

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1- Artigo

“Avaliação da colonização pulmonar e do estado nutricional em crianças e adolescentes com Fibrose Cística, antes e após a triagem neonatal.”

5.2- Resumo

Introdução: Fibrose Cística é uma doença genética das glândulas exócrinas, autossômica recessiva, que acomete numerosos outros órgãos e causa grande diversidade de problemas clínicos, decorrente da alteração na função da proteína reguladora da condutância transmembrana. A Triagem Neonatal é importante para o diagnóstico precoce da doença, mas ainda não se sabe ao certo, se interfere no ciclo infecção e inflamação pulmonar, ou se altera a morbidade e mortalidade da doença.

Objetivo: Avaliar os benefícios da triagem neonatal em crianças e adolescentes portadoras de FC, em relação à colonização pulmonar por bactérias patogênicas; função pulmonar (VEF1/CVF); estado nutricional (peso e altura) e escore de gravidade clínica-radiológica de Shwachman, comparando o grupo de pacientes que tiveram o diagnóstico através da triagem neonatal (DTN) com o grupo de diagnóstico convencional (DC).

Metodologia: Estudo transversal composto de 101 pacientes provenientes do ambulatório de FC do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), com diagnóstico confirmado de Fibrose Cística, e que haviam realizado culturas de material de vias aéreas (escarro ou aspirado traqueal). Estes dados foram atualizados até setembro de 2011. Foram analisadas as variáveis descritivas da população (sexo, procedência, diagnóstico, idade), as características clínicas (escore de Shwachman) e funcionais (VEF1/CVF), comparando pacientes com diagnóstico pela triagem neonatal e pacientes com diagnóstico convencional. Os resultados das culturas foram avaliados quanto à presença de algumas bactérias: *Staphylococcus aureus* sensível ou resistente à oxacilina (OSSA ou ORSA), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Pseudomonas aeruginosa* mucóide (PAM), e Complexo *Burkholderia cepacia* (BCC).

Resultados: A média de idade dos pacientes foi de 52,03 meses (DP \pm 27,47), sendo 16,8% dos pacientes naturais de Belo Horizonte e 46,5% do sexo masculino. Entre os pacientes com diagnóstico pela Triagem Neonatal, mais de 90% tiveram o diagnóstico antes dos 3 meses de vida, ao passo que mais de 70% dos pacientes com diagnóstico convencional tiveram o diagnóstico com mais de 1 ano de vida. Os pacientes com DTN apresentaram melhor estado nutricional, avaliado pelo peso (79,1% dos pacientes DTN acima do percentil 10 de peso, sendo $p=0,02$) e melhor escore de Shwachman, em relação aos pacientes com DC (85% dos pacientes DTN com escore acima de 80 pontos, sendo $p<0,02$). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à altura e à função pulmonar ($p > 0,05$). A idade da primeira colonização por diferentes bactérias variou entre o grupo DTN e o grupo DC, sendo encontrada

idade de aquisição de OSSA inferior a 6 meses de 67,2% no primeiro grupo e 2,9% no segundo grupo (com $p < 0,01$); em relação à PA esses valores foram 17,9% e 2,9% respectivamente (com $p < 0,01$). O grupo DC apresentou maior frequência de colonização crônica por PA do que o grupo de DTN (53% e 31,3% respectivamente, com $p < 0,02$), além de maior frequência de culturas positivas para ORSA (32,3% e 13,4% respectivamente) e BCC (14,7% e 9% respectivamente).

Conclusão: A Triagem Neonatal permite o diagnóstico precoce da Fibrose Cística, promovendo o adequado estado nutricional. Em relação à colonização pulmonar, foi notada aquisição precoce de bactérias patogênicas, entretanto essa colonização parece ser intermitente na maioria dos casos.

Palavras-chave: Fibrose Cística, triagem neonatal, colonização pulmonar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

5.3- Abstract

Introduction: Cystic Fibrosis (CF) is a genetic disease of the exocrine glands, autosomal recessive, which involves multiple organs and cause great diversity of clinical problems arising from the change in function of the protein transmembrane conductance regulator. Newborn screening is important for early diagnosis of the disease, but it is not known for sure, if it interferes in the cycle infection and lung inflammation, or alter the morbidity and mortality.

Objective: To evaluate the benefits of neonatal screening in children and adolescents with CF in relation to pulmonary colonization by pathogenic bacteria, pulmonary function (FEV1/FVC), nutritional status (weight and height) and Shwachman clinical-radiological score, comparing the group of patients who were diagnosed through newborn screening (NBS) with the conventional diagnosis group (CD).

Methodology: Cross-sectional study with of 101 patients from the outpatient CF Hospital das Clinicas, of Minas Gerais Federal University (UFMG), with confirmed diagnosis of cystic fibrosis and who had done airway cultures (sputum or aspirated trachea). These data were updated until September 2011. The variables describing the population (sex, origin, diagnosis, age), clinical (Shwachman score) and functional (FEV1/FVC), comparing patients diagnosed by newborn screening (NBS) and patients with conventional diagnosis (CD). The results of the cultures were evaluated for the presence of some bacterias: *Staphylococcus aureus* sensitive or resistant to methicillin (MSSA or MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), mucoid *Pseudomonas aeruginosa* (PAM), and *Burkholderia cepacia* complex (BCC).

