORSA foi de 0,1% para 17,2%; e a de BCC foi de 3,6% para 3,1%. Em relação aos valores de incidência, a taxa de OSSA foi de 21,7% para 33,2%; BCC de 1,3% para 0,8%; HI aumentou de 10,3% para 10,6%; a de PA aumentou de 21,5% para 27% entre crianças de 0 a 1 ano, mas reduziu em crianças maiores e adolescentes.(34)

Souza e cols, no Paraná, analisaram 234 swabs de orofaringe coletados de 25 pacientes entre os meses de agosto de 2003 a dezembro de 2004, com idade média igual a 15 meses. Foram isolados patógenos respiratórios em 100 swabs (42,73%), sendo encontrado OSSA em 19 pacientes (76%), PA em 9 (36%) e BCC em 1 (4%).(7)

Ainda no Paraná, entre os anos de 1980 a 1996, 28% dos pacientes tiveram o diagnóstico confirmado no primeiro ano de vida; 34% foram diagnosticados na faixa etária entre 1 e 2 anos. Dos 32 pacientes que estavam em acompanhamento regular no HC do Paraná, 21 (65%) realizaram cultura de escarro e, em 80% dessas, houve o desenvolvimento de *Pseudomonas aeruginosa*, em 70% *Staphylococcus aureus* e, em 30% *Haemophilus influenzae* (HI).

Alvarez e cols estudaram 104 pacientes entre julho 1990 e julho 2000, em São Paulo e relataram frequência de colonização por *Staphylococcus aureus* maior do que 80%; 76% por *Pseudomonas aeruginosa*, mais da metade por *Pseudomonas aeruginosa* mucóide, e 5,2% por Complexo *Burkholderia cepacia*. A maioria, 69,9%, apresentava peso abaixo do percentil 10, na época do diagnóstico.(35)

Lambiease e cols, em Nápoles, avaliaram 300 pacientes e 3178 materiais de secreção de vias aéreas, durante 3 anos. O objetivo foi mostrar o aumento da incidência de patógenos gram negativos. No período de estudo, foi notado infecção por PA em 40% dos pacientes, 7% por BCC. Outras bactérias gram negativas que tiveram destaque foram *Stenotrophomonas maltophilia* (11%) e *Alcaligenes xylosoxidans* (7%).(36)

Mansfeld e cols encontraram entre agosto de 2007 e junho de 2008, uma prevalência de PA de 57% (313/551 pacientes) em crianças e adolescentes com idade média de 19,5 anos, na Holanda.(37)

Tunney M.M e cols fizeram um estudo no Reino Unido, com 50 pacientes adultos com FC, tendo sido encontrado 28 (56%) pacientes com colonização crônica por PA e 4 (8%) por BCC.(38)

Um estudo de coorte mostrou que 39 (98%) de 40 pacientes com FC tiveram sorologia ou cultura evidenciando infecção por PA por volta de 3 anos de idade.(13)

Frangolias e cols., no Canadá, acompanharam 125 pacientes (adultos e crianças) com BCC e analisaram a evolução pulmonar nestes pacientes e mostraram que a colonização por BCC está relacionada a pior sobrevida. Vinte e cinco por cento dessa população apresentava BCC nas culturas de material de via aérea.(39)

Diversos autores analisaram a freqüência de colonização pulmonar por bactérias específicas na FC. A comparação dos resultados é dificultada pelas diferenças na idade da população, métodos de coleta e processamento de material de vias aéreas e critérios para considerar colonização crônica.

O quadro 1 apresenta um sumário com os principais estudos que relatam a freqüência de colonização pelas bactérias relevantes na FC.

Quadro 1 - Principais estudos que relatam a frequência de colonização pelas bactérias relevantes na FC.

Autor, ano	n	Média de idade	OSSA	PA	ORSA	BCC	Material
Santana (33), 2003	69	10,8 anos	28,9%	36,2%			Escarro (95%) Aspirado traqueal (2.2%) Broncoscopia (LBA-2.2%)
CFF(34), 1996	19.735	13,1 anos	37%	60,4%	0,1%	3,6%	Escarro Swab orofaríngeo Broncoscopia (LBA)
CFF(34), 2009	23.347	15,1 anos	52,4%	56,1%	17,2%	3,1%	Escarro Swab orofaríngeo Broncoscopia (LBA)
Souza(7), 2006	25	15 meses	76%	36%		4%	Swab orofaríngeo
Alvarez(35), 2004	104		80%	76%		5,2%	Escarro
Lambiase(36), 2006	300	16,2 anos		40%		7%	Escarro
Mansfeld(37), 2009	551	19,5 anos		57%			Escarro Swab orofaríngeo
Tunney(38), 2008	50	26,5 anos		56%		8%	Escarro
Frangolias(39), 1999	125	20,5 anos				25%	Sem relato

Legenda: número de pacientes (n), *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina (OSSA), *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (ORSA), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), Complexo *Burkholderia cepacia* (BCC).

