



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



---

**Monografia**

**Infecção do trato respiratório de pacientes com Fibrose  
Cística assistidos em ambulatório multidisciplinar de um  
hospital universitário**

**Alexandre Rafael Rodrigues Brasileiro**

Salvador (Bahia)  
Julho, 2017

### Ficha catalográfica

Fornecida pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA para ser confeccionada pelo autor.

Rafael Rodrigues Brasileiro, Alexandre  
Infecção do trato respiratório de pacientes com fibrose cística assistidos em  
Ambulatório Multidisciplinar de um hospital universitário / Alexandre Rafael  
Rodrigues Brasileiro. -- Salvador, 2017.  
44 f.

Orientadora: Edna Lucia Santos de Souza. TCC (Graduação - Medicina)  
-- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia,  
2017.

1. Fibrose Cística. 2. Pseudomonas aeruginosa. 3. Genética. 4.  
Staphylococcus aureus 5. Bactérias. I. Lucia Santos de Souza, Edna. II.  
Título.



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



## **Monografia**

# **Infecção do trato respiratório de pacientes com fibrose cística assistidos em ambulatório multidisciplinar de um hospital universitário**

**Alexandre Rafael Rodrigues Brasileiro**

Professor orientador: Edna Lucia Santos de Souza

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B 60/2017.1, 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)  
Julho, 2017

**Monografia:** Infecção do trato respiratório de pacientes com fibrose cística assistidos em ambulatório multidisciplinar de um hospital universitário, de **Alexandre Rafael Rodrigues Brasileiro.**

Professor orientador: **Edna Lucia Santos de Souza**  
Orientador tutor: **Laís Ribeiro Mota**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Edna Lucia Santos de Souza** (Presidente, Professor orientador), Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia.

Assinatura: \_\_\_\_\_

- **Margarida Célia Lima Costa Neves**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: \_\_\_\_\_

- **Marcus Miranda Lessa**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: \_\_\_\_\_

**MEMBRO SUPLENTE**

- **Regina Terse Trindade Ramos**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: \_\_\_\_\_

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XIII 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 2017.

## FRONTISPÍCIO

“A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que ele ganha com isso, mas o que ele se torna como isso.” (John Ruskin)

## DEDICATÓRIA

Aos Meus Pais, Eivaldo Brasileiro e Rosimaura Rodrigues e aos meus familiares.

## **EQUIPE**

- Alexandre Rafael Rodrigues Brasileiro, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: [alexandrerrbrasileiro@gmail.com](mailto:alexandrerrbrasileiro@gmail.com)
- Professor orientador: Edna Lucia Santos de Souza, Professora Associado II do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia; Correio-e: [souza.ednalucia@gmail.com](mailto:souza.ednalucia@gmail.com)
- Dra.Tatiane da Anunciação Ferreira, médica do serviço de pneumologia pediátrica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos.

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. FAPESB;
2. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos;
3. Recursos próprios

## AGRADECIMENTOS

- ◆ A minha Professora orientadora, Doutora Edna Lucia Santos de Souza, pelas orientações acadêmicas e pela oportunidade de trabalhar neste projeto, essencial para meu futuro profissional.
- ◆ Ao meu Colega José Gilvan Gama, pela colaboração no levantamento de dados sobre o estudo da Fibrose Cística em Salvador e pelo incentivo na elaboração deste trabalho.
- ◆ Aos pacientes assistidos no ambulatório de Fibrose Cística, por me ajudarem na construção do meu trabalho.
- ◆ A Marlene Amélia da Silva, técnica de laboratório do serviço de pneumologia pediátrica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos pelo carinho e por me ensinar a rotina do ambulatório.
- ◆ A Joyce dos Santos Carvalho, assistente administrativo do serviço de pneumologia pediátrica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos pela atenção a mim dada e por sua solicitude.
- ◆ A minha namorada, Luzia Rocha, pelo seu companheirismo, compreensão e ajuda na formatação do trabalho.

## SUMÁRIO

<b>I. RESUMO</b>	3
<b>II. OBJETIVOS</b>	4
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	5
III.1. Aspectos gerais	5
III.2. Aspectos clínicos	6
III.2.1. Manifestações clínicas	6
III.2.2. Diagnóstico	8
III.3. Microbiologia	10
III.3.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11
III.3.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	12
<b>IV. METODOLOGIA</b>	14
<b>V. RESULTADOS</b>	17
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	19
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	22
<b>VIII. ABSTRACT</b>	23
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	24
<b>X. ANEXOS</b>	28
• ANEXO I: Termo de consentimento livre e pré-esclarecido	29
• ANEXO II: Formulário para coleta de dados	32
• ANEXO III: Parecer do comitê de ética em pesquisa (CEP)	35

## LISTA DE SIGLAS

1. AMFC- Ambulatório Multidisciplinar de Fibrose Cística
2. CFF- *Cystic Fibrosis Foundation*
3. CFTR- *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*
4. DP- Desvio Padrão
5. EUA- Estados Unidos da América
6. HUPES- Hospital Universitário Professor Edgar Santos
7. FC- Fibrose Cística
8. IP- Insuficiência pancreática
9. MRSA- *Staphylococcus aureus* metilino resistente
10. REBRAFC- Registro Brasileiro de Fibrose Cística
11. TCLE- Termo de Consetimento Livre e Esclarecido
12. Na<sup>+</sup>- Sódio
13. Cl<sup>-</sup>- Cloro
14. GBEFC- Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística

## I – RESUMO

**Introdução:** A Fibrose Cística (FC) é uma doença hereditária autossômica recessiva, decorrente de mutações no gene que codifica a proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). A ausência ou funcionamento inadequado da proteína CFTR tem como consequência o aumento da viscosidade das secreções mucosas que propicia o surgimento de infecções no trato respiratório. As infecções por diversos patógenos, dentre eles a *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) são responsáveis por elevada morbimortalidade entre pacientes com FC. **Objetivos:** Caracterizar o perfil de infecção do trato respiratório de pacientes com FC assistidos em um ambulatório multidisciplinar de um hospital universitário. **Métodos:** Trata-se de um estudo de corte transversal realizado com pacientes diagnosticados com FC e acompanhados em ambulatório multidisciplinar de referência, no período de 1º de julho de 2015 a 30 de junho de 2016. Os dados do estudo foram obtidos por meio de informações coletadas nos prontuários dos pacientes e analisados através do programa Epidata. **Resultados:** Foram incluídas 55 crianças, todas não brancas, 32 (58,2%) sexo feminino; a média de idade dos pacientes foi 10,43 anos (DP=5,81), sendo que 32 (58,1%) dos pacientes tiveram um ou mais micro-organismos isolados no trato respiratório no momento do diagnóstico de FC. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) foi o micro-organismo mais prevalente, ocorrendo em 33 (60%) dos pacientes, seguido da *P. aeruginosa* 17 (31%). A média de idade no isolamento da *P. aeruginosa* foi 7,4 anos (DP=5,5). A média de idade dos pacientes com isolamento do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) foi 4 anos (DP=4,6). Nas amostras colhidas o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina apresentou uma frequência relativa de 2% (n=8). A distribuição das colonizações por faixa etária é: 0 a 4 anos 62,5% (n=8) *S. aureus*; *P. aeruginosa* 25% (n=2). 5 a 9 anos a porcentagem de *S. aureus* é 52,9% (n=18) e *P. aeruginosa* 32,3% (n=11). **Conclusões:** Micro-organismos como *S. aureus* e *P. aeruginosa* foram os mais isolados entre as faixas etárias dos pacientes estudados. Os demais micro-organismos isolados tiveram distribuição heterogênea dentre as faixas etárias.

