



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**COLONIZAÇÃO BACTERIANA DO TRATO
RESPIRATÓRIO EM PACIENTES PORTADORES DE
FIBROSE CÍSTICA PROCEDENTES DE UM CENTRO DE
REFERÊNCIA (SALVADOR, BAHIA)**

Nelson Araujo Sena

Salvador – Bahia
Fevereiro de 2013

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Sena, Nelson Araujo

S474 Colonização bacteriana do trato respiratório em pacientes portadores de fibrose cística procedentes de um Centro de Referência (Salvador, Bahia) / Nelson Araújo Sena. Salvador: 2013.

viii; 40 p. [tab.; graf.].

Anexos.

Orientador: Prof. Dr. Edna Lúcia Santos de Souza.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Fibrose cística. 2. Infecção pulmonar. 3. Pseudomonas. 4. Staphylococcus aureus. I. Souza, Edna Lúcia Santos de. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616.24-002-008.87



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

COLONIZAÇÃO BACTERIANA DO TRATO RESPIRATÓRIO EM PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA PROCEDENTES DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA (SALVADOR, BAHIA)

Nelson Araujo Sena

Professor orientador: Edna Lucia Santos de Souza

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2012.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador – Bahia
Fevereiro de 2013

Monografia: Colonização bacteriana do trato respiratório em pacientes portadores de fibrose cística procedentes de um centro de referência (Salvador, Bahia), de **Nelson Araujo Sena**

Professor orientador: **Edna Lucia Santos de Souza**

COMISSÃO REVISORA

- **Edna Lucia Santos de Souza** (Presidente), Professora Adjunta IV do Departamento de Pediatria (DPED) da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) - Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Assinatura: Edna Lucia Santos de Souza

- **Marcus Miranda Lessa**, Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas (DCEEC) da FMB - UFBA.

Assinatura: Marcus Miranda Lessa

- **Jacy Amaral Freire de Andrade**, Professora Associada III do Departamento de Medicina Interna e de Apoio Diagnóstico (DEPMD) da FMB – UFBA.

Assinatura: Jacy de Freire Andrade

- **Dalva Nazaré Ornelas França**, Doutoranda pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da FMB – UFBA.

Assinatura: Dalva Nazaré Ornelas França

MEMBRO SUPLENTE

- **Lívia Fonseca da Silva Carvalho de Azevedo Santana**, Professora Auxiliar do Departamento de Saúde da Família (DSF) da FMB – UFBA.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013.

FRONTISPÍCIO

“ O que importa na vida não é o ponto de partida,
mas a caminhada; caminhando e semeando, no fim,
terás o que colher.”

(Cora Coralina)

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Nelson e Maria,
exemplos de generosidade e força,
a minhas irmãs Ione, Manuela e Evanice.

EQUIPE

- Nelson Araujo Sena, acadêmico de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia; email: nelsonsenna@gmail.com
- Edna Lucia Santos de Souza, Professora Adjunta IV do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia e orientadora deste estudo; email: souza.ednalucia@gmail.com

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

Universidade Federal da Bahia

- Faculdade de Medicina da Bahia – Departamento de Pediatria

Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos
2. Recursos Próprios

AGRADECIMENTOS

- A Edna Lucia Santos de Souza, Professora Adjunta IV do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia, pela oportunidade de participar do grupo de pesquisa e o aprendizado no desenvolvimento de trabalhos científicos, pelo seu estímulo à realização deste estudo, e por sua amizade;
- A Marlene Amália da Silva, funcionária do Serviço de Pneumologia Pediátrica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, pela sua ajuda e solicitude;
- A médica nutróloga Carolina de Godoy Almeida, a médica residente Isabella Santana Santos Chagas e a nutricionista Ana Paula Aguiar do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos pelo auxílio na abordagem ao paciente durante o atendimento ambulatorial.

ÍNDICE

ÍNDICE DE GRÁFICOS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
II.1 – ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E CLÍNICOS	4
II.2 – INFECÇÃO BACTERIANA DO TRATO RESPIRATÓRIO	6
II.2.1 – PRINCIPAIS PATÓGENOS NOS PACIENTES COM FC	7
II.2.1.1 – STAPHYLOCOCCUS AUREUS	7
II.2.1.2. – PSEUDOMONAS AERUGINOSA	8
III. OBJETIVOS	11
IV. METODOLOGIA	12
V. RESULTADOS	15
VI. DISCUSSÃO	18
VII. CONCLUSÕES	22
VIII. ABSTRACT	23
IX. REREFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
X. ANEXOS	27

ÍNDICE DE GRÁFICOS E TABELAS

GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Porcentagem de pacientes que apresentaram pelo menos uma cultura positiva para o patógeno segundo a faixa etária. 19

TABELAS

TABELA 1 – Microrganismos isolados nas culturas de orofaringe por faixa etária 19

I. RESUMO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença hereditária, rara, causada pela mutação em um gene que codifica uma proteína essencial para o transporte de íons através da membrana celular. Esta doença apresenta manifestações clínicas variáveis, sendo a infecção pulmonar nos pacientes portadores de FC um importante preditor da morbi-mortalidade da doença. O presente trabalho objetivou detectar os principais patógenos associados a FC no trato respiratório no trato respiratório dos pacientes acompanhados no Serviço de Pneumologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Com-HUPES). Foi realizado um estudo de corte transversal com análise retrospectiva de dados. Foram incluídas 40 crianças, com média de idade de $10 \pm 5,33$ anos, destas 85% apresentaram pelo menos uma cultura positiva para *S. aureus*; 50% para *P. aeruginosa*; 7,5% para *S. aureus* MRSA; 30% para *Haemophilus sp* e 12,5% para *Klebsiella pneumoniae*. No momento do diagnóstico, 14 (35%) pacientes possuíam cultura positiva para patógenos, destes 10 (71,4%) apresentaram *S. aureus*. A média de idade no momento do primeiro isolamento de *P. aeruginosa* foi de $7,83 \pm 5,39$ anos (0,25 - 16,83 anos e mediana de 6,5 anos) e a segunda infecção por este patógeno ocorreu em média 1,5 ano após o primeiro isolamento (0,25 - 5,16 anos). O *S. aureus* e a *P. aeruginosa* foram os microrganismos mais comumente isolados, com frequência próxima a observada em outros estudos. A média de idade dos pacientes, à época do primeiro isolamento da *P. aeruginosa*, foi elevada em comparação aos dados da literatura e o tempo médio entre o primeiro e segundo isolamento por este microrganismo foi próximo ao descrito em outros estudos.

Palavras chave: Fibrose cística, infecção pulmonar, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*.

II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

II.1 - ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E CLÍNICOS

A Fibrose Cística (FC) é uma doença hereditária, autossômica recessiva, causada pela mutação em um gene do cromossomo 7 que codifica uma proteína transmembrana, composta por 1480 aminoácidos, conhecida como CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) (Ribeiro et al., 2002). A CFTR está localizada na membrana apical do epitélio que compõe as glândulas de secreção externa do organismo, sendo essencial para o transporte de íons através da membrana celular, atuando na regulação do fluxo de cloro (Cl), sódio (Na) e água (Quinto, 1989; Ribeiro et al., 2002). A presença de dois alelos mutantes no gene que codifica esta proteína provoca o funcionamento inadequado ou a ausência de atividade da CFTR, causando redução na excreção do cloro, maior influxo de Na para preservar o equilíbrio eletroquímico e, secundariamente, de água para a célula por ação osmótica, acometendo de forma variável pulmões, pâncreas, intestino, fígado e testículos (Ribeiro et al., 2002). Ocorre então, a desidratação das secreções mucosas e elevação da sua viscosidade, o que favorece a obstrução dos ductos, reação inflamatória e consequente processo de fibrose (Ribeiro et al., 2002). Este defeito básico acomete células de vários órgãos, ocasionando manifestações clínicas variáveis, podendo ocorrer precocemente na infância ou na vida adulta (Ribeiro et al., 2002).

As manifestações clínicas podem incluir a doença crônica pulmonar, doença sinusal, anormalidades gastrointestinais e nutricionais, distúrbios hidroeletrólíticos e anormalidades genitais em homens, resultando em azoospermia obstrutiva (Rosenstein & Cutting 1998). A doença crônica pulmonar e a sinusal podem ser manifestadas por tosse crônica e produção de expectoração; colonização persistente / infecção por patógenos típicos da FC, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* não tipável, *Pseudomonas aeruginosa* cepas mucóide e não mucóide; obstrução das vias aéreas, manifestada por sibilância; anomalias persistentes na radiografia de tórax, tais como bronquiectasias, atelectasias, condensados e hiperinsuflação; baqueteamento digital e polipose nasal (Rosenstein & Cutting, 1998). As anomalias gastrointestinais podem incluir: íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal e prolapso retal ((Rosenstein & Cutting, 1998). Pode haver insuficiência pancreática, pancreatite recorrente e doença hepática crônica manifestada clinicamente ou através de evidências

histológicas de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular (Rosenstein & Cutting, 1998). Em relação à parte nutricional, os portadores de FC podem apresentar déficit de crescimento (desnutrição protéico-calórica), hipoproteinemia, edema e complicações secundárias a deficiências de vitaminas lipossolúveis (Rosenstein & Cutting, 1998).