A dificuldade para a comparação dos resultados é enorme, pois existem diversas diferenças metodológicas. A maioria dos estudos é transversal ou retrospectivo e a idade média da população é variável. Variam também os critérios para definir colonização inicial, intermitente e crônica. Além disso, os métodos para obter o material de vias aéreas não são idênticos.

2.4- Estudos de comparação entre o grupo de Diagnóstico pela Triagem Neonatal e o grupo de Diagnóstico Convencional

2.4.1- Nutricional

O diagnóstico precoce de FC pode trazer benefícios nutricionais, assim como prevenir a desnutrição, evitar deficiência de vitamina E, prevenir a depleção grave de sal.(1, 20) Os benefícios do bom estado nutricional vão além do valor do peso e altura, influenciam também no crescimento e desenvolvimento cognitivos. (4, 20, 40)

Vários estudos apontam para um melhor estado clínico, funcional e nutricional em crianças com diagnóstico pela triagem neonatal (DTN) para FC.(1, 20, 29, 40-41) Os pacientes da TN possuem melhores parâmetros de peso e altura, além de menor número de indivíduos abaixo do percentil 10 para esses índices.(4, 8, 17, 29) Em relação ao Índice de Massa Corporal (IMC), pacientes DTN possuem valores acima de 50%, ao passo que nos pacientes de diagnóstico convencional (DC) esse índice é abaixo de 25%.(29) A otimização do ganho de peso, por sua vez, influencia positivamente a sobrevida e a função pulmonar dos pacientes.(20)

Estudo em Buenos Aires (2004) com 250 crianças evidenciou que o diagnóstico tardio é um fator importante na determinação do estado nutricional, aumentando o risco de desnutrição na infância quando associado à insuficiência pancreática.(1) Sem uma intervenção precoce, o déficit de crescimento pode ser permanente, evidenciado inclusive na adolescência.(41)

Em contraste, outro estudo randomizado na Grã-Bretanha, Chatfield e cols não encontraram diferenças com 4 anos de seguimento entre esses 2 grupos. (42)

Com a necessidade de padronização de índices de gravidade, surgiram alguns escores, como o de Shwachman, que leva em consideração atividade geral, exame físico, estado nutricional e achados radiológicos. Vários autores usam esses índices para avaliar qualidade de vida e foi notado que pacientes com DTN apresentam escores de Shwachman melhores.(19, 41)

2.4.2- Função pulmonar

O diagnóstico precoce da FC permite monitorizar adequadamente as infecções respiratórias, organizar a assistência, monitorizar a aquisição de *Pseudomonas aeruginosa* permitindo intervenções terapêuticas em tempo adequado, além de evitar danos irreversíveis nos pulmões(1), melhorando, assim, a função pulmonar.(29)

Infecção por PA é fator de risco para pior prognóstico em pacientes portadores de FC(8, 29, 43) uma vez que provoca dano pulmonar progressivo e aumento da morbidade.(4, 21, 28, 43)

A doença pulmonar inflamatória está presente precocemente em pacientes portadores de FC, sendo que 69% a 87% dos pacientes já apresentam os sintomas com 6 semanas de vida.(19)

Índices espirométricos, como volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF) são importantes parâmetros utilizados para avaliar a função pulmonar de pacientes portadores de FC. O grande problema deste procedimento é a limitação ao uso por ser esforço dependente, necessitando, assim, do paciente apresentar mais de 6 anos de idade ou entendimento da técnica de execução.