Palavras-chave (DeCS): 1. Fibrose Cística; 2. *Pseudomonas aeruginosa*; 3. Infecções Respiratórias; 4. *Staphylococcus aureus*; 5. Bactérias

## II. OBJETIVOS

### 1. Principal

Caracterizar o perfil de infecção do trato respiratório de pacientes com Fibrose Cística assistidos no ambulatório multidisciplinar de Fibrose Cística do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos (COMHUPES).

### 2. Secundários

Nos pacientes com fibrose cística:

- 2.1. Pesquisar a presença de micro-organismos patogênicos no trato respiratório, no momento do diagnóstico;
- 2.2. Identificar os micro-organismos mais frequentemente isolados;
- 2.3. Determinar a frequência de infecção por MRSA;
- 2.4. Determinar a média de idade das crianças à época do primeiro isolamento da *P. aeruginosa* e do primeiro isolamento do MRSA;
- 2.5. Avaliar a distribuição dos patógenos isolados no trato respiratório por faixa etária.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### III. 1 Aspectos Gerais

A Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva com frequência de 1: 2.000 a 1: 6.000 nascidos vivos, nas populações caucasianas de países desenvolvidos; sendo rara em populações de origem africana (1: 30.000) e asiáticas (1: 90.000). No Brasil, a incidência é de 1: 9.500 no Paraná, 1: 8.700 em Santa Catarina e 1: 10.000 em Minas Gerais (Sih T *et al.*, 2012).

A FC é decorrente de mutações no gene *CFTR* que codifica proteína CFTR. Uma atualização em 2017 de um banco de dados internacional sobre as mutações que envolve a FC, descreve a existência de mais de 2.000 mutações no gene *CFTR* e aproximadamente 10% -15% dessas mutações têm sido confirmadas como patogênicas (Farrell PM *et al.*, 2017), sendo que, a mutação F508del é uma das mais graves e a mais comum em portadores de FC; essa mutação corresponde a deleção do aminoácido fenilalanina na posição 508 no gene *CFTR*, fazendo com que o paciente apresente os sinais clássicos da doença (Firmida & Lopes., 2011).

A proteína CFTR é responsável pela regulação do transporte de Sódio ( $\text{Na}^+$ ) e Cloro ( $\text{Cl}^-$ ) entre as membranas das células epiteliais do trato respiratório, fígado, intestino e pâncreas. (Ribeiro *et al.*, 2002). Ainda segundo Ribeiro *et al.* (2002), a não atividade ou a atividade incompleta da proteína CFTR leva os órgãos alvo a uma desordem eletrolítica entre o  $\text{Na}^+$  e o  $\text{Cl}^-$ , causando um espessamento nas secreções das glândulas mucosas, podendo levar a obstrução de ductos e, posteriormente, a fibrose. A desregulação na condutância iônica faz surgir mecanismos que influenciam na defesa do organismo, sendo que, essas alterações contribuem para o desenvolvimento de uma imunodeficiência e agravamento da patologia pulmonar, levando a perda funcional pulmonar progressiva sem alterar o sistema cardiovascular, mas alterando toda a função pulmonar (Junkins *et al.*, 2014).

## III. 2- ASPECTOS CLÍNICOS:

### III.2.1- Manifestações clínicas

A FC apresenta padrões de manifestações clínicas variáveis, podendo ocorrer precocemente ou na vida adulta. As manifestações normalmente se apresentam de duas maneiras: a primeira apresentação é a clássica da FC com todos os sintomas clínicos, já a segunda forma de apresentação é mais complexa levando a diagnósticos duvidosos por que não apresenta sinais clínicos claros para o seu reconhecimento. A forma clássica apresenta doença pulmonar crônica, anormalidades gastrointestinais ou nutricionais específicas, síndromes perdedoras de sal e anormalidades genitais masculinas que resultam em azoospermia obstrutiva, marca evidente da FC (Ribeiro *et al.*, 2002). No passado a FC era restrita à faixa etária pediátrica. Entretanto, tem-se observado um aumento de pacientes adultos com FC, tanto pelo maior número de diagnósticos de formas atípicas, de expressão fenotípica mais leve, que se restringe a um sistema orgânico com testes duvidosos, mas também pelo aumento da expectativa de vida com os novos tratamentos (Athanzio R A., 2017). Nos casos duvidosos, o diagnóstico da FC requer análise e interpretação da informação sobre o genótipo de FC, que exige o uso de técnicas adequadas para identificar mutações no *CFTR*, critérios padronizados para definição de uma mutação causadora de FC e compreensão da contribuição das bases genéticas para a variabilidade fenotípica da FC (Farrell PM *et al.*, 2008 ). Esses pacientes podem apresentar envolvimento multiorgânico ou não e, geralmente, exibem suficiência do pâncreas exócrino, bem como doença pulmonar mais branda (Folescu TW., 2008).

Manifestações clínicas digestivas também são diagnosticadas em pacientes com FC, sendo, na sua maioria, secundárias à insuficiência pancreática (IP). O pâncreas ao ter seus canalículos obstruídos por muco tem a liberação enzimática para o duodeno impedida, com isso determina a má absorção de gorduras, proteínas e carboidratos. Essa obstrução causa também diarreia crônica com a presença de gordura clinicamente traduzida por fezes volumosas, além de, desnutrição calórica proteica que é acentuada por outros fatores inerentes a FC (D.R. VanDevanter *et al.*, 2016)

A primeira manifestação da IP na FC pode ser o íleo meconial (obstrução do íleo terminal por um mecônio espesso), que ocorre em 15%-20% dos pacientes. Porém, a maioria dos diagnósticos de íleo meconial (90%) é relativa à FC. Outro dado importante a ressaltar é

que IP está presente em cerca de 75% dos fibrocísticos ao nascimento, em 80-85% até o final do primeiro ano, e em 90% na idade adulta. Os pacientes que não desenvolvem IP têm melhor prognóstico, pois conseguem manter um melhor estado nutricional (Alvarez *et al.*, 2004).

No aparelho respiratório ocorrem muitas manifestações clínicas progressivas e de intensidade variável. A secreção respiratória apresenta-se alterada favorecendo o acúmulo de muco, que já se apresenta viscoso levando a redução do clearance mucociliar: Nesse contexto, os indivíduos tem uma maior predisposição a apresentar quadros de sinusite, bronquite, pneumonia, bronquiectasia, fibrose e falência respiratória (Junkins *et al.*, 2014).