Results: Mean age was 52.03 months (SD + 27.47), with 16.8% of patients born in Belo Horizonte and 46.5% were male. Among patients diagnosed by newborn screening, more than 90% were diagnosed before 3 months of life, while over 70% of patients with conventional diagnosis were diagnosed with more than 1 year of life. Patients with NBS had better nutritional status, evaluated by weight (79.1% of NBS patients above the 10th percentile for weight, $p = 0.02$) and better Shwachman score, compared to CD patients (85% of patients with scores above 80 points, $p < 0.02$). There was no statistically significant difference in relation to height and pulmonary function ($p > 0.05$). The age of first colonization by different bacteria ranged from the NBS group and CD group, found MSSA age of acquisition of less than 6 months from 67.2% in the first group and 2.9% in the second group ($p < 0.01$), in patients with PA these values were 17.9% and 2.9% respectively ($p < 0.01$). The CD group had a higher frequency of chronic colonization with PA than the group of NBS, (53% and 31.3% respectively, p

<0.02) and greater frequency of positive cultures for MRSA (32.3% and 13.4% respectively) and BCC (14.7% and 9% respectively)

Conclusion: Newborn screening allows the early diagnosis of CF, providing adequate nutritional status. Regarding the lung colonization, there is no delay in the acquisition of pathogenic bacteria, but this appears to be intermittent colonization in most cases.

Keywords: cystic fibrosis, neonatal screening, pulmonary colonization, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

5.4- Introdução

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética das glândulas exócrinas, autossômica recessiva, que envolve múltiplos órgãos e causa grande diversidade de problemas clínicos. Decorre da ausência ou da alteração na função da proteína reguladora da condutância transmembrana (CFTR), também conhecida como canal de cloro. Essa proteína controla a permeabilidade do íon cloro nas superfícies apicais das células epiteliais. Mais de 1500 mutações no gene da CFTR são descritas na literatura, sendo que a mutação mais comum é a $\Delta F508$.(1-2)

A incidência da FC é variável de acordo com as etnias, oscilando de 1/2000 a 1/5000 em caucasianos nascidos vivos na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá, e 1/15000 em negros americanos. No Brasil, a incidência estimada é de 1/9500 nascimentos em Minas Gerais, Santa Catarina e Paraná. Esses dados foram obtidos do Programa de Triagem Neonatal (PTN) para FC implantado nestes três estados brasileiros. (3)

A tríade de características clínicas baseadas em infecções pulmonares de repetição, insuficiência pancreática e déficit de crescimento foi estabelecida em 1960 e tem sido usada como fenótipo clássico de FC há aproximadamente 40 anos. O teste do suor ainda se mantém como o padrão-ouro para diferenciar os pacientes com e sem FC. Mas, mesmo antes da identificação do gene da FC, em 1989, já haviam relatos de casos de pacientes com quadro clínico sugestivo de FC e com o teste do suor normal. (4-5)

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. (6-7)

A implementação de um Programa Nacional de Triagem Neonatal ainda não é unanimidade nos diferentes países. Na Austrália, Nova Zelândia e França envolvem, virtualmente, 100% dos recém-nascidos. No Brasil, a triagem neonatal (TN) para FC é realizada em Minas Gerais, Paraná e Santa Catarina, desde 2001-2003 e os resultados iniciais mostram diminuição da idade média do diagnóstico e melhor condição nutricional dos pacientes com diagnóstico pela triagem neonatal (DTN). (7)

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.(7-8) Além disso, um resultado de triagem positivo pode gerar angústia e ansiedade nos pais e produzir interferências no estabelecimento precoce do vínculo mãe-filho(9-10). Como pontos positivos da TN, citam-se a melhora do estado nutricional e a possibilidade de iniciar o tratamento precoce de infecções, o que pode retardar o acometimento pulmonar (10-14).

A doença pulmonar na FC caracteriza-se pela colonização e infecção respiratória por bactérias que levam a dano tissular irreversível. 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) (14). Geralmente, o *S. aureus* e o *H. influenzae* são encontrados precocemente, mesmo antes do aparecimento de sintomas. A colonização por *Pseudomonas aeruginosa* é muito difícil de ser erradicada, mesmo com o uso de antibióticos (15).

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 não existem bactérias. Consagrado pelo uso, alguns autores questionam sua adequação pois a presença de bactérias nestes locais significa inflamação e lesão tecidual, mesmo que insidiosas.

Prevenir e controlar a evolução das lesões pulmonares é um dos pilares da abordagem do paciente com FC. As manifestações respiratórias se iniciam, na maioria das vezes, nos primeiros meses de vida da criança. O acometimento do aparelho respiratório é progressivo e de intensidade variável. O curso clínico é determinado por muco viscoso e *clearance* mucociliar diminuído, predispondo à sinusite, bronquite, pneumonia, bronquiectasia, fibrose e falência respiratória(15). A maioria dos pacientes com FC morre em decorrência da doença pulmonar, como consequência do progressivo dano pulmonar resultante do ciclo de infecção e inflamação crônicas.

O objetivo do presente estudo consistiu em determinar se a triagem neonatal é vantajosa do ponto de vista de otimizar o estado nutricional e a função pulmonar.

5.5- Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, de corte transversal, no qual foram incluídos todos os pacientes provenientes do ambulatório de FC do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), com diagnóstico confirmado de Fibrose Cística, e que haviam realizado culturas de material de vias aéreas (escarro ou aspirado traqueal). Todas as culturas realizadas por esses pacientes desde o momento de admissão no ambulatório até setembro de 2011 foram analisadas. Foram excluídas as crianças sem diagnóstico confirmado de Fibrose Cística, ou pacientes que não possuíam ainda nenhum resultado de cultura de escarro ou aspirado traqueal disponível até setembro de 2011.

Foi elaborado um protocolo de pesquisa (Anexo 2) e os dados sobre procedência, sexo, idade, idade ao diagnóstico, diagnóstico através de triagem neonatal, percentil do peso, espirometria e escore de Shwachman foram coletados pela autora e por alunos da graduação nos prontuários dos pacientes, após aprovação e liberação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do Hospital das Clínicas UFMG (anexo 1).

