

*LEO ROBERTO BARTH*

*PERFIL MICROBIOLÓGICO E INDICADORES  
DE GRAVIDADE EM PACIENTES COM  
FIBROSE CÍSTICA*

*CAMPINAS*

*2005*

**LEO ROBERTO BARTH**

***PERFIL MICROBIOLÓGICO E INDICADORES  
DE GRAVIDADE EM PACIENTES COM  
FIBROSE CÍSTICA***

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação  
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas para obtenção do título de  
Doutor em Saúde da Criança, área de concentração  
em Pediatria.*

***ORIENTADOR: Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro***

**CAMPINAS**

**2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELABIBLIOTECA DA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

UNIDADE BC  
Nº CHAMADA F/ UNICAMP  
B282 p  
V      EX       
TOMBO BC/ 20927  
PROC. 16.123.06  
C      D X  
PREÇO 11,00  
DATA 12/12/06  
BIB-ID 393820

B282p

Barth, Leo Roberto

Perfil microbiológico e indicadores de gravidade em pacientes com fibrose cística / Antonio Fernando Ribeiro. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientador : Antonio Fernando Ribeiro

Tese ( Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Indicadores. 2. Gravidade. 3. Bactérias. 4. Fungos. 5. Tomografia computadorizada. 6. Espirometria. 6. Nutrição. I. Antonio Fernando Ribeiro. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Banca Examinadora da Tese de Doutorado**

**Orientador: Prof. Dr Antonio Fernando Ribeiro**

**Membros :**

**Profa. Dra. Ilma Pascoal**

**Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo**

**Prof. Dr. Grabiell Hessel**

**Prof. Dr. Paulo Augusto Moreira Camargos**

**Prof. Dr. Luiz Vicente Ferreira da Silva Filho**

**Profa. Dra. Giesela Flescher Ferrari**

## ***DEDICATÓRIA***

*Alessandra, minha esposa, e aos meus filhos:*

*Luiza, Arthur (in memorian) e Clara.*

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

*Ao Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro, Chefe do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, pela orientação, pelo exemplo como médico e professor, pelo apoio nas horas difíceis e pelo incentivo na realização deste trabalho.*

*Ao Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, pelo exemplo de profissional a ser seguido, pelo incentivo à realização deste trabalho e pelo entusiasmo contagiante em suas ações como médico, professor e pesquisador.*

## **AGRADECIMENTOS**

---

Ao Serviço de Enfermagem do Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

À Doutora Angélica Zaninelli Schreiber, Doutora Ângela Von Nowaskonski e à Técnica Luzia Lyra Fernandes, do Serviço de Microbiologia do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Ao Laboratório de genética do Departamento de Genética da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Ao Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Ao Setor de Fisioterapia do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

À Doutora Elza Maria F. de Cerqueira, do Setor de Tomografia Computadorizada do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, pelo auxílio na realização dos escores tomográficos.

Aos colegas de pós-graduação pelo agradável convívio e espírito de colaboração.

A CAPES pela concessão da bolsa de Doutorado.

A FAEP pelo suporte financeiro para a realização deste estudo.

A Pós-Graduação do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp pelo suporte logístico e financeiro para o desenvolvimento do estudo.

Prof. Dra. Eliana Melo Barison, do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, pela colaboração na análise estatística e sugestões na apresentação dos resultados deste estudo.

	<i>Pág.</i>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xli</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xliv</i>
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	49
<b>1 - Aspectos Gerais</b> .....	51
1.1 - Epidemiologia.....	51
1.2 - Critérios Diagnósticos na Fibrose Cística.....	51
1.2.1 - Critérios Clínicos.....	51
1.2.2 - Critérios Laboratoriais.....	52
1.3 - Estudo Genético.....	53
1.4 - Genes Modificadores e o Fenótipo.....	53
<b>2 - Fisiopatogenia da Fibrose Cística</b> .....	54
2.1 - Papel da CFTR na Doença Pulmonar.....	54
2.2 - Função da CFTR.....	55
2.3 - Composição das Secreções Respiratórias.....	56
2.4 - Classificação das Mutações da CFTR.....	57
2.5 - Bases Moleculares da Infecção Pulmonar.....	59



2.5.1 - Hipótese Composicional.....	59
2.5.2 - Hipótese do “Baixo Volume”.....	60
2.5.3 - <i>Clearance</i> Mucociliar.....	60
2.5.4 - Receptor Específico à <i>P. aeruginosa</i> .....	60
2.5.5 - CFTR Como Receptor da <i>P. aeruginosa</i> .....	61
2.5.6 - Óxido Nítrico.....	61
<b>3 - Aspectos Microbiológicos da Infecção Pulmonar.....</b>	<b>61</b>
3.1 - Epidemiologia.....	61
3.2 - Correlação Entre a Microbiologia das Vias Aéreas Superiores e Inferiores.....	62
3.3 - <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Haemophilus Influenzae</i> .....	63
3.3.1 - <i>Staphylococcus aureus</i> Meticilino-Resistente (MRSA).....	64
3.4 - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	64
3.4.1- Infecção Inicial pela <i>P. aeruginosa</i> .....	65
3.4.2 - Infecção Crônica.....	65
3.5 - Microorganismos Emergentes.....	69
3.5.1 - <i>Burkholderia cepacia</i> .....	69
3.5.1.1 - Taxonomia.....	69
3.5.1.2 - Epidemiologia.....	70
3.5.1.3 - Fisiopatogenia.....	71

3.5.1.4 - Apresentação Clínica.....	71
3.5.1.5 - Diagnóstico.....	71
3.5.1.6 - Transplante Pulmonar e <i>Burkholderia cepacia</i> .....	73
3.5.2 - <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	74
3.5.2.1 - Epidemiologia.....	74
3.5.2.2 - Fisiopatogenia.....	74
3.5.2.3 - Significância Clínica <i>A. fumigatus</i> .....	75
3.5.2.4 - Aspergilose Broncopulmonar Alérgica.....	75
3.5.3 - <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	77
3.5.4 - <i>Achromobacter xylosoxidans</i> .....	78
3.5.5 - Micobactérias Atípicas.....	79
<b>4 - Avaliação Clínica</b> .....	<b>79</b>
4.1 - Escores Clínicos.....	79
4.2 - Estado Nutricional.....	81
<b>5 - Avaliação Tomográfica</b> .....	<b>82</b>
<b>6 - Testes de Função Pulmonar (TFP)</b> .....	<b>83</b>
<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>85</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>89</b>
<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>93</b>

<b>1 - Delineamento do Estudo.....</b>	<b>95</b>
<b>2 - Sujeitos.....</b>	<b>95</b>
<b>3 - Critérios de Inclusão.....</b>	<b>95</b>
<b>4 - Critérios de Exclusão.....</b>	<b>96</b>
<b>5 - Estudo Genético.....</b>	<b>96</b>
<b>6 - Estado Nutricional.....</b>	<b>96</b>
<b>7 - Microbiologia.....</b>	<b>97</b>
7.1 - Identificação do <i>Gene RecA</i> do Complexo <i>B. cepacia</i> .....	98
7.1.1 - Extração do DNA.....	98
7.1.2 - PCR do Genomavar.....	99
<b>8 - Imunologia.....</b>	<b>100</b>
<b>9 - Perfil de Resistência dos Microorganismos.....</b>	<b>100</b>
<b>10 - Fatores de Gravidade.....</b>	<b>102</b>
10.1 - Escore Clínico de Schwachman (ES).....	102
10.2 - Escore Tomográfico de Bhalla (EB).....	102
10.3 - Testes de Função Pulmonar (TFP).....	103
<b>11 - Estatística.....</b>	<b>104</b>
<b>12 - Comitê de Ética.....</b>	<b>104</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>105</b>

<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>137</b>
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>147</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>151</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>167</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>191</b>

## *LISTA DE ABREVIATURAS*

---

<b>ΔF508-</b>	mutação genética causada pela deleção da fenilalanina na posição 508 da proteína
<b>° C</b>	graus centígrados
<b>μg</b>	micrograma
<b>μl</b>	microlitro
<b>μM</b>	micromolar
<b>ABPA</b>	aspergilose broncopulmonar alérgica
<b>ASIALO-GM1</b>	receptor de superfície à <i>P. aeruginosa</i>
<b>BAL</b>	Lavado bronco-alveolar
<b>CFTR</b>	<i>Regulator Transmembrane Conductance Cystic fibrosis</i>
<b>CVF</b>	capacidade vital forçada
<b>DNA</b>	ácido desoxirribonucléico
<b>EB</b>	escore de Bhalla
<b>Enac</b>	canal de sódio
<b>ES</b>	escore de Schwachman
<b>FC</b>	fibrose cística
<b>FEF 25-75%</b>	fluxo expiratório em 25-75% da curva da CVF
<b>HU</b>	unidade de avaliação de atenuação da tomografia ( <i>Hounsfield units</i> )

<b>IgEM3</b>	IgE específica contra <i>A. fumigatus</i>
<b>IL</b>	interleucina
<b>IMC</b>	índice de massa corpórea
<b>Kb</b>	quilobase
<b>Kg</b>	quilograma
<b>Kv</b>	quilovolts
<b>LTB4</b>	leucotrieno 4
<b>M</b>	molar
<b>m<sup>2</sup></b>	metro quadrado
<b>mA</b>	miliampere
<b>mm</b>	mililitro
<b>MNT</b>	<i>Mycobacterium non tuberculosis</i>
<b>MRSA</b>	<i>S. aureus</i> metilino-resistente
<b>NCHS</b>	<i>National Center for Health Statistics</i>
<b>NO</b>	óxido nítrico
<b>NOS-2</b>	<i>nitric oxide synthase</i>
<b>Pa</b>	<i>P. aeruginosa</i>
<b>Pam</b>	<i>P. aeruginosa</i> mucóide
<b>Pb</b>	pares de base

<b>PCR</b>	<i>polimerase chain reaction</i>
<b>PMN</b>	polimorfonuclear
<b>PROTEÍNA R</b>	proteína reguladora
<b>RNA</b>	ácido ribonucléico
<b>RNA<sub>m</sub></b>	ácido ribonucléico mensageiro
<b>TCAR</b>	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
<b>TFP</b>	Teste de função Pulmonar
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<i>tumor necrosis factor</i>
<b>UI/ml</b>	unidades internacionais por microlitro
<b>VEF1</b>	volume expiratório em 1 segundo
<b>VEF1/CVF (IT)</b>	Índice de Tiffeneau
<b>ZA</b>	altura pelo escore Z
<b>ZP</b>	peso pelo escore Z

## *LISTA DE TABELAS*

---

	<i>Pág.</i>
<b>Tabela 1 -</b> Critérios diagnósticos da ABPA na fibrose cística.....	76
<b>Tabela 2 -</b> Prevalência das mutações genéticas em 152 cromossomos avaliados.....	108
<b>Tabela 3 -</b> Prevalência dos microorganismos presentes nas secreções respiratórias dos 76 pacientes com FC.....	114
<b>Tabela 4 -</b> Distribuição dos 76 pacientes com <i>P. aeruginosa</i> segundo os grupos etários.....	116
<b>Tabela 5 -</b> Prevalência geral dos fungos nas secreções respiratórias dos pacientes com FC.....	120
<b>Tabela 6 -</b> Distribuição dos 64 pacientes segundo as alterações tomográficas.....	126
<b>Tabela 7 -</b> Resultados dos testes de correlação de Pearson (acima da diagonal) e Spearman (abaixo da diagonal) entre os fatores de gravidade.....	135



## LISTA DE FIGURAS

---

	<i>Pág.</i>
<b>Figura 1</b> - CFTR e suas relações com a membrana celular.....	55
<b>Figura 2</b> - Função normal do CFTR.....	57
<b>Figura 3</b> - Classe I - Ausência de síntese. Ex.: mutação G542X; 349 $\Delta$ TT; 1717-IG $\rightarrow$ A.....	57
<b>Figura 4</b> - Classe II - Defeito na maturação. Ex.: mutação $\Delta$ F508; N1303K.....	58
<b>Figura 5</b> - Classe III - Regulação defeituosa no canal. EX.: mutação G551D.....	58
<b>Figura 6</b> - Classe IV – Diminuição na condução. Ex.:mutação R347P; R117.....	58
<b>Figura 7</b> - Classe V – Falha no processamento do RNAm. Ex.:A455E.....	59
<b>Figura 8</b> - Distribuição dos 76 pacientes com FC segundo a idade.....	107
<b>Figura 9</b> - Distribuição dos 76 pacientes com FC segundo raça.....	108
<b>Figura 10</b> - Distribuição do peso (Z) segundo a gravidade do estado nutricional de 65 pacientes com FC.....	110
<b>Figura 11</b> - Distribuição do peso, altura e IMC de 59 pacientes com FC segundo o escore Z. O limite superior e inferior representam o menor e o maior valor encontrado para a medida. A linha inferior e superior do retângulo representam, respectivamente, o 1° e 3° quartis. A linha horizontal intermediária do retângulo corresponde à mediana da medida.....	111
<b>Figura 12</b> - Distribuição do ZP de 65 pacientes com FC segundo o gênero. O limite superior e inferior representam o menor e o maior valor encontrado para a medida. A linha inferior e superior do retângulo representam, respectivamente, o 1° e 3° quartis. A linha horizontal intermediária do retângulo corresponde à mediana da medida.....	112

<b>Figura 13 -</b>	Distribuição do ZIMC de 59 pacientes com FC segundo o gênero segundo os grupos etários. O limite superior e inferior representam o menor e o maior valor encontrado para a medida. A linha inferior e superior do retângulo representam, respectivamente, o 1º e 3º quartis. A linha horizontal intermediária do retângulo corresponde à mediana da medida.....	113
<b>Figura 14 -</b>	Distribuição do perfil de sensibilidade à oxacilina em 70 pacientes com <i>S. aureus</i> .....	115
<b>Figura 15 -</b>	Distribuição do perfil de sensibilidade às várias classes de antibióticos em 67 pacientes colonizados pela <i>P. aeruginosa</i> .....	117
<b>Figura 16 -</b>	Identificação de <i>B. cepacia</i> através da amplificação do <i>gene Rec A</i> . Amostra 1- controle positivo, amostras de -2- a -9- positivas. Cada sigla representa uma amostra analisada. Marcador de peso molecular (100pb, Invitrogen).....	118
<b>Figura 17 -</b>	Distribuição do perfil de sensibilidade às várias classes de antibióticos em 12 pacientes com <i>B. cepacia</i> .....	119
<b>Figura 18 -</b>	Distribuição dos 68 pacientes com FC segundo a presença ou não de atopia.....	121
<b>Figura 19 -</b>	Distribuição do padrão de sensibilização ao <i>A. fumigatus</i> (IgEM3) em 54 pacientes segundo a colonização pelo fungo.....	122
<b>Figura 20 -</b>	Distribuição dos 73 pacientes com FC segundo o Escore de Schwachman.....	123
<b>Figura 21 -</b>	Histograma da pontuação dos 64 pacientes com FC segundo o escore tomográfico de Bhalla.....	124
<b>Figura 22 -</b>	Distribuição do escore de Bhalla segundo os grupos etários em 64 pacientes com FC.....	125

<b>Figura 23 -</b>	Distribuição das alterações ventilatórias encontradas nos testes de função pulmonar de 38 pacientes com FC.....	127
<b>Figura 24 -</b>	Distribuição do peso (Z) segundo a gravidade do escore de Schwachman em 63 pacientes com FC.....	128
<b>Figura 25 -</b>	Correlação entre o escore de Schwachman e o peso (Z).....	129
<b>Figura 26 -</b>	Correlação entre escore de Schwachman e o escore tomográfico de Bhalla.....	130
<b>Figura 27 -</b>	Distribuição das médias do VEF1 segundo o escore de Schwachman em 38 pacientes com FC.....	131
<b>Figura 28 -</b>	Correlação entre as médias do VEF1 e o Escore de Schwachman.....	132
<b>Figura 29 -</b>	Correlação entre as médias do VEF1 e o Escore tomográfico de Bhalla.....	133
<b>Figura 30 -</b>	Correlação entre as médias do VEF1 e o peso pelo escore Z.....	134

## *LISTA DE ANEXOS*

---

	<i>Pág.</i>
<b>Anexo 1 -</b> Escore de Schwachman.....	169
<b>Anexo 2 -</b> Escore Tomográfico (Bhalla).....	177
<b>Anexo 3 -</b> Protocolo de pesquisa.....	179
<b>Anexo 4 -</b> Termo de consentimento livre e esclarecido.....	183
<b>Anexo 5 -</b> Abstract enviado para 28 <sup>th</sup> European CF Conference.....	185
<b>Anexo 6 -</b> Abstract enviado para 28 <sup>th</sup> European CF Conference.....	187
<b>Anexo 7 -</b> Parecer do Comitê de Ética da FCM .....	189

## LISTA DE APÊNDICES

---

	<i>Pág.</i>
<b>Apêndice 1 -</b> Distribuição dos 76 pacientes FC segundo o gênero.....	193
<b>Apêndice 2 -</b> Distribuição dos 76 pacientes FC segundo as manifestações clínicas.....	193
<b>Apêndice 3 -</b> Avaliação do estado nutricional de 43 pacientes com FC, através da medida do escoreZ para altura, durante o período de 2001 a 2003.....	194
<b>Apêndice 4 -</b> Avaliação do estado nutricional de 38 pacientes com FC, através da medida do escoreZ para IMC, durante o período de 2001 a 2003.....	195
<b>Apêndice 5 -</b> Classificação da gravidade do Escore de Schwachman de 74 pacientes com FC segundo a idade.....	196
<b>Apêndice 6 -</b> Evolução do VEF1 de 13 pacientes com FC, durante o período de 2001 a 2003.....	197
<b>Apêndice 7 -</b> Distribuição do VEF1 em 29 pacientes com FC segundo a sensibilização ao <i>A. fumigatus</i> .....	198

*RESUMO*



BARTH, L.R. **Perfil microbiológico e indicadores de gravidade em pacientes com fibrose cística.** Campinas, 2005. p. Tese (Doutorado) – Faculdade Ciências Médicas , Unicamp.