A presença de patógenos logo após o acúmulo de secreções predispõe a metaplasia do epitélio brônquico, coadjuvando uma mudança no padrão da estrutura ciliar. A retenção de muco favorece a formação de tampões mucopurulentos nos brônquios e bronquíolos, com infiltração linfocitária aguda e crônica. Um sinal clínico prevalente é a tosse crônica persistente, que pode ocorrer desde as primeiras semanas de vida, dificultando o sono e a alimentação do lactente (Farahmand *et al.*, 2013).

A desordem mucociliar pode evoluir, em adultos fibrocísticos, para cor pulmonale, mas alguns podem morrer por outras causas antes deste desfecho. Nos estágios avançados da doença, os pacientes apresentam hiperinsuflação, broncorréia purulenta, principalmente matinal, frequência respiratória aumentada, dificuldade expiratória, cianose periungueal e baqueteamento digital acentuado (Ribeiro *et al.*, 2002).

Desde a descrição inicial da FC, a infecção pulmonar tem sido reconhecida como o principal marcador de morbidade e mortalidade dos acometidos pela doença, contribuindo para a morte prematura em 90% dos pacientes. Tem-se demonstrado que o tratamento preciso com antimicrobiano é de grande importância para evitar a rápida perda da função pulmonar de pacientes e na propagação dos patógenos multirresistentes e/ou altamente virulentos (Bittar F *et al.*, 2010)

Segundo Junkins *et al* (2014), os antibióticos são comumente usados para prevenir e tratar infecções associada à FC e, geralmente, têm um histórico positivo em relação à melhoria da qualidade de vida e longevidade, sendo que, a eficácia do tratamento está correlacionada com o grau socioeconômico do paciente; pessoas com melhores condições, como acesso a

serviços de saúde e um melhor nível educacional, aderem mais ao tratamento. Infelizmente, a antibioticoterapia prolongada pode causar resultados clínicos indesejáveis, como a criação de um nicho para micro-organismos patogênicos, geralmente de difícil manejo, com surgimento de multirresistência a drogas por parte dos patógenos comuns na doença, além dos efeitos ototóxicos e nefrotóxicos dessas medicações. O surgimento de cepas resistentes nas infecções decorrentes da FC é um entrave nos avanços obtidos para seu tratamento, pois retarda a melhora do quadro clínico dos portadores da doença pela antibioticoterapia prolongada. Por esta razão, novas abordagens terapêuticas são necessárias para prevenir e tratar as infecções pulmonares associadas à FC. Tentativas de retardar a colonização dos patógenos na doença tem se mostrado com eficientes resultados clínicos, bem como, é importante entender o perfil inicial de colonização para planejar as estratégias terapêuticas futuras (Madan JC *et al.*, 2012).

### **III. 2.2. Diagnóstico**

O diagnóstico de FC deve basear-se na presença de uma ou mais características clínicas, história pregressa de FC em irmão, ou um teste positivo de triagem neonatal, confirmados por evidência laboratorial de anormalidades na proteína CFTR: concentração anormal de cloreto no suor, diferença de potencial nasal ou identificação de mutações causadoras da FC em cada cópia do gene *CFTR* (Farrell PM *et al.*, 2008 ).

O teste do suor é padrão ouro para diagnóstico de FC, portanto, é imprescindível que seja realizado com critérios, para lograr êxito e resultar no diagnóstico preciso e rápido, (De Boeck K, Vermeulen F., 2017). O teste do suor envolve a administração transdérmica de pilocarpina por iontoforese para estimular a secreção de suor pelas glândulas sudoríparas, seguido pela coleta e quantificação de suor em papel de filtro ou de gaze e, análise da concentração de cloreto (Farrell PM *et al.*, 2008 ).

Para aumentar a probabilidade de se obter uma adequada amostra de suor, é recomendado que o teste de cloro no suor em recém-nascidos assintomáticos, que apresentam ao menos um critério positivo, deve ser realizado quando a criança tem pelo menos duas semanas de vida e peso superior a dois quilogramas. Em recém-nascidos sintomáticos (por exemplo, aqueles com íleo meconial), o teste do suor pode ser realizado a partir de 48 horas após o nascimento, se uma amostra adequada de suor for coletada, embora a probabilidade de resultados inconclusivos pode ser maior nesta idade (Farrell PM *et al.*, 2008).

Os valores de referência que são estabelecidos para o cloro no teste de suor são: normal até 30 mmol/L; 30 a 59 mmol/L, intermediário; maior ou igual 60 mmol/L (CFFPR., 2015). De acordo ao surgimento de novos dados nos teste de triagem, o limite superior do intervalo de referência normal para o teste do suor pode vir a ser reduzido. Já nos Indivíduos que apresentam resultados intermediários, devem ser submetidos a novos testes de suor e, em seguida, ser encaminhado para um centro de FC com experiência em diagnóstico de FC na infância. Logo em seguida deve incluir uma avaliação clínica detalhada precocemente, junto com uma análise de mutações genéticas no *CFTR* mais extensa e repetir o teste do cloreto de suor em intervalos de 6 a 12 meses até que o diagnóstico seja claro. Estudos de teste de cloro no suor em crianças demonstraram que a idade de realização da pesquisa tem implicação na interpretação do valor do cloro no suor (Farrell PM *et al.*, 2008).

O teste pré-natal que mostra duas mutações no *CFTR* causadoras de FC (intraútero, conforme confirmado pelo teste parental) geralmente é adequado para um provável diagnóstico de FC. Na maioria dos casos, o teste pré-natal é feito quando ambos os pais são portadores conhecidos de FC, seja por triagem da população com testes em cascata ou como resultado de testes decorrente de uma história familiar positiva. No entanto, devido a vários testes pré-natais e protocolos de notificação, os bebês com diagnóstico pré-natal, a data de diagnóstico deve ser a mesma data de nascimento (ou seja, diagnosticado no 1º dia de vida). Além disso, os bebês com resultados de testes pré-natais positivos devem sempre ter um teste de suor realizado para confirmação diagnóstica (Farrell PM *et al.*, 2017).

O rastreamento de mutação para a confirmação de FC, busca a identificação de duas mutações patogênicas, sendo decisivo naqueles pacientes que apresentam quadro clínico compatível e teste do suor duvidoso. A análise das mutações é de alto custo, e no Brasil, são poucos os centros capacitados em realizá-la. O *screening* das 25 mutações mais frequentes detecta 80% a 85% dos alelos de pacientes com FC em populações homogêneas. No Brasil, devido as elevadas taxas de miscigenação, essa porcentagem não reflete a população brasileira, portanto a confirmação do diagnóstico pelo teste genético é extremamente específica, porém não muito sensível.