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

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 conseguia escarrar ou não apresenta expectoração. A realização de cultura de vias aéreas 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.

Os critérios para definir colonização e infecção seguiram a proposta de Cantón e cols, 2005:(8)

- 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 crônica (CC): Três ou mais culturas positivas com intervalo maior do que 1 mês entre elas, em 6 meses.

Foram analisadas as variáveis descritivas da população (sexo, procedência, diagnóstico, idade) e as características clínicas (escore de Shwachman) e funcionais (VEF1/CVF), comparando pacientes com diagnóstico pela TN (DTN) e com diagnóstico convencional (DC).

Os resultados das culturas foram organizados nas seguintes variáveis:

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

5.6- Resultados

Foram analisados os dados de 101 pacientes. A mediana de idade atual dos pacientes com DTN foi de 49 meses, com o mínimo de 10 meses e máximo de 143 meses. A média de idade foi de 52,03 meses e o desvio padrão 27,47 meses.

A tabela 1 evidencia as características gerais dos pacientes com diagnóstico pela Triagem Neonatal (DTN) e com diagnóstico convencional (DC), acompanhados no ambulatório de FC do HC-UFMG, quanto à procedência, sexo, idade ao diagnóstico, percentil de peso atual, percentil de altura atual, escore de Shwachman e espirometria (VEF1/CVF).

Tabela 1- Características gerais dos 101 pacientes com FC do HC-UFMG (67 DTN e 34 DC)

	Diagnóstico pela TN (67/100%) n (%)	Diagnóstico convencional (34/100%) n (%)	Total (101/100%) n (%)	Valor p
Procedência				
Belo Horizonte	9 (13,4)	8 (23,5)	17 (16,8)	0,32
Outros	58 (86,6)	26 (76,5)	84 (83,2)	
Sexo				
Masculino	32 (47,8)	15 (44,1)	47 (46,5)	0,89
Feminino	35 (52,2)	19 (55,9)	54 (53,5)	
Idade ao diagnóstico				
< 3 meses	62 (92,5)	1 (2,9)	63 (62,4)	< 0,01
3 meses - 1 ano	4 (6,0)	9 (26,5)	13 (12,9)	
> 1 ano	1 (1,5)	24 (70,6)	25 (24,7)	
Percentil de Peso Atual				
Menor que P10	14 (20,9)	14 (41,2)	28 (27,7)	0,02
Maior que P10	53 (79,1)	17 (50,0)	70 (69,3)	
Sem informação	0 (0)	3 (8,8)	3 (3,0)	
Percentil de Altura Atual				
Menor que P10	15 (22,4)	4 (11,8)	19 (18,8)	0,51
Maior que P10	51 (76,1)	24 (70,6)	75 (74,3)	
Sem informação	1 (1,5)	6 (17,6)	7 (6,9)	
Escore de Shwachman				
Pontuação 00 a 40	0 (0)	1 (2,9)	1 (1,0)	<0,02
Pontuação 41 a 60	1 (1,5)	4 (11,8)	5 (5,0)	
Pontuação 61 a 80	6 (9,0)	5 (14,7)	11 (10,9)	
Pontuação 81 a 100	57 (85)	21 (61,8)	78 (77,2)	
Sem Informação	3 (4,5)	3 (8,8)	6 (5,9)	
VEF1/CVF				
< 80	3 (4,5)	13 (38,2)	16 (15,8)	0,21
≥ 80	13 (19,4)	18 (53)	31 (30,7)	
Não realizada	51 (76,1)	3 (8,8)	54 (53,5)	

Legenda: número de pacientes (n), Triagem Neonatal (TN), percentil 10 (P10)

Entre os pacientes DTN apenas 13,4% são procedentes de Belo Horizonte, enquanto 23,5% dos DC o são. Pouco mais da metade dos pacientes nos 2 grupos são do sexo feminino.

Em relação à idade ao diagnóstico, mais de 90% dos pacientes DTN tiveram o diagnóstico da doença antes dos 3 meses de vida, ao passo que no grupo DC, 70,6% tiveram o diagnóstico após 1 ano de idade. ($p < 0,01$)

A grande maioria da população DTN (79,1%) possui percentil de peso maior que 10, ao passo que entre o grupo DC, essa proporção cai para 50%. ($p = 0,02$)

Na pontuação do Escore de Shwachman, apenas um paciente (1,5%) recebeu pontuação inferior a 60 entre o grupo DTN, porém cinco (14,7%) dos pacientes de DC receberam essa pontuação ($p < 0,02$).

As provas de função pulmonar foram realizadas em todos os pacientes com capacidade de efetuar as manobras necessárias. Dos 16 pacientes com DTN que realizaram o exame, 13 (81,3%) tinham o índice VEF1/CVF acima de 80%, enquanto apenas 18 (58%) dos 31 pacientes DC que realizaram exame apresentavam função pulmonar normal. ($p = 0,21$)

A tabela 2 evidencia a faixa etária da primeira colonização por cada bactéria.