A incidência da Fibrose Cística varia de acordo com o grupo étnico, variando de 1/2000 a 1/5000 entre caucasianos nascidos vivos na Europa e na América Anglo-saxônica e com menor incidência, cerca de 1/15000, entre os negros americanos (Ribeiro et al., 2002 *apud* Temkate, 1977; Brunechy, 1972; Dodge et al., 1993; Nielsen., 1972). Estima-se que no Brasil a incidência da FC seja de 1:10.000 nascidos vivos (Santos et al., 2005 *apud* Raskin et al., 1993) e que menos de 10% do total anual de casos são diagnosticados (Lemos et al., 2004 *apud* Raskin, et al., 2001). Devido a grande diversidade étnica no Brasil, espera-se que a incidência seja distinta nos vários Estados brasileiros, sendo maior naqueles com maior influência da herança caucasiana como no Rio Grande do Sul, por exemplo.

Os avanços no tratamento da FC, nas últimas décadas, aumentaram significativamente a expectativa de vida dos pacientes portadores desta doença. Na década de 70, em países com os Estados Unidos a maioria dos pacientes sobreviviam até a adolescência. No presente, os pacientes sobrevivem, em média, 36 anos (Farrell et al., 2008). Este avanço está relacionado tanto as melhorias no tratamento quanto ao diagnóstico preciso e precoce da doença (Farrell et al., 2008).

Segundo a *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF), uma organização Norte Americana sem fins lucrativos criado para fornecer os meios para curar e controlar a FC, a maioria dos portadores de FC é diagnosticada devido aos sinais e sintomas clássicos da doença associados as alterações laboratoriais. O diagnóstico não é preciso em cerca de 5% a 10% dos pacientes (Farrell et al., 2008). A dosagem do cloro no suor, padronizado por Gibson e Cooke, em 1958, permanece como padrão ouro para o diagnóstico da FC, entretanto nem sempre o resultado deste exame permite definir a doença (Farrell et al., 2008). Estudos demonstraram que a idade é um fator importante a ser considerado na interpretação do teste do suor, são preconizados diferentes valores de referência para crianças menores e maiores de 6 meses de idade (Farrell et al., 2008):

Em lactentes menores de 6 meses são:

< 29 nmol/l, negativo;

30 – 59 nmol/l, “borderline”;

> 60nmol/l, positivo.

Em crianças acima de 6 meses:

< 40 nmol/l, negativo;

40 – 59 nmol/l, “borderline”;

> 60nmol/l, positivo.

Indivíduos apresentando sintomas da FC ou história familiar positiva têm diagnóstico confirmado se apresentar 2 testes do suor com valor ≥ 60 mmol/L (Farrel et al., 2008). O registro de pacientes da *Cystic Fibrosis Foundation* revelou que 3,5% dos pacientes diagnosticados apresentavam valores de cloro no suor menor que 60 mmol/L e 1,2% menor que 40 mmol/L (Farrel et al., 2008). Sinais clínicos da FC associados à definição laboratorial de insuficiência pancreática ou cultura positiva para patógenos associados à FC, especialmente *P. aeruginosa*, devem ser considerados fortemente sugestivo de FC (Farrel et al., 2008).

Com o objetivo de estudar a população de pacientes portadores de FC no país, foi criado o Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) uma associação civil, de direito privado e sem fins lucrativos, constituído por médicos especialistas no diagnóstico e tratamento da FC de centros de referência de vários Estados do Brasil. Este grupo publicou o primeiro relatório anual do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (ano 2009) que contém informações acerca dos dados demográficos, de diagnóstico e tratamento de pacientes com fibrose cística no Brasil.

II.2 - INFECÇÃO BACTERIANA DO TRATO RESPIRATÓRIO

A infecção pulmonar nos pacientes portadores de FC tem sido reconhecida como importante preditor da morbi-mortalidade da doença (Doring et al., 2000). Estima-se que as infecções pulmonares sejam responsáveis pela morte prematura em cerca de 90% dos pacientes (Doring et al., 2000 apud CFF 1998). São vários os patógenos relacionados à infecção pulmonar nos portadores de FC, sendo o *Staphylococcus*

aureus, o *Haemophilus influenzae* e a *Pseudomonas aeruginosa* os mais comuns (Saiman & Siegel, 2004).

Os estudos sugerem associação entre redução da função pulmonar e inflamação e infecção das vias aéreas inferiores (Pillarisetti et al., 2011; Dakin, 2002). Os resultados do estudo de Pillarisetti et al. (2011) sugerem que a infecção por *S. aureus* e pela *P. aeruginosa* está associada ao maior declínio da função pulmonar na infância. Isto ocorre devido a natureza crônica da infecção pulmonar nos portadores de fibrose cística que acarreta em inflamação crônica e consequente dano tissular progressivo (Doring et al., 2000).

Há na literatura a descrição da inflamação neutrófila no trato respiratório nos primeiros meses de vida de crianças e nos tecidos pulmonares de fetos (Ratjen, 2009 apud Khan et al., 1995; Armstrong et al., 1997). Não há evidências de que o processo inflamatório esteja relacionado à mutação do CFTR, entretanto a resposta inflamatória sustentada, prolongada e exagerada, no curso da infecção, é uma característica evidente da doença pulmonar na fibrose cística. (Ratjen, 2009; Douglas et al., 2009). O ciclo de retenção de muco, infecção e inflamação é perpetuado devido aos produtos liberados pelos neutrófilos, a exemplo da elastase, que estimula a secreção de muco, além de haver evidências de que a inflamação é desregulada no trato respiratório dos pacientes portadores de FC (Ratjen, 2009).

O principal patógeno encontrado no trato respiratório dos pacientes portadores de FC varia de acordo com a faixa etária. Segundo o Patient Registry Data Report, 2011 da Cystic Fibrosis Foundation, nos primeiros 10 anos de idade, o *S. aureus* é encontrado numa frequência de 60% a 80% entre os portadores de FC. A partir dos 11 anos de idade há um declínio na frequência de isolamento do *S. aureus* que é precedido pelo aumento da frequência de ocorrência da *P. aeruginosa* no trato respiratório. Aos 23 anos, estima-se que 80% dos portadores de FC apresentem *P. aeruginosa*.

II.2.1 PRINCIPAIS PATÓGENOS NOS PACIENTES COM FC

II.2.1.1 *Staphilococcus aureus*

O *S. aureus* foi o primeiro microrganismo reconhecido em pacientes portadores de FC (Miller et al., 2003). Em 1938, Dorothy Andersen associou o quadro clínico pulmonar de bronquite, broquiectasias, abscessos pulmonares e pneumonia lobar apresentados pelos portadores de FC a este patógeno (Hauser et al., 2011 apud Andersen, 1938).

Durante o período anterior ao uso de antibióticos, o *S. aureus* era frequentemente encontrado na autópsia de crianças portadoras de FC (Miller et al., 2003). Com o desenvolvimento da penicilina, as taxas de morbidade e mortalidade devido a infecção por *S. aureus* declinaram (Miller et al., 2003 apud Gilligan 1991), o que evidenciou a importância da antibioticoterapia na mudança da progressão da doença pulmonar (Hauser et al., 2011). Com o advento da terapia antimicrobiana contra o *S. aureus*, a *P. aeruginosa* se tornou o principal patógeno da doença pulmonar em portadores de FC (Gilligan 1991 apud Bauermfeind et al., 1987; Brett, et al., 1988). O *S. aureus*, entretanto, continua sendo frequentemente isolado. Em 2001, o *Cystic Fibrosis Foundation* estimou que aproximadamente 50% dos pacientes portadores de FC apresentavam este patógeno (Miller et al., 2003).

II.2.1.2. – *Pseudomonas aeruginosa*

A *P. aeruginosa* é um bacilo gram-negativo que apresenta ação patogênica limitada em pessoas hígdas (Milagres et al., 2008). Esse patógeno, entretanto, pode causar infecção em pacientes portadores de imunodeficiências e em outras enfermidades como a FC, onde a estase de secreção favorece o cultivo desta bactéria (Milagres et al., 2008).

Muitas hipóteses tentam explicar a alta afinidade da *P. aeruginosa* pelos pulmões dos portadores de FC e a falha do sistema de defesa da mucosa para eliminar esses organismos (Ratjen, 2009). Algumas destas hipóteses defendem que a afinidade pela *P. aeruginosa* e a falha do sistema de defesa decorrem de problemas específicos relacionados à FC, entretanto esta concepção tem sido mudada porque pacientes portadores de outras patologias, tais como discinesia ciliar primária, também apresentam infecções respiratórias por *P. aeruginosa* cepa mucoide, embora ocorra geralmente em uma idade mais avançada (Ratjen, 2009 apud Noone et al., 2004).

Estudos anteriores sugeriram que a *P. aeruginosa* se liga em maior densidade às membranas celulares do epitélio respiratório dos portadores de FC em relação a indivíduos normais, devido à maior expressão do asilato-GM1 no epitélio respiratório dos portadores de FC (Ratjen, 2009 *apud* Imundo et al., 1995). O asilato-GM1 é um glicolípido que foi descrito como receptor de *P. aeruginosa* (Bentzmann et al., 1996 *apud* Krivan et al., 1988). Em 1993, Saiman e Prince relataram que o asilato GM1 é mais frequentemente identificado no epitélio do trato respiratório de portadores de FC do que em indivíduos sem a doença (Bentzmann et al., 1996). Já em 1996, Pier et al propuseram que o CFTR atuasse como um receptor para *P. aeruginosa*, o qual media o processo de fagocitose e morte celular deste patógeno, processo este que estaria prejudicado pelo CFTR mutante (Ratjen, 2009). Entretanto, estudos recentes revelam que tanto a *P. aeruginosa* quanto o *S. aureus* estão localizados principalmente na camada de muco presente no trato respiratório e menos presentes próximas a membranas celular do epitélio respiratório, o que reforça a ideia de que as alterações específicas na membrana das células dos portadores de FC não sejam o fator chave para a ocorrência das infecções por *P. aeruginosa* (Ratjen, 2009 *apud* Ulrich et al., 1998; Worlitzsch et al., 2002).