### **Objetivos:**

Verificar o perfil microbiológico das secreções respiratórias de pacientes com fibrose cística e avaliar as correlações entre os indicadores de gravidade: escore de Schwachman, escore de Bhalla, estado nutricional e função pulmonar.

### **Métodos:**

Foi realizado um estudo prospectivo com 76 pacientes com FC, acompanhados na UNICAMP. Pelo estudo microbiológico foram avaliados 76 pacientes, pelo Escore de Schwachman 73 pacientes, pelo Escore de Bhalla foram avaliados 64 pacientes, pelo peso e altura (escore Z) 65 pacientes e pela função pulmonar 38 pacientes.

### **Resultados:**

A média de idade foi de 9,48 anos (dp = 5,47) e mediana de 8,2; gênero feminino: 39 (51,32%); raça caucasóide: 93,4%.  $\Delta$ F508: 54,6% dos 152 cromossomos analisados. Foram realizadas 871 culturas das secreções das vias aéreas, com uma média de 4culturas/paciente/ano.

Achados microbiológicos: *H. Influenzae* = 84,2%; *S. aureus* = 92,1%; *S. aureus* resistente (MRSA) = 1,43%; *S. aureus* sensível à vancomicina = 100%; *P. aeruginosa* = 88,2%; *P. aeruginosa* mucóide = 72,4%; colonização precoce na infância (70%); *P. aeruginosa* multiresistente = 1,49%; *B. cepacia* (meio não seletivo) = 3,9%; *B. cepacia* (meio seletivo) = 11,84%; *B. cepacia* multiresistente = 17%; *S. maltophilia* = 17,1%; *A. xylosoxidans* = 9,2%; presença de fungos = 85%; *A. fumigatus* = 32,9%.

Indicadores de gravidade: escore de Schwachman leve (excelente ou bom) = 46,58%; moderado (médio) = 31,5%; grave (moderado e grave) = 21,92%; média do escore de Bhalla = 15,9 pontos (dp = 4,66); espessamento peribrônquico = 96,9%, pluggs de secreção = 84,4%, bronquiectasias = 75%, perfusão em mosaico = 48,4%, consolidações/atelectasias = 43,8%, enfisema = 1,6%.

Avaliação nutricional: normais ( $ZP \geq 0$ ) = 14%, desnutridos ( $ZP < 0$ ) = 86%, desnutrição leve ( $0 < ZP \geq -2$ ) = 51%, desnutrição moderada ( $-2 < ZP \geq -3$ ) = 23%, desnutrição grave ( $ZP < -3$ ) = 12%, estatura normal ( $ZA \geq 0$ ) = 21,5 % e baixa estatura ( $ZA < 3,0$ ) = 1,5%.

Teste de função pulmonar: normal = 23,68%; distúrbio ventilatório obstrutivo = 42,11%; distúrbio ventilatório misto = 26,32%; distúrbio ventilatório restritivo = 7,89%; comprometimento leve da função pulmonar = 47,4%; comprometimento moderado = 21,1%; distúrbio ventilatório grave = 7,89%.

Houve correlação estatisticamente significativa entre os seguintes fatores de gravidade: escore de Schwachman vs estado nutricional; escore de Schwachman vs escore de Bhalla; escore de Schwachman vs função pulmonar (VEF1); escore de Bhalla vs função pulmonar (VEF1) ( $p < 0,01$ ) e estado nutricional (peso) vs função pulmonar (VEF1) ( $p < 0,05$ ). Não houve correlação entre o escore de Bhalla e o estado nutricional (peso) ( $p = NS$ ).

### **Conclusões:**

O presente estudo identificou uma alta prevalência de *P. aeruginosa*, *S aureus* e fungos nas vias aéreas de pacientes com FC. Os indicadores de gravidade apresentaram uma boa correlação com a gravidade dos pacientes com FC.



***ABSTRACT***



## **Microbiology profile and severity markers in CF patients.**

**Objective:** To identify the prevalence of organisms in sputum from patients with CF and determine the correlations among the severity markers of disease: Schwachman score, Bhalla score, nutritional status and lung function.

**Methods:** Prospective study (2001-04) performed at the State University of Campinas Medical School. Unicamp. The secretions were obtained from induced cough or sputum samples of 76 patients. The cultures took place in a selective media. The genomovars was identified by PCR. The analyzed CF severity variables included score Schwachman in 73 patients, Bhalla score in 64 patients, weight and height were assessed by Z score in 65 patients and Pulmonary Function Tests (PFT) in 38 patients.

**Results:** 9.5 years (newborn-22 years) was the mean age and a median of 8.2 years; 39 females. White race: 93.6%. Delta F 508 was present in 83/152 (54.6%) of the analyzed chromosomes. 871 cultures were realized within the mean of 4 cultures/patients/year.

Isolated microorganisms: H influenzae = 84.2%; S aureus = 92.1%; MRSA = 1.43, P aeruginosa = 88.2%, (multiresistant 1.49%); P mucóide = 72.4%; B cepacia = 11.8% (multiresistant 17%); S maltophilia = 17.1%; A xylosidans = 9.2%; A fumigatus = 32.9%.

Severity markers: score schwachman was obtained in 73/76 patients: (excellent/good: 46.58%, moderate 31.5% and severe 21.92%). Bhalla score was performed in 64/76 CF patients:  $15.9 \pm 4.66$  medium score. The most frequent computer tomography abnormalities were peribronchial wall thickening: 96.9%; mucous plugging: 84.4%; bronchiectasis: 75%; mosaic perfusion: 48.4%.

Nutritional Status: Normal in 14%. Malnutrition: 86%. Mild ( $0 < ZP \leq -2$ ) = 51%; moderate: ( $-2 < ZP \leq -3$ ) = 23%; severe ( $ZP < -3$ ) = 12%. Short stature ( $ZA < -3$ ) = 1.5%.

PFT was performed in 38 patients older than 7 years. Normal PFT was obtained in 23.68% of the CF patients. Obstructive ventilatory defect: 42.11%; restrictive ventilatory defect 7.9% and obstructive plus restrictive ventilatory defect: 26.32%.

A highly significant statistic correlation was observed between SE versus BE ( $p < 0.01$ ); SE versus PFT ( $p < 0.01$ ); BE versus PFT ( $p < 0.01$ ); Nutritional Status versus PFT ( $p < 0.05$ ). BE versus Nutritional Score: Not significant

**Conclusion:**

Our study identified a great percentage of *Pseudomonas* and *S aureus* colonization in the CF airways.

All the analyzed markers showed to be a good value in predicting the severity of the cystic fibrosis patients.

# *INTRODUÇÃO*

## 1 - Aspectos Gerais

### 1.1 - Epidemiologia

A Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva, potencialmente letal, que afeta principalmente indivíduos da raça caucasóide. A doença acomete aproximadamente 60.000 indivíduos no mundo e estima-se que a incidência varie de 1 em cada 2.000 a 5.000 nascidos vivos, em países da Europa, Estados Unidos e Canadá (GIBSON, R.L., *et al.*, 2003).

No Brasil, a região sul assemelha-se à população caucasiana centro-européia. Em outras regiões, a incidência diminui para 1/10000 nascidos vivos. (REIS & DAMACENO, 1988; RASKIN *et al.*, 1993; RIBEIRO, J.D. *et al.*, 2002).

Em 1955, segundo a CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, poucas crianças com FC sobreviviam até a idade escolar. Porém, nos últimos 15 anos, com os avanços na genética, na biologia molecular, no diagnóstico cada vez mais precoce, e o maior acesso à terapêutica, houve um aumento na longevidade dos pacientes com FC.

Atualmente, cerca da metade dos pacientes com FC sobrevivem à terceira década de vida (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION –PATIENT REGISTRY, 2002). Projeções para o século XXI, estimam que as crianças nascidas na década de 90, possam sobreviver em média 40 anos, aumentando cada vez mais a população de adultos com a doença (BUSH & GEDDS, 2002).

### 1.2 - Critérios Diagnósticos na Fibrose Cística

#### 1.2.1 - Critérios Clínicos

Os critérios clínicos utilizados para o estabelecimento do diagnóstico de FC, incluem uma ou mais das características fenotípicas descritas a seguir:

- 1) Doença pulmonar obstrutiva/supurativa ou doença sinusal crônica, com infecções bacterianas recorrentes do trato respiratório por *H. influenza* não tipável, *S. aureus*, *P. aeruginosa* mucóide e não mucóide e *B. cepacia*;
- 2) Insuficiência pancreática exócrina crônica, com síndrome malabsortiva, déficit do crescimento pômbero-estatural e complicações secundárias à deficiência de vitaminas lipossolúveis;
- 3) Infertilidade masculina causada pela estenose ou ausência dos canais deferentes, levando a azoospermia obstrutiva;
- 4) Doença hepática crônica, com evidências clínicas e histológicas de cirrose biliar focal ou multilobular.

#### 1.2.2 - Critérios Laboratoriais

##### **Teste do Suor**

A dosagem quantitativa de cloretos no suor é considerada o padrão áureo no diagnóstico da FC. O método utilizado é a iontoforese por pilocarpina, padronizado por GIBSON & COOKE (1959). O teste possui alta sensibilidade e especificidade (>95%) e baixo custo operacional, além de não ser invasivo (RIBEIRO *et al.*, 2002). Mais recentemente, o sistema de *macroduct* tem sido utilizado como alternativa ao exame clássico do suor.

Os valores dos níveis de cloro no suor podem ser classificados em: negativos ou normais (<40 meq/l), intermediários ou duvidosos (40 a 60 meq/l) e positivos ou anormais (>60 meq/l). Os testes necessitam ser repetidos em pelo menos duas ocasiões diferentes, e cada amostra precisa ter o mínimo de 100mg de suor. (ROZOV,1999; RIBEIRO *et al.*, 2002).

### 1.3 - Estudo Genético

O estudo genético, através da identificação das mutações cromossômicas, tem contribuído para a elucidação diagnóstica, principalmente daqueles casos em que existe forte suspeita clínica de FC cujos testes de suor são duvidosos ou mesmo normais. A análise das mutações tem um alto custo e excelente especificidade, mas baixa sensibilidade (REIS & DAMACENO, 1988; DORNELAS *et al.*, 2000).

Mais de 1000 mutações já foram descritas no gene da FC (CYSTIC FIBROSIS GENE ANALYSIS CONSORTIUM, 1994). A primeira mutação identificada foi a mutação  $\Delta F508$ . O defeito desta mutação é causado pela deleção de três pares de base adjacentes (adenina-timina-timina) no gene CFTR, que acarreta a perda da fenilalanina na posição 508.

A frequência da mutação  $\Delta F508$  na população caucasóide atinge aproximadamente 70%. Porém, existe uma grande variação de acordo com a localização geográfica. Em países do Norte da Europa e América do Norte, a frequência encontra-se entre 70% e 90% (KOCH & HØIBY, N., 1993). Nas populações do mediterrâneo, como a Turquia, a frequência é de aproximadamente 32% (CYSTIC FBROSIS GENETIC ANALYSIS CONSORTIUM, 1994).

No Brasil, RASKIN *et al.* (1993) verificaram que a incidência da mutação  $\Delta F508$  varia de acordo com a região estudada. Os estados da região sul e sudeste do país, por sofrerem influências da colonização européia, possuem incidências mais altas. No Rio Grande do Sul, por exemplo, a prevalência da mutação  $\Delta F508$  é de 49%, enquanto em outros estados, como Santa Catarina, Paraná, São Paulo e Minas Gerais, a prevalência da mutação é de 27%, 44%, 52% e 52%, respectivamente.

### 1.4 - Genes Modificadores e o Fenótipo

A capacidade do genótipo de predizer a gravidade da doença está diretamente relacionada ao órgão acometido. Quando as glândulas sudoríparas, pâncreas e sistema reprodutor são acometidos, existe uma forte correlação entre genótipo e fenótipo. Quando o

órgão acometido é o pulmão, há uma grande dificuldade em se estabelecer esta correlação, prova disto, é a presença de pacientes homozigotos para a mutação  $\Delta F508$  que possuem um amplo espectro clínico de gravidade da doença pulmonar (BOUCHER, 2004).

A pobre correlação entre genótipo e gravidade da doença pulmonar da FC tem levado à procura de outro gene ou grupo de genes que possam explicar as variações fenotípicas do quadro pulmonar. Genes que codificam proteínas presentes em outros sistemas, como por exemplo, sistema imunológico, inflamação, reparação do epitélio, produção de mucina, transporte de íons pelos canais não-CFTR ou receptores de músculo liso, poderiam influenciar de forma indireta a gravidade da doença pulmonar. Estes genes responsáveis pela alteração do fenótipo da doença pulmonar são denominados de *genes modificadores* (BOUCHER, 2004; DAVIES, 2004).