Tabela 2: Faixa etária da primeira colonização dos 101 pacientes pelas principais bactérias

	Diagnóstico pela TN (67/100%) n (%)	Diagnóstico convencional (34/100%) n (%)	Total (101/100%) n (%)	Valor p
OSSA				
0 - 6 meses	45 (67,2)	1 (2,9)	46 (45,5)	< 0,01
7 - 12 meses	11 (16,4)	5 (14,7)	16 (15,8)	
1 - 5 anos	7 (10,4)	9 (26,5)	16 (15,8)	
> 5 anos	0	14 (41,2)	14 (13,9)	
Sem OSSA	4 (6,0)	5 (14,7)	9 (9,0)	
PA				
0 - 6 meses	12 (17,9)	1 (2,9)	13 (12,9)	< 0,01
7 - 12 meses	17 (25,3)	4 (11,8)	21 (20,8)	
1 - 5 anos	20 (29,9)	8 (23,5)	28 (27,7)	
> 5 anos	3 (4,5)	13 (38,3)	16 (15,8)	
Sem PA	15 (22,4)	8 (23,5)	23 (22,8)	
ORSA				
0 - 6 meses	2 (3,0)	2 (5,9)	4 (4,0)	< 0,01
6 - 12 meses	0	3 (8,8)	3 (3,0)	
1 - 5 anos	5 (7,5)	0	5 (4,9)	
> 5 anos	1 (1,5)	6 (17,7)	7 (6,9)	
Sem ORSA	59 (88,0)	23 (67,6)	82 (81,2)	
BCC				
0 - 6 meses	0	0	0	0,12
6 - 12 meses	0	1 (2,9)	1 (1,0)	
1 - 5 anos	5 (7,5)	1 (2,9)	6 (5,9)	
> 5 anos	1 (1,5)	3 (8,8)	4 (4,0)	
Sem BCC	61 (91,0)	29 (85,4)	90 (89,1)	
PAM				
0 - 6 meses	0	0	0	0,21
6 - 12 meses	0	0	0	
1 - 5 anos	2 (3,0)	3 (8,8)	5 (4,9)	
> 5 anos	1 (1,5)	10 (29,4)	11 (10,9)	
Sem PAM	64 (95,5)	21 (61,8)	85 (84,2)	

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

Quase metade dos pacientes (45,5%) foram colonizados por OSSA antes dos 6 primeiros meses de vida, sendo que a grande maioria é do grupo do DTN. A maioria das primeiras colonizações por PA ocorreram entre sete meses a cinco anos de vida. A primeira colonização por BCC e ORSA ocorreu mais tardiamente na vida destes pacientes.

A tabela 3 mostra o número de culturas positivas para as principais bactérias que infectam as vias aéreas (OSSA, PA, ORSA, BCC) ao longo da vida dos pacientes.

A maioria dos pacientes (76,3%) apresentou três ou mais culturas positivas para *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina. Apenas 23 (22,8%) pacientes não tinham nenhuma cultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa*, sendo que a maioria desses pacientes estava no grupo com DTN.

A frequência de culturas positivas para *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina e complexo *Burkholderia cepacia* foi bem inferior às de OSSA e PA, sendo que a grande maioria dos pacientes estava livres desse tipo de colonização.

Tabela 3: Frequência de culturas de vias aéreas positivas para cada bactéria dos 101 pacientes ao longo da vida.

	Diagnóstico pela TN (67/100%) n (%)	Diagnóstico convencional (34/100%) n (%)	Total (101/100%) n (%)	Valor p
Nº cultura positiva OSSA*				
1 – 2	10 (14,9)	6 (17,6)	16 (15,8)	0,81
3 – 5	11 (16,4)	6 (17,6)	17 (16,9)	
≥ 6	42 (62,7)	18 (53,0)	60 (59,4)	
Negativas para OSSA	4 (6,0)	4 (11,8)	8 (7,9)	
Nº cultura positiva PA *				
1 – 2	31 (46,3)	8 (23,5)	39 (38,6)	< 0,02
3 – 5	14 (20,9)	8 (23,5)	22 (21,8)	
≥ 6	7 (10,4)	10 (29,5)	17 (16,8)	
Negativas para PA	15 (22,4)	8 (23,5)	23 (22,8)	
Nº cultura positiva ORSA*				
1 - 2	8 (11,9)	8 (23,5)	16 (15,8)	1
3 - 5	1 (1,5)	2 (5,9)	3 (3,0)	
≥ 6	0	1 (2,9)	1 (1,0)	
Negativas para ORSA	58 (86,6)	23 (67,7)	81 (80,2)	
Cultura positiva BCC *				
1 - 2	6 (9,0)	5 (14,7)	11 (10,9)	
3 - 5	0	0	0	
≥ 6	0	0	0	
Negativas para BCC	61 (91,0)	29 (85,3)	90 (89,1)	

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

*número de culturas positivas para as devidas bactérias, em cada paciente ao longo da vida

A tabela 4 evidencia a situação atual em relação às culturas de material de vias aéreas, no período de setembro de 2010 a setembro de 2011, mostrando a

predominância de pacientes colonizados por OSSA. Dentre os pacientes com três ou mais culturas positivas para PA, a maioria é do grupo de DC, ao passo que os pacientes com DTN apresentavam maior número de colonização intermitente, evidenciada por uma ou duas culturas positivas para PA ao longo do ano. Em relação à ORSA, a frequência dessa bactéria foi reduzida na população em estudo, assim como a BCC, que não foi encontrada em nenhuma cultura de via aérea dos pacientes nesse intervalo de tempo.

Tabela 4: Frequência de pacientes com culturas de vias aéreas positivas para cada bactéria, no último ano (setembro de 2010 a setembro de 2011)

	Diagnóstico pela TN (67/100%) n (%)	Diagnóstico convencional (34/100%) n (%)	Total (101/100%) n (%)	Valor p
OSSA				
1 - 2	30 (44,8)	13 (38,2)	43 (42,5)	0,37
≥3	23 (34,3)	5 (14,7)	28 (27,7)	
PA				
1 – 2	23 (34,3)	8 (23,5)	31 (30,7)	0,06
≥3	1 (1,5)	4 (11,8)	5 (5,0)	
ORSA				
1 – 2	2 (3,0)	2 (5,9)	4 (4,0)	0,74
≥3	1 (1,5)	2 (5,9)	3 (3,0)	
BCC				
1-2	0	0	0	
≥ 3	0	0	0	

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 tabela 5 faz uma referência a outros microrganismos isolados da via aérea do pacientes no último ano, devendo-se levar em conta a presença de infecção por vários agentes no mesmo paciente. Em 28,7% houve crescimento apenas de microbiota de orofaringe.