Vários autores demonstraram que pacientes com DTN apresentavam melhor função pulmonar(29, 41) e que pacientes com DC apresentam um risco de 50% de ter alterações irreversíveis no pulmão.(41)

Farrell e cols compararam a função pulmonar e escore radiológico de crianças DTN e DC e observaram que até os 10 anos de idade não há grandes diferenças entre os dois grupos, mas por volta dos 12 anos, o primeiro grupo apresenta um melhor escore radiológico.(21)

Vale ressaltar que um bom estado nutricional está relacionado a uma melhor função pulmonar.(4) Pacientes submetidos ao DC geralmente apresentam maiores índices de desnutrição e dano pulmonar ao diagnóstico.(4, 29)

2.4.3- Morbimortalidade

Alguns benefícios a longo prazo da triagem neonatal consistem em reduzir a hospitalização e melhorar os índices de sobrevivência dos pacientes com DTN.(19, 40)

No estudo realizado em Buenos Aires (2004) foi mostrado melhor escore clínico-radiológico e menor taxa de hospitalizações em crianças detectados pela triagem neonatal.(1, 43) O benefício da detecção precoce é a oportunidade de monitorização adequada das infecções respiratórias, prevenir a desnutrição, indicar terapias mais cedo para ajudar a diminuir a inflamação nas vias aéreas e prescrever antibióticos apropriados para evitar danos pulmonares irreversíveis(1).

Por todos os aspectos relacionados aos benefícios do diagnóstico precoce, a mortalidade tende a ser menor nos pacientes com DTN, conforme afirma Dijk e cols em estudo comparativo entre os dois grupos.(41)

2.4.4- Colonização pulmonar

Alguns estudos relataram que o aumento da colonização por PA em pacientes com DTN tem sido considerado um risco da triagem neonatal (29), porém podemos considerar que este “aumento de colonização” pode ser apenas devido à detecção precoce deste microrganismo nas vias aéreas desses pacientes, uma vez que tem-se realizado exames e intervenções em estágios iniciais.

Alguns estudos envolvendo pacientes com DTN e com DC demonstram que culturas de material de vias aéreas positivas para PA e PAM foram maiores para pacientes de DC (43) e esses pacientes estão relacionados a um pior prognóstico e uma pior função pulmonar, principalmente no que diz respeito ao fenótipo mucóide.(28)

Esses dados não são consenso. Sims e cols estudaram pacientes de 1 a 10 anos, entre os anos de 2000 e 2002, e não notaram diferenças em relação à prevalência de infecção por PA (crônica ou intermitente), mas acharam que um menor número de crianças com DTN na faixa etária entre 1 e 5 anos eram cronicamente infectadas por PA em relação aos de DC (8) Collins e cols não acharam diferença estatisticamente significativa entre a idade de aquisição de PA entre esses dois grupos. (29)

2.5- Conclusão

A Fibrose Cística é uma doença autossômica recessiva, que acomete pacientes de todas as áreas do mundo, com incidência variável. É uma doença incurável, com morbidade e mortalidade significativas.

Tratamentos são realizados com o intuito de retardar a progressão da doença e otimizar a qualidade de vida. Desta maneira, cada vez mais, há necessidade de instituir um diagnóstico precoce e nada melhor do que a triagem neonatal para exercer esta função.

A Triagem Neonatal é realizada em diversas áreas do mundo, porém não há unanimidade em relação às doenças a serem avaliadas. Várias regiões do mundo realizam a Triagem para FC pelo teste do pezinho e muitos benefícios estão sendo relatados na literatura, principalmente em relação à nutrição e função pulmonar destes pacientes.

A TN tem tomado espaço nos diversos lugares do mundo, apesar de, no Brasil, ainda estar abrangendo poucos estados. Muitos trabalhos relatam suas vantagens e desvantagens.

Apesar das publicações não serem unânimes, tem-se visto melhora na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes com DTN, assim como melhor estado nutricional, retardo da queda de função pulmonar, menor morbimortalidade e internações. Porém poucos estudos analisaram o impacto da TN na colonização pulmonar. Alguns apontam para inexistência de diferenças enquanto outros ressaltam o aumento da colonização por microrganismos patogênicos.

Bactérias patogênicas estão presentes no ambiente, e, quando colonizam pacientes com FC, provocam danos pulmonares irreversíveis, além de piorarem o estado nutricional dos pacientes.

Não se pode esquecer, entretanto, que as manifestações da doença decorrem de uma interação entre genética, fenótipo e ambiente, e que a interação desses fatores terá papel direto na evolução individual dos pacientes.

A função do profissional de saúde seria, então, de fazer um diagnóstico precoce a fim de tomar medidas adequadas evitar a progressão rápida da doença, na medida do possível.