A baixa concentração de oxigênio no muco do trato respiratório dos pacientes portadores de FC pode ser o gatilho para a mudança de fenótipo da *P. aeruginosa* de cepa não mucoide para mucoide, o que confere a esta bactéria maior resistência contra as defesas do hospedeiro (Ratjen, 2009 *apud* Worlitzsch, 2002). A *P. aeruginosa* cepa mucoide produz um exopolissacarídeo, que funciona como um biofilme de crescimento, presente, quase uniformemente, nas infecções crônicas (Doring et al., 2000 *apud* Hoiby, 1982), conferindo a este patógeno maior resistência à fagocitose (Doring et al., 2000 *apud* Cabral et al., 1987) e também dificultando a penetração dos antibióticos (Doring et al., 2000). Há também evidências de que pacientes portadores de FC infectados por *P. aeruginosa* cepa mucoide apresentam mais rápida evolução para a redução da função pulmonar do que pacientes não infectados (Doring et al., 2000 *apud* Hoiby, 1982).

Um estudo de coorte com 40 pacientes, realizado em 2001 por Burns et al., demonstrou que os portadores de FC podem ter um ou mais clones de *P. aeruginosa* e cada paciente apresentou clones de *P. aeruginosa* distintos (Burns et al., 2001). Apesar de muitos pacientes apresentarem apenas um clone de *Pseudomonas*, esta bactéria apresenta alta taxa de mutação e, conseqüentemente, maior frequência de resistência

microbiana, o que dificulta a terapia anti-infecciosa. (Milagres et al., 2008; Ciofu et al., 2005).

A *European Cystic Fibrosis Society* publicou em 2000 um consenso europeu apresentando algumas definições importantes acerca da infecção e colonização pela *P. aeruginosa* (Doring et al., 2000). A presença de *P. aeruginosa* na árvore brônquica sem sinais diretos (inflamação, febre, etc.) ou indiretos (resposta específica do anticorpo para a bactéria) de infecção e de dano tissular é definido como colonização pulmonar. Caso esta bactéria esteja presente há pelo menos 6 meses, baseado em pelo menos 3 culturas positivas realizadas com um intervalo mínimo de 1 mês entre elas caracteriza a colonização crônica. (Doring et al., 2000). A presença da bactéria na árvore brônquica com sinais diretos ou indiretos de infecção e de dano tissular determina a infecção pulmonar pela *P. aeruginosa*; se além destes sinais ocorrem pelo menos 3 culturas positivas realizadas com um intervalo mínimo de 1 mês, com duração de pelo menos 6 meses, caracteriza-se a infecção crônica (Doring et al., 2000).

A infecção pulmonar crônica por *P. aeruginosa* está associada a um aumento na morbidade e na mortalidade dos pacientes portadores de FC e uma vez estabelecida é virtualmente impossível de ser erradicada (Taccetti et al., 2012 *apud* Langton et al., 2009; Doring et al., 2004; Frederiksen et al., 1997). Pequeno número de estudos demonstraram a erradicação da *P. aeruginosa* do trato respiratório através da antibióticoterapia precoce (Taccetti et al., 2012 *apud* Frederiksen et al., 1997; Douglas et al., 2009). Atualmente, recomenda-se a antibióticoterapia agressiva no início do curso da colonização ou infecção por este patógeno (Taccetti et al., 2012 *apud* Doring & Hoiby, 2004).

A colonização do trato respiratório por microrganismos patogênicos pode ocorrer na infância e está relacionado à maior morbidade e mortalidade em pacientes portadores de FC (Ratjel 2009). Conhecer a dinâmica das colonizações e os principais patógenos isolados na população deste centro de Salvador-Ba é relevante para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e acompanhamento dos pacientes portadores de FC.

III. OBJETIVOS

III.1. Principal

Estudar a detecção dos principais patógenos associados à Fibrose Cística no trato respiratório das crianças acompanhadas no Serviço de Pneumologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Com-HUPES).

III.2. Secundários

III.2.1. Identificar os microrganismos mais frequentemente isolados nos pacientes portadores de FC na população estudada;

III.2.2. Pesquisar a presença de microrganismos patogênicos no trato respiratório dos pacientes avaliados, no momento do diagnóstico;

III.2.3. Determinar a média de idade das crianças à época do primeiro isolamento da *Pseudomonas aeruginosa*;

III.2.4. Determinar o tempo médio entre o primeiro e segundo isolamento da *Pseudomonas aeruginosa*;

III.2.5. Avaliar a distribuição do isolamento de microrganismos patogênicos no trato respiratório por faixa etária.

IV. METODOLOGIA

IV.1. Campo de Estudo

O estudo foi realizado no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira (CPPHO), que faz parte do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Com-HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), em Salvador, Bahia. O CPPHO é uma unidade de assistência médica secundária, exclusivamente pediátrica, dispondo de ambulatórios, pronto atendimento e leitos para internação. O CPPHO oferece atendimento, primordialmente, para a população de baixa renda. Trata-se de hospital escola, sendo campo de prática para estudantes de graduação em Medicina, Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia, além de médicos residentes de Pediatria. O atendimento aos pacientes com FC ocorre semanalmente e é realizado por equipe multidisciplinar. São atendidos crianças e adolescentes de 0 - 20 anos.

IV.2. Modelo do Estudo

Estudo descritivo, retrospectivo de corte transversal dos pacientes portadores de fibrose cística acompanhados no Com-HUPES, que tiveram atendimento entre março de 2005 e dezembro de 2012.

IV.3. Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, sob o número, nº 121/2011 (Anexo I).

IV.4. Período do Estudo

A coleta dos dados foi realizada no período de 01 de agosto a 30 de dezembro de 2012.

IV.5. População Amostrada

Amostra de conveniência composta por pacientes portadores de fibrose cística de 0 – 20 anos, acompanhados no Serviço de Pneumologia do Com-HUPES, Salvador-BA.

IV.6. Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de FC confirmado através da dosagem do cloro no suor (pelo menos 2 amostras com intervalo mínimo de 2 semanas). Pacientes com sintomas sugestivos da doença e resultados dos testes do suor duvidosos, mas que preencham os critérios diagnósticos estabelecidos pela *Cystic Fibrosis Foundation* (Farrel et al, 2008) também foram incluídos no estudo. Os pacientes foram incluídos após autorização dos pais ou responsável e do adolescente, quando maior que 18 anos, mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo II).

IV.7. Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com tempo de acompanhamento no serviço inferior a 5 meses e cujos pais ou responsável se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

IV.8. Tamanho da amostra

Como se trata de amostra de conveniência, não foi feito cálculo do tamanho amostral. Atualmente, cerca de 50 pacientes com FC são atendidos no Com-HUPES.

IV.9. Protocolo do estudo

Os responsáveis pelos pacientes com diagnóstico de FC atendidos no Com-HUPES foram informados do estudo e aqueles que concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido foram incluídos na pesquisa.

Após adesão do paciente e do responsável ao estudo, foi preenchido um formulário pelo pesquisador (Anexo III), no qual constam dados referentes história clínica do paciente, resultado do teste do suor e dos exames de cultura de orofaringe. Para o preenchimento deste formulário foi realizada a análise de informações presentes no prontuário. Habitualmente, as amostras para a cultura são obtidas pela fisioterapeuta

do Com-HUPES que faz atendimento no ambulatório de fibrose cística, sendo realizadas em todas as consultas dos pacientes. A periodicidade das consultas é variável. Ocorre mensalmente para os lactentes e, para os demais pacientes, em média, a cada três meses, podendo ser mais frequentes nos casos mais graves ou que necessitem de acompanhamento mais frequente. O espécime obtido foi o escarro, sempre que possível. Para os pacientes que não tinham expectoração, realizou-se *swab* da tosse, reservando-se o *swab* de orofaringe quando não se obteve êxito ou quando não houve cooperação da criança nos procedimentos anteriores. Como se trata de estudo retrospectivo, não foi possível determinar se o isolamento da bactéria correspondia a colonização ou infecção.

IV.10. Análise Estatística

Todos os dados obtidos foram registrados em questionário padrão e armazenados em um banco de dados no programa epidata que foi utilizado para a análise estatística. A análise descritiva foi realizada através do cálculo da média, mediana e frequências simples e relativas das variáveis estudadas.

V. RESULTADOS

Foram coletados dados retrospectivos, compreendendo o período de março de 2005 a dezembro de 2012, relativos a cultura de microrganismos. Entre agosto de 2012 e dezembro de 2012, foram incluídas 40 crianças no estudo. Destas, 22 (55%) são procedentes de Salvador - Ba e Região Metropolitana, 17 (42,5%) do interior do Estado da Bahia e apenas uma (2,5%) proveniente de outro Estado. A média de idade dos pacientes foi de $10 \pm 5,33$ anos (1 – 18,41 anos e mediana de 5,58 anos), sendo 23 do sexo masculino. Quanto à raça, apenas 2 (5%) crianças não eram afrodescendentes.