Tabela 5: Culturas de material de via aérea positivas para outros microrganismos no último ano

Outras Bactérias	Frequência	Percentual
BGN	14	13,9%
BGN + BGP	1	1,0%
MBO + outros	29	28,7%
Apenas MBO	29	28,7%
FUN + outros	2	2,0%
Não se aplica	26	25,7%

Bactéria Gram negativa (BGN), Bactéria Gram positiva (BGP), Fungo (FUN), Microbiota de orofaringe (MBO).

A tabela 6 compara os pacientes de diagnóstico pela Triagem Neonatal e os de diagnóstico convencional, nas diversas faixas etárias

Tabela 6: Comparação, por faixa etária, entre os pacientes de diagnóstico pela Triagem Neonatal e os de diagnóstico convencional

	DTN			TOTAL	DC			TOTAL
	< 4 anos	4-8 anos	>8anos	DTN	<4anos	4-8 anos	>8 anos	DC
Nº pacientes	(30pcts)	(35pcts)	(2 pcts)	(67 pcts)	(0 pct)	(3pcts)	(31pcts)	(34 pcts)
VEF1/CVF<80	0	3	0	3	0	1	12	13
VEF1/CVF>80	0	12	1	13	0	1	17	18
Perc.Peso<10	7	7	0	14	0	1	13	14
Perc.Peso>10	23	28	2	53	0	2	15	17

Legenda: DTN (Diagnóstico pela Triagem Neonatal), DC (Diagnóstico convencional), Perc.Peso (Percentil de Peso)

A comparação entre os pacientes DTN e os de DC deve ser cautelosa uma vez que, dentre o grupo dos pacientes de DTN, a grande maioria deles apresenta idade inferior a 8 anos de idade. Já os pacientes submetidos a DC, a faixa etária predominante é superior a 8 anos de idade. Esta idade foi escolhida levando em consideração que a TN foi iniciada em 2003 em Minas Gerais e a coleta dos dados ocorreu até o ano de 2011 (8 anos de acompanhamento). Desta forma, para uma comparação mais rigorosa, seria ideal a comparação dos 2 grupos dentro de uma mesma faixa etária, porém o número diferente de pacientes inviabiliza tal análise.

5.7- Discussão

O teste da Tripsina Imunorreativa (TIR) não é realizado universalmente e a explicação para este fato se deve, em grande parte, de não haver na literatura estudos conclusivos que mostrem evidências dos reais benefícios sobre o crescimento, função pulmonar e morbidade em pacientes com FC.

Nosso estudo abordou uma população jovem (mediana de 49 meses), a maioria com diagnóstico precoce (mais de 75% antes de um ano de vida), que evidenciou que crianças com FC diagnosticadas pela TN tiveram melhores parâmetros clínicos, funcionais e nutricionais quando tratadas regularmente, sendo esses achados confirmados por vários trabalhos na literatura (11, 16-19). Em relação ao Índice de Massa Corporal (IMC), pesquisas mostram que pacientes DTN possuem valores acima de 50%, ao passo que nos pacientes de diagnóstico convencional (DC) esse índice é abaixo de 25%. (17)

Neste estudo a grande maioria dos pacientes apresentava percentil de peso atual maior que 10, sendo o grupo DTN o maior responsável por esses índices, conforme descrito na literatura. (10, 17, 20-21)

Campbell e cols usaram dados da CFF (Cystic Fibrosis Foundation) e afirmaram que pacientes do grupo DTN apresentaram diagnóstico de FC mais precocemente (aos 0,5 meses, em contraste com os pacientes com DC, cuja idade foi 14,5 meses). Além disso, afirmam que pacientes com DC possuem maiores índices de desnutrição e piora da função pulmonar.(10)

Farrell e cols compararam 56 crianças com DTN e 47 com DC e também notaram que o primeiro grupo possuía uma menor idade ao diagnóstico (12,4 e 95,8 semanas respectivamente), além de um melhor estado nutricional. (22)

Collins e cols estudaram 55 crianças (34 do grupo DTN e 21 do grupo DC), no período de 1983 a 1997, sendo que a média de idade ao diagnóstico dos pacientes DTN era de 0,52 (\pm 0,77) meses e nos pacientes DC, 24,59 (\pm 38,74) meses. Estes autores demonstraram que houve maior ganho de peso, altura e índice de massa corpórea (IMC) em indivíduos do grupo DTN avaliados aos 15 anos de idade. (17)

Em nosso estudo, 28 pacientes (27,7%) apresentaram percentil de peso igual ou inferior a 10. No grupo DTN, 20,9% tinham percentil de peso igual ou inferior a 10 e no grupo DC, 41,2%. Em relação à altura, no grupo DTN, 22,4% tinham percentil de altura igual ou inferior a 10, e no grupo DC, esse valor foi 11,8%.