2.6- Referências Bibliográficas

1. D'Alessandro V, Renteria F, Fernandez A, Martinez MI, Segal E. [Comparing the clinical-functional state in children with cystic fibrosis detected by neonatal screening or by clinical symptoms]. *Arch Argent Pediatr*. 2009 Oct;107(5):430-5.
2. Reis FJ, Damaceno N. [Cystic fibrosis]. *J Pediatr (Rio J)*. 1998 Jul;74 Suppl 1:S76-94.
3. Leao LL, Aguiar MJ. Newborn screening: what pediatricians should know. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Aug;84(4 Suppl):S80-90.
4. Campbell PW, 3rd, White TB. Newborn screening for cystic fibrosis: an opportunity to improve care and outcomes. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3 Suppl):S2-5.
5. Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. [Controversies in cystic fibrosis--from pediatrician to specialist]. *J Pediatr (Rio J)*. 2002 Nov-Dec;78 Suppl 2:S171-86.
6. Amin R, Ratjen F. Cystic fibrosis: a review of pulmonary and nutritional therapies. *Adv Pediatr*. 2008;55:99-121.
7. Souza HA, Nogueira KS, Matos AP, Vieira RP, Riedi CA, Rosario NA, et al. Early microbial colonization of cystic fibrosis patients identified by neonatal screening, with emphasis on *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Sep-Oct;82(5):377-82.
8. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):19-28.
9. Hart CA, Winstanley C. Persistent and aggressive bacteria in the lungs of cystic fibrosis children. *Br Med Bull*. 2002;61:81-96.
10. Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, Farrell PM. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2004 Mar 15;159(6):537-46.
11. McCloskey M, Redmond AO, Hill A, Elborn JS. Clinical features associated with a delayed diagnosis of cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67(4):402-7.
12. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1891-904.
13. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):S4-S14.

14. Tauber E, Eichler I, Gartner C, Halmerbauer G, Gotz M, Rath R, et al. Improvements of lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Apr;33(4):263-8.
15. Wang SS, O'Leary LA, Fitzsimmons SC, Khoury MJ. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr*. 2002 Dec;141(6):804-10.
16. Rodrigues R, Gabetta CS, Pedro KP, Valdetaro F, Fernandes MI, Magalhaes PK, et al. Cystic fibrosis and neonatal screening. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 4:s475-84.
17. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*. 2001 Jan;107(1):1-13.
18. Rock MJ, Hoffman G, Laessig RH, Kopish GJ, Litsheim TJ, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine-year experience with routine trypsinogen/DNA testing. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3 Suppl):S73-7.
19. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagonne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*. 2003 May;35(5):342-9.
20. Wilfond BS, Parad RB, Fost N. Balancing benefits and risks for cystic fibrosis newborn screening: implications for policy decisions. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3 Suppl):S109-13.
21. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, et al. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Nov 1;168(9):1100-8.
22. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003 Feb 22;361(9358):681-9.
23. Canton R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Sep;11(9):690-703.
24. Taylor L, Corey M, Matlow A, Sweezey NB, Ratjen F. Comparison of throat swabs and nasopharyngeal suction specimens in non-sputum-producing patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Sep;41(9):839-43.

25. Stuart B, Lin JH, Mogayzel PJ, Jr. Early eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2010 Sep;11(3):177-84.
26. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010 Apr;65(4):286-91.
27. Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, Byrnes CA, Carlin JB, Cheney J, et al. Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. *JAMA*. 2011 Jul 13;306(2):163-71.
28. Maselli JH, Sontag MK, Norris JM, MacKenzie T, Wagener JS, Accurso FJ. Risk factors for initial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis identified by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Apr;35(4):257-62.
29. Collins MS, Abbott MA, Wakefield DB, Lapin CD, Drapeau G, Hopfer SM, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2008 Jul;43(7):648-55.
30. Baussano I, Tardivo I, Bellezza-Fontana R, Forneris MP, Lezo A, Anfossi L, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis does not affect time to first infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):888-95.
31. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA*. 2005 Feb 2;293(5):581-8.
32. Ratjen F, Comes G, Paul K, Posselt HG, Wagner TO, Harms K. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Jan;31(1):13-6.
33. Santana MA, Matos E, do Socorro Fontoura M, Franco R, Barreto D, Lemos AC. Prevalence of pathogens in cystic fibrosis patients in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2003 Feb;7(1):69-72.
34. Razvi S, Quittell L, Sewall A, Quinton H, Marshall B, Saiman L. Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995 to 2005. *Chest*. 2009 Dec;136(6):1554-60.
35. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. [Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004 Sep-Oct;80(5):371-9.