Dentre os portadores de FC que participaram do estudo, 30 (75%) apresentaram teste do suor com cloro elevado, quatro (10%) pacientes com teste duvidoso e seis (15%) com dosagem de cloro no suor dentro dos parâmetros de normalidade. O diagnóstico da FC para os pacientes com teste duvidoso ou negativo foi realizado segundo parâmetros clínicos e/ou laboratoriais e/ou genéticos baseados nos critérios da *Cystic Fibrosis Foundation* (Farrel et al, 2008). O diagnóstico mais precoce de FC foi realizado no primeiro mês de idade e o mais tardio aos 16 anos e 11 meses. Na amostra estudada, sete crianças (17,5%) foram diagnosticadas nos dois primeiros anos de idade. Destas, seis (85,7%) receberam o diagnóstico no primeiro ano de vida. Entre os demais pacientes, 13 (32,5%) tiveram o diagnóstico confirmado de FC após completarem 10 anos. A média de idade no momento do diagnóstico foi de $7 \pm 5,06$ anos (mediana de 5,58 anos). A média do período de acompanhamento das crianças no Centro de Referência foi de 3,08 anos (0,4 – 7,75 anos).

Dentre os microrganismos isolados, 34 (85%) crianças apresentaram pelo menos uma cultura positiva para *S. aureus*; 20 (50%) para *P. aeruginosa*; três (7,5%) para *S. aureus* MRSA; 12 (30%) para *Haemophilus sp*; cinco (12,5%) para *Klebsiella pneumoniae* e uma (2,5%) para *Burkholderia cepacia*. No momento do diagnóstico, 14 (35%) pacientes possuíam cultura positiva para patógenos. Destes, 10 (71,4%) apresentaram *S. aureus*, sendo que um estava co-infectado por *P. aeruginosa* cepa não mucóide, dois (14,2%) apresentaram apenas *P. aeruginosa* cepa não mucóide, um por *P. aeruginosa* cepa mucóide e um por *Haemophilus sp*. O primeiro isolamento do *S. aureus* ocorreu em média 1,83 anos após o diagnóstico de fibrose cística, entre os pacientes que não apresentavam este patógeno no momento do diagnóstico.

A média de idade no momento do primeiro isolamento de *P. aeruginosa*, entre os 20 pacientes que haviam apresentado isolamento desta bactéria, foi de $7,83 \pm 5,39$ anos (0,25 – 16,83 anos e mediana de 6,5 anos). Destes, 10 (50%) apresentaram um segundo isolamento por *P. aeruginosa* que ocorreu, em média, 1,5 anos após o primeiro episódio (0,25 – 5,16 anos). Os demais pacientes em que foi detectado *P. aeruginosa* em apenas um episódio seguiram com culturas negativas em média por 1,61 anos (0,41 – 3,33 anos). As crianças que cultivaram *P. aeruginosa* em mais de um episódio apresentaram primeiro isolamento mais precocemente, com média de idade de $6,08 \pm 5,68$ anos. A média de idade dos pacientes no segundo episódio de isolamento de *P. aeruginosa* foi de $9,58 \pm 5,81$ anos.

Entre as 20 crianças que já isolaram *P. aeruginosa* em exames de cultura, em apenas três (15%) foi isolada a cepa mucoide. Um dos pacientes apresentou *P. aeruginosa* no momento do diagnóstico e após antibioticoterapia erradicou o patógeno, não se observando um segundo isolamento até o momento (3,33 anos após o isolamento). Os dois outros pacientes apresentaram *P. aeruginosa* cepa mucoide após estarem colonizados crônicos pela cepa não mucóide. Da amostra total analisada, três (7,5%) indivíduos tiveram colonização crônica por *P. aeruginosa*, dos quais dois possuem cepa mucoide e um cepa não mucoide.

Em uma análise estratificada por idade, 66% (n= 6) dos pacientes de 0 a 4 anos já tiveram ao menos uma cultura positiva para o *S.aureus*. Esta porcentagem manteve-se acima dos 80% entre os pacientes com idade de 5 a 19 anos (n=34) (gráfico 1).

A detecção *P. aeruginosa*, ocorreu em 33,3% das crianças de 0 a 4 anos. Esta proporção aumenta para 55,5% e 60% entre os indivíduos de 5 a 9 anos e 15 a 19 anos, respectivamente (gráfico1). A tabela 1 descreve os microrganismos isolados segundo a faixa etária.

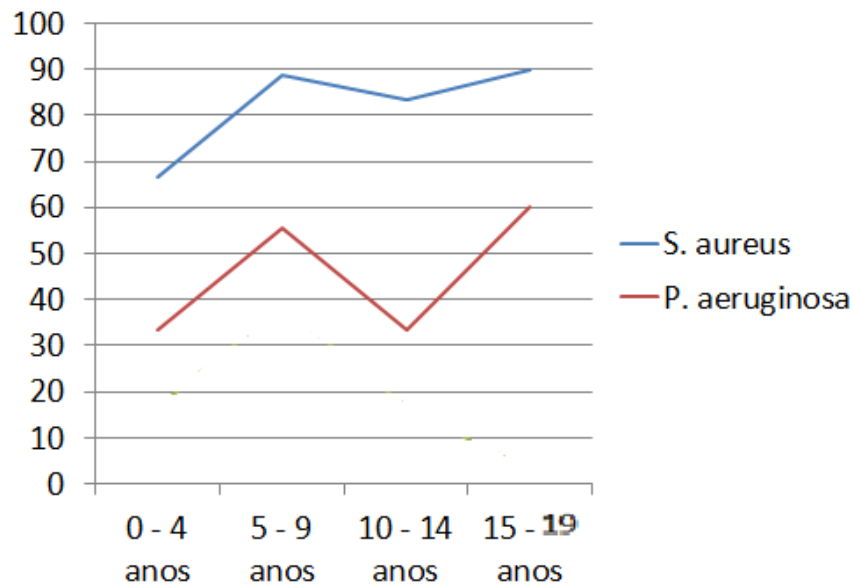


Gráfico 1 – Porcentagem de pacientes que apresentaram pelo menos uma cultura positiva para o patógeno segundo a faixa etária.

Idade dos pacientes (em anos)	Tamanho da amostra	Microrganismos isolados (número de pacientes)
0 - 4	n=6	<i>S. aureus</i> – 04 <i>P. aeruginosa</i> – 02 MRSA – 01 <i>K. pneumoniae</i> – 01 <i>Haemophilus sp.</i> – 01
5 - 9	n=18	<i>S. aureus</i> – 16 <i>P. aeruginosa</i> – 10 MRSA – 01 <i>K. pneumoniae</i> – 02 <i>Haemophilus sp.</i> – 07
10 - 14	n=6	<i>S. aureus</i> – 05 <i>P. aeruginosa</i> – 02 <i>Haemophilus sp.</i> – 01
15 - 19	n=10	<i>S. aureus</i> – 09 <i>P. aeruginosa</i> – 06 MRSA – 01 <i>K. pneumoniae</i> – 02 <i>Haemophilus sp.</i> – 03

Tabela 1 – Microrganismos isolados nas culturas do trato respiratório por faixa etária

VI. DISCUSSÃO

A população descrita neste estudo apresentou média de idade, no momento do diagnóstico de 7 anos. Esta é superior ao estimado pelo relatório do Registro Brasileiro de FC de 2009, cuja média foi de 5,36 anos. Neste estudo, a mediana de idade no diagnóstico foi de 5,58 anos, bastante elevada em comparação à mediana nacional de 1,42 anos, revelando um retardo no diagnóstico na população estudada. Dados da *Cystic Fibrosis Foundation* (2011) revelam que, nos EUA, a mediana de idade dos pacientes no momento do diagnóstico é de 5 meses, o que demonstra o atraso do nosso país em relação ao diagnóstico precoce da doença. Em relação à raça, o presente estudo se destaca por ser composto, majoritariamente, de afrodescendentes. Este grupo étnico apresenta menores taxas de incidência da FC comparando-se aos brancos (Hamosh et al., 1998). O predomínio de negros neste estudo é reflexo da grande parcela de afrodescendentes na população do Estado da Bahia.

A prevalência de isolamento por *S. aureus* (85%) e por *P. aeruginosa* (50%) neste estudo é próxima a estimada pela *CFR* para indivíduos com mesma média de idade. Segundo os dados do registro brasileiro de FC, a prevalência de *P. aeruginosa* é de 47,5%, bastante próxima ao encontrado por este estudo. Já a prevalência do *S. aureus* é bem menor no Brasil, cerca de 55%. As possíveis explicações para as diferenças observadas entre a taxa de identificação de *S. aureus* neste estudo e a descrita no Registro Brasileiro de FC são: maior gravidade da doença entre as crianças acompanhadas neste centro em Salvador; maior ocorrência de infecções cruzadas e subdiagnóstico de infecção por *S. aureus* nos outros centros brasileiros que fazem parte do registro. Alvarez et al., (2004) descreveram as características de 104 pacientes acompanhados em um centro de referência em Campinas – SP, a prevalência de colonização por *S. aureus* naquele estudo foi de 80,2%, próxima a observada neste estudo. Por outro lado, a colonização por *P. aeruginosa* na população avaliada por Alvarez et al (2004) foi 76%, bastante superior ao descrito na literatura. A importância destes dados está relacionada ao prognóstico da doença pois a colonização do trato respiratório por microrganismos patogênicos correlaciona-se com maior morbimortalidade em pacientes portadores de FC (Ratjel 2009).