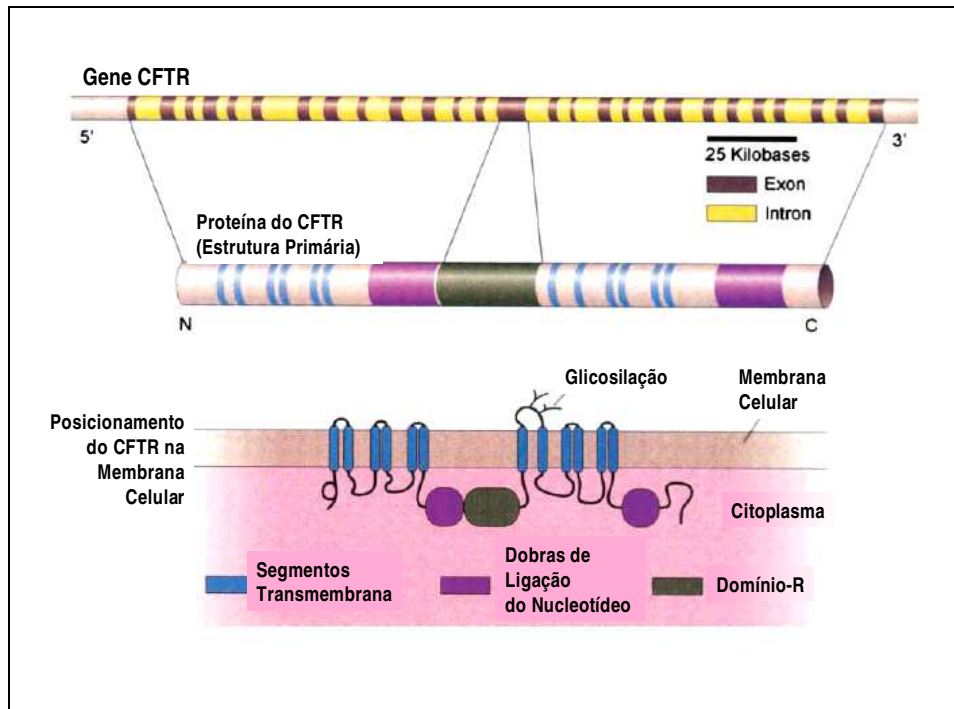
Os genes da deficiência  $\alpha$ -1-antripsina e da *mannose binding lectin* (MBL) são exemplos de genes que são suspeitos de serem genes modificadores e estão em fase de investigação clínica. A análise do polimorfismo do gene da deficiência  $\alpha$ -1-antripsina não evidenciou, até o momento, que o gene possa proteger ou agravar a evolução da doença pulmonar na FC. Enquanto, a presença do gene da *mannose binding lectin* (MBL), uma proteína que causa deficiência no sistema imunológico, mostrou que a deficiência da proteína piora a função pulmonar e diminui a sobrevida dos pacientes com FC, após aquisição da infecção crônica pela *P. aeruginosa* (DAVIES, 2004).

## 2 - Fisiopatogenia da Fibrose Cística

### 2.1 - Papel da CFTR na Doença Pulmonar

O gene da FC está localizado no braço longo do cromossomo 7q31, com cerca de 250 Kb de DNA genômico. O DNA codifica um RNAm de 6,4 Kb, que é transcrito em uma proteína de 1480 aminoácidos denominada CFTR (*Regulator Transmembrane Conductance Cystic fibrosis*). A CFTR é constituída por dois grupos simétricos de proteínas separadas por uma região citoplasmática central denominada reguladora ou R. Entre essas duas regiões hidrofóbicas transmembrânicas, forma-se um poro condutor de cloro e mutações nessa região podem alterar a seletividade do íon (figura 1) (REIS & DAMACENO, 1993; KOCH & HΦIBY, 1993).





**Figura 1** - CFTR e suas relações com a membrana celular.

A figura 1 foi reproduzida da referência GIBSON, R.L; BURNS, J.L. and RAMSEY, B.W. State of Art – Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. (*Am J Crit Care Med* vol.168.918-951, 2003)

Normalmente, a CFTR é expressa na superfície das células epiteliais das vias aéreas, pâncreas, glândulas salivares e sudoríparas, intestino e aparelho reprodutor. A ausência de atividade do canal de cloro (CFTR) na superfície epitelial é uma característica patognomônica da FC (ITO, 2003).

## 2.2 - Função da CFTR

Em condições normais, existe um fluxo contínuo de sódio do líquido de superfície das vias aéreas em direção ao meio intracelular e, posteriormente, para o espaço intersticial. Simultaneamente à entrada de sódio, ocorre o influxo de cloro e potássio do interstício para o meio intracelular, pela ação da ATPase (cAMP). O acúmulo de cloro no

ambiente intracelular provoca um gradiente eletroquímico, proporcionando a saída do íon, através dos canais de cloro, para o líquido de superfície das vias aéreas. O fluxo da água transepitelial acompanha o balanço do transporte dos íons. (KOCH & HøIBY, 1993; ROZOV, 1999).

Na Fibrose Cística, o funcionamento inadequado da CFTR, provoca um acúmulo do íon cloro dentro da célula, aumentando a eletronegatividade intracelular e causando aumento do fluxo de sódio, através dos canais de sódio (ENaC) para fora da célula, com o objetivo de preservar o equilíbrio eletroquímico interno. (REIS & DAMACENO, 1993; KOCH & HøIBY, 1993; ROZOV, 1999).

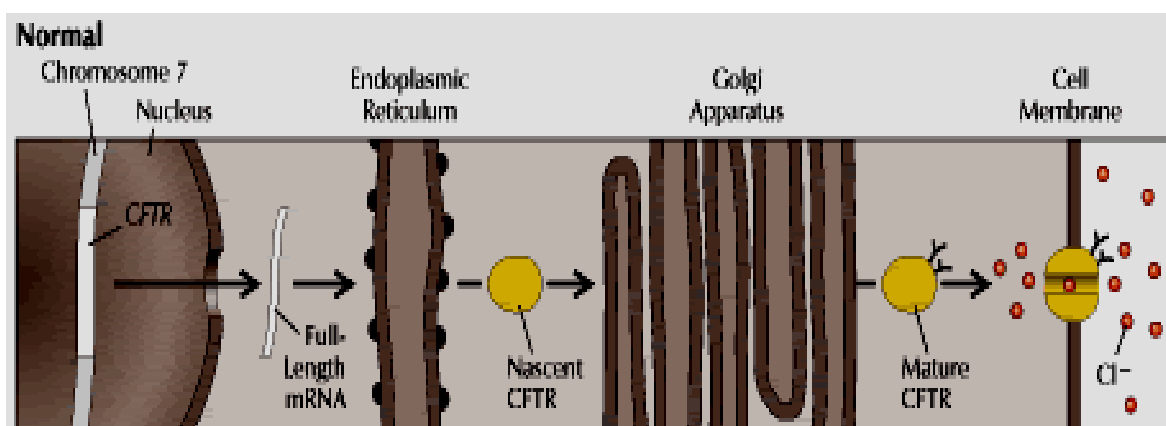
Os canais de sódio (ENaC) são responsáveis pela reabsorção de sódio (acompanhado pela água) do líquido de superfície das vias aéreas e são expressos em todo o aparelho respiratório, inclusive no epitélio alveolar. A reabsorção é necessária para manter relativamente constante a quantidade de líquido nas vias aéreas. Normalmente, a CFTR regula também os canais de sódio (ENaC), diminuindo sua atividade. Na FC, a ausência da CFTR faz com que a atividade da ENaC fique aumentada, provocando um incremento na reabsorção de sódio e água, através do epitélio. A combinação do aumento da reabsorção de sódio e água, através do ENaC, e a diminuição da secreção do íon cloro, pela ausência ou mau funcionamento da CFTR, resulta na diminuição do líquido de superfície das vias aéreas, o que leva à desidratação das secreções respiratórias e ao aumento de sua viscosidade, favorecendo a obstrução dos ductos e infecções endobrônquicas (RIBEIRO *et al.*, 2002; CHMIEL, & DAVIS, 2003).

### 2.3 - Composição das Secreções Respiratórias

O líquido de superfície das vias aéreas é formado por duas camadas sobrepostas à superfície epitelial – **camada de líquido periciliar** e **camada de muco**. O **líquido periciliar** possui baixa viscosidade, envolve os cílios, mede cerca de 7µm e tem como finalidade facilitar os movimentos ciliares e lubrificar o gel de mucina secretado pelas células superficiais. A **camada de muco** é composta por mucinas de alto peso molecular e é facilmente modificada pela ação da água, íons e pH (STOTLAND, *et al.*, 1998; GIBSON *et al.*, 2003).

## 2.4 - Classificação das Mutações da CFTR

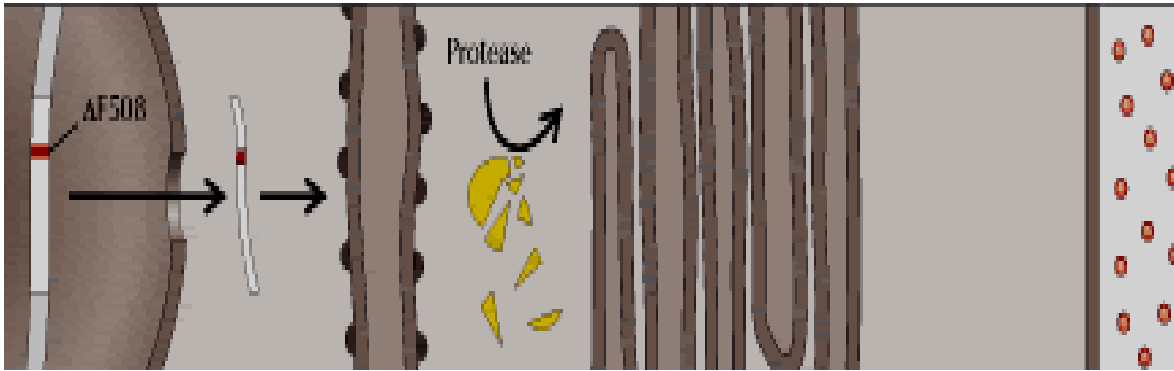
*In vitro*, a CFTR, após ser transcrita no RNA mensageiro (RNAm) da célula epitelial, segue para o complexo de golgi onde sofre a glicosilação e o envelopamento. Após sofrer este processo de maturação, a CFTR é enviada para a membrana celular onde irá atuar como um canal regulador de cloro. TSUI e Col. (1995), classificaram os defeitos das mutações CFTR em 5 classes distintas e a descrição do mecanismo de ação de cada defeito, assim como as mutações mais frequentes para aquele defeito estão descritas nas figuras abaixo de 2 a 7.



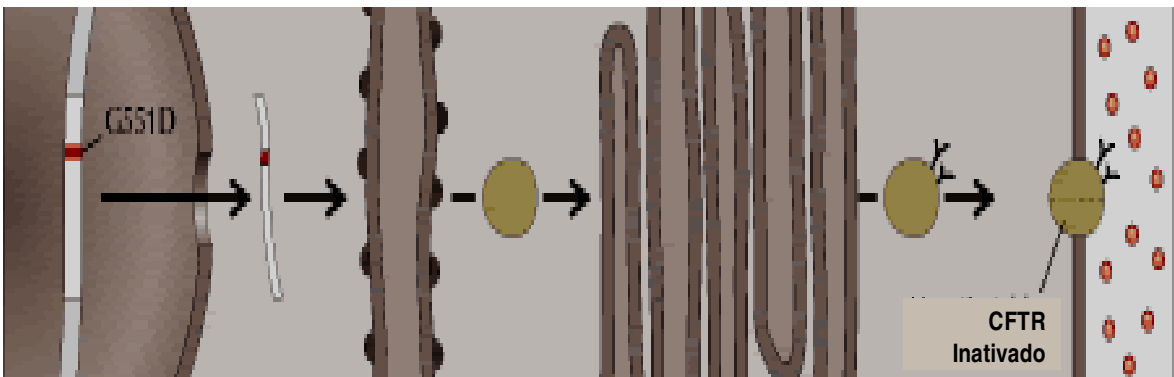
**Figura 2** - Função normal do CFTR



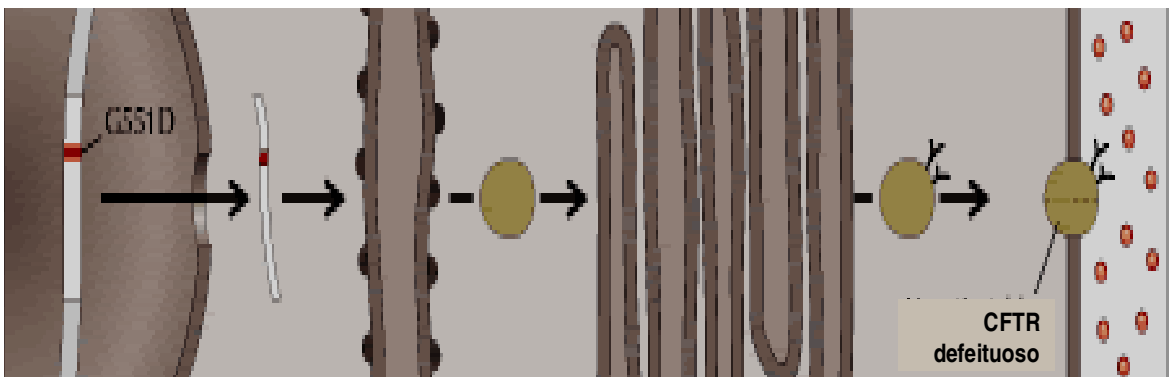
**Figura 3** - Classe I - Ausência de síntese. Ex.: mutação G542X; 349 $\Delta$ TT; 1717-IG $\rightarrow$ A



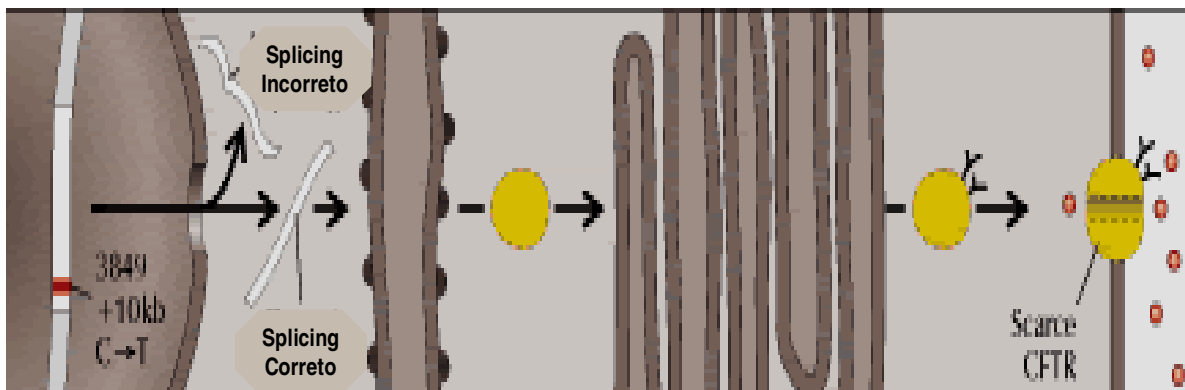
**Figura 4** - Classe II - Defeito na maturação. Ex.: mutação  $\Delta F508$ ; N1303K



**Figura 5** - Classe III - Regulação defeituosa no canal. EX.: mutação G551D



**Figura 6** - Classe IV – Diminuição na condução. Ex.: mutação R347P; R117H



**Figura 7 - Classe V – Falha no processamento do RNAm. Ex.:A455E**

(As figuras de 2 a 7 foram reproduzidas da referência GIBSON, R.L; BURNS, J.L. and RAMSEY, B.W. State of Art – Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Crit Care Med* vol.168. 918-951, 2003)

## 2.5 - Bases Moleculares da Infecção Pulmonar

A vulnerabilidade dos pacientes com FC às infecções pulmonares compreende um espectro limitado de bactérias patogênicas, especialmente a *P. aeruginosa*. A patogênese da colonização pela *P. aeruginosa* é complexa, multifatorial e pobremente compreendida até o momento. Várias hipóteses sobre os mecanismos moleculares envolvidos no aumento da susceptibilidade dos pacientes com FC às infecções são descritas a seguir:

### 2.5.1 - Hipótese Composicional

A mutação da CFTR provoca uma disfunção do fluxo transepitelial de íons, alterando o volume e a composição iônica do líquido de superfície das vias aéreas. Na hipótese composicional, a concentração de sódio no líquido de superfície das vias aéreas está aumentada, inibindo a atividade bactericida dos peptídeos antimicrobianos e das defensinas humanas beta 1 e 2, e favorecendo o aparecimento das infecções endobrônquicas (CALDWELL *et al.*, 2002; GIBSON *et al.*, 2003).