36. Lambiase A, Raia V, Del Pezzo M, Sepe A, Carnovale V, Rossano F. Microbiology of airway disease in a cohort of patients with cystic fibrosis. *BMC Infect Dis.* 2006;6:4.
37. van Mansfeld R, Willems R, Brimicombe R, Heijerman H, van Berkhout FT, Wolfs T, et al. *Pseudomonas aeruginosa* genotype prevalence in Dutch cystic fibrosis patients and age dependency of colonization by various *P. aeruginosa* sequence types. *J Clin Microbiol.* 2009 Dec;47(12):4096-101.
38. Tunney MM, Field TR, Moriarty TF, Patrick S, Doering G, Muhlebach MS, et al. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 May 1;177(9):995-1001.
39. Frangolias DD, Mahenthalingam E, Rae S, Raboud JM, Davidson AG, Wittmann R, et al. *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis. Variable disease course. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Nov;160(5 Pt 1):1572-7.
40. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep.* 2004 Oct 15;53(RR-13):1-36.
41. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child.* 2011 Dec;96(12):1118-23.
42. Chatfield S, Owen G, Ryley HC, Williams J, Alfaham M, Goodchild MC, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child.* 1991 Jan;66(1 Spec No):29-33.
43. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005 Sep;147(3 Suppl):S37-41.

3. OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Analisar as características da colonização pulmonar por bactérias patogênicas em crianças e adolescentes acompanhados no ambulatório de FC do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

Objetivos Específicos:

- 1- Avaliar as crianças e adolescentes portadoras de FC acompanhados no ambulatório de FC do HC-UFMG, quanto à:
 - a. Frequência de colonização pulmonar por bactérias patogênicas (idade da primeira cultura positiva e frequência de colonização crônica);
 - b. função pulmonar (VEF1/CVF);
 - c. estado nutricional (peso e altura) e
 - d. escore de gravidade clínica-radiológica de Shwachman
- 2- Comparar as características citadas acima em crianças e adolescentes com diagnóstico a partir da triagem neonatal e com diagnóstico convencional

4. MÉTODOS

4.1 – Delineamento

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo de corte transversal, desdobramento do projeto “Adesão ao Tratamento na Fibrose Cística”, aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (COEP, anexo 1), em que foram analisados os prontuários de todos os pacientes em acompanhamento no Ambulatório Pediátrico de FC do HC-UFMG. O banco de dados foi elaborado em 2009 e vem sendo atualizado periodicamente.

4.2- Local

O estudo foi realizado no Ambulatório Pediátrico de FC do HC-UFMG, situado no anexo São Vicente, em Belo Horizonte – Minas Gerais. Este serviço funciona como centro de referência e contra-referência para a rede do SUS de Minas Gerais e recebe crianças e adolescentes diagnosticados a partir da Triagem Neonatal ou da suspeita clínica.

4.3- População

A população de estudo compreendeu os 101 pacientes que estavam em acompanhamento no Ambulatório Pediátrico de FC do HC-UFMG em 2011. Destes pacientes 67 haviam sido triados pelo Teste do Pezinho e 34 tiveram o diagnóstico pelo método convencional. Em Minas Gerais, a Triagem Neonatal foi instituída em julho de 2003, sendo os pacientes com diagnóstico positivo da doença, encaminhados para acompanhamento em um dos centros de referência (Belo Horizonte, Juiz de Fora, Uberlândia).

O diagnóstico a partir da TN é obtido inicialmente através do “Teste do Pezinho” no qual é realizada a dosagem de tripsina imunorreativa (TIR) por volta do 5º dia de vida do paciente. A TIR é um marcador de insuficiência pancreática, portanto pode estar alterada em doenças relacionadas ao mau funcionamento do órgão no período neonatal. Este marcador tem seus valores elevados até a 6ª semana de vida da criança. Uma vez que o exame vem alterado, é repetido de preferência até o 40º dia de vida. Se o valor for novamente considerado alterado, o teste do suor é solicitado. Este exame é o padrão ouro para o diagnóstico de Fibrose Cística, com

elevada sensibilidade e especificidade (> 95%), possui baixo custo e não é invasivo.

(1) O Diagnóstico convencional consiste no diagnóstico da doença através de sintomatologia (pancreática ou pulmonar) do paciente, ou em irmãos de pacientes com FC, sendo realizado posteriormente o teste do suor para comprovação da doença.

Nas consultas de controle dos pacientes são solicitadas culturas de vias aéreas (escarro ou aspirado traqueal), rotineiramente. Todas as culturas de vias aéreas realizadas por esses pacientes desde o momento de admissão no ambulatório até setembro de 2011 foram analisadas.