### **III.3. MICROBIOLOGIA DAS INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO**

As infecções pulmonares agudas e crônicas, facilitadas pela presença de muco espesso e viscoso, associadas com intensa resposta inflamatória, determinam a maior parte da morbidade e mortalidade nos pacientes com FC. A microbiologia das infecções respiratórias na FC é peculiar, sendo alvo de muitos estudos. Nos primeiros anos de vida, os agentes infecciosos predominantes são o *S. aureus* e o *Haemophilus influenzae*. Entretanto, a *P. aeruginosa* pode estar presente na colonização de pacientes mais jovens, embora seja mais comumente identificada na adolescência ou na idade escolar (Castro & Firmida., 2011). O espectro de patógenos isolados nos pulmões de pacientes com FC cresceu na última década, incluindo novas bactérias Gram-negativas (*Achromobacter spp.*, *Pandoraea spp.*, *Ralstonia spp.* e *Inquilinus limosus*), micobactérias atípicas e uma ampla gama de patógenos fúngicos e virais. (Schaffer., 2015). Nos EUA a prevalência de *P. aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* diminuiu entre 1988 e 2012; enquanto que o número de pacientes infectados com *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) e *Stenotrophomonas maltophilia* aumentou (Schaffer., 2015). No Brasil observa-se uma alta proporção de pacientes com identificação de *P. aeruginosa* em culturas de trato respiratório nos primeiros anos de vida; entretanto, analisando-se os dados de 2009 a 2014 do registro brasileiro de Fibrose Cística, verifica-se uma tendência de queda na proporção de pacientes com *P. aeruginosa* e *P. aeruginosa* mucóide ao longo dos anos (GBEFC., 2014).

Existem obstáculos que dificultam a elucidação da participação e atuação da *P. aeruginosa* e do *S. aureus* na FC, essas espécies interagem com o meio ambiente e desenvolvem mutações que lhe conferem vantagens evolutivas, tornando-as mais agressivas e miméticas às outras espécies patogênicas, dificultando a identificação e o isolamento desses microorganismos nas culturas e, como consequência, o diagnóstico da infecção passa ser tardio, causando agravo para os fibrocísticos (Kalka-Moll W *et al.*, 2009).

Em alguns estudos, os organismos colonizadores do trato respiratório são mal identificados por métodos fenotípicos atuais, por baixa especificidade e os dados mostram resultados ambíguos ou mesmo uma identificação errônea. Esses organismos colonizadores são geralmente considerados como parte da flora natural do trato respiratório, da pele, membranas das mucosas. Além disso, a cultura de bactérias a partir de amostras de escarro de pacientes com FC são conhecidas pela falta de sensibilidade, devido a natureza agressiva de vários organismos ou ao supercrescimento de bactérias comuns, tais como *P. aeruginosa* que é responsável por elevada morbidade e mortalidade entre pacientes portadores de FC. Os

pacientes infectados com *P. aeruginosa* geralmente apresentam uma redução de cerca de 10 anos na expectativa de vida quando comparados com os não infectados (Mauch & Levy., 2014).

### III. 3.1 – PSEUDOMONAS AERUGINOSA

*P. aeruginosa* é um bacilo gram-negativo com limitada ação patogênica em pacientes hígidos, podendo determinar doença em imunodeficientes, bem como na doença fibrocística, onde a estase de secreção favorece a colonização inicial (Milagres *et al.*, 2008). É o segundo patógeno mais comumente isolado nas vias aéreas de pacientes com FC, infectando cerca de 10% de todos os pacientes, destacando a necessidade de novas terapias para sua erradicação (Junkins *et al.*, 2014).

Embora a *P. aeruginosa* tenha diversos fatores determinantes de virulência, que abrangem componentes estruturais, como cápsula de alginato, pili, flagelo, LPS e substâncias extracelulares secretadas como enzimas e toxinas, este micro-organismo é amplamente considerado um patógeno extracelular, podendo invadir células epiteliais das vias aéreas do hospedeiro, onde pode colonizar por longos períodos de tempo (Milagres *et al.*, 2008). Há casos que na fase intracelular da infecção, já acontece resistência aos antibióticos e a aquisição de propriedades de mimetização, que contribuem para o estabelecimento de doenças infecciosas crônicas. (Junkins *et al.*, 2014). A resistência ao tratamento se dá pela formação de um biofilme que é produzido por um polissacarídeo, cuja função é diminuir a absorção de medicamentos pelos pulmões (SA. Alshalchi & GG. Anderson., 2014).

A colonização inicial por *P. aeruginosa* em jovens doentes com FC é de caráter transitório, seguido por uma colonização sustentada em um genótipo particular nas fases mais avançadas da doença. Dados mostram que um grande número de cepas da *P. aeruginosa* que parecia ser generalizado na clínica e em habitats específicos, foram isoladas a partir de pacientes com fibrose cística em países diferentes. Embora esta observação pudesse ter sido relacionada com a disseminação destas espécies em vários locais do mundo, algumas das cepas epidêmicas relacionadas com fibrose cística foram encontradas em outros habitats menos comuns. (Mansfeld *et al.*, 2009).

A infecção por *P. aeruginosa* pode ser comprovada tanto por cultura como por detecção da resposta imune. Ensaio ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) apresentaram resultados com pouca ou nenhuma interferência de anticorpos de reação cruzada dirigido contra

outras bactérias. A infecção crônica em geral provoca uma resposta imunológica elevada; a literatura sugere que infecção precoce ajuda o ratreamento da *P. aeruginosa* nos métodos diagnósticos existentes (Tramper-Stranders *et al.*, 2005). A detecção de sorológica positiva contra *P. aeruginosa* emergiu como uma possível forma de avaliar o início da terapêutica de erradicação. Métodos altamente sensíveis para detecção de anticorpos contra vários antígenos de *P. aeruginosa* podem complementar os métodos de monitorização atualmente utilizados (Mauch & Levy., 2014)

A maioria dos pacientes fibrocísticos é infectada por uma única cepa de *P. aeruginosa*. No entanto, a bactéria apresenta alta taxa de mutações, que resulta em resistência progressiva aos antibióticos e dificulta a terapia anti-microbiana (Oliver A *et al.*, 2007).

Quando a infecção crônica por *P. aeruginosa* está estabelecida, é praticamente impossível de ser erradicada; embora, a sua eliminação do trato respiratório seja possível através da intervenção precoce com a terapia antibiótica, iniciada no principio da infecção, assim que o agente patogênico se instala no organismo. Portanto, é recomendado um tratamento agressivo precoce, sendo possível retardar a colonização crônica e progressão da doença pulmonar (Mauch & Levy., 2014).

### **III. 3.2. – STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

*S. aureus* é um coco Gram positivo que reside na flora da pele humana, especialmente narinas anteriores e vincos da pele, possui cerca de 30 espécies, sendo que 17 delas podem ser identificadas em amostras biológicas humanas e as mais comuns são *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Staphylococcus aureus* (BARRETO e PICOLI, 2008). A espécie aureus é de maior interesse clínico, principalmente em ambiente hospitalar, pois está relacionado a diversas infecções em seres humanos (SANTOS et al, 2007). Estima-se que 30% a 50% dos indivíduos saudáveis são intermitente ou cronicamente colonizados com *S. aureus* por inalação, sem que isso seja um fator de risco para sepse. *S. aureus* cresce tipicamente em condições aeróbias, mas também como anaeróbio facultativo e possui a capacidade de resistência através da formação de um biofilme.

A infecção por *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), antigamente vista apenas em ambiente hospitalar aumentou em frequência tanto como infecção nosocomial, mas também como em infecções indivíduos saudáveis (Goss CH & Muhlebach MS., 2011).