### 2.5.2 - Hipótese do “Baixo Volume”

A CFTR tem alta expressão nas superfícies epiteliais das células serosas e o defeito no canal de cloro leva a uma diminuição do volume do líquido de superfície das vias aéreas e à desidratação das secreções respiratórias, aumentando a viscosidade e reduzindo o *clearance* mucociliar. As secreções espessas provocam a obstrução dos ductos e a retenção de microorganismos, favorecendo a proliferação bacteriana (STOTLAND *et al.*, 1998; GIBSON, *et al.*, 2003).

### 2.5.3 - *Clearance* Mucociliar

O *clearance* mucociliar é um mecanismo de defesa primário das vias aéreas e encontra-se diminuído na FC pela desidratação das secreções respiratórias e pelo aumento da viscosidade. Normalmente, o *clearance* demora em torno de 6 horas para fazer a retirada completa do material particulado das vias aéreas. Coincidentemente, os peptídeos antimicrobianos e as defensinas humanas beta 1 e 2, conhecidas por sua atividade bactericida, continuam atuando durante este período (entre 3 e 6 horas). Na FC, o *clearance* mucociliar prolongado possibilita a inativação destes peptídeos e defensinas, favorecendo o aparecimento das infecções endobrônquicas (GIBSON *et al.*, 2003).

### 2.5.4 - Receptor Específico à *P. aeruginosa*

A mutação na CFTR, através da acidificação do complexo de Golgi, leva a formação de receptores asialogangliosido-1 (Asialo-GM1) na superfície celular das células epiteliais. A ligação dos pilos e flagelos da *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *H. influenzae* aos receptores Asialo-GM1 dá início ao processo infeccioso. Bactérias, como *B. cepacia* e *P. aeruginosa* mucóide, penetram na camada de muco e na barreira epitelial, sem necessidade de ligar-se à célula para desenvolver a infecção (GIBSON *et al.*, 2003; CHMIEL & DAVIS, 2003).

### 2.5.5 - CFTR como Receptor da *P. aeruginosa*

A CFTR pode atuar como próprio receptor para a ligação da *P. aeruginosa*. Neste caso, a célula normalmente utiliza a CFTR como “receptor” para fagocitar e internalizar a bactéria. A célula com a *P. aeruginosa* sofre um processo de apoptose, sendo descamada e eliminada pelo *clearance* mucociliar. Na FC, o defeito na CFTR impede que a bactéria se ligue à célula, seja internalizada e seja destruída posteriormente, facilitando o aparecimento da infecção (GIBSON *et al.*, 2003; CHMIEL & DAVIS, 2003).

### 2.5.6 - Óxido Nítrico

O óxido nítrico (NO) é uma molécula com atividade antibacteriana, que pertence às defesas inespecíficas das vias aéreas, assim como as defensinas e as lisozimas. A enzima NOS-2 (*nitric oxide synthase*), responsável pela produção de NO, encontra-se com sua atividade diminuída nas células epiteliais dos pacientes com FC. A redução na produção de NO compromete, provavelmente, a habilidade de eliminar pequenos inóculos de bactérias, favorecendo o início das infecções (BUSH, 2002; CHMIEL & DAVIS, 2003).

## 3 - Aspectos Microbiológicos da Infecção Pulmonar

As infecções recorrentes, associadas à inflamação crônica, levam a deterioração progressiva do aparelho respiratório e ao aumento da morbidade e da mortalidade nos pacientes com FC. O acometimento pulmonar é o principal fator de piora no prognóstico da doença (SAIMAN, 2004).

### 3.1- Epidemiologia

As infecções respiratórias na FC são causadas por um limitado espectro de microorganismos que são adquiridos à medida que a idade dos pacientes avança. As infecções por *H. influenzae* e *S. aureus* predominam na infância, com uma prevalência de

19% e 42%, respectivamente (SAIMAN, 2004). A aquisição da *P. aeruginosa* ocorre numa fase mais tardia, atingindo uma prevalência de 80% entre adultos jovens. Porém, em alguns casos ela pode aparecer na infância e atingir uma prevalência de 29% (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION –PATIENT REGISTRY, 2000).

### 3.2 - Correlação Entre a Microbiologia das Vias Aéreas Superiores e Inferiores

As culturas de orofaringe têm sido utilizadas em crianças muito jovens que não conseguem expectorar o escarro, evitando o uso freqüente da broncoscopia, considerado um procedimento invasivo e de risco, para a obtenção de amostras de secreções respiratórias.

Contudo, ainda existe muita resistência em aceitar a cultura de orofaringe como um exame que reflete a realidade das vias aéreas inferiores. RAMSEY *et al.* (2001), comparando a cultura de orofaringe ao lavado bronco-alveolar (BAL) de 26 crianças que não expectoravam, demonstraram que a cultura de orofaringe, em relação ao BAL, apresentou uma especificidade de 90% para *S. aureus* e *P. aeruginosa* e uma sensibilidade de 46% para *P. aeruginosa* e de 77% para *S. aureus*.

ROSENFELD *et al.*, (1999), num estudo prospectivo, realizado em 3 centros diferentes, com protocolos independentes, avaliaram a acurácia diagnóstica da cultura de orofaringe, em relação ao BAL, de 141 crianças menores de 5 anos. Neste estudo, as crianças foram divididas em 2 grupos: crianças com menos de 18 meses e crianças maiores de 18 meses. As culturas de orofaringe e BAL foram avaliadas em relação a seguintes bactérias: *H. influenzae*, *S. aureus* e à *P. aeruginosa*.

No grupo de crianças menores de 18 meses, a sensibilidade e o valor preditivo positivo foi de 44%, em ambos, para *P. aeruginosa*, enquanto a especificidade e o valor preditivo negativo foi 95%, em ambos.

No grupo de crianças maiores de 18 meses, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para *P. aeruginosa* foi de 68%, 94%, 76% e 91%, respectivamente. Foram observados achados similares para *H. influenzae* e *S. aureus*.



Portanto, quando a cultura de orofaringe é negativa, o isolamento da *P. aeruginosa* nas vias aéreas inferiores é improvável. Porém, quando a cultura de orofaringe for positiva, não se pode afirmar com certeza absoluta, que a *P. aeruginosa* está presente nas vias aéreas inferiores.

Apesar do baixo valor preditivo positivo para a *P. aeruginosa*, as culturas de orofaringe têm sido de grande utilidade tanto para o controle clínico, como para o direcionamento terapêutico nas infecções pulmonares. As culturas devem ser obtidas em cada visita clínica, pelo menos a cada 2-3 meses, ou mais frequentemente, se a criança apresentar algum tipo de intercorrência e devem ser processadas em laboratórios de referência onde meios de cultura seletivos são utilizados para a identificação dos principais patógenos da FC (BUSH, 2002).

### 3.3 - *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*

*S. aureus* e *H. influenzae* são bactérias patogênicas que predominam inicialmente nas infecções respiratórias dos pacientes com FC. Antes do advento dos antibióticos, *S. aureus* era apontado como a maior causa de morbidade e mortalidade na infância (SAIMAN & SIEGEL, 2003).

A infecção prévia pelo *S. aureus* contribui para a formação do processo inflamatório crônico, através do aumento da produção de interleucina 8 (IL-8) e da migração de neutrófilos polimorfonucleares, e para o aparecimento posterior da *P. aeruginosa* (REIS & DAMACENO, 1993; ROZOV, 1999; LYCZAK et al, 2002; SAIMAN & SIEGEL, 2003).

A aquisição posterior da *P. aeruginosa* pode estar relacionada ao tratamento profilático com antibióticos anti-staphylococcus. McCAFFEY *et al.* (1999), num estudo em 13 pacientes com FC, tratados com diferentes regimes de antibióticos anti-staphylococcus, mostraram que a aquisição da *P. aeruginosa* no grupo que fazia uso contínuo de terapia anti-estafilocócica foi significativamente maior do que nos grupos que não receberam antibióticos ou que o fizeram de forma intermitente. Contudo, outros autores contestam

estes resultados, demonstrando que ainda não está bem estabelecido se a terapia anti-estafilocócica realmente aumenta a susceptibilidade à infecção pela *P. aeruginosa* (LYCZAK et al, 2002).

### 3.3.1 - *Staphylococcus aureus* Meticilino-Resistente (MRSA)

Nos últimos vinte anos, a prevalência de cepas de *S. aureus* metilino-resistentes (MRSA) têm aumentado dramaticamente em populações que freqüentam UTIs e enfermarias de hospitais. Segundo CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION-PATIENT REGISTRY (2002), a prevalência de cepas MRSA nos pacientes com FC era de 7%, com uma variação de 0 a 22%. BURNS *et al.*(1998), num estudo microbiológico em 69 Centros de FC nos Estados Unidos, relataram uma prevalência de 18,8%. Nestes levantamentos, foram descritas colonizações transitórias por cepas de *S. aureus* metilino-resistentes, sem maiores repercussões clínicas

O impacto clínico da presença de cepas MRSA, por um tempo muito prolongado, ainda não foi bem estudado. Porém, em crianças com FC, a infecção pelas cepas MRSA não teve efeitos significativos na função pulmonar ou no crescimento das crianças (SAIMAN & SIEGEL, 2003; SOLIS *et al.*, 2003), enquanto, nos adultos, ela parece estar associada à piora da função pulmonar (THOMAS *et al.*, 1998).

### 3.4 - *Pseudomonas aeruginosa*

*P. aeruginosa* é encontrada no solo ou na água e pode contaminar desinfetantes e utensílios hospitalares, tornando-a um importante patógeno nas infecções hospitalares devido à alta resistência aos antibióticos. A partir da década de 60, *P. aeruginosa* emergiu como o patógeno mais freqüente das vias aéreas dos pacientes com FC (HOIBY, 1988).

### 3.4.1 - Infecção Inicial pela *P. aeruginosa*

Na fase inicial, a colonização das vias aéreas pela *P. aeruginosa* é intermitente e as cepas isoladas da bactéria são semelhantes às aquelas encontradas no ambiente, com boa sensibilidade aos antibióticos e predomínio do tipo morfológico não-mucóide (BUSH, 2002).

Mais recentemente, tem-se preconizado que a antibioticoterapia, nesta fase inicial da colonização pela *P. aeruginosa*, deva ser precoce e agressiva, com o objetivo de erradicá-la totalmente das vias aéreas, retardando o aparecimento da infecção crônica e melhorando a evolução clínica da doença (BUSH, A., 2002).

### 3.4.2 - Infecção Crônica

Quando a infecção pela *P. aeruginosa* torna-se crônica, começam a ocorrer mudanças significativas, tanto na bactéria como na resposta inflamatória do paciente. Ocorrem mudanças nas características fenotípicas da *P. aeruginosa*, passando do tipo não-mucóide para mucóide, que influencia no perfil de sensibilidade aos antibióticos, deixando-a mais resistente. Por outro lado, o paciente reage a esta mudança fenotípica da bactéria, produzindo uma resposta inflamatória mais intensa, sem, no entanto, conseguir eliminá-la (DAVIES, 2002).

#### **A) MUDANÇA DO FENÓTIPO NA INFECÇÃO CRÔNICA**

A *P. aeruginosa* produz uma matriz mucóide, formada por mucopolissacárides denominada de alginato. Este biofilme tem a função de proteger as microcolônias de bactérias da ação fagocitária e da opsonização pelos macrófagos e neutrófilos, retardando a depuração mecânica das bactérias. O alginato pode ligar-se à camada de muco, na presença do cálcio, aumentando a elastância e a viscosidade das secreções respiratórias e reduzindo o *clearance* mucociliar (STOTLAND *et al.*, 1998; HøIBY, 1998; GOVAN, 2002).

## B) RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

O tratamento da doença pulmonar crônica nos pacientes com FC tem aumentado sua longevidade. Após anos de exposição sistemática a vários tipos de antibióticos, as cepas da *P. aeruginosa*, que inicialmente eram sensíveis, tornam-se resistentes. A definição de multiresistência elaborada pelo Consenso de Microbiologia e Doenças Infecciosas (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 1994), considerada cepa multiresistente aquela que apresenta resistência a todos os agentes antimicrobianos de duas ou mais classes de antibióticos. As três principais classes de antibióticos são:  $\beta$ -lactâmicos (incluem imipenem e astreonam); aminoglicosídeos e fluoroquinolonas (ciprofloxacina).

SAIMAN *et al.* (1996), usando os mesmos critérios do consenso, encontraram uma prevalência de 13,3% de cepas multiresistentes. Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e aminoglicosídeos inibiram cerca de 11% das cepas multiresistentes, enquanto a ciprofloxacina inibiu 34% das cepas multiresistentes. Quando a tobramicina e gentamicina foram administradas em altas doses, por via inalatória, houve uma inibição de 95% das cepas multiresistentes, sugerindo que esta conduta possa contribuir para reduzir a resistência bacteriana.

Os testes de sensibilidade *in vitro* são frequentemente utilizados para a seleção da antibioticoterapia nos períodos de exacerbação da doença e naqueles casos selecionados para o transplante pulmonar. (SAIMAN *et al.*, 1996). Porém, o fenótipo mucóide e a baixa taxa de crescimento da bactéria dificultam a padronização e a interpretação dos testes de sensibilidade antimicrobiano.

O consenso de Microbiologia e Doenças Infecciosas (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 1994) recomendou o uso de discos de difusão para o teste de sensibilidade à *P. aeruginosa*, assim como, para outras bactérias gran-negativas não fermentadoras de lactose. BURNS *et al.* (2001) compararam dois sistemas automatizados de análise de sensibilidade antimicrobiana (ViteK e Microscan-Walkaway) com os testes de microdiluição em caldo (NCCLS, 2000b), considerado o teste de sensibilidade padrão ou método referência para avaliação do perfil de sensibilidade. Os resultados do estudo recomendam que os sistemas automatizados comercializados sejam

contra-indicados para o teste de sensibilidade das cepas de *P. aeruginosa* isoladas na FC, porque apresentam baixa correlação com os antibióticos testados e altas taxas de falsa susceptibilidade, quando comparados aos testes de microdiluição.

### **C) PROCESSO INFLAMATÓRIO E INFECÇÃO CRÔNICA**

A inflamação é o principal fator na patogênese da doença pulmonar e existem evidências de que a sua gravidade está ligada a fatores genéticos não relacionados diretamente ao gene CFTR, mas a outros genes modificadores relacionados ao sistema imunológico e inflamação (DAVIES, 2004).

DAKIN *et al.* (2002) demonstraram que a intensidade da inflamação estava diretamente relacionada à densidade de bactérias que colonizavam as vias aéreas. Por outro lado, KHAN *et al.* (1996), num estudo com BAL em recém-nascidos, com até 4 semanas de vida, mostraram um elevado número de polimorfonucleares (PMN) e altos níveis de IL8 e do complexo elastase/ $\alpha$ 1-antitripsina. Nas culturas do BAL, não foi identificado nenhum tipo de vírus, bactéria e/ou fungos, sugerindo que o processo inflamatório estava presente precocemente nas vias aéreas, antes mesmo da identificação de qualquer tipo de infecção.

Partindo do pressuposto que a inflamação seja um processo intrínseco, a presença da *P. aeruginosa* teria a função de amplificar o processo inflamatório. Neste caso, os genes modificadores teriam um papel importante no início do processo inflamatório e na modulação de sua resposta. (ARMSTRONG *et al.*, 1995).

Na FC, a resposta inflamatória é predominantemente do tipo neutrofílica, com liberação de mediadores inflamatórios e grande quantidade de enzimas proteolíticas, principalmente a elastase e a proteínase 3. A elastase estimula à quimiotaxia de PMN para o local da infecção, de forma direta, pela formação de leucotrienos 4 (LTB4) e, de forma indireta, pela produção de IL8 pelas células epiteliais. As proteases, principalmente a elastase, são potencialmente inibidas pela  $\alpha$ -1 antitripsina e outras antiproteases. Porém, quando a produção de elastase e gelatinase supera a capacidade de neutralização do sistema protease/antiprotease, ocorre a degradação proteolítica da matriz celular, elastina e colágeno das membranas basais, levando a destruição do parênquima pulmonar (DELACOURT,C. *et al.*, 2003).