No momento do diagnóstico, 35% dos pacientes deste estudo apresentaram cultura positiva para patógenos. A maior parte desses pacientes, cerca de 70%, por *S. aureus* e 28,5% por *P. aeruginosa*. A presença de microrganismos patogênicos no

momento do diagnóstico pode estar relacionada a uma forma mais grave da doença ou ao diagnóstico tardio. Este fato pode ser desfavorável, pois os pacientes já podem estar infectados ou colonizados por patógenos e podem conseqüentemente apresentar alterações pulmonares (Alvarez et al., 2004). Em um estudo conduzido por Santana et al., 2003, que descreveu 69 fibrocísticos de um centro de referência também localizado em Salvador BA, cerca de 40% dos pacientes apresentaram cultura positiva para *P. aeruginosa* na primeira cultura de escarro após o diagnóstico de FC, o que destaca a elevada ocorrência deste microrganismo no trato respiratório dos pacientes portadores desta doença no momento do diagnóstico.

A média de idade no primeiro isolamento de *P. aeruginosa*, neste estudo foi de 7,83 anos (0,25 – 16,83 anos). Em um estudo, conduzido por Munck et al. (2001), que avaliou a presença de *P. aeruginosa* pela cultura de escarro em 19 portadores de FC, a média de idade na primeira detecção foi de 5,33 anos (0,24 – 14 anos), um pouco inferior a encontrada neste estudo. Douglas et al., (2009) estudaram a presença de *P. aeruginosa* por meio da cultura do lavado bronco alveolar de 116 crianças portadoras de FC, este patógeno foi isolado em 28,4% da população e a média de idade na primeira detecção foi de aproximadamente 2,5 anos (0,27 – 5,95 anos). Nixon et al. (2001) identificaram *P. aeruginosa* em 24 das 54 (45%) crianças portadoras de FC, as quais apresentavam média de idade de 3,75 anos (0,33 – 7 anos), também utilizando majoritariamente culturas de lavado bronco alveolar. O método de obtenção da amostra para as culturas utilizado pelos estudos citados apresenta acurácia bastante superior ao realizado por este estudo, o que pode justificar a detecção mais precoce da *P. aeruginosa* na população descrita naquelas pesquisas. A diferença de técnicas de obtenção da amostra é um fator limitante para a comparação de dados entre diferentes estudos.

A cultura do *swab* de orofaringe possui um alto valor preditivo positivo para *P. aeruginosa* e *S. aureus*, entretanto o valor preditivo negativo é baixo e muitas culturas de orofaringes apresentaram resultados falsos negativos (Ramsey et al., 1991) e, por isso, não é o melhor método para ser usado em pesquisa, pois pode subdiagnosticar a presença de microrganismos no trato respiratório inferior. O método ideal é a cultura do lavado bronco alveolar, entretanto para a obtenção da amostra o paciente é submetido a um procedimento invasivo de elevado custo, sendo inviável para a realidade dos centros brasileiros. Por se tratar de estudo retrospectivo, não foi possível determinar que

percentual de culturas foram provenientes de qual método de coleta, o que limita a análise mais detalhada dos dados.

No presente estudo, o intervalo médio entre a primeira e a segunda detecção de *P. aeruginosa* foi de 1,5 ano (0,25 – 5,16 anos). Os pacientes deste estudo em que se detectou *P. aeruginosa* em apenas um episódio seguiram com culturas negativas por 1,61 ano (0,41 – 3,33 anos), em média. Na população de fibrocísticos descrita por Douglas et al. (2009), após a erradicação da *P. aeruginosa*, os pacientes permaneceram livres deste patógeno em média por 1,58 ano (0,25 – 5,75 anos). Nixon et al. (2001) descreveram um período entre a erradicação e uma nova cultura positiva para *P. aeruginosa* de 1 ano (0,41 – 4,66 anos), e associaram este menor período a maior proporção de *P. aeruginosa* cepa mucoide em sua população. Um período mais curto de erradicação correspondente a 0,66 ano (0,25 – 2,08 anos) também foi descrito por Munck et al. (2001). Esses dados demonstram que a antibioticoterapia adequada pode erradicar a infecção por *P. aeruginosa* por um período variável.

Segundo os dados de 2010 da CFF, o *S. aureus* permanece como o microrganismo mais frequentemente isolado até a faixa etária de 18- 24 anos, quando a frequência da *P. aeruginosa* supera a do *S. aureus*. De acordo com a CFF, o *S. aureus* é isolado em 55% dos pacientes com idade inferior a 2 anos, aproximadamente 65% entre 2- 5 anos, atinge o platô próximo a 80% entre indivíduos de 6 – 17 anos e segue com queda das taxas de colonização nos indivíduos acima dos 18 anos. Na análise estratificada por idade do presente estudo, o *S. aureus* apresenta taxas compatíveis com os apresentados pela CFF. A colonização por *P. aeruginosa* apresenta uma curva de crescimento entre os indivíduos de 0 – 24 anos (\cong 22% até os 5 anos, \cong 30% de 6 –10 anos; \cong 50% de 11-17 anos; \cong 70 % de 18- 24 anos) seguida por uma estabilização um pouco abaixo dos 80% entre os fibrocísticos com idade superior a 25 anos. Neste estudo, a frequência da *P. aeruginosa* é maior em relação aos dados da CFF, nas faixas etárias de 0 – 4 anos (33,3%) e 5 – 9 anos (55,5%), relativamente proporcional entre 15 – 19 anos (60%) e menor na faixa etária de 10 – 14 anos (33,3%).

O Registro Brasileiro de FC, em seu primeiro relatório anual de 2009, analisou a prevalência dos patógenos de acordo com a faixa etária dos pacientes. Segundo os dados nacionais, o isolamento de *S. aureus* é de 50% em crianças menores de 5 anos e de 54,2% a 62% em indivíduos com idade de 5 a 20 anos, percentuais menores que os da CFF e os apresentados pela população deste estudo. A frequência de *P. aeruginosa* entre os pacientes deste centro, em comparação a taxa nacional, é menor na faixa etária

de 0 – 4 e 10 – 14 anos e maior nas faixas etárias de 5 – 9 e 15 – 19 anos, com uma variação média de 12 pontos percentuais.

Este trabalho permitiu obter informações relevantes da população estudada, o que pode contribuir para melhor conhecimento da FC na população brasileira. Considerando-se o pequeno tamanho amostral e a análise retrospectiva dos dados, o que não permitiu definir o espécime coletado para cultura, a interpretação dos dados deve ser realizada com cautela.

VII. CONCLUSÕES

1. O *S. aureus* e a *P. aeruginosa* foram os microrganismos mais frequentemente isolados na população estudada, em concordância com os dados da literatura;
2. No momento do diagnóstico um quarto dos pacientes portadores de FC apresentaram cultura positiva para *S. aureus* e 10% para *P. aeruginosa*;
3. A média de idade dos pacientes, à época do primeiro isolamento da *P.aeruginosa*, foi elevada em comparação a outros estudos;
4. O tempo médio entre o primeiro e segundo isolamento da *P. aeruginosa* foi elevado e similar a outros estudos;
5. O percentual de isolamento de *S. aureus*, de acordo com faixa etária, foi compatível com dados da *CFE* e superior ao Registro Brasileiro de FC.
6. O isolamento da *P. aeruginosa*, quando categorizado por faixa etária, foi inicialmente superior e posteriormente proporcional aos dados da *CFE* e próxima aos dados do Registro Brasileiro de FC.

VIII. ABSTRACT

Cystic Fibrosis is a rare genetic disease caused by a mutation in a gene encoding a protein essential for ion transport across the cell membrane. The clinical manifestations of cystic fibrosis are quite variable and may include lung infection which is an important predictor of morbidity and mortality in CF patients. This study aimed to identify the presence of the major pathogens associated with respiratory tract of CF patients followed at the Department of Pulmonology from University Hospital Complex Professor Edgard Santos (Com-HUPES). We conducted a cross-sectional study with retrospective data analysis. Forty children were included, with a mean age of $10 \pm 5,33$ years, 85% of these had at least one positive culture for *S. aureus*; 50% of *P. aeruginosa*, 7.5% for *S. aureus* MRSA; 30% for *Haemophilus* sp and 12.5% of *Klebsiella pneumoniae*. At diagnosis of CF, 14 (35%) patients had positive culture for pathogens, these 10 (71.4%) had *S. aureus*. The average age at first isolation of *P. aeruginosa* was $7,83 \pm 5,39$ years (0,25 – 16,83, median 6,5 years) and the second infection by this pathogen occurred on average 1,5 years after the first isolation (0,25 – 5,16). *S. aureus* and *P. aeruginosa* were the most commonly isolated microorganisms with frequency close to the observed in other studies. The average age of patients at the time of the first isolation of *P. aeruginosa* was high compared to published data and the average time between the first and second isolation by this microorganism is close to that is described in other studies.