A infecção com MRSA nos indivíduos saudáveis ou seja, MRSA associado à comunidade foi inicialmente descrita em 1980 como causador de infecções complicadas da pele e pneumonia necrotizante. A Resistência à meticilina é mediada pela produção de penicilina de baixa afinidade de ligação com a proteína 2a que é codificada pelo gene *mecA*, que está localizado sobre gene *MEC* cassete cromossômico estafilocócico (SCCmec). (Muhlebach MS et al., 2011).

A real prevalência de MRSA em pacientes com FC pode variar de 3% a 10% e parece estar aumentando. Pouco se sabe sobre o impacto clínico de MRSA em FC. A maioria dos estudos não evidenciaram correlação com a evolução clínica, embora um estudo demonstrou que pacientes com FC colonizados por MRSA necessitavam de uso prolongado de antibióticos, tinham mais radiografia de tórax com menos riquezas de detalhes, e um crescimento mais pobre do que os controles de MRSA negativos. No entanto, o impacto a longo prazo da colonização por MRSA permanece desconhecido e, pesquisados que avaliam a MRSA, começaram a desenvolver vários protocolos de erradicação pelo uso de antibióticos e intervenções de controle de infecção, visando impedir infecção crônica. (Nadesalingam K *et al.*, 2005).

## **IV. METODOLOGIA**

### **IV.1. Campo de Estudo**

O estudo foi realizado no ambulatório multidisciplinar de FC (AMFC) do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Complexo-HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), em Salvador, Bahia. O ambulatório é uma unidade de assistência médica secundária e também voltado para prática educativa dos vários estudantes de graduação em medicina, 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. Desenho do Estudo**

Foi realizado um estudo de corte transversal.

### **IV.3. Período de estudo**

A coleta de dados foi realizada no período de 1º de julho de 2015 a 30 de junho de 2016.

### **IV.4. Critérios de inclusão**

- 1- Pacientes com diagnóstico de FC confirmado por dois testes de suor positivos consecutivos ou através de estudo genético ;
- 2- Acompanhamento regular no ambulatório multidisciplinar de FC até junho de 2016
- 3- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos pacientes ou responsáveis [TCLE] (Anexo I).

### **IV.5. Critérios de exclusão**

Foram excluídos pacientes com:

1. Menos de seis meses de acompanhamento no AMFC;
2. Menos que três consultas anuais no período de 1º de julho de 2015 a 30 de junho de 2016.

#### **IV.6. Variáveis**

As variáveis estudadas foram as de caráter demográficos (sexo, etnia, procedência, idade na admissão do estudo) e clínicos (idade do paciente no primeiro isolamento da *Pseudomonas aeruginosa* ou do MRSA, idade do paciente à época de isolamento de microorganismos patogênicos e resultados de todas as culturas do escarro ou do swab orofaríngeo realizados no diagnóstico da FC e no período de 1º de julho de 2015 a 30 de junho de 2016.

#### **IV.7. Protocolo do estudo**

Os responsáveis pelos pacientes com diagnóstico de FC atendidos no Complexo-HUPES foram informados do estudo e aqueles que concordaram em assinar o TCLE foram incluídos na pesquisa. Após adesão do paciente e do responsável ao estudo, foi preenchido um formulário (Anexo II) utilizado para coleta de dados do estudo maior de onde foi extraído os dados para a realização desse estudo. Para o preenchimento deste formulário, foi realizada a análise de informações presentes no prontuário físico e/ou eletrônico. Habitualmente, as amostras para a cultura foram obtidas por um membro treinado da equipe do AMFC, sendo realizadas em todas as consultas dos pacientes, incluindo a primeira consulta após o diagnóstico. A periodicidade das consultas é variável, ocorrendo mensalmente para os lactentes e, em média, a cada três meses, para os demais pacientes, podendo ser mais frequentes nos casos mais graves ou que necessitem de acompanhamento mais próximo. O espécime obtido foi o escarro, sempre que possível, reservando-se o *swab* de orofaringe quando não se obteve êxito ou quando não houve cooperação da criança no procedimento anterior.

#### **IV.8. Aspectos éticos**

Este estudo faz parte de um projeto maior sob o título “Estudo clínico-epidemiológico da fibrose cística em um centro universitário de referência em Salvador, Bahia”, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Complexo-Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos/ Universidade Federal da Bahia, registro 121/2011 (Anexo III).

#### **IV.9. Análise estatística**

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

## V. RESULTADOS

Foram incluídas 55 crianças, 32 (58,2%) do sexo feminino, média de idade 10,4 anos (DP=5,8) e todas não brancas. Trinta e um (56,3%) eram procedentes do interior da Bahia, 22 (40%) pacientes do município de Salvador e Região Metropolitana, 2 (3,6%) de outros estados.

Trinta e dois (58,1%) pacientes tiveram um ou mais micro-organismos isolados no trato respiratório no momento do diagnóstico da FC. *S. aureus* foi o micro-organismo mais prevalente nos pacientes 60% (n=33), seguido da *P. aeruginosa* 31% (n=17).

No período do estudo, foram examinados 456 espécimes do trato respiratório. Destes, 175 (38,3%) foram positivas para um ou mais micro-organismos: *Pseudomonas aeruginosa*; *Staphylococcus aureus*; *Haemophilus sp*; *Streptococcus ssp*; *Neisseria ssp*; *Klebsiella pneumoniae*; *Enterobacter sp*; *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. A Tabela 1 apresenta a distribuição dos micro-organismos isolados no período entre 1º de julho de 2015 a 30 de junho de 2016.

Tabela 1. Descrição dos microrganismos identificados nas culturas de orofaringe de pacientes com FC acompanhados pelo ambulatório multidisciplinar em Fibrose Cística (2015-2016).

No período do estudo 15 (27,2%) crianças tiveram *P. aeruginosa* isoladas, tendo uma