A elastase pode causar alterações em diferentes mecanismos da resposta imunológica (TOSI *et al.*, 1990)

- 1 - Clivar os receptores dos linfócitos T;
- 2 - Destruir as imunoglobulinas do tipo IgG, responsável pela opsonização;
- 3 - Alterar os receptores do complemento (CR1);
- 4 - Expor os receptores epiteliais aos pilos da *P. aeruginosa*, facilitando sua aderência;
- 5 - Produzir outros mediadores inflamatórios, como as citocinas IL1, IL6, TNF- $\alpha$  e IL8

Normalmente, a inflamação, em sua fase inicial, é formada por uma resposta inflamatória aguda, do tipo neutrofílica, que evolui para uma resposta inflamatória crônica, com predomínio dos linfócitos. Na FC, a infecção crônica está relacionada com uma resposta inflamatória predominantemente neutrofílica, com liberação de proteases e mediadores inflamatórios que causam uma progressiva destruição do parênquima pulmonar, sem a conversão para uma resposta inflamatória predominantemente linfocitária.

Recentemente, ocorreu a descoberta da lipoxina, um mediador lipídico que modula a inflamação neutrofílica, que se encontra diminuído na FC, em comparação com outras doenças inflamatórias pulmonares. Quando análogos da lipoxina foram administrados em modelos animais com FC, a inflamação neutrofílica foi totalmente suprimida, a densidade bacteriana diminuiu e a gravidade da doença pulmonar apresentou uma melhora sensível.

Portanto, apesar de ainda não estar totalmente esclarecido os mecanismos fisiopatológicos da lipoxina, estes achados sugerem que há um defeito da atividade antiinflamatória da lipoxina nos pacientes com FC que impede a mudança da resposta inflamatória aguda para a crônica. Esta descoberta atual significa um enorme potencial terapêutico que pode revolucionar o tratamento da doença e melhorar significativamente a gravidade e o prognóstico da doença pulmonar (KARP *et al.*, 2004).

### 3.5 - Microorganismos Emergentes

Nas últimas duas décadas, a antibioticoterapia agressiva melhorou a função pulmonar e o prognóstico dos pacientes com FC. Contudo, esta conduta propiciou uma mudança no espectro dos agentes infecciosos que acometem a FC, com aparecimento de germes emergentes.

Recentemente, novos patógenos como *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Aspergillus fumigatus* e micobactérias não-tuberculosas (MNT), começaram a ter relevância clínica na FC. Porém, somente a infecção pela *B. cepacia* tem sido associada ao mau prognóstico.

#### 3.5.1 - *Burkholderia cepacia*

*B. cepacia* é um importante patógeno oportunista que causa infecções respiratórias na FC e na doença granulomatosa crônica. A colonização crônica pela *B. cepacia* ocorre numa fase mais tardia da vida e pode persistir nas vias aéreas por período de tempo prolongado, levando a um acelerado declínio da função pulmonar (GOVAN. & DERETIC, 1999; JONES; DODD & WEBB, 2001).

##### 3.5.1.1 - Taxonomia

A taxonomia da *B. cepacia* mudou bastante nos últimos anos. Em 1992, YABUUCHI *et al.*,(1992) reclassificou a *Pseudomonas cepacia*, assim como outras espécies, num novo gênero com 22 espécies de *Burkholderia*, passando a denominar-se *Burkholderia cepacia*, em homenagem a William Burkholder, que originalmente tinha descrito a bactéria (COENYE *et al*, 2002). Porém, apesar da similaridade fenotípica entre as cepas da *B. cepacia*, a marcada heterogeneidade genética entre as cepas levaram VANDAME *et al* (1997) a classificá-la como um complexo *B. cepacia*, com diferentes espécies genômicas, denominadas de *genomovars*. Na última década, foram identificados 9 *genomovars*:

Genomovars I - *Burkholderia cepacia*

Genomovars II - *Burkholderia multivorans*

Genomovars III – *Burkholderia cenocepacia*

Genomovars IV - *Burkholderia stabilis*

Genomovars V – *Burkholderia vietnamiensis*

Genomovars VI – taxonomia não definida

Genomovars VII - *Burkholderia ambifaria*

Genomovars VIII - *Burkholderia anthina*

Genomovars IX - *Burkholderia pyrrocinia*

A grande maioria das infecções do complexo *Burkholderia cepacia* é causada pelos genomovars III (*Burkholderia cenocepacia*), II (*Burkholderia multivorans*) e genomovars V (*Burkholderia vietnamiensis*). Nos EUA e Canadá, as cepas predominantes são genomovars III (*Burkholderia cenocepacia*) e genomovars II (*Burkholderia multivorans*) (LIPUMA *et al.*, 2001; SPEERT *et al.*, 2002). Na França, resultados preliminares apontam uma prevalência dos genomovares II e III, com 47 % e 49%, respectivamente (MARIANI-KURKDJIAN & BIGEN, 2003).

#### 3.5.1.2 - Epidemiologia

A partir da década de 80, a *B. cepacia* começou a ser isolada entre os pacientes com FC, com uma prevalência de 10% a 22% (SPEERT *et al.*, 2002). A transmissão da *B. cepacia* ocorre através do contato pessoal próximo, disseminando-se facilmente entre os pacientes com FC. As cepas ET12 e BCESM são consideradas fatores de aumento da transmissibilidade da bactéria. A cepa ET12 possui um *cable pilus* que aumenta sua adesão à superfície epitelial (JONES *et al.*, 2001; SPEERT, 2002).



### 3.5.1.3 - Fisiopatogenia

A virulência da infecção pela *B. cepacia* parece estar associada à presença de Pili (fimbrias), particularmente o *cabile pilus*; lipopolissacarídeos (endotoxinas); proteases; lípases; hemolisinas; fosfolipase C; siderófilos; melanina; e exopolissacarídeos. Outro fator de virulência da *B. cepacia* parece ser sua capacidade de penetrar em células epiteliais e macrófagos. Se este parasitismo intracelular da bactéria ficar comprovado, importantes implicações terapêuticas advirão em decorrência deste fato. Porém, ainda não há evidências convincentes de que estes fatores de virulência tenham um papel importante na doença pulmonar da FC (JONES *et al.*, 2001).

### 3.5.1.4 - Apresentação Clínica

A maioria dos pacientes infectados pela *B. cepacia* tem um curso crônico, com piora da função pulmonar e aumento da mortalidade (GIBSON *et al.*, 2003).

Aproximadamente 20% dos pacientes infectados com *B. cepacia* apresentam a “Síndrome *Cepacia*”, caracterizado por pneumonia necrotizante, febre, bacteremia, leucocitose e VHS elevado, que evolui, inexoravelmente, para a morte

Certos genovares parecem ser mais virulentos do que outros. Embora, existam algumas exceções, tanto a gravidade da infecção como as epidemias pelo *B. cepacia* estão associadas ao genovar III (*Burkholderia cenocepacia*) (GIBSON *et al.*, 2003).

### 3.5.1.5 - Diagnóstico

A acurácia do diagnóstico microbiológico depende muito da qualidade dos serviços de microbiologia e da utilização de meios de cultura seletivos. (GOVAN & DERETIC, 1999).

Vários meios seletivos para cultura da *B. cepacia* tem sido utilizados: atualmente, como BCSA (*B. cepacia selective agar*), OFPBL (*oxidation-fermentation base supplemented with agar, lactose, polymyxin B sulfate and bacitracin media*) e *Burkholderia cepacia Agar Base - Oxóide*. Os meios seletivos melhoraram tanto a qualidade de recuperação da *B. cepacia* como a rapidez do diagnóstico (72h), porque inibem o crescimento de outros microorganismos. (HENRY *et al.*, 1997; COENYE *et al.*, 2002).

Os testes laboratoriais comercialmente disponíveis apresentam falhas na identificação do Complexo *B. cepacia* e reações cruzadas com muitos outros microorganismos, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylooxidans*, *Alcaligenes odorans*, *Pseudomonas diminuta*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas chlororaphis* e *Flavum bacterium oryzihabitans*. A sensibilidade varia de acordo com o teste utilizado: RapID NF Plus, mostrou uma sensibilidade entre 81-88% (Innovative Diagnostic System, Norcross, Ga.), enquanto o teste API Rapid NT, apresentou uma sensibilidade de 43% (bioMérieux-Vitek, Hazelwood, Mo). Os testes Vitek AUTO/Microbic System GNI, (bioMérieux-Vitek) e Uni-N/F Tek e N/F Screen (Remel, Lenexa, Kans) mostraram uma sensibilidade de 50% e 86%, respectivamente. (KISKA *et al.*, 1996; JONES *et al.*, 2001).

A partir da última década, vários métodos de diagnóstico molecular, como AFLP (*amplified fragment length polymorphism*) e o PCR (*polimerase chain reaction*) tem sido utilizados para identificação e genotipagem do Complexo *B. cepacia*. Embora amplamente usada, a técnica de amplificação do gene 16S rDNA, pelo PCR, tem uma limitada capacidade em diferenciar as variações de seqüência de nucleotídeos dentro do gene, o que dificulta a identificação dos diferentes genótipos do complexo *B. cepacia*, enquanto a análise do polimorfismo do gene *recA* possui a capacidade de identificar os diferentes tipos de genótipos. MAHENTHIRALINGAM *et al.* (2000) demonstraram que o gene *recA* tem uma similaridade entre os diferentes genótipos de 94 a 95% e uma similaridade dentro do genótipos de 98 a 99%, sendo de grande utilidade para a identificação dos seguintes genótipos: *B. cenocepacia*, *B. multivorans*, *B. stabilis*, *B. vietnamiensis* e *B. ambifaria*. Contudo, nenhum primer encontra-se disponível para a identificação da *B. pyrrocinia* e o genótipos VI.

### 3.5.1.6 - Transplante Pulmonar e *Burkholderia cepacia*

O transplante pulmonar é a única opção terapêutica capaz de modificar a evolução da FC, na fase terminal da doença pulmonar. A sobrevida após o transplante aumenta para cerca de 70%, no primeiro ano, caindo para 53%, no 3º ano, e para 48%, no 5º ano (ARIS *et al.*, 1997).

A infecção no pós-operatório imediato, em especial, a infecção pela *B. cepacia*, é um dos grandes problemas do transplante pulmonar na FC. Alguns estudos têm demonstrado que a infecção pela *B. cepacia* pode aumentar a mortalidade, no pós-operatório, em 38-47% dos casos (CHAPARRO *et al.*, 2001). Após o 1º ano de transplante, a sobrevida dos pacientes com infecção pela *B. cepacia* multiresistente foi de 50%, enquanto na infecção pela *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes a sobrevida foi de 90%, sugerindo que a infecção pela *B. cepacia* multiresistente representa um alto risco no pós-operatório dos pacientes submetidos ao transplante pulmonar (ARIS *et al.*, 1997).

A maioria dos Centros de Referência em Fibrose Cística na Europa e América do Norte considera a infecção pela *B. cepacia* uma contra-indicação formal ao transplante pulmonar. Porém, não existe um consenso sobre o assunto e alguns autores discordam desse critério, alegando que o número de pacientes avaliados nestes estudos ainda não foi significativo para se chegar a uma conclusão definitiva sobre o assunto (CHAPARRO *et al.*, 2001).

Algumas medidas, como a identificação dos genovars do Complexo *B. cepacia*, o uso de antibioticoterapia profilático, a drenagem dos seios paranasais e a inclusão precoce dos pacientes no programa de transplante pulmonar, poderiam diminuir a mortalidade e aumentar a sobrevida dos pacientes em estágio final da doença (WEBB & EGAN, 1997).

### 3.5.2 - *Aspergillus fumigatus*

O *A. fumigatus* é o fungo mais encontrado nas secreções respiratórias dos pacientes com FC e sua prevalência tem aumentado nos últimos 15 anos, provavelmente, devido ao aumento da expectativa de vida e pelo uso freqüente de antibióticos no tratamento (BARGON *et al.*, 1999; MILLA *et al.*, 1999; SKOV *et al.*, 1999).

O *A. fumigatus* apresenta, no seu aspecto micromorfológico, uma haste denominada conidóforo que se dilata na sua extremidade, formando uma vesícula onde nascem as fiálides, que dão origem a cadeias mais ou menos longas de conídios. Estes conídios se dispersam para o ar ambiente e podem permanecer viáveis por vários meses, facilitando sua aspiração pulmonar (LONDERO & GUADALUPE-CORTÉS, 1990; SHARMA & CHWOGULE, 1998).

O gênero *Aspergillus* possui mais de 350 espécies. Porém, somente um pequeno número de espécies são patogênicas. Entre as principais espécies estão: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus niger*, sendo o primeiro considerado o mais importante pela freqüência com que acomete o ser humano (SHARMA & CHWOGULE, 1998).

#### 3.5.2.1 - Epidemiologia

A presença do *A. fumigatus* nas secreções respiratórias de pacientes com FC é relativamente freqüente, com uma prevalência que varia de 9 a 57%, enquanto a sensibilização dos pacientes com FC ao fungo, pelo teste cutâneo positivo para *Aspergillus fumigatus*, ocorre em 31 a 59% (WOJNAROWSKI *et al.*, 1997; SKOV *et al.*, 1999).

#### 3.5.2.2 - Fisiopatogenia

A habilidade do *A. fumigatus* em colonizar o trato respiratório dos pacientes com FC é bem conhecida. O fungo possui a capacidade de sobreviver a grandes variações térmicas, de 15 a 53 °C (LONDERO & GUADALUPE-CORTÉS, 1990).

Quando os esporos são inalados dão origem às hifas, que provocam a liberação de vários metabólitos citotóxicos e proteínas, favorecendo a persistência do *A. fumigatus* nas vias aéreas. O antígeno Af1 é um potente inibidor da síntese de proteínas, enquanto a gliotoxina, fumagilina, fumigatina e ácido helvólico são responsáveis pela imunossupressão e inibição da fagocitose pelos macrófagos (SLAVIN, 1996; MILLA *et al.*, 1999).

#### 3.5.2.3 - Significância Clínica do *A. fumigatus*

O *A. fumigatus* pode causar uma variedade de síndromes clínicas, desde leves, com asma alérgica; passando por formas moderadas, como aspergilose broncopulmonar alérgica; até infecções muito graves, como as formas invasivas que comprometem os pacientes imunodeprimidos (LONDERO & GUADALUPE-CORTÉS, 1990; ANDRIOLE, 1993; NEUVÉGLISE *et al.*, 1997; SHARMA & CHWOGULE, 1998).

Entretanto, não há um consenso sobre a significância clínica da presença do *A. fumigatus* nas secreções respiratórias dos pacientes com FC. MILLA *et al.* (1996) demonstraram, através de um estudo de regressão logística, que a presença do *A. fumigatus* nas secreções respiratórias dos pacientes com FC, após ajustes para idade e gênero, não estava associado à piora da doença pulmonar.

A função pulmonar apresenta um declínio acentuado somente na Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA). A ABPA é causada pela hiperreatividade ao *A. fumigatus*, sugerindo que esta associação entre FC e ABPA seja uma combinação devastadora (SLAVIN, 1996; WOJNAROWSKI *et al.*, 1997).

#### 3.5.2.4 - Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

A prevalência da ABPA ocorre em 1% a 2% na asma e em 2 % a 15% na FC (GREENBERGER, 2002; KUSTSEN *et al.*, 2002). Nos Estados Unidos e Europa, a prevalência da ABPA encontra-se em 7%, podendo variar de 2,1 a 13,6% (MASTELLA *et al.*, 2000; STEVENS *et al.*, 2000). Contudo, GELLER *et al.* (1999), num

estudo epidemiológico em vários centros de referência em fibrose cística nos Estados Unidos e Canadá, com crianças maiores do que 5 anos, encontraram uma prevalência de 2%.