É consenso que a otimização do ganho de peso influencia positivamente a sobrevida e a função pulmonar dos pacientes. Desta forma pacientes com melhor

estado nutricional apresentam melhor função pulmonar, como evidenciado no nosso estudo e confirmado na literatura (10, 17-18), e pacientes submetidos ao DC apresentam maiores índices de desnutrição e dano pulmonar ao diagnóstico.(10)

Estudo em Buenos Aires com 250 crianças evidenciou que o diagnóstico tardio aumenta o risco de desnutrição na infância quando associado à insuficiência pancreática.(16) Em contraste, Chatfield e cols, em estudo randomizado na Grã-Bretanha, não encontraram diferenças clínicas entre esses 2 grupos, em pacientes de 1 e 4 anos de vida, relatando que os pacientes eram muito novos para realização de testes funcionais.(23)

Em relação ao escore de Shwachman alguns autores notaram que pacientes com DTN apresentam escores de Shwachman melhores em relação aos pacientes DC (24-25), o que está de acordo com o atual estudo uma vez que 85% dos pacientes DTN apresentaram escore de Shwachman superiores a 80, em contraste com 61,8% dos pacientes com DC.

Em relação à função pulmonar, vários autores demonstraram que pacientes com DTN apresentavam melhores índices funcionais. (17, 19, 21, 26) Em nosso estudo, 13 (81,3%) de 16 pacientes do grupo DTN apresentaram bons valores espirométricos (índice VEF1/CVF acima de 80%), enquanto apenas 18 (58,1%) dos 31 pacientes DC que realizaram exame apresentavam função pulmonar normal, apesar de não haver significância estatística pelo pequeno número de pacientes DTN capazes de realizar o exame. (p=0,21)

Ao contrário do citado acima, Farrell e cols compararam a função pulmonar e escore radiológico de crianças com DTN (56 pacientes com idade ao diagnóstico de 12,4 semanas) e DC (47 pacientes com idade ao diagnóstico de 95,8 semanas) e observaram que até os 10 anos de idade, não haviam grandes diferenças entre os dois grupos.(26)

Em outro artigo Farrell e cols afirmam que há fortes evidências do benefício nutricional com o diagnóstico precoce de FC através da TN, além de melhor função pulmonar,(20) confirmado também em estudo de Dijk e cols, no qual mostrou que pacientes do grupo DTN apresentam melhores índices de peso ($6,9 \pm 2,2$ Kg mais pesados), altura ($6,4 \pm 2,05$ mais altos), IMC ($0,6 \pm 0,2$ maior), com p=0.006, além de melhor função pulmonar (VEF1).(19)

Em relação à sequência de colonização por bactérias na FC, nosso estudo confirma os dados da literatura, ou seja, inicia-se por *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina, depois por *Pseudomonas aeruginosa* e, por último, *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina e complexo *Burkholderia cepacia*.

Evidenciou-se também a alta prevalência de OSSA no primeiro ano de vida e o quão precoce é sua colonização inicial (83,6% no grupo DTN apresentou OSSA com menos de um ano de vida e 17,6% no grupo DC). Estes achados concordam com estudos anteriores que demonstram que pacientes mais jovens, primeiramente, podem ser colonizados de forma intermitente por *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* e ocasionalmente por *Pseudomonas aeruginosa*.(3)

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. Patógenos respiratórios foram isolados em 100 swabs (42,73%). Foi isolado OSSA em 19 pacientes (76%), HI em 19 (76%), PA em 9 (36%), e BCC em 1 (4%) (15).

Ainda no Paraná, entre os anos de 1980 a 1996, 28% dos pacientes tiveram o diagnóstico de FC confirmado no primeiro ano de vida; 34% foram diagnosticados na faixa etária entre um e dois anos. Dos 32 pacientes que estavam em acompanhamento regular no Hospital das Clínicas 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*. É notável que nessa amostra houve um atraso no diagnóstico desses pacientes, quando comparado com a atual estudo no qual 75,3% dos pacientes receberam o diagnóstico de FC antes de um ano de idade (sendo 98,5% dos pacientes DTN e 29,4% dos DC). Talvez por isso, esse estudo tenha um número maior de pacientes colonizados por PA.

Alvarez e cols estudaram, em São Paulo, 104 pacientes entre julho 1990 e julho 2000, 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, à época do diagnóstico (27).

Lambiease e cols, em Nápoles, avaliaram 300 pacientes e 3178 materiais de secreção de vias aéreas, durante 3 anos. 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%).(28)

Alguns estudos relataram que um risco da triagem neonatal seria o aumento da colonização por PA em pacientes com DTN (17) porém podemos considerar que a detecção precoce deste microrganismo nas vias aéreas desses pacientes poderia ser responsável pelo “aumento de colonização”.

Collins e cols não acharam diferença estatisticamente significativa entre a idade de aquisição e colonização de PA entre esses dois grupos, porém a idade de aquisição de OSSA ocorreu aos 45,7 meses no grupo DTN e aos 90,2 meses no grupo DC. Em relação à função pulmonar, o autor acima não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, quando avaliados aos 6 e 10 anos de idade. Porém aos 15 anos de idade, os pacientes de DTN apresentaram melhor função pulmonar. (17) Esses dados estão em conformidade com outros trabalhos de literatura realizados nos Estados Unidos e Europa. (21, 24)

O estudo de Collins e cols mostra índices semelhantes ao atual trabalho quando se compara percentis de peso, altura e idade de aquisição de OSSA. No que diz respeito a idade de aquisição de PA, em nosso estudo observamos que esta ocorre mais precocemente nos pacientes DTN, atribuindo este resultado às pesquisas seriadas que ocorrem logo após o diagnóstico.