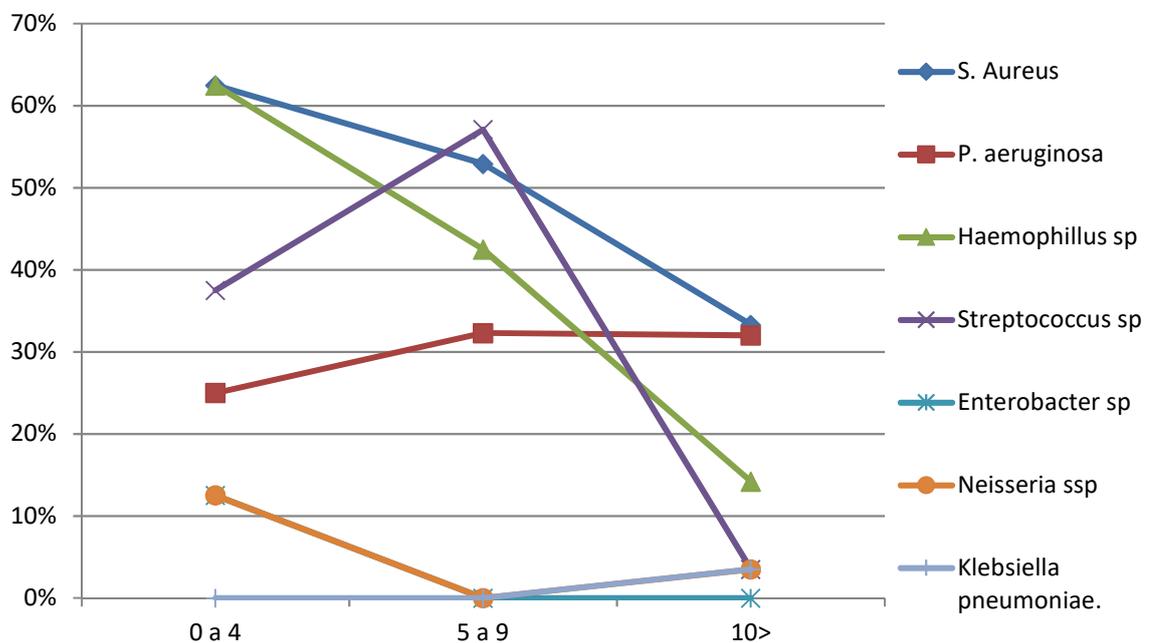
Microrganismos identificados	n	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	95	54,2%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36	20,5%
<i>Haemophilus sp</i>	20	11,4%
<i>Streptococcus ssp</i>	12	6,8%
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina	6	3,4%
<i>Neisseria ssp</i>	3	1,7%
<i>Enterobacter sp</i>	2	1,1%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0,5%
<b>Total de culturas positivas</b>	<b>175</b>	<b>100%</b>

média de idade 7,4 anos (DP=5,5). Da mesma forma, houve isolamento de MRSA em 6 (10,9%)

crianças com média de idade de 4 anos (DP=4,6). Nas amostras colhidas (n=456) o *Staphylococcus aureus* resistente meticilina apresentou uma frequência relativa de 2% (n=8).

A distribuição das colonizações por faixa etária mostra que, 62,5% (n=8) dos pacientes de 0 a 4 anos apresentam uma cultura positiva para *S. aureus* e *P. aeruginosa* 25% (n=2). Já na faixa etária compreendida entre 5 a 9 anos a porcentagem de *S. aureus* é 52,9% (n=18) e *P. aeruginosa* 32,3% (n=11) e para os pacientes maiores de 10 anos uma porcentagem de 33,3% (n=3) pra *S. aureus*, e *P. aeruginosa* 32,0% (n=1). Os demais micro-organismos encontrados apresentaram uma distribuição não homogênea dentro das faixas etárias, sendo que, dentre os pacientes de 0 a 4 anos; 5 (62,5%) apresentaram cultura positiva para *Haemophilus* sp; 3 (37,5%) para *Streptococcus* sp; 2 (25%) para *Enterobacter* sp; 1 (12,5%) para *Neisseria* ssp. Entre a faixa etária 5 a 9 anos; 3 (42,5%) *Haemophilus* sp; 4 (57,1%) *Streptococcus* sp e por fim entre os maiores de 10 anos: 4 (14,2%) *Haemophilus* sp; 1(3,5%) *Streptococcus* sp; 1(3,5%) *Neisseria* ssp; 1 (3,5%) *Klebsiella pneumoniae*.

Grafico 1- Distribuição de colonizações dos micro-organismos por faixa etária.



## VI. DISCUSSÃO

O presente estudo descreveu o perfil de colonização dos micro-organismos mais frequentes nos pacientes com Fibrose Cística acompanhados em um centro de referência de Salvador-BA.

A análise das 456 amostras do estudo demonstra que 58,1% (n=32) dos pacientes apresentavam microrganismos no momento do diagnóstico, esse resultado corrobora com os encontrados pelo Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (REBRAFC, 2014) e pelo Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR), onde observa-se que nos primeiros anos de vida uma predominância de colonização por *S. aureus* sensível à oxacilina, com redução gradual durante a adolescência, mas nem sempre o diagnóstico é precoce. Segundo Mauch & Levy, (2014), os patógenos mais frequentes são o *S. aureus* e *H. influenzae*, nas primeiras infecções, mas, posteriormente, a *P. aeruginosa* é a bactéria mais relevante. Isso mostra que os dados encontrados no estudo acompanha os mesmos resultados dos trabalhos anteriores a ele.

O patógeno de maior prevalência no estudo foi o *S. aureus* 60% (n=33), seguido da *P. aeruginosa* 31% (n=17) e o *S. aureus* MRSA 3,4% (n= 6). Estes dados estão semelhantes aos apresentados pela Cystic Fibrosis Foundation (CFF) para pacientes com a mesma média de idade, no qual o *S. aureus* é frequentemente o primeiro patógeno identificado nas secreções respiratórias em crianças jovens com FC (REBRAFC, 2014). De acordo com o registro de pacientes da CFF a prevalência do *S. aureus* e da *P. aeruginosa* foram 52,3% e 49,6%, respectivamente.

A média de idade das crianças à época do primeiro isolamento da *P. aeruginosa* foi de 7,4 anos, esse resultado é diferente do mostrado pelo Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR) do ano de 2015, onde este isolamento ocorreu, em média, aos 5,5 anos. Os dados do CFFPR mostram que a *P. aeruginosa* também é um patógeno frequente nos adultos com FC. Este micro-organismo possui um taxa de infecção crônica em adultos de 51,1%, mas a porcentagem de indivíduos que tiveram culturas positivas para *P. aeruginosa* continua a diminuir ao longo do tempo, com a maior diminuição observada entre indivíduos com idade abaixo de 18 anos (Mauch & Levy., 2014).

Já no Brasil os dados revelam outra apresentação da *P. aeruginosa*. Observa-se uma alta proporção de pacientes com identificação de *P. aeruginosa* em culturas de trato respiratório nos

primeiros anos de vida, mas analisando-se os dados de 2009 a 2013, verifica-se uma tendência de queda na proporção de pacientes com *P. aeruginosa* e *P. aeruginosa* mucoide ao longo dos anos (Junkins *et al.*, 2014).

É de grande importância, para manter esses números baixos, a conscientização dos pacientes adultos e adolescentes que ainda não tiveram isolamento de *P. aeruginosa*, para evitarem a exposição a outras pessoas infectadas por esse micro-organismo. As taxas de infecção por *P. aeruginosa* multirresistente são mais notáveis em adolescentes, adultos com CF; esses achados provavelmente refletem exposição cumulativa a antibióticos (CFFPR., 2012).

O desenvolvimento de uma vacina eficaz contra as múltiplas apresentações clínicas de *P. aeruginosa* é uma expectativa em todo o mundo. Os estudos da resposta imune para infecção por *P. aeruginosa* destacam a importância dos anticorpos opsonizantes. Porém, no que se refere aos pacientes com FC, existe a dúvida quanto ao resultado da imunização para *P. aeruginosa*, pois a inflamação causada pelo sistema imune parece determinar parte da doença. Neste caso, a vacina poderia, hipoteticamente, agravar a evolução da FC (Kappler M *et al.*, 2006).