Keyword: Cystic Fibrosis, lung infection, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:371-9.
2. Bentzmann S De, Roger P, Dupuit F, Bajolet-Laudinat O, Fuchey C, Plotkowski MC, et al. Asialo GM1 is a receptor for *Pseudomonas aeruginosa* adherence to regenerating respiratory epithelial cells. *Infect Immun*. 1996; 64(5): 1582–8.
3. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, et al. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. 2001; 183(3):444-52.
4. Ciofu O, Riis B, Pressler T, Poulsen HE, Hoiby N. Occurrence of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients is associated with the oxidative stress caused by chronic lung inflammation. *Antimicrob. agents chemother*. 2005;49(6):2276–82.
5. Cystic Fibrosis Foundation. Annual Data Report Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2011.
6. Cystic Fibrosis Foundation. Annual Data Report Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2010.
7. Dakin CJ, Numa AH, Wang HE, Morton JR, Vertzyas CC, Henry RL. Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:904-10.
8. Döring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Høiby N, Smyth a, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J*. 2000;16(4):749–67.
9. Douglas TA, Brennan S, Gard S, Berry L, Gangell C, Stick SM, et al. Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2009; 33(2):305-11.
10. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008; 153(2):4-14.
11. Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 1991; 4(1): 35–51.

12. Grupo Brasileiro de Estudos da Fibrose Cística. Primeiro relatório anual do Registro Brasileiro de Fibrose Cística, 2009.
13. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr*. 1998; 132(2):255-9.
14. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2011; 24(1):29-70.
15. Lemos ACM, Matos E, Franco R, Santana P, Santana MA. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos. *J. Bras Pneumol*. 2004; (71):17–21.
16. Milagres L, Garcia D, Castro T, Tavares K, Leão R, Fulesco T, et al. Infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* na fibrose cística: diagnóstico sorológico e conduta. *Pediatria (São Paulo)*. 2008; 30(1):56–65.
17. Miller MB, Gilligan PH. Laboratory Aspects of Management of Chronic Pulmonary Infections in Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(9):4009-15.
18. Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P, Lebourgeois M, Gérardin M, Brahimi N, et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32(4):288-92
19. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2001; 138(5):699-704.
20. Quinton PM. Defective epithelial ion transport in cystic fibrosis. *Clinical. Clin Chem*. 1989; 35(5):726–30.
21. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care*. 2009; 54(5):595-605.
22. Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL, Richardson M, Williams-Warren J, Hedges DL, et al. Predictive Value of Oropharyngeal Cultures for Identifying Lower Airway Bacteria in Cystic Fibrosis Patients. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144(2):331-7.
23. Ribeiro JD, Ribeiro MÁGDO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J. Pediatr. (Rio J)* 2002; 78:171–86.

24. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr*. 1998; 132(4):589-95.
25. Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17(1):57-71.
26. 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; 7(1):69-72.
27. Santos GPC, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(3):240-4.
28. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(1):75-81.
29. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012ct;67(10):853-9.

X. ANEXOS

Anexo 1- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

Parecer Consubstanciado de Projeto

Título do Projeto: Estudo Clínico-epidemiológico da fibrose cística em um centro universitário de referência em Salvador-BA.

Pesquisador Responsável : Edna Lúcia Santos de Souza

Data da Versão 31/05/2012

Cadastro 121

Data do Parecer 05/06/2012

Grupo e Área Temática I.1 Genética Humana

Objetivos do Projeto

Descrver os dados clínico-epidemiológicos da fibrose cística entre as crianças diagnosticadas no CPPHO entre 2005 e 2011 e aobservar sua evolução no período de um anos após admissão no estudo. Objetivos específicos: 1) Identificar a idade no diagnóstico; 2) Determinar as principais manifestações clínicas; 3) Identificar idade do início dos sintomas, determinando o tempo esntre este e o diagnóstico; 4) Avaliar a função pulmonar em cças > 5 anos;5) Pesquisar a ocorrência de colonização bacteriana do TR, 6) Determinar o escore de Shwachman a época do diagnóstico, da admissão do estudo e após um ano de acompanhamento; 6) Pesquisar a ocorrência das principais mutações genéticas relacionadas a FC nos estudados e 7) Determinar o estado nutricional do paciente no diagnóstico, admissão no estudo e após um ano de acompanhamento.

Sumário do Projeto

Estudo ambispectivo programado de março 2011 a março de 2013, com pacientes de 0 a 20 anos matriculado no Serviço de Pneumologia Pediátrica do COM-HUPES, com diagnóstico de FC obtido por 2 testes do suor positivos e/ou com sintomas sugestivos da doença que preenham critérios clínicos pré-estabelecidos. Estima-se cerca de 50 pacientes incluídos. Haverá coleta de dados clínicos, epidemiológicos e sangue para exames de rotina e estudo genético das mutações mais relacionadas a FC e acompanhamento dos dados antropométricos e clínicos até um ano após a inclusão do paciente no estudo.

Aspectos relevantes para avaliação	Situação
Título	Adequado
Relação dos Pesquisadores	Adequada
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas
Introdução	Adequada
Objetivos	Adequados
Método	
Tipo de projeto	Pesquisa em Seres Humanos
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 50 Na Instituição 50
Cálculo do tamanho da amostra	Não calculado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Menores de 18 anos
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Armazenamento de material biológico	Comentário
Instrumentos de coleta de dados	Adequados
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado

Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	0312
Data de término prevista	0313
Orçamento	Adequado
Solicita recursos à instituição	Não
Fonte de financiamento externa	Não Informado
Referências Bibliográficas	Adequadas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

O presente projeto foi aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa, após as modificações realizadas pela pesquisadora, mediante considerações deste CEP.

Informações ao Pesquisador:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em 15/12/2012 e ao término do estudo.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Projeto Aprovado.


 ROBERTO BADARÓ, MD PHD



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
CENTRO PEDIÁTRICO PROF. HOSANNAH DE OLIVEIRA
Rua Padre Feijó sem número Tel: (71) 3283 8333

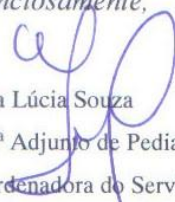
Salvador, 28 de novembro de 2012

Ilmo Prof Dr Roberto Badaró
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário Prof Edgard Santos

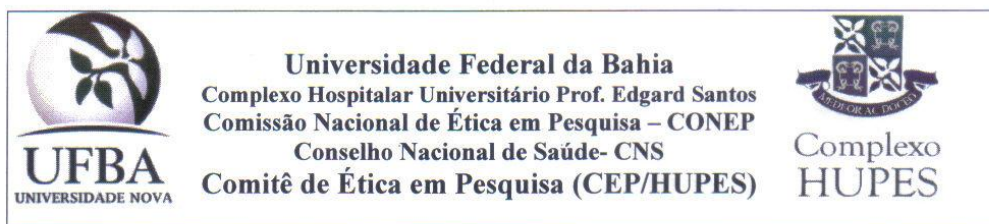
Prezado Professor,

A fim de cumprir com as exigências da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso IV (MED-B60), gostaria de informar que o acadêmico de medicina da UFBA, Nelson Araujo Sena, membro da equipe do projeto de pesquisa intitulado "**Estudo clínico-epidemiológico da fibrose cística em um centro universitário de referência em Salvador, BA**", parecer CEP/HUPES nº 121/2011, irá redigir seu trabalho de conclusão de curso (TCC) utilizando-se dos dados referentes a um objetivo específico do projeto aprovado, a saber: "**Pesquisar a ocorrência de colonização bacteriana do trato respiratório pelos principais patógenos associados à Fibrose Cística, nas crianças acompanhadas**". O acadêmico fará a análise e discussão de parte dos dados referentes à colonização do trato respiratório dos pacientes portadores de Fibrose Cística. Desta análise, será redigido o TCC intitulado "**Colonização bacteriana em pacientes portadores de fibrose cística procedentes de centro de referência (Salvador, Bahia)**". Cabe ressaltar que os dados para a redação do TCC serão retirados apenas do banco de dados do projeto aprovado e que nenhum dado adicional será coletado. Dessa forma, solicito a apreciação deste CEP referente à redação do TCC pelo acadêmico Nelson Araujo Sena.

Atenciosamente,


Edna Lúcia Souza
Profª Adjunta de Pediatria da FMB-UFBA
Coordenadora do Serviço de Pneumologia Pediátrica do HUPES.

Recebido em:
28/11/2012

PARECER ADENDO CEP/HUPES Nº 121/2011

O Pesquisador Responsável, **Edna Lucia Souza**, encaminhou ao Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo HUPES o adendo do projeto de pesquisa intitulado “**Estudo Clínico-epidemiológico da fibrose cística em um Centro Universitário de referência em Salvador, BA**”, que foi protocolado sob nº 121/2011, avaliado e aprovado em parecer datado de 05 de junho de 2012.

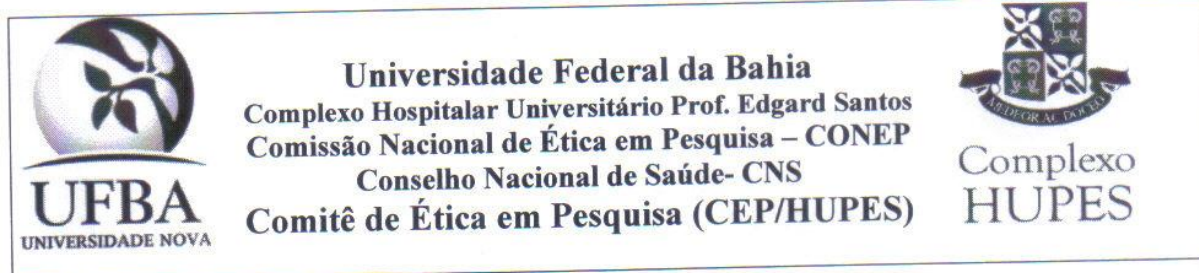
O referido adendo solicita:

- Inserção do projeto Colonização Bacteriana em pacientes portadores de fibrose cística procedentes de centro de referência (Salvador- Bahia).