A ABPA é uma doença pulmonar causada pela hiperrreatividade ao *A. fumigatus* cuja síndrome clínica caracteriza-se por episódios de sibilância, excessiva produção de muco e eliminação ocasional de moldes brônquicos no escarro. Os achados radiológicos, mais freqüentemente, encontrados são os infiltrados pulmonares recorrentes, espessamento de parede brônquica, bronquiectasias centrais em lobos superiores e fibrose pulmonar. Nos exames laboratoriais pode-se evidenciar eosinofilia, aumento da IgE total, elevação dos níveis de IgE específica contra o *A. fumigatus* (reação de sensibilidade do tipo I ou imediata) e aumento das precipitinas séricas, mediado pela IgG (reação de sensibilidade do tipo III ou mediada por precipitinas) (COCKRILL & HALES, 1999; HETZEL, 1998; SKOV *et al.*, 1999; KUSTSEN *et al.*, 2002).

O diagnóstico da ABPA na FC definido pela CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (2001), incluem aspectos clínicos e laboratoriais (Tabela 1).

**Tabela 1** - Critérios diagnósticos da ABPA na fibrose cística

---

CRITÉRIOS CLÁSSICOS
▪ Deterioração clínica: piora da tosse, sibilância, intolerância aos exercícios, aumento do escarro, diminuição da função pulmonar
▪ Teste cutâneo alérgico positivo para <i>A. fumigatus</i> ou a presença de IgE específica contra <i>A. fumigatus</i> (RAST)
▪ IgE total > 1000KU/L
▪ Anticorpos precipitantes ou IgG contra <i>A. fumigatus</i>
▪ Alterações radiológicas: infiltrados, <i>pluggs</i> de muco ou alterações precoces do Rx

---

### **Sugestões para avaliação continuada da ABPA:**

- Manter a vigilância clínica para ABPA
- Determinar anual da IgE total:
- Se IgE total > 500 KU/L – fazer teste cutâneo alérgico positivo para *A. fumigatus* ou dosar a IgE específica contra *A. fumigatus* (RAST)
- Se IgE total < 500 KU/L – repetir o teste se a suspeição clínica for alta

Na literatura, existe uma discordância em relação aos critérios diagnósticos da ABPA devido à sobreposição de sinais e sintomas com a FC, principalmente se o paciente for avaliado em uma única ocasião. (GREENBERGER, 2002; SHARMA & CHWOGULE, 1998; SKOV *et al.*, 2000).

Mais recentemente, com os avanços na biologia molecular, o diagnóstico sorológico da ABPA sofreu algumas modificações. CRAMERI (1998) mostrou que os antígenos recombinantes do *A. fumigatus* são mais sensíveis e específicos do que os critérios clínicos utilizados até o momento para o diagnóstico da ABPA. A análise sorológica de pacientes com FC revelou dois tipos de perfis distintos na resposta aos antígenos recombinantes. Nos pacientes sensibilizados, os anticorpos reagem com os antígenos recombinantes do tipo rAsp f1 (ribotoxina) e rAsp f3 (proteína peroxisomal). Na ABPA, os antígenos recombinantes predominantes são do tipo rAsp f 4 (proteína de função desconhecida) e rAsp f6 (dismutase intracelular).

#### *3.5.3 - Stenotrophomonas maltophilia*

*S. maltophilia* é uma bactéria gram-negativa não-fermentadora, que foi denominada inicialmente de *Pseudomonas* e, posteriormente, de *Xantomonas maltophilia*. É um microorganismo que tem sido isolado em infecções nosocomiais em pacientes sem FC, com uma significativa resistência aos antibióticos de amplo espectro (GOSS *et al.*, 2002).

*S. maltophilia* é considerada o patógeno emergente mais comum na FC, com uma prevalência que varia de 8 a 25 %, de acordo com o centro de fibrose cística. O aumento da prevalência, ocorrida nos últimos anos, está associado à introdução de meios seletivos e ao uso freqüente de agentes antimicrobianos no tratamento dos pacientes com FC, aumentando o risco de aquisição da *S. maltophilia*, (VALDEZATE *et al.*, 2001; GOSS *et al.*, 2002; MARCHAC *et al.*, 2004; SAIMAN & SIEGEL, 2004).

Apesar da patogenicidade da *S. maltophilia* ainda não estar completamente definida, a maioria dos estudos, demonstraram que não existe associação entre a presença da bactéria com a deterioração da função pulmonar, as exacerbações pulmonares e com o aumento da mortalidade (GOSS *et al.*, 2002; MARCHAC *et al.*, 2004). Porém, estes achados são contestados por SAIMAN & EDWARDS (2000) que encontraram uma correlação entre a presença de *S. maltophilia* e as exacerbações pulmonares e aumento da mortalidade.

#### 3.5.4 - *Achromobacter xylosoxidans*

*Achromobacter xylosoxidans* é uma bactéria gram-negativa, também conhecida por *Alcaligenes xylosoxidans*, que pode causar infecções em pacientes imunodeprimidos sem FC.

A prevalência de *A. xylosoxidans* é variável na FC. A CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (2002) relatou uma prevalência de 4,4%. DORING & HOYBI (2004) descreveram que a sua freqüência aumentou para 8,7%, após o uso de tobramicina inalatória, enquanto TAN *et al.* (2002) descreveram uma prevalência de 2,3% e que a aquisição da bactéria ocorreu em média aos 17 anos, com uma variação de 6,5 a 33 anos.

A patogenicidade da *A. xylosoxidans* ainda é pouco conhecida. Contudo, recentemente, TAN *et al.* (2002), demonstraram que a presença ou não de *A. xylosoxidans*, não está associada à piora da função pulmonar, do escore clínico de Schwachman-Kulczycki, do escore radiológico de Northem ou do estado nutricional



### 3.5.5 - Micobactérias Atípicas

Nos últimos 15 anos, a prevalência das micobactérias não-tuberculosas (MNT) tem aumentado entre os pacientes imunodeprimidos (SAIMAN & SIEGEL, 2003). Na FC, a prevalência também é alta, aproximadamente 13%, variando de 7 a 24%. A doença compromete mais pacientes idosos com teste de função pulmonar preservada (OLIVIER *et al.*, 2003).

Um estudo multicêntrico, realizado por OLIVIER *et al.* (2003), mostrou que o complexo *Mycobacterium avium* (72%) e *Mycobacterium abscessus* (16%) foram as micobactérias mais frequentemente encontradas nas secreções respiratórias de pacientes com FC. Variações geográficas também podem influenciar a prevalência da MNT. No estudo conduzido por OLIVER *et al.* (2003), em algumas regiões dos Estados Unidos, o *Mycobacterium intracellulare* tinha uma prevalência maior do que *Mycobacterium avium*.

A significância clínica da infecção pelo MNT ainda está completamente definida. OLIVIER *et al.* (2003), comparando a presença do MNT entre pacientes com e sem FC, mostraram que a infecção pelo MNT na FC provoca alterações tomográficas, quando existem mais de 3 culturas positivas para MNT (infecção crônica). Os principais achados tomográficos nos pacientes com infecção pelo MNT foram os seguintes: cistos ou cavidades, consolidações segmentares, nódulos periféricos e infiltrados do tipo “broto de árvore”. A tomografia de tórax de alta resolução parece ser o exame mais adequado para avaliar estes pacientes, porque é um indicador mais precoce da infecção pelo MNT do que a função pulmonar.

## 4 - Avaliação Clínica

### 4.1 - Escores Clínicos

A FC é multissistêmica, progressiva e com uma variabilidade clínica. Estas diferenças nas manifestações clínicas respiratórias e digestivas levaram ao desenvolvimento de sistemas de escores para avaliação de sua gravidade, possibilitando a caracterização do curso da doença e a determinação das peculiaridades fenotípicas específicas de cada indivíduo.

Os escores de gravidade permitiram comparar as manifestações clínicas entre os pacientes, avaliar os efeitos da terapêutica e estimar o prognóstico da doença. Porém, não existe um consenso sobre o melhor escore ou o escore ideal para avaliação da FC.

#### **Escore de SCHWACHMAN & KULCZYCKI (1958) (ES)**

O ES avalia a gravidade por 4 critérios maiores: atividade geral, nutrição, exame radiológico e avaliação física (anexo 1). O escore foi criado com o objetivo de comparar as manifestações clínicas, avaliar a terapêutica e contribuir para a determinação dos critérios diagnósticos.

#### **Escore de DOERSHUK (1964)**

Doershuk propôs a modificação do ES, mas manteve as 4 categorias originais do escore, apenas incluiu aspectos clínicos relacionados a adolescentes e adultos.

#### **Escore de COOPERMAN (1971) Cooperman - *Simplified Cystic Fibrosis Scoring Scale (SCS)***

O escore baseia-se no modelo do teste de Apgar e inclui 5 critérios: atividade geral, achados radiológicos, baqueteamento digital, crescimento e desenvolvimento e complicações.

#### **Escore de TAUSSIG (1973) – *National Institute of Health Score (NHI)***

O sistema de escore é baseado em critérios pulmonares: raios-X, função pulmonar, exacerbação clínica, pneumotórax, hemoptise, cirurgia pulmonar, cor pulmonale, ausculta pulmonar e tosse e expectoração; critérios gerais e complicações, como alterações gasométricas, manifestações digestivas e outras.

#### **Escore de HUANG (1981)**

O escore foi utilizado para avaliar a resposta terapêutica aos diferentes regimes de antibióticos propostos. O escore avalia critérios clínicos (10 elementos), radiológicos (5) e função pulmonar (5).

### **Escore de KANGA e Col. (1999)**

É o escore mais recente e avalia a exacerbação pulmonar aguda, através dos seguintes sintomas e sinais: tosse, produção de secreções respiratórias, perda do apetite, dispnéia, perda de energia, temperatura, peso, frequência respiratória, chiado e expectoração. As manifestações clínicas estão relacionadas à função pulmonar. A queda de 15 pontos sugere melhora clínica e o aumento dos pontos indica a necessidade de hospitalização do paciente.

O escore de Schwachman foi um marco histórico na fibrose cística, e, apesar de sofrer algumas críticas pela sua subjetividade, continua sendo utilizado amplamente até os dias atuais (SANTOS *et al.*, 2004).

#### 4.2 - Estado Nutricional

O padrão de crescimento e ganho de peso de pacientes com FC durante a infância depende da idade do diagnóstico e da qualidade do tratamento suplementar subsequente. A maioria dos pacientes com FC apresenta insuficiência pancreática e manifestações digestivas precoces. A falta de um tratamento adequado pode levar a um ganho de peso insuficiente nesta fase (SINAASAPPEL *et al.*, 2002).

No período que se segue à infância, tanto o crescimento quanto o ganho de peso podem estar normais (COREY *et al.*, 1988). KARLBERG *et al.* (1991) relataram uma recuperação nutricional (*catch-up*) neste período, como uma forma de compensar a deficiência do crescimento na infância.

No entanto, se a insuficiência pancreática e a síndrome malabsortiva não forem tratadas adequadamente, com a suplementação de enzimas pancreáticas, o estado nutricional pode se agravar, levando a uma desnutrição grave. O aumento do gasto energético e a ingestão calórica inadequada podem piorar o estado nutricional destes pacientes.

A desnutrição na FC pode ser avaliada através de percentis e pelo escore Z ou desvio padrão da média populacional. Peso para altura, peso para idade e altura para idade são medidas que avaliam melhor o estado nutricional de criança, enquanto o IMC é a medida mais adequada para a avaliação nutricional dos pacientes adultos e adolescentes (SINAASAPPEL *et al.*, 2002).

A desnutrição na FC foi identificada pela CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (1999) em 12,7% das crianças e 21,6% dos adultos, com o peso para altura abaixo de 85%. UNITED KINGDOM CYSTIC FIBROSIS (1997), num estudo transversal, descreveu uma média de peso (escoreZ) para o gênero masculino de -0,25 a 0,5 e de 0,5 para o gênero feminino. Após os primeiros 10 anos de vida, estes pacientes apresentaram um progressivo declínio no índice de massa corpórea (IMC), em ambos os gêneros, provavelmente pelo aparecimento da puberdade e pela deterioração da doença pulmonar.

ADDE *et al.*(2004) encontraram média de peso/altura (escore Z) = -1,13 (dp = =1,3); estatura/idade = -0,94 (dp = 1,2) e peso/estatura = -0,69 (dp = 1), num estudo sobre o papel do aconselhamento nutricional em pacientes com FC, antes do início da suplementação alimentar e do uso de enzimas. O estudo observou uma desnutrição leve nestes pacientes, semelhante ao encontrado por LAI *et al.*(1998), num estudo na América do Norte, com 13.116 pacientes com FC, com idade entre 0 a 18 anos.

Outras deficiências que podem complicar o quadro carencial na FC são: a deficiência de ácidos graxos essenciais, deficiência de vitaminas A, D, E, K e vitaminas hidrossolúveis e carência de minerais e oligoelementos (SINAASAPPEL *et al.*, 2002).

## **5 - Avaliação Tomográfica**

A doença pulmonar na FC tem sido avaliada por vários procedimentos diagnósticos, como escores clínicos, cultura das secreções das vias aéreas, raio-X e testes de função pulmonar. Porém, nenhum destes exames é capaz de avaliar com precisão o aspecto morfológico da lesão pulmonar, apesar da tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR) ser tecnicamente superior ao raio-X. O exame radiológico constitui-se num exame de imagem de 1º linha no atendimento dos pacientes com FC (HELBICH *et al.*, 1999).

Vários estudos têm sugerido que a CT faça parte do acompanhamento de rotina dos pacientes com FC e vários sistemas de escores têm sido propostos, como os escores de BHALLA *et al.* (1991) NATHANSON *et al.* (1991), SANTAMARIA *et al.* (1998), HELBICH *et al.* (1999), BRODY *et al.* (1999), CASTILE *et al.* (2000). A grande limitação dos escores tomográficos é o pequeno número de pacientes em cada estudo. A influência da idade nas anormalidades tomográficas também é pouco estudada na FC.

A função pulmonar é considerada o padrão ouro no monitoramento de crianças maiores de 7 anos de idade com FC. Porém, a TCAR mostra ser um exame mais sensível do que os testes de função pulmonar na detecção precoce e na avaliação da progressão da doença pulmonar (JONG *et al.*, 2004)

As anormalidades tomográficas mais freqüentes encontradas por BHALLA *et al.*(1991) foram: espessamento peribrônquico (92,9%), bronquiectasias (78,6%), bolhas (50%) e pluggs de secreções (35,7%). Entre os achados menos freqüentes: colapso/consolidações (14,3%) e enfisema (7,1%). A perfusão em mosaico não fez parte do Escore de Bhalla.

HELBICH *et al.* (1999) identificaram as bronquiectasias (80,3%) como a principal alteração, seguida de espessamento peribrônquico (76,1%) e pluggs de secreções (51,3%). Neste estudo, a perfusão em mosaico fez parte do escore tomográfico e apresentou uma prevalência de 63,9%. No estudo de DORLÖCHTER *et al.* (2003), as bronquiectasias (77%) foram as principais alterações tomográficas encontradas, seguidas pelo espessamento peribrônquico (71%) e pluggs de secreções (59%).

## **6 - Testes de Função Pulmonar (TFP)**

A deterioração da doença pulmonar na FC leva ao declínio progressivo da função pulmonar, e vários fatores contribuem para esta piora, como, por exemplo, desnutrição, insuficiência pancreática, ser do gênero feminino, colonização pela *P. aeruginosa* e *B. cepacia*. (KEREM *et al.*, 1990; PAMUKCU, *et al.*, 1995; KOSOROK *et al.*, 2001; EMERSON *et al.*, 2002; SCHAEDEL *et al.*, 2002; KONSTAN *et al.*, 2003).