A introdução de um conjunto de condutas específicas, nos centros especializados no atendimento destes pacientes, pode contribuir para a redução da prevalência da infecção crônica por *P. aeruginosa*, essas condutas incluem: triagem neonatal para o diagnóstico da FC, monitoramento microbiológico regular, uso de antibiótico ao primeiro isolamento da *P. aeruginosa* (inicialmente nebulizado e intravenoso caso não se consiga a erradicação da bactéria), adoção de boas práticas e condições de higiene, e a separação física de pacientes crônicos (infectados por *P. aeruginosa*) dos não infectados. (Ratjen F *et al.*, 2007).

A média de idade das crianças à época do primeiro isolamento da MRSA foi de 4 anos (DP=4,6). Nos dados do registro da CFF, essa média é maior (11.9 anos) e um total de 26% de infecção por esse micro-organismo. De acordo com Sanders & Fink., (2016), a infecção por MRSA em adultos com FC está atrelado a uma redução na função pulmonar, sugerindo que este micro-organismo pode ser um marcador de gravidade da doença, a sua presença de está associada a piora da doença pulmonar e ao aumento da mortalidade de pessoas com FC.

A distribuição dos patógenos isolados no trato respiratório das crianças com FC por faixa etária foi similar tanto ao do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) nos anos 2013 e 2014. Onde a distribuição por patógenos foi dividida nas faixas etárias de 0 - 4, 5 - 10 e >10 anos.

A identificação de outros organismos considerados pró inflamatórios (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Aspergillus*) foi observada entre o primeiro e o segundo isolamento de *P. aeruginosa* nos primeiros anos de vida, já que a colonização destes microorganismos é mais frequente na idade escolar onde o maior contato interpessoal facilita a transferência de cepas bacterianas (Wagener JS & Headley AA., 2010).

É importante salientar que o tratamento precoce parece implicar no aumento da expectativa de vida dos doentes. MacKenzie *et al*, (2014) examinaram as taxas de mortalidade de 2000 a 2010 e observaram reduções nestas taxas de 1,8% ao ano. A mortalidade precoce também está associada à etnia (os pacientes hispânicos tendem a ter uma menor sobrevida, um estado nutricional mais fraco, infecções respiratórias específicas (por exemplo, *B. cepacia*, *S. aureus* MRSA) e exacerbações pulmonares (Sanders & Fink., 2016).

Esta pesquisa teve como objetivo o estudo dos micro-organismos mais prevalentes em pacientes com FC, possibilitando a coleta de informações relevantes ao melhor entendimento do curso da doença fibrocística e o perfil de colonizações do trato respiratório dos pacientes na população local estudada. A dificuldade de encontrar os dados nos prontuários físicos pode ter interferido na acurácia dos dados da amostra de pacientes estudada, já que algumas informações não se encontravam no prontuário eletrônico, portanto a interpretação dos dados deve ser feita com prudência.

## VII. CONCLUSÕES

1. Cerca de 60% dos pacientes apresentaram um ou mais micro-organismo nas culturas de orofaringe no momento do diagnóstico;
2. *S. aureus* e *P. aeruginosa* foram os micro-organismos mais frequentemente isolados;
3. A média de idade das crianças no primeiro isolamento da *P. aeruginosa* foi 7,4 anos;
4. A média de idade das crianças no primeiro isolamento do MRSA foi 4 anos;
5. MRSA teve uma frequência relativa de 2% nas amostras da população estudada;
6. A faixa etária que teve maior a frequência da *P.aeruginosa* e do MRSA foi 5 a 9 anos.

## VIII. ABSTRACT

**Introduction:** Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive hereditary disease caused by mutations in the gene encoding the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) protein. The absence or inadequate functioning of the CFTR protein results in an increase in the viscosity of the mucosal secretions that propitiate infections in the respiratory tract. Infections by several pathogens, among them *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), are responsible for the elevation of morbidity and mortality among CF patients. **Objectives:** To characterize the respiratory tract infection profile of CF patients assisted in a multidisciplinary outpatient clinic of a university hospital. **Methods:** Cross-sectional study performed with CF patients followed up in a multidisciplinary reference outpatient clinic between July 2015 and June 2016. Data were obtained from patients' medical records and analyzed in Epidata. **Results:** Fifty-five children were included, all of them non-white, 23 (41.8%) male; the mean age of patients was 10.43 years (SD = 5.81), 32 (58.1%) patients had at least one microorganism isolated in the respiratory tract at the time of CF diagnosis. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) was the most prevalent microorganism in 33 (60%) patients, followed by *P. aeruginosa* 17 (31%). **Conclusions:** *S. aureus* and *P. aeruginosa* were the most isolated microorganisms, and *S. aureus* was the pathogen that presented greater isolation followed by *P. aeruginosa*. The other microorganisms isolated had a heterogeneous distribution among the age groups.

## IX.REFERÊNCIAS

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. Bianconi I et al. Positive Signature-Tagged Mutagenesis in *Pseudomonas aeruginosa*: Tracking Patho-Adaptive Mutations Promoting Airways Chronic Infection. Coburn J, ed. *PLoS Pathogens*. 2011;7(2)
3. Bittar et al. Nocardia farcinica lung infection in a patient with cystic fibrosis: a case report. *J of Medic Cas Rep* 2010 4:84.
4. Bittar F, et al. Outbreak of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* Infection in Cystic Fibrosis Patients, France. *Emerg Infect Diseases*, August 2010, Vol. 16, No. 8,.
5. Dressel H et al. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in relation to morphological changes as assessed by computed tomography in patients with cystic fibrosis. *BmcPulm Med* 2009, 9:30
6. Junkins RD, McCormick C, Tong-Jun L. The emerging potential of autophagy-based therapies in the treatment of cystic fibrosis lung infections. *Autophagy* 2014: 10:3, 538–547
7. Kalka-Moll WM, J. LiPuma J, J. Accurso F, Plum G, Koningsbruggen S, Vandamme P. Airway Infection with a Novel *Cupriavidus* Species in Persons with Cystic Fibrosis. *J of clinic microbiol*, Sept. 2009, p. 3026–3028
8. Li Z et al. Longitudinal Development of Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa* Infection and Lung Disease Progression in Children with Cystic Fibrosis. *Jama*, 2005; Vol 293, No. 5.
9. Madan JC, et al. Serial analysis of the gut and respiratory microbiome in cystic fibrosis in infancy: interaction between intestinal and respiratory tracts and impact of nutritional exposures. *mBio*. 2012; 3(4): e00251-12.
10. Van Mansfeld R et al. *Pseudomonas aeruginosa* Genotype Prevalence in Dutch Cystic Fibrosis Patients and Age Dependency of Colonization by Various *P. Aeruginosa* Sequence Types. *J of clinic microbiol*, Dec. 2009, p. 4096–4101.
11. Mauch RM, Levy CE. Serum antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis as a diagnostic tool: A systematic review. *J Cyst Fibros* (2014)
12. Milagres L, Garcia D, Castro T, Tavares K, Leão R, Folescu T, et al. Infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* na fibrose cística: diagnóstico sorológico e contuta. *Pediatria (São Paulo)* 2008; 30(1): 56-65.