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d);

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata;

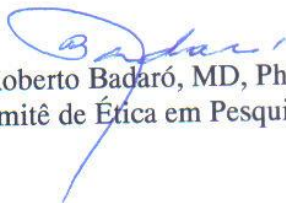
9



O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

O CEP/HUPES Avaliou E Aprovou As Solicitações Do Adendo Em:

12 / 01 / 2013


Prof. Dr. Roberto Badaró, MD, PhD
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa/HUPES

Anexo II – Termo de consentimento livre e esclarecido



ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E PRÉ-ESCLARECIDO

Estudo clínico-epidemiológico da fibrose cística em um centro universitário de referência em Salvador, BA

Você está sendo convidado (a) a permitir a participação do seu filho(a) em uma pesquisa. Antes de decidir participar, é importante que entenda o porquê a pesquisa está sendo realizada e o que ela envolve. Por favor, dedique um tempo para ler cuidadosamente as informações seguintes. Pergunte-nos se houver qualquer coisa que não esteja clara ou se você precisar de mais informações. Utilize o tempo que for necessário para decidir se deseja participar do estudo.

O estudo dedica-se a descrever os dados clínicos – epidemiológicos dos pacientes acompanhados no ambulatório de fibrose cística no CPPHO durante o período de maio de 2012 a maio de 2013.

Serão convidados os pacientes que apresentam o diagnóstico da fibrose cística. Seu filho (a) pode ou não participar da pesquisa. Se quiser participar, você deverá assinar este formulário, e se possível seu filho também assinará, sendo que este deve ser preenchido em duas vias, uma que ficará em poder do responsável pela pesquisa, e outra que será mantida com você. Se decidir participar, mas mudar de idéia durante a pesquisa, você poderá sair a qualquer momento sem se desculpar. Isto não afetará o cuidado e a atenção que seu médico tem dado a seu filho (a).

O estudo ocorrerá durante a consulta do paciente, será realizada uma entrevista ao paciente e ao acompanhante, bem como a utilização dos dados presentes no prontuário do paciente.

O estudo será dividido em 2 partes: na primeira etapa serão coletados os dados do paciente como: idade ao diagnóstico, idade de início dos sintomas, principais sintomas, sexo, tratamentos já realizados, alterações no raio x de tórax ou na tomografia do tórax, presença de microorganismos na cultura do escarro etc. Na segunda etapa, serão preenchidas fichas após 6 e 12 meses, em que serão anotadas as alterações ocorridas nestes períodos, como alteração no raio x de tórax, presença de bactérias no escarro, uso das medicações, necessidade de hospitalização entre outros mediante consulta do prontuário do paciente.

Se você concordar em participar deste estudo, será a coletada uma amostra de sangue do antebraço do seu filho (a), com uma agulha nova e descartável, após assepsia local (limpeza). A coleta poderá gerar um desconforto ao paciente. A amostra de sangue será enviada ao Laboratório de Genética Humana e Mutagênese do Instituto de Biologia da UFBA, sob a responsabilidade da profa. Renata Lima, onde haverá extração de DNA (material genético) que será utilizado para a pesquisa de mutações genéticas relacionadas com a fibrose cística. Conhecer a mutação genética em cada paciente com fibrose cística pode ajudar a entender melhor a doença em cada pessoa. Está sendo solicitada a sua permissão para estocagem da amostra de DNA do seu filho (a) no Laboratório de Genética Humana e Mutagênese do Instituto de Biologia da UFBA. Se assinar este termo de consentimento, você está autorizando estocagem em longo prazo da amostra de DNA. A amostra de DNA será mantida indefinidamente. Isto significa que a amostra não será destruída após um determinado período de tempo, mas será estocada pelo tempo que ela durar. Amostras estocadas poderão ser usadas para pesquisas de outras mutações da fibrose cística ou para estudos adicionais da variabilidade genética da FC. Nenhuma outra doença será investigada. O uso da sua amostra estocada para um novo estudo terá como condição uma nova avaliação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética. Leia atentamente, as opções abaixo e assinale apenas uma das alternativas, de forma a esclarecer sua vontade em relação à utilização da amostra estocada para novas pesquisas:

() Eu quero ser consultado caso novas pesquisas com o material genético armazenado seja realizada e então, assinar ou não o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

() Eu concordo que o material genético armazenado seja utilizado em novas pesquisas sem a necessidade de assinar novos termos, uma vez que autorizo, desde agora, a utilização deste material em futuras pesquisas.

O paciente ou responsável poderá ter acesso ao resultado do estudo genético por meio de uma solicitação escrita destinada a Prof^ª. Dr^ª Edna Lúcia Souza no Serviço de Pneumologia Pediátrica do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, Rua Padre Feijó, sem número, Canela, telefone (71) 3283 8333. No momento da entrega, serão ofertados aos pacientes e responsáveis orientações relativas ao resultado do estudo genético, as implicações relativas aos achados do mesmo e aconselhamento genético quando aplicável.

Não haverá estocagem de amostras em outras instituições, além do Laboratório do Instituto de Biologia da UFBA. Entretanto, caso haja necessidade de transferência do material biológico armazenado para outra instituição, esta mudança lhe será comunicada, sempre que possível. Na impossibilidade desta comunicação, os pesquisadores apresentarão justificativa ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Você também será informado caso haja perda ou destruição de suas amostras biológicas, bem como encerramento da estocagem das amostras.

Os riscos físicos para saúde da participação neste estudo são muito pequenos e limitados ao procedimento de coleta de sangue. Durante a coleta de sangue, você poderá haver desconforto temporário devido à introdução da agulha. A coleta de sangue poderá resultar em uma pequena lesão que quase sempre cura-se sozinha. Em raros casos, pode ocorrer infecção localizada.

A sua participação é importante, pois ajudará a entender melhor a Fibrose Cística, permitindo que os médicos ampliem seu conhecimento sobre esta doença e com isso possam cuidar melhor dos portadores da Fibrose cística.

Ao término deste estudo, seu filho (a) continuará o acompanhamento regular no próprio ambulatório.

Todas as informações coletadas sobre seu filho (a) durante a pesquisa serão mantidas em sigilo. Qualquer informação sobre seu filho (a) que saia do hospital terá seu nome e endereço removidos, de forma que não poderá ser identificado (a). Ao término deste estudo, os dados coletados serão usados para publicação de artigos científicos.

Os investigadores não serão remunerados para a realização desse estudo, assim como os pacientes voluntários também não serão remunerados para a sua participação no mesmo.

Qualquer dúvida que lhe ocorra ao decorrer deste estudo, você poderá contactar com a Prof^ª. Dr^ª Edna Lúcia Souza pelo telefone (71) 3283 8868 ou o Serviço de Pneumologia Pediátrica do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, você pode também entrar em contato com o Comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos pelo telefone (71) 3283 8043.

Ao assinar este termo, você estará declarando que sua participação no estudo é voluntária. Você também estará esclarecido (a) de que sua recusa em participar do estudo ou sua desistência no curso do mesmo não afetará a qualidade e a disponibilidade da assistência médica será prestada ao seu filho. Você receberá uma cópia assinada e datada deste consentimento e declara que suas dúvidas foram esclarecidas de maneira satisfatória e em linguagem de fácil entendimento.

NO CASO DE VOCÊ TER DIFICULDADE PARA LER (Sim ou Não), O
 ESCRITO ACIMA, DEVE ATESTAR TAMBÉM QUE O(A) PESQUISADOR(A)
, QUANDO DA LEITURA
 PAUSADA DESSE DOCUMENTO, ESCLARECEU TODAS SUAS DÚVIDAS E
 PARA CONCORDAR EM PARTICIPAR DO ESTUDO, VOCÊ DEVERÁ
 COLOCAR ABAIXO A IMPRESSÃO DO SEU DEDO POLEGAR.