O declínio da função pulmonar causa mudanças na evolução dos volumes pulmonares. A capacidade vital (CV) apresenta uma diminuição progressiva, com aumento do volume residual (VR). O aumento progressivo da relação volume residual / capacidade pulmonar total (VR/CPT) provoca uma perda do recolhimento elástico e aprisionamento progressivo de ar (“air trapping”).

Na fase inicial da doença pulmonar, as medidas de CVF, VEF1 e FEF 25-75% podem estar normais. O comprometimento das pequenas vias aéreas, com diminuição do FEF 25-75%, é a alteração mais precoce na FC. Posteriormente, com a evolução da doença, ocorre o acometimento das grandes vias aéreas, predominando um distúrbio obstrutivo, com a diminuição do VEF1 e da relação VEF1/CVF. Nos quadros graves, ocorre diminuição da CVF e o defeito ventilatório torna-se obstrutivo e restritivo. Contudo, a doença obstrutiva permanece como a principal alteração na FC. (NICKERSON *et al.*, 1980; COOPER *et al.*, 1990; MARÓSTICA, 1995; WANG *et al.*, 2002; GIBSON *et al.*, 2003; ALVARES *et al.*, 2004).

O VEF1 é o parâmetro mais usado para avaliar o declínio da função pulmonar, e tem sido utilizado em vários estudos epidemiológicos como marcador da progressão da doença e de sobrevivência. O VEF1 tem sido utilizado como medida para avaliar a eficácia de novos medicamentos e como principal indicador (FEV1 < 30%) no transplante pulmonar (MILLA & WARWICK, 1998; ROBINSON & WALTZ, 2000, WOOD, 2001; LIOU *et al.*, 2001; SCHAEDEL *et al.*, 2002)

*JUSTIFICATIVA*



O estudo microbiológico na FC é fundamental para a melhor compreensão do binômio infecção/inflamação, considerado o principal fator na fisiopatogênese da doença pulmonar.

O cultivo dos microrganismos em meio seletivo possibilita a comparação de nossos resultados com a prevalência dos microrganismos em outros centros de referência em FC no mundo. A avaliação do perfil microbiológico, além de ajudar na identificação das infecções cruzadas, pode fornecer importantes informações sobre o início da colonização bacteriana, que permitem adotar medidas, como uma antibioticoterapia mais agressiva, com o objetivo de erradicar os microrganismos ou postergar o seu aparecimento.

Em relação à avaliação da gravidade na FC, este estudo procurou utilizar-se de uma metodologia que avaliasse de uma forma mais global a morbidade da doença. Para isto foram utilizados indicadores clínicos (escore Schwachman e estado nutricional), morfológicos (escore de Bhalla) e funcionais (teste de função pulmonar) para avaliar a progressão da doença. As correlações entre estes indicadores de gravidade também foram estudadas, com o objetivo de avaliar cada indicador de gravidade e compará-los entre si.



***OBJETIVOS***



## **Objetivo Geral**

Determinar o perfil microbiológico e avaliar os indicadores de gravidade na FC de pacientes acompanhados no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas da Unicamp.

## **Objetivos Específicos**

1. Descrever as características clínicas da população de pacientes com FC segundo a idade, gênero, raça e manifestações clínicas apresentadas.
2. Determinar a frequência das mutações genéticas:  $\Delta F508$ , G542X, N1303K, G551D, R553X, R1162X e W 1282X.
3. Determinar a prevalência do *S. aureus*, *H. influenza*, *P. aeruginosa* mucóide e não-mucóide presentes nas secreções respiratórias dos pacientes com FC .
4. Avaliar a prevalência da *B. cepacia* em meio não seletivo e comparar com a prevalência em meio seletivo de pacientes com FC .
5. Determinar a prevalência dos germes emergentes: *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans*, *A. fumigatus* e outros fungos presentes nas secreções respiratórias dos pacientes com FC.
6. Avaliar o estado nutricional dos pacientes com FC através da média do peso, altura e índice de massa corpórea (IMC), pelo escore Z, e estabelecer suas correlações clínicas com a função pulmonar, escore de Schwachman e Bhalla.
7. Fazer avaliação clínica dos pacientes com FC pelo Escore de Schwachman e estabelecer suas correlações clínicas com a função pulmonar, o estado nutricional e o escore de Bhalla.

8. Fazer avaliação tomográfica das lesões pulmonares dos pacientes com FC pelo Escore de Bhalla e estabelecer suas correlações clínicas com a função pulmonar, o estado nutricional e o escore de Schwachman.
9. Avaliar a função pulmonar através das seguintes medidas: CVF, VEF1, VEF1/CVF e FEF 25-75% e verificar correlações com o estado nutricional, os escores de Schwachman e Bhalla.

*CASUÍSTICA E MÉTODOS*

## **1 - Delineamento do Estudo**

Foi realizado um estudo prospectivo dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) que tiveram atendimento entre janeiro de 2001 e janeiro de 2004.

As medidas de peso/idade e altura/idade para a avaliação nutricional foram obtidas pelos registros nos prontuários dos pacientes durante as visitas clínicas ao ambulatório.

O escore de Schwachman foi realizado em uma única ocasião durante o estudo. As tomografias de tórax de alta resolução foram realizadas durante o estudo, e o escore de Bhalla foi realizado após a coleta de dados.

Os testes de função pulmonar foram realizados em crianças acima de 7 anos, durante todo o período de estudo.

As amostras de secreções respiratórias foram colhidas em cada consulta ao ambulatório. As culturas com *B. cepacia* foram congeladas. A identificação dos genotipos do Complexo *B. cepacia* foi realizada após o encerramento do período de coleta do material.

## **2 - Sujeitos**

Participaram do estudo 76 pacientes dos 120 pacientes com FC acompanhados no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) que tiveram atendimento entre janeiro de 2001 e janeiro de 2004, que preencheram os critérios de inclusão.

## **3 - Critérios de Inclusão**

Foram incluídos todos os pacientes que realizaram pelo menos uma consulta anual ao Ambulatório de FC, durante o período de estudo, e que tiveram o diagnóstico de FC confirmado pelo quadro clínico-radiológico, teste do cloro no suor acima de 60 mEq/l, em pelo menos duas ocasiões, e/ou a identificação de 2 mutações no estudo genético.

#### **4 - Critérios de Exclusão**

Foram excluídos os pacientes com teste do cloro negativo ou limítrofe ( $\geq 40$  e  $60 \leq$ ), adultos maiores de 25 anos e pacientes com menos de 2 culturas de escarro ou swab de orofaringe, durante o estudo.

#### **5 - Estudo Genético**

Foram pesquisadas, pela técnica do PCR em gel de poliacrilamida a 8%, as seguintes mutações:  $\Delta F508$ , G542X, N1303K, G551D, R553X, R1162X e W1282X.

#### **6 - Estado Nutricional**

O estado nutricional foi avaliado pelas médias finais das medidas de peso/idade, altura/idade e Índice de Massa Corpórea (Peso [Kg]/ altura [m<sup>2</sup>]) dos pacientes que tinham pelo menos um registro das medidas durante o estudo. As medidas antropométricas foram avaliadas de acordo com as curvas para escore Z fornecidas pelo NCHS (2000). Não foi possível incluir na avaliação nutricional o peso (escore Z) de pacientes acima de 20 anos, e pelo IMC (escore Z), pacientes menores de 2 anos de idade, por falta de curva de referência.

A classificação do estado nutricional segundo o peso pelo escore Z (OMS, 1999):

1. Normal:  $ZP \geq 0$  dp
2. Desnutrição leve:  $0 > ZP \geq -2$  dp
3. Desnutrição moderada:  $-2 < ZP \geq -3$
4. Desnutrição grave:  $ZP < -3$

A relação entre desvio padrão do Escore Z e os percentis, numa população cujos valores estão normalmente distribuídos, é a seguinte: -2,0 DP (percentil 2.28), 0 DP (percentil 50) e +2,0 DP (97,72%). As categorias do Índice de Massa Corpórea (IMC) para adultos podem ser definidas da seguinte maneira: baixo (< 18,5), ideal (18,5 – 24,9), pré-obeso (25,0 – 29,9) e obeso ( $\geq$  30,0).

A partir do segundo semestre de 2002, os pacientes do Ambulatório de Fibrose Cística iniciaram uma suplementação alimentar regular.

## 7 - Microbiologia

Foram realizadas culturas de escarro e swab de orofaringe obtido pela técnica da tosse induzida, para a identificação do *H. influenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans* e *A. fumigatus*.

Na técnica da tosse induzida foi utilizada uma espátula para estimular e provocar a tosse dos pacientes. A secreção respiratória produzida pela tosse foi colhida imediatamente, com um swab de orofaringe, da região da epiglote ou hipofaringe, sob visualização direta (“escarro no palito”).

As culturas foram semeadas em agar sangue, agar chocolate, agar suplementado, MacConkey agar, Sabaraud Dextrose agar e *Burkholderia cepacia* Agar Base (Oxóide). As culturas foram incubadas por um período de 18 a 48 horas, numa temperatura de  $36 \pm 1$  °C . A identificação bacteriana foi realizada com o Sistema Vitek (bioMérieux Vitek Inc., St. Louis, MO) para gram negativos (GNI) e gram positivos (GPI). Testes bioquímicos adicionais para identificação bacteriana foram realizados quando necessários.

As culturas seletivas para *B. cepacia* foram realizadas somente no ano de 2003. As colônias de *B. cepacia* obtidas das culturas em meio seletivo foram transferidas para uma solução com glicerol 50% e congeladas a -80 °C, para posterior identificação dos genomas, pela técnica do PCR.

Todas as culturas foram realizadas no Laboratório de Microbiologia do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

## 7.1 - Identificação do *Gene RecA* do Complexo *B. cepacia*

### 7.1.1 - Extração do DNA

As colônias da *B. cepacia* provenientes da cultura em meio seletivo foram conservadas em glicerol, no freezer  $-80^{\circ}\text{C}$ , para a extração do DNA genômico. Cerca de 300  $\mu\text{l}$  do meio de cultura com a bactéria foi colocada num tubo plástico de 1,5 ml. Em seguida, a amostra foi centrifugada a 28.017 g por 10 min. O sobrenadante foi descartado e adicionado ao “pellet” 1 ml de tampão TE. A amostra foi agitada, com auxílio de um vórtex, por 30 segundos e centrifugada a 10.000 g por 10 min. O sobrenadante foi descartado novamente e a ele foi adicionado 197  $\mu\text{l}$  de tampão TE, e 3  $\mu\text{l}$  de lisozima (10mg/ml) (Amersham), sendo novamente agitado, com vórtex por 30 segundos, e incubado a  $37^{\circ}\text{C}$  por 30 min. Foi adicionado à amostra 10  $\mu\text{l}$  de Proteinase K (20mg/ml) (Invitrogen) e incubada a  $55^{\circ}\text{C}$ , por 2 horas. Posteriormente, foi acrescido 100 $\mu\text{l}$  de LiCl 7,5 N e a amostra foi mantida em geladeira a  $4^{\circ}\text{C}$  de um dia para o outro. Após este período, a amostra foi centrifugada a 10.000 g por 10 min e o sobrenadante foi cuidadosamente transferido para outro tubo de 1,5ml onde foi adicionado 800  $\mu\text{l}$  de Etanol Absoluto a  $-22^{\circ}\text{C}$ . A amostra foi misturada delicadamente e centrifugada por 28.017g por 10 minutos. O sobrenadante foi descartado com cuidado e adicionado 800  $\mu\text{l}$  de etanol 80%. Então, a amostra foi agitada, centrifugada e o sobrenadante foi descartado novamente. O “pellet” restante foi secado numa estufa a  $37^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos e, posteriormente, adicionado 30  $\mu\text{l}$  de Água de Injeção. A amostra foi solubilizada em banho maria a  $55^{\circ}\text{C}$  por 20 min e o DNA foi quantificado em gel de Agarose a 0,8%.



### 7.1.2 - PCR do Genomovar

A análise da *B. cepacia* foi feita através da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR). Uma solução contendo a seguinte mistura foi preparada: aproximadamente 80 ng de DNA genômico, previamente quantificado em gel de agarose a 0,8%; 3U da enzima Taq DNA Polimerase; 250mM desoxinucleotídeo trifosfato; 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>; e tampão PCR, atingindo um volume final de 50 µl.

Na etapa final, foi adicionado à solução 40 pml de cada “primer” para flanquear a região de interesse. As seqüências do “primer” do *gene* RecA utilizados na solução para realização do PCR foram as seguintes (MAHENTHIRALINGAM *et al.*, 2000):

#### **Complexo *B. cepacia* –e RecA**

BCR1 - TgACCgCCgAgAAgAgCAA

BCR2 – CTCTTCTTCgTCCATCgCCC

A amplificação gênica ocorreu num termociclador. Foram realizados 35 ciclos da seguinte seqüência: desnaturação (separando as fitas de DNA para a atuação da enzima), anelamento (hibridização dos primers) e extensão (cópias do fragmento flanqueado). A temperatura de desnaturação foi de 94°C por 45 segundos, enquanto a temperatura de anelamento foi específica do “primer” do *gene* RecA, durando cerca de 45 segundos e a temperatura de extensão foi de 72°C, por 1 minuto. Ao final dos ciclos, houve uma extensão final de 7 minutos a 72°C.

Após o processo de amplificação, a reação foi visualizada por eletroforese, em gel de agarose a 0,8%.

O estudo das mutações genéticas e a identificação do *gene* RecA do Complexo *B. cepacia* foram realizados no Laboratório de Genética Molecular da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

## 8 - Imunologia

A dosagem dos anticorpos do tipo IgE total e específica contra o *A. fumigatus* foi realizado pelo Sistema CAP (Pharmacia Diagnostics, Suécia). Os valores foram expressos em unidades internacionais por mililitros.

Os níveis de IgE foram classificados em categorias: 0 a 100UI/ml;  $> 100$  e  $\leq 500$  UI/ml;  $500 > e \leq 1000$ ; e  $> 1000$  UI/ml. Foram considerados atópicos pacientes com níveis de IgE acima de 100 UI/ml.

A IgE específica contra o *A. fumigatus* (IGM3) foi classificada em 5 classes: classe 0, classe 1, classe 2, classe 3, classe 4 e classe 5, de acordo com os níveis de IgE específica contra *A. fumigatus*.

Foram considerados sensibilizados os pacientes com IgEM3  $\geq$  classe 1.

As dosagens de IgE e IgM3 foram realizadas no Laboratório de Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

## 9 - Perfil de Resistência dos Microorganismos

O método utilizado para avaliação da sensibilidade antimicrobiana foi o sistema automatizado *ViteK System*. Os inóculos foram preparados com solução fisiológica e a cultura das bactérias. Posteriormente, foi adicionada ao inóculo a solução colorimétrica padrão. Os cartões de teste de susceptibilidade foram inoculados de acordo com o protocolo, e, posteriormente, transferidos para a incubadora/leitira. Os cartões foram analisados pelo computador a cada hora, chegando a 15 horas de análise, para obtenção dos resultados.

Para *P. aeruginosa* mucóide, *B. cepacia* e *S.maltophilia* os testes de sensibilidade antimicrobiana foram realizados manualmente, através dos discos de antibióticos. Quando *S aureus* mostrou resistência à oxacilina no *Vitek System* foi realizado teste manualmente.

**O perfil de sensibilidade à oxacilina do *S. aureus*:**

1. Sensível à oxacilina
2. Resistência transitória à oxacilina.
3. Resistente à oxacilina.

**O perfil de sensibilidade à vancomicina do *S. aureus*:**

4. Sensível à vancomicina.
5. Resistente à vancomicina.

O perfil de sensibilidade da *P. aeruginosa* e *B. cepacia* foi baseado no Consenso de Microbiologia e Doenças Infecciosas (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 1994):

1. Sensível  $\geq 2$  classes de antibióticos
2. Sensível a 1 classe de antibióticos
3. Multiresistente.

**Definição das classes de antibióticos:**

Classe I:  $\beta$ -lactâmicos (incluem imipenem e astreonam)

Classe II: aminoglicosídeos (incluem gentamicina, ampicacina, tobramicina)

Classe III: fluoroquinolonas (ciprofloxacina).