13. Moore R et al. Mucosal and systemic antibody responses to potential *Pseudomonas aeruginosa* vaccine protein antigens in young children with cystic fibrosis following colonization and infection. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, March 2013 9:3, 506–514.
14. Nixon G M et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *The J of pediatr*, 2001 May;138(5):699-704.
15. Pressler T et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: Euro Care CF Working Group report. *J of Cyst Fibros* Volume 10 Suppl 2 (2011) S75–S78
16. Ribeiro JD, Ribeiro MÂGDO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2002; 78:171–86.
17. S Raskin et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J of Cyst Fibros* 7 (2008) 15–2
18. Sheng-Ang H, T.W.R Lee, Denton M, P. Conway S, Brownlee K, P. Regimens for eradicating early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children do not promote antibiotic resistance in this organismo. *J of Cyst Fibros* 8 (2009) 43–46.
19. Sih T, Godinho R, Franco LP, Piltcher, Cystic Fibrose: Brazilian experience, *Internal J of Otolaryngol*, vol 2012.
20. Silva Filho LVF, Levi JE, Bento CNO, Rodrigues JC, Silva Ramos SRT. Molecular epidemiology of *pseudomonas aeruginosa* infections in a cystic fibroses outpatient. *J. Medic. Microbiol.* 50(3): 261-267.
21. Silva-Filho LRF et al. Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística: evidências científicas sobre o impacto clínico, diagnóstico e tratamento. *J BrasPneumol.* 2013;39(4):495-512
22. T.W.R Lee, G. Brownlee K, P. Conway S, Denton M, M. Littlewood J. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J of Cyst Fibros* 2 (2003) 29–34
23. Tramper-Stranders GA., Van der Ent CK, Wolfs TFW. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *J of Cysti Fibros* 4 (2005) 37 – 43.
24. Van Mansfeld R et al. *Pseudomonas aeruginosa* Genotype Prevalence in Dutch Cystic Fibrosis Patients and Age Dependency of Colonization by Various *P. aeruginosa* Sequence Types. *J of clinic microbiol*, Dec. 2009, Vol. 47, No. 12, p. 4096–4101
25. Goss CH, Muhlebach MS. Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011 Sep;10(5):298-306. PubMed; DOI: 10.1016/j.jcf.2011.06.002
26. Muhlebach MS, Miller M, Lavange LM, Mayhew G, Goodrich JS, Miller MB. Treatment intensity and characteristics of MRSA infection in CF. *J of Cyst Fibros.* 2011 May;10(3):201-6. PubMed; DOI: 10.1016/j.jcf.2011.02.004.

27. Nadesalingam K, Conway SP, Denton M: Risk factors for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 4 (2005) 49–52. PubMed; DOI:10.1016/j.jcf.2004.09.002
28. Folescu TW. Fibrose cística em adolescentes: um diagnóstico possível. *AdolescSaude*. 2008;5(3):44-48
29. K. Schaffer. Epidemiology of infection and current guidelines for infection prevention in cystic fibrosis patients. *Journal of Hospital Infection* 89 (2015) 309 e 313.
30. Sahar A. Alshalchi, Gregory G. Anderson. Involvement of Stress-Related Genes *polB* and *PA14\_46880* in Biofilm Formation of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection and Immunity* p. 4746 – 4757 .November 2014 ;Volume 82, Number 11.
31. Farrell PM et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr*. 2008 August ; 153(2): S4–S14. doi:10.1016/j.jpeds.2008.05.005
32. Zemanick E T, Hoffman L R. Cystic Fibrosis Microbiology and Host Response. *Pediatric Clinics of North America*, Volume 63, Issue 4, August 2016, Pages 617-636
33. Sanders Don B, Fink Aliza K. Background and Epidemiology Review Article *Pediatric Clinics of North America*, Volume 63, Issue 4, August 2016, Pages 567-584
34. Farrell P M. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. *J Pediatr*. Volume 181, February 2017, Supplement, Pages S33–S44.e2
35. De Boeck K, Vermeulen F. The diagnosis of cystic fibrosis. *La Presse Médicale*. volume 46, Issue 6, Part 2, June 2017, Pages e97–e108
36. Barreto M.F; Picoli, S.U. *Staphylococcus* em um hospital de Porto Alegre (RS). *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v.40, n.4, p.285-287, 2008.
37. Santos A.L.; et al. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. *Bras Patol Med Lab*, v.43, n.6, p. 413-423, 2007.
38. D.R. VanDevanter et al. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment . *Journal of Cystic Fibrosis* 15 (2016) 147–157
39. Farahmand et al. Clinical presentation of cystic fibrosis at the time of diagnosis: a multicenter study in a region without newborn screening. *Turk J Gastroenterol* 2013; 24 (6): 541-545.
40. Wagener JS, Headley AA . Cystic fibrosis: current trends in respiratory care. *Respir Care* 2003;48:234-47.
41. Oliver A, Cánton R, Campo P, Baquero F, Blázquez J. High frequency of hypemutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science* 2000;1251-3

42. Ratjen F, Walter H, Haug M, Meisner C, Grasemann H, Doring G. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:349-55.
43. Kappler M, Kraxner A, Reinhardt D, Ganster B, Griesse M, Lang T. Diagnostic and prognostic value of serum antibodies against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Thorax* 2006;61:684-8.

## **X. ANEXOS**

## ANEXO I



### 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<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> 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<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> 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 II

### FICHA DE REGISTRO DE DADOS

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 Consanguinidade: 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

Q.22 N° hospitalizações antes do início do tratamento: \_\_\_\_\_

Q.23 N° hospitalizações após início do tratamento: \_\_\_\_\_

Q.24 N° 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

### Colonização Bacteriana

<p>Q.28 Escarro 1 (Momento do diagnóstico) Data: __/__/__</p>	<p>Isolado: 0. [ ] Ausente 1. [ ] P. aeruginosa 2. [ ] Pseudomonas cepa mucoide 3. [ ] Pseudomonasmultiresistente 4. [ ] S. aureus 5. [ ] MSSA 6. [ ] MRSA 7. [ ] Klebsiella 8. [ ] H. influenza 9. [ ] Flora saprófita 10. [ ] S. maltophilia 11. [ ] B. cepacea 12. [ ] Aspergillus 13. [ ] Micobactéria 14. [ ] Sem informação 15. [ ] Outros _____</p>
<p>Q.29 Escarro 2</p>	<p>Isolado:</p>



## PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

### 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

Descrever os dados clínico-epidemiológicos da fibrose cística entre as crianças diagnosticadas no CPPHO entre 2005 e 2011 e observar sua evolução no período de um ano 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 entre este e o diagnóstico; 4) Avaliar a função pulmonar em crianças > 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 preenchem 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.

<i>Aspectos relevantes para avaliação</i>	<i>Situação</i>
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
Crítérios 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

<b>Adequação às Normas e Diretrizes</b>	<b>Sim</b>
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

<b>Aprovar</b>
----------------

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).

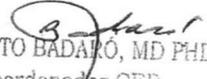
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante 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  
 Coordenador CEP  
 CHUPES

Página 2-2  
Versão 01/2004