Nome do(a) Paciente	Assinatura ou Impressão Digital	Data
---------------------	------------------------------------	------

Nome do(a) Representante do(a) Paciente	Assinatura	Data
--	------------	------

Pessoa que apresentou a pesquisa se não for o Investigador-principal	Assinatura	Data
--	------------	------

Nome do Investigador-principal	Assinatura	Data
--------------------------------	------------	------

Anexo III- Formulário para coleta de dados.
COMPLEXO HOSPITALAR PROFESSOR EDGARD SANTOS
PESQUISA FIBROSE CÍSTICA - ADMISSÃO DO ESTUDO

Q.1 Número do protocolo: _____ Q.2 Número do prontuário: _____

Q.3 Nome do responsável: _____

Q.4 Nome do paciente: _____

Q.5 Idade (ano e meses): _____ Q.6 Data de Nascimento: _____

Q.7 Procedência: _____ Q.8 Naturalidade: _____

Q.9 Nome da genitora: _____

Q.10 Data de aplicação do questionário: ___/___/___

Q.11 Telefone para contato: _____

Q.12 Encaminhado por: 1() Médico particular 2() Sistema suplementar de saúde

3() Demanda espontânea 4 () Outra unidade do HUPES

5 () Outra unidade do SUS. Qual: _____

Q.13 Peso ao nascimento: _____

Q.14 Etnia do paciente: 1- [] Branca 2-[] Negra 3- [] Amarela 4- [] Parda 5- [] Indígena

Q.15 Etnia da mãe da criança: 1- [] Branca 2-[] Negra 3- [] Amarela 4- [] Parda 5- [] Indígena

Q.16 Etnia do pai da criança: 1- [] Branca 2-[] Negra 3- [] Amarela 4- [] Parda 5- [] Indígena

Q.17 Consangüinidade: 1- [] Sim 2- [] Não 9- [] Sem informação

Q.18 Parentes com fibrose cística:

1- [] Ausente 2- [] pai 3- [] mãe 4 - [] irmão

5- [] primos 6- [] tios 7- [] Outros _____

9-[] Sem Informação

Dados relativos à Fibrose Cística

Q.19 Idade dos primeiros sintomas: _____ anos e _____ meses.

Q.20 Idade do diagnóstico: _____ anos e _____ meses.

Q.21 Diagnóstico sugerido por:

1- [] Sintomas respiratórios

2- [] História Familiar

3- [] Ritmo intestinal alterado (esteatorréia)

4- [] Retardo do crescimento

- | | |
|------------------------------------|-----------------------------|
| 5-[] Dificuldade de ganho de peso | 6-[] Desidratação |
| 7-[] IRT elevado _____ | 8-[] Doença Hepato-biliar |
| 9-[] Distensão abdominal | 10-[] Distúrbio metabólico |
| 11-[] Doença sinusal | 12-[] Edema ou anemia |
| 13-[] Outros _____ | 99-[] Sem Informação |

Q.22 Nº hospitalizações antes do início do tratamento: _____

Q.23 Nº hospitalizações após início do tratamento: _____

Q.24 Nº pneumonias: _____

Q.25 Diagnóstico respiratório que vinha sendo tratado antes do diagnóstico de fibrose cística:

- | | |
|--|-----------------------|
| 1-[] Infecções respiratórias ou pneumonias de repetição | 2-[] Asma |
| 3-[] Tosse crônica persistente | 4-[] Sinusite |
| 5-[] Pneumonia grave | 6-[] Pólipos nasais |
| 7-[] Persistentes anormalidades no tórax | 8-[] Bronquiectasias |
| 9-[] Outros _____ | 10-[] Ausente |
| 11-[] Sem Informação | |

Q.26 Apresentou íleo meconial: 1- [] Sim 2- [] Não 9- [] Sem informação

Q.27 Presença de comorbidades:

- (0) Ausente; (1) Doença celíaca; (2) Neuropatia; (3) Asma ; (4) Tuberculose;
 (5) Cílio imóvel ; (6) Deficiência de IGA (7) Outros _____
 (9) Sem Informação

Questões referentes a sinais, sintomas e outras patologias do paciente no período anterior ao diagnóstico de fibrose cística:

Q.28 Apresentava desconforto respiratório: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação

Q.29 Apresentava dispnéia: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação

Q.30 Apresentava chiado: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação

Q.31 Apresentava tosse: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação

Q.32 Se sim, tosse: (1)Seca (0)Produtiva (99) Sem informação

- Q.33. Apresentava infecções pulmonares recorrentes: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação
- Q.34 Apresentava sinusite: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação
- Q.35 Apresentava obstrução intestinal crônica: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação
- Q.36 Apresentava edema: (1)Sim (0) Não (99) Sem informação
- Q.37 Apresentava pólipos nasais: (1) Sim (0)Não (99) Sem informação
- Q.38 Apresentava esteatorréia: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação
- Q.39 Apresentava diarréia crônica: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação
- Q.40 Apresentava prolapso retal: (1)Sim (0) (99) Sem informação
- Q.41 Apresentava pancreatite: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação
- Q.42 Apresentava litíase biliar: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação
- Q.43 Apresentava cianose: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação
- Q.44 Apresentava hipocratismo digital: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação
- Q.45 Apresentava dermatites: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação
- Q.46 Apresentava outros sinais (listar): _____
- Q.47 Apresentava intolerância a glicose: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação
- Q.48 Apresentava alterações no exame da glicemia jejum: (1)Sim (0)Não (99) Sem informação
- Q.49 Escore de Shwachman (a época do diagnóstico): _____
- Q.50 Escore de Shwachman atual: _____

Estudo Genético

- Q.51 Foi realizado o estudo genético?
1. Sim 2. Não 3. Não realizado 9. Sem informação
- Q.52 Caso sim, mutação(ões) encontrada (s): _____

Teste do Suor

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| Cloretos no suor, teste 1: | Cloretos no suor, teste 2: |
| Q.53 1ª amostra: _____ MEq/l | Q.55 1ª amostra: _____ MEq/l |
| Q.54 2ª amostra: _____ MEq/l | Q.56 2ª amostra: _____ MEq/l |

Terapêutica

- Q. 57 Fez uso de Broncodilatadores em algum momento? (1)Sim (0)Não (99) S.I.
- Q. 58 Fez uso de Corticóide inalatório em algum momento? (1)Sim (0)Não (99) S.I.

- Q. 59 Fez uso de anti-bióticos inalatórios em algum momento? (1)Sim (0)Não (99) S.I.
- Q. 60 Qual anti-bióticos inalatórios? _____
- Q.61 Por quanto tempo? _____
- Q.62 Faz uso de enzimas pancreáticas? (1)Sim (0)Não (99) sem informação (S.I)
- Q. 63 Há quanto tempo? (uso de enzimas pancreáticas):_____
- Q. 64 Faz uso de dornase alfa? (1)Sim (0)Não (99) sem informação(S.I)
- Q.65 Há quanto tempo?_____

Exames de Imagem

(exame com data anterior mais próxima a admissão do paciente)

- Q. 66 Realização de Rx tórax (1)Sim (0)Não
- Q. 67 Data da realização: __/__/__
- Q. 68 Se sim, presença de hiperinsuflação (1)Sim (0)Não (99) Não se aplica
- Q. 69 Se sim, presença de atelectasias (1)Sim (0)Não (99) Não se aplica
- Q. 70 Se sim, presença de áreas de condensação (1)Sim (0)Não (99) Não se aplica
- Q. 71 Se sim, presença de infiltrado intersticial (1)Sim (0)Não (99) Não se aplica
- Q. 72 Se sim, presença de bronquiectasias (1)Sim (0)Não (99) Não se aplica

TC de tórax

- Q. 73 Se sim, presença de atelectasias (1)Sim (0)Não (99) Não se aplica
- Q. 74 Se sim, presença de áreas de condensação (1)Sim (0)Não (99) Não se aplica
- Q. 75 Se sim, presença de infiltrado intersticial (1)Sim (0)Não (99) Não se aplica
- Q. 76 Se sim, presença de bronquiectasias (1)Sim (0)Não (99) Não se aplica

Função Pulmonar – Espirometrias

DATA				
CVF				
VEF1				
VEF0,5				
FEF50				
FEF75				
FEF 25-75				
CVF/VEF1				

Avaliação Nutricional

Período referente ao diagnóstico:

Q.77 Peso: _____ Q.78 Altura: _____

Q.79 IMC/I: _____ Q.80 Peso/Altura: _____

Q.81 Peso/Idade _____ Q.82 Altura/Idade: _____

Admissão do estudo – dados atuais:

Q. 83 Peso: _____ Q.84 Altura: _____

Q.85 IMC/I: _____ Q.86 Peso/Altura: _____

Q.87 Peso/Idade _____ Q.88 Altura/Idade: _____

Q. 89 Perímetro Cefálico (crianças menores de 1 ano) _____ ; Q. 90 _____

Q. 91 Circunferência braquial (2 medidas): _____ ; Q. 92 _____

Q.93 Prega Cutânea Tricipital (PCT): _____ ; Q.94 _____

Q. 95 Prega Cutânea Subescapular (PCB): _____ ; Q. 96 _____

Qualidade de dieta

Q. 97 Taxa calórica: _____

Q. 98 Taxa proteica: _____ g/kg/dia Q. 99 _____ %

Q. 100 Taxa glicídica: _____ g/kg/dia Q.101 _____ %

Q.102 Taxa lipídica: _____ g/kg/dia Q.103 _____ %

Q. 104 Vit A (RE) _____ Q.105 Vit. D _____ Q.106 Vit E _____

Q.107 Vit K _____ Q. 108 Zinco _____ Q. 109 Cálcio _____

Q. 110 Ferro _____

Q. 111 Utiliza suplemento vitamínico? () sim () não

Q. 112 Utiliza suplemento dietético? () sim () não. Se sim, qual? _____

Q. 113 Diagnóstico de má absorção? () sim () não Q. 114 Data: _____

Q. 115 Se sim, qual critério diagnóstico: () clínico () laboratorial: _____

Q. 116 Faz terapia de reposição enzimática?

Q.117 Data de início _____ Q. 118 Quantidade: _____

Q. 119 Diagnóstico de baixa estatura () sim () não

Q.120 Idade Óssea: _____ Q. 121 Idade Cronológica: _____