No presente estudo, a primeira colonização por PA foi precoce, antes do cinco anos, o que também é relatado por outros autores. (3) No grupo DTN, 73,1% tiveram a primeira colonização por PA antes dos 5 anos de idade (sendo que mais da metade deste número foi antes do primeiro ano de vida). Já no grupo DC, esse valor foi de 38,2%. Entretanto, não foi possível estabelecer o momento da colonização crônica, definida pelos critérios de Canton e cols que consideram a presença de 3 culturas positivas dentro de um intervalo de seis meses. Observou-se que 38,6% dos pacientes apresentaram 3 ou mais culturas positivas para PA ao longo do acompanhamento, sendo que no DTN este valor é 31,3% e no DC, 53%. Porém quando analisamos o período de um ano, apenas 1,5% do DNT e 11,8% do DC apresentaram 3 ou mais culturas positivas para PA. Essa diferença pode ser explicada, em parte, pelo fato de poder ocorrer colonização intermitente ou falha em se obter uma amostra significativa de via aérea inferior.

Maselli e cols mostraram que 50% dos pacientes possuíam cultura positiva para PA aos 8,1 anos de idade, 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.(29)

Santana e cols, na Bahia, estudaram 69 pacientes com FC para determinar a prevalência de patógenos isolados de secreção de via aérea (95% de escarro espontâneo, 2,2% de aspirado traqueal e 2,2% de broncoscopia). A média de idade dos pacientes era 10,8 anos \pm 13,5. No estudo, foi notado infecção por *Staphylococcus aureus* em 27,4% dos pacientes e por PA em 36,2%, dentre outros patógenos, logo à primeira cultura coletada. (13)

Dijk e cols acharam que pacientes com DC apresentavam maior índice de colonização por PA e uma idade mais precoce de aquisição da bactéria. No grupo DTN, 77% dos pacientes possuíam PA crônica ou PAM e no grupo DC esse número foi de 100%. Em seu estudo, o grupo DTN possuía uma idade de primoinfecção por PA mais tardiamente (19), o que contraria nossos achados, uma vez que a idade de aquisição de PA em nosso estudo foi mais precoce em pacientes com DTN.

Estudos demonstram que material de vias aéreas com culturas positivas para PA e PAM ocorreram em maior número nos pacientes do grupo de DC (30) e esses pacientes estão relacionados a um pior prognóstico e uma pior função pulmonar, principalmente no que diz respeito ao fenótipo mucóide. (29)

Li e cols. mostraram que a aquisição de PA não mucóide nos primeiros 6 meses de vida é de 29%, e que a prevalência da bactéria aumenta muito entre os 4 e 16 anos. Relatam também que a aquisição de PA e PA mucóide 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 idade de 10,9 anos. (12)

Sims e cols analisaram pacientes com DTN e DC, com faixa etária de 1 a 10 anos, entre os anos de 2000 e 2002, e, ao contrário do nosso estudo, não notaram diferenças em relação à prevalência de infecção por PA (crônica ou intermitente), mas encontraram um menor número de crianças DTN na faixa etária entre 1 e 5 anos eram cronicamente infectadas por PA em relação aos de DC. (21)

Em relação à primeira colonização por PAM, em nosso estudo foi notado que no primeiro ano de vida nenhum paciente apresentou esse microrganismo em cultura de via aérea, sendo que a maior incidência ocorreu após os 5 anos de idade (11/101 pacientes, 10,9%). Desses pacientes, um era do grupo DTN enquanto dez eram do grupo DC.

Mansfeld e cols estudaram 1300 pacientes portadores de FC entre agosto de 2007 e junho de 2008 na Holanda, e encontraram uma prevalência de PA de 57% (313/551 pacientes), sendo 40% das crianças colonizadas e 70% em adultos. (31)

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.(32)

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.(33)

Em nosso estudo apenas 10,9% dos pacientes (9% do grupo de DTN e 14,6% do grupo DC) tiveram, em algum momento da vida, cultura positiva para BCC, sendo que apenas um paciente adquiriu a bactéria antes do primeiro ano de vida.

A aquisição de ORSA em nosso estudo ocorreu após o primeiro ano de vida, e foi mais prevalente no grupo DC (32,3%) do que no grupo DTN (13,4%).

Dados do National Cystic Fibrosis Registry em 2009, que incluiu 23.347 americanos 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; a 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, de 3,6 para 3,1%. Em relação à incidência, a de OSSA de 21,7 para 33,2%; a de BCC de 1,3 para 0,8; a de 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)

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 tuberculose também ocorrem.

O quadro 1 apresenta um sumário com os principais estudos que relatam a frequência 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 (13), 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 (15), 2006	25	15 meses	76%	36%		4%	Swab orofaríngeo
Alvarez (27), 2004	104		80%	76%		5,2%	Escarro
Lambiase (28), 2006	300	16,2 anos		40%		7%	Escarro
Mansfeld (31), 2009	551	19,5 anos		57%			Escarro Swab orofaríngeo
Tunney (32), 2008	66	26,5 anos		56%		4%	Escarro
Frangolias (33), 1999	125	20,5 anos				25%	Sem relato
Bedran, 2011	101	4,3 anos	76,3%	38,6%	19,8%	10,9%	Escarro Aspirado traqueal

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

Há dificuldade para a comparação dos resultados pois existem importantes 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.

5.8- Conclusão

A Triagem Neonatal tem contribuído para o diagnóstico precoce de Fibrose Cística e por medidas preventivas, na tentativa de retardar a progressão da doença, otimizar o ganho de peso e a função pulmonar.

Nosso estudo demonstrou que, em geral, pacientes com diagnóstico precoce de FC, através da triagem neonatal, apresentam melhores parâmetros nutricionais e pulmonares.

Além disso, concluímos que nossos pacientes apresentaram, em idades mais baixas, maior número de culturas positivas para algumas bactérias patogênicas, podendo ser explicado, em parte, pelo diagnóstico precoce da infecção. Apesar da infecção ocorrer precocemente, pode-se afirmar que há colonização intermitente, uma vez que os pacientes apresentam maiores taxas de descolonização.