Outras classes: Sulfametoxazol+trimetropina, polimixina B

Os testes de sensibilidade aos antimicrobianos foram realizados no Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

## 10 - Fatores de Gravidade

### 10.1- Escore Clínico de Schwachman (ES)

O ES foi utilizado para avaliar a gravidade do quadro clínico dos pacientes com FC. Foram incluídos os critérios: atividade física, estado nutricional, exame físico e quadro radiológico (SCHWACHMAN & KULCZYCKI, 1958). Este escore foi graduado de 0 a 100, conforme a gravidade (excelente:100-86; bom:85-71; médio:70-56; moderado:55-41; grave: < 40). Cada item da pontuação tem, no máximo, 25 pontos, e, no mínimo, 5 pontos. Quanto maior o escore, menor a gravidade clínica (apêndice 1). Neste estudo, a classificação do ES foi modificada. Os escores excelente e bom foram considerados escore leve, o escore médio passou a ser considerado moderado e os escores moderado e grave foram definidos como grave.

Neste estudo, o ES foi apresentado em duas formas:

1. **Gravidade:** leve, moderado e grave.

2. **Nota:** 0 a 100 pontos.

O ES foi realizado por 3 membros da equipe que acompanhava os pacientes no Ambulatório de FC, de forma cega, fora dos períodos de exacerbação da doença. Foi utilizada uma média dos 3 escores para avaliação da gravidade.

### 10.2 - Escore Tomográfico de Bhalla (EB)

Na realização das tomografias de alta resolução foram adotados os seguintes critérios: cortes de 1,5 a 2mm de espessura, com intervalos de 10mm, que se estendem do ápice pulmonar até o ângulo costo-frênico. Os exames foram realizados com 120 a 140 Kv, 70 a 165mA, tempo inspiratório de 1 a 3 segundos e uma janela apropriada para avaliação do parênquima pulmonar (níveis entre -400 HU e -1500 HU). As imagens foram reconstruídas utilizando-se algoritmo.

A avaliação do escore de Bhalla incluiu nove critérios tomográficos e a pontuação variou de 0 a 25 (BHALLA *et al*, 1991): Os critérios utilizados foram os seguintes: espessamento peribrônquico (leve, moderado e grave), extensão dos *pluggs* de secreções (nº de segmentos bronco-pulmonares comprometidos), gerações de divisões brônquicas envolvidas (4ª, 5ª e 6ª gerações), extensão das bronquiectasias (nº de segmentos bronco-pulmonares envolvidos), gravidade das bronquiectasias (leve, moderado e grave), saculações ou abscessos (nº de segmentos bronco-pulmonares envolvidos), bolhas (unilateral e bilateral), enfisema (nº de segmentos bronco-pulmonares envolvidos) e consolidações/atelectasias (subsegmentar e segmentar/lobar). Quanto maior o escore, mais leves são as alterações tomográficas (anexo 2).

A perfusão em mosaico foi avaliada, neste estudo. Porém, não faz parte dos critérios tomográficos do EB.

As alterações tomográficas do EB foram avaliadas por 2 observadores, um radiologista e pelo pesquisador, após um período de treinamento. A pontuação final foi determinada pela média entre a pontuação dos dois observadores. As tomografias foram avaliadas no Serviço de Tomografia do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

### 10.3 - Testes de Função Pulmonar (TFP)

A avaliação da função pulmonar foi realizada por um espirômetro, marca AM 4000 PC (Anamed), em pacientes com FC maiores de 7 anos. Os testes foram realizados pelo mesmo profissional no Laboratório de Função Pulmonar do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) Foram incluídos nesta avaliação todos os pacientes que tinham pelo menos uma prova durante o estudo. Os exames foram realizados fora dos períodos de exacerbação da doença.

Nos testes TFP, foram medidas a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório no primeiro segundo (VEF1), o fluxo expiratório forçado entre 25%-75% da curva da CVF e o Índice de Tiffeneau (VEF1/CVF). Durante a realização dos testes de

função pulmonar, foram adotadas as recomendações da “*American Thoracic Society*”. Os valores considerados como referência foram os da curva de POLGAR & PROMADHAT (1971).

Na avaliação dos TFP foram utilizadas as médias finais da CVF, VEF1, FEF 25-75% e da relação VEF1/CVF dos testes de função pulmonar, e foram incluídos os pacientes com pelo menos um teste realizado, durante o estudo. Os distúrbios ventilatórios foram classificados em obstrutivo, restritivo ou misto, e a gravidade em leve, moderado e grave.

## **11 - Estatística**

Na análise descritiva do estudo foram utilizadas médias, medianas, desvios padrões para as variáveis contínuas e frequências absolutas e porcentagens para variáveis discretas. Para comparar proporções entre duas ou mais variáveis categóricas foi utilizado o teste de qui-quadrado.

Para analisar as médias entre variáveis contínuas independentes sem distribuição normal foi utilizado o teste Kruskal-wallis, e para avaliar as médias entre diferentes subgrupos de uma mesma variável foi realizado o teste de Dunn.

Para avaliar as variâncias de uma distribuição normal foi utilizado ANOVA.

Para verificar as correlações entre os fatores de gravidade foi utilizado o teste de Pearson para variáveis contínuas e o teste de Spearman para correlacionar variáveis categóricas.

O programa utilizado para análise estatística foi o SPSS versão 10.0.

O nível de significância adotado foi de  $P \leq 0,05$ .

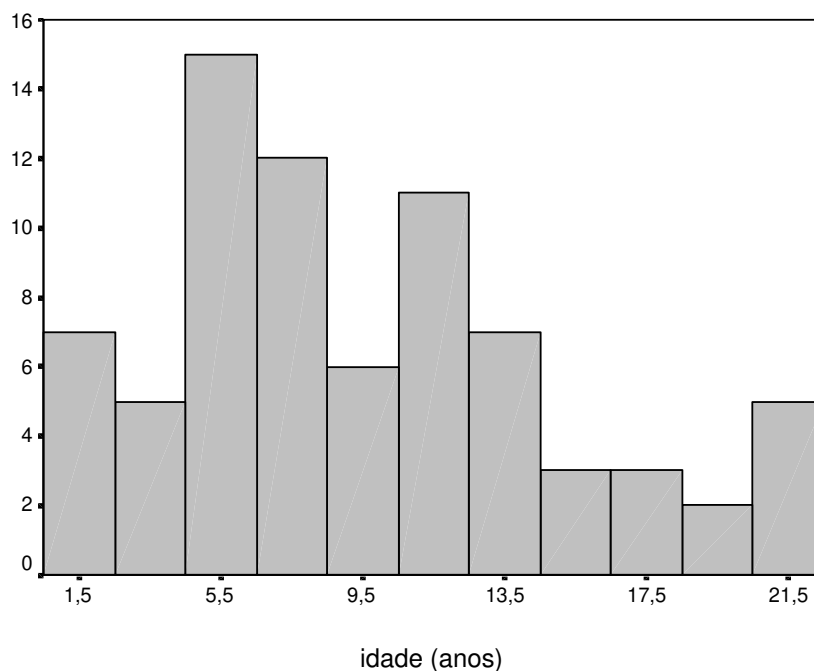
## **12 - Comitê de Ética**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (anexo 7).

***RESULTADOS***



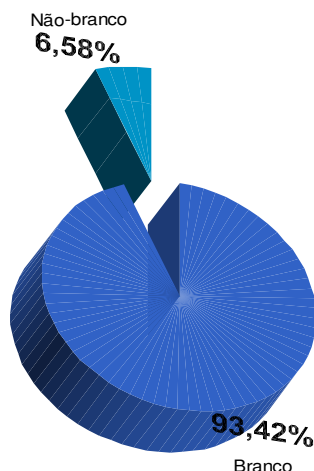
Entre os 76 pacientes estudados ocorreram dois óbitos, e foram inscritos 16 casos novos durante o período de estudo. A faixa etária dos pacientes variou desde recém-nascido até 22 anos, com uma média de 9,48 anos ( $dp = 5,47$ ) e mediana de 8,2 anos (figura 8).



**Figura 8** - Distribuição dos 76 pacientes com FC segundo a idade.

Houve equilíbrio na distribuição entre os gêneros, com discreto predomínio do feminino (51,32%) em relação ao masculino (48,7%) (apêndice 1). Em relação à raça, houve um predomínio dos indivíduos caucasóides (93,4%) sobre os de outras raças (6,6%) (figura 9).





**Figura 9** - Distribuição dos 76 pacientes com FC segundo raça.

A grande maioria dos pacientes (86,8%) apresentou manifestações respiratórias e digestivas concomitantemente. A ocorrência das manifestações digestivas e respiratórias isoladamente foi de 10,5% e 2,6%, respectivamente (apêndice 2).

### Mutações Genéticas

No estudo genético, a mutação  $\Delta F508$  foi identificada em 83 dos 152 cromossomos avaliados (54,6%). A frequência da mutação G542X foi de 5,3%, enquanto a mutação R1162X apresentou uma prevalência de 1,3%. Para as mutações N1303K, G551D e R553X pesquisadas, não houve nenhum caso positivo. Em 41,4% dos cromossomos avaliados a mutação genética não foi identificada, pelos métodos empregados (tabela 2).

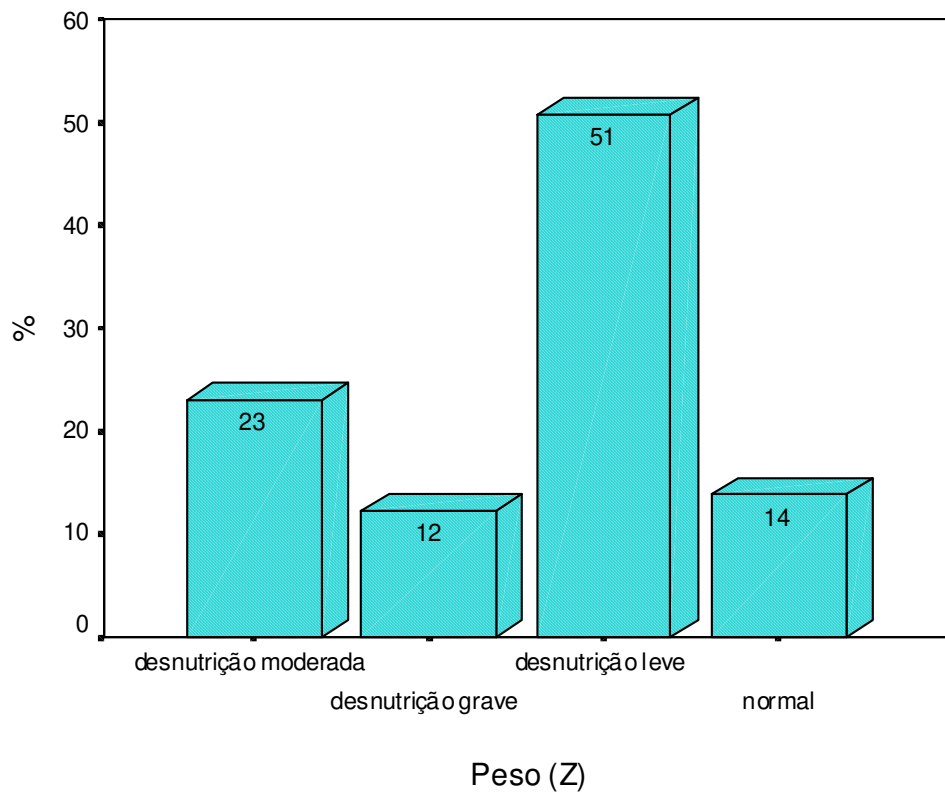
**Tabela 2** – Prevalência das mutações genéticas em 152 cromossomos avaliados.

MUTAÇÕES GENÉTICAS	N	%
<b>Delta F508</b>	83	54,6
<b>G542X</b>	4	5,3
<b>R1162X</b>	2	1,3
<b>OUTRAS MUTAÇÕES</b>	63	41,4
<b>TOTAL</b>	152	100

## **Avaliação Nutricional**

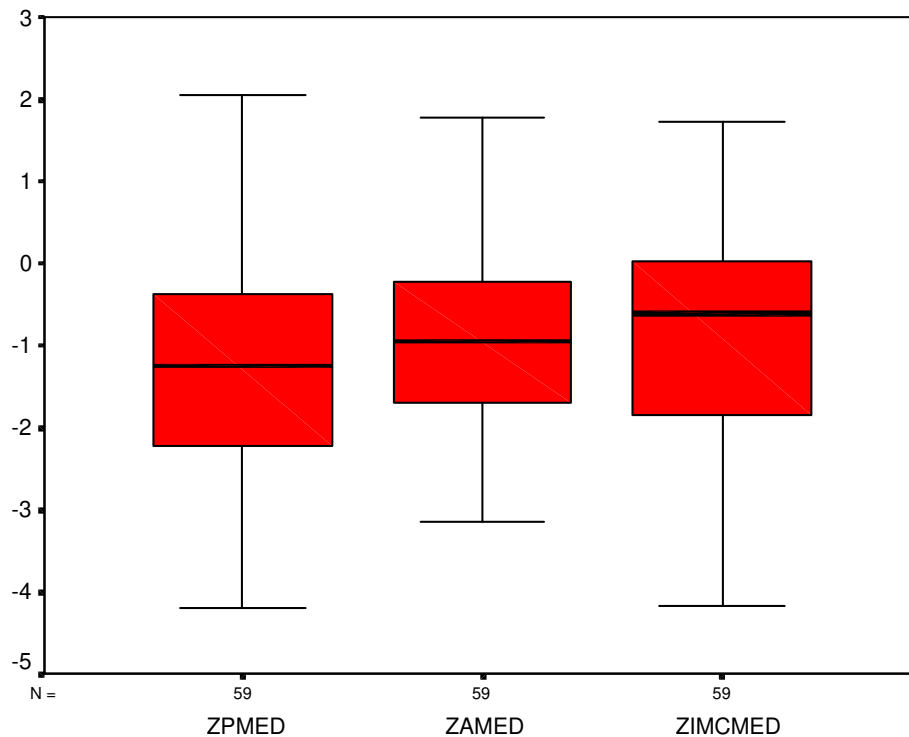
A avaliação do peso/idade e altura/idade (Z) foi realizada em 65 pacientes. O IMC foi realizado em 59 pacientes. Na avaliação nutricional, o número de pacientes foi menor do que os 76 pacientes avaliados no estudo microbiológico. Uma explicação para este fato deve-se à falta de curva de referência para o peso de pacientes acima de 20 anos, à impossibilidade de calcular o IMC em crianças menores de 2 anos e à falta de registros adequados de alguns pacientes.

No estudo, o estado nutricional estava normal para o peso/idade ( $ZP \geq 0$  dp) em 14%, enquanto 86% dos pacientes apresentaram desnutrição. A desnutrição foi leve ( $0 \text{ dp} > ZP \geq -2 \text{ dp}$ ) em 51% dos pacientes e moderada ( $-2 \text{ dp} < ZP \geq -3 \text{ dp}$ ) em 23%. A prevalência de desnutrição grave ( $ZP < -3,0 \text{ dp}$ ) ocorreu em 12% (figura 10). A altura estava normal em 21,5% ( $ZA \geq 0 \text{ dp}$ ) dos casos e 78,5% ( $ZA \leq 0$ ) apresentaram altura abaixo do esperado para idade. A baixa estatura foi leve ( $0 \text{ dp} > ZA \geq -2 \text{ dp}$ ) em 58,5% e moderada ( $-2 \text{ dp} < ZA \geq -3 \text{ dp}$ ) em 18