4.4- Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes em acompanhamento no Ambulatório Pediátrico de FC do HC-UFMG, com pelo menos uma consulta em 2011, com diagnóstico confirmado (teste do suor positivo) e que tinham o resultado de pelo menos uma cultura de material de vias aéreas (escarro ou aspirado traqueal).

4.5- Critérios de exclusão

Foram excluídas as crianças ou adolescentes sem confirmação do diagnóstico de FC (por exemplo, criança com insuficiência pancreática e teste do suor normal) e aqueles que não possuíam ainda nenhum resultado de cultura de escarro ou aspirado traqueal disponível até setembro de 2011 (exemplos: óbito precoce ou diagnóstico muito recente).

4.5 - Coleta de dados

Foi elaborado um protocolo de pesquisa (Anexo 2) e os dados sobre procedência, sexo, idade, idade ao diagnóstico, forma de diagnóstico (DTN ou DC), percentil do peso e altura, espirometria e escore clínico-radiológico de Shwachman foram coletados pela autora e por alunos da graduação nos prontuários dos pacientes, após aprovação pelo COEP da UFMG.

Os dados referentes aos resultados de culturas de vias aéreas foram coletados nos prontuários e no sistema de informação do Laboratório Central do HC-UFMG. Estes dados foram atualizados até setembro de 2011.

As culturas de vias aéreas foram coletadas de acordo com a rotina do serviço: escarro sempre que possível e aspirado traqueal quando a criança não consegue

escarrar ou não apresenta expectoração. A realização de cultura é indicada em toda consulta e o intervalo entre as consultas não ultrapassa três meses. Eventualmente, os pacientes ou os pais se recusam a colher o material.

4.6- Definições operacionais de colonização pulmonar:

Colonização pulmonar foi definida pela presença de bactérias potencialmente patogênicas nas vias aéreas inferiores, independente da presença de sintomas. A presença de sintomas caracteriza a infecção pulmonar e pode ser caracterizada como sintomas habituais ou exacerbação. (2)

Nesta pesquisa, os critérios para definir colonização foram orientados pela proposta de Cantón e cols. 2005.(2)

- Primeira colonização (PC): Detecção da primeira cultura de secreção de via aérea positiva para *Pseudomonas aeruginosa*.
- Colonização intermitente (CI): No período de seis meses após o primeiro isolamento de PA, uma cultura positiva de pelo menos três culturas colhidas, com intervalo mínimo de um mês entre elas.
- Colonização crônica (CC): Três ou mais culturas positivas com intervalo igual ou maior do que um mês entre elas, em 6 meses.

Tais definições foram aplicadas para outras bactérias patogênicas além do PA: *Staphylococcus aureus* sensível / resistente à oxacilina (OSSA / ORSA), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), e Complexo *Burkholderia cepacia* (BCC).

A partir da primeira colonização, o paciente pode evoluir de 3 formas: com erradicação da bactéria em resposta ao tratamento instituído, com colonização intermitente ou com colonização crônica. O objetivo do diagnóstico precoce da FC inclui monitorizar o momento em que ocorre a PC e conseguir erradicá-la, adiando-se ao máximo o momento da CC.

4.7- Análise dos dados

Foram analisadas as variáveis descritivas da população (sexo, procedência, diagnóstico, idade, percentil de peso e de altura) e as características clínicas (score de Shwachman) e funcionais (VEF1/CVF), comparando pacientes triados e não triados pelo Teste do Pezinho.

Os resultados das culturas foram organizados nas seguintes variáveis:

- Número total de culturas positivas para as bactérias *Staphylococcus aureus* (OSSA e ORSA), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), e Complexo *Burkholderia cepacia* (BCC), ao longo da vida;
- Idade da primeira cultura positiva por OSSA, ORSA, PA e BCC; e
- Resultado das culturas de setembro de 2010 a setembro de 2011.

Para análise estatística utilizou-se o programa Epi Info 2000. O valor de p foi calculado utilizando qui-quadrado, com índice de Yates corrigido.

4.8- Aspectos éticos

O projeto para elaboração do banco de dados utilizado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP-UFMG) e Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do Hospital das Clínicas UFMG (HC-UFMG, anexo 1).

Referências Bibliográficas:

- 1- Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, Byrnes CA, Carlin JB, Cheney J, et al. Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. *JAMA*. 2011 Jul 13;306(2):163-71.
- 2- Canton R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Sep;11(9):690-703.