Reconhecer que a colonização inicia-se precocemente reforça a necessidade dos cuidados de identificação e controle da infecção pulmonar desde os primeiros meses de vida.

Neste trabalho também observou-se uma diferença importante entre os resultados das culturas ao longo da vida e os resultados no último ano. Ao se analisar apenas os últimos, pode-se subestimar a relevância da colonização crônica por PA. Isso ressalta a importância da avaliação por períodos mais prolongados para se estabelecer o perfil de colonização da população.

Enfim, ressalta-se a importância fundamental de esforços para um diagnóstico precoce e maior oportunidade de tratamento necessitam ser dirigidos aos pacientes com FC. A correta caracterização desses patógenos tem implicação na escolha das melhores estratégias de tratamento, e, conseqüentemente, impacto na sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

5.9- Referências Bibliográficas

1. 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.
2. Amin R, Ratjen F. Cystic fibrosis: a review of pulmonary and nutritional therapies. *Adv Pediatr*. 2008;55:99-121.
3. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1891-904.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003 Feb 22;361(9358):681-9.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. Hart CA, Winstanley C. Persistent and aggressive bacteria in the lungs of cystic fibrosis children. *Br Med Bull.* 2002;61:81-96.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

24. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne 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.
25. 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.
26. Leao LL, Aguiar MJ. Newborn screening: what pediatricians should know. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Aug;84(4 Suppl):S80-90.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
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.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Fibrose Cística é uma doença crônica que representa atualmente um grande desafio, apesar de todos os avanços e esforços no sentido de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Constitui uma luta incessante, que exige a cooperação de todos os envolvidos na assistência, no acompanhamento, na dedicação e nos cuidados.

O diagnóstico tardio da FC tem um impacto negativo na nutrição e na função pulmonar dos pacientes. Assim, a Triagem Neonatal tem como objetivo o diagnóstico precoce da doença, possibilitando uma intervenção precoce e uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

Medidas terapêuticas são tomadas visando manter o bem estar do paciente, um melhor aporte nutricional e retardar a perda de função pulmonar. Para tal, consultas de rotina e o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar são essenciais no manejo desses pacientes.

Ainda não se chegou à cura, mas existem pesquisas em andamento cujos achados podem dar esperanças.

No momento, a certeza que temos é que o caminho é longo, a luta é grande, e o sucesso é possível com a união de todos.

7. ANEXOS

7.1. Anexo1



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 425/08

**Interessado(a): Profa. Cristina Gonçalves Alvim
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 15 de janeiro de 2009, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Adesão ao tratamento em crianças e adolescentes com diagnóstico de fibrose cística"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. T. Marques Amaral', is positioned above the printed name.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

7.2- Anexo 2: Protocolo de Pesquisa

Adesão ao tratamento na Fibrose Cística – Hospital das Clínicas/UFMG

Parte 1 - IDENTIFICAÇÃO

1. Número _____ do
protocolo: _____ Prontuário: _____
2. Data: ____/____/____
3. Nome _____
4. Procedência: () BH () Outros

5. Telefone _____ para _____ contato:

6. Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____
7. Sexo: () Feminino () Masculino

Parte 2 - DIAGNÓSTICO E GRAVIDADE DA DOENÇA

8. Data da 1ª consulta no ambulatório de fibrose cística: ____/____/____
() 2 meses ou menos () 3 m a 1 ano () > 1 ano
9. Triagem neonatal: (1) sim (2) não (9) sem informação (Obs: data nascimento<=2006 é não)
10. Testes do suor (todos, dois valores de cloro para cada data):

Data	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Cloro:				

11. Data da última consulta no ambulatório de fibrose cística ____/____/____

12. Peso e altura (2006-2010):

Data	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Peso em gramas				
Percentil p/ idade				
Altura em cm				
Percentil p/ idade				
IMC				

13. Saturação de oxigênio (2006-2010):

Data	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
SO2%				

14. Culturas aspirado traqueal ou escarro.

Legenda: **PA**= pseudomonas aeruginosa; **PAM**= PA mucóide; **OSSA**= Staphylococcus aureus sensível à oxacilina; **ORSA**= S.aureus resistente; **Hib**=Haemophilis influenzae; **BC**=Burkolderia cepacea; **SM**=Stenotrophomonas malthophilia;

NC=não colonizado; **OU** =Outros (não precisa especificar)

2	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
0					
10					
2	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
0					
0					
9					
2	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
0					
0					
8					
2	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
0					
0					
7					
2	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
0					
0					
6					

15. Internações (2006-2010):

	2010	2009	2008	2007	2006
Data	__/__/__ __/__/__	__/__/__ __/__/__	__/__/__ __/__/__	__/__/__ __/__/__	__/__/__ __/__/__

16. Radiografia de tórax (2006-2010): *(1) normal (2) alterada (9) sem anotação do laudo

Data	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Rx*				

17. Tomografia de tórax (todas) - *(1) normal (2) alterada (9) sem anotação do laudo

Data	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
TC*				

18. Últimos escores de Shwachman (2006-2010):

2010	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
2009	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
2008	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
2007	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
2006	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___

19. Espirometrias (2006-2010):

Data	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
CVF - %previsto					
VEF1 %previsto					
FEF25-					

75% %previsto					
VEF1/CVF absoluto					
Laudo*					
Resp. Bd (sim/não)					

*(1) normal (2)DVO leve (3)DVO moderado (4)DVO grave (5) DV misto/combinado (6)DVR leve (7)DVR moderado (8)DVR grave (9) sem anotação do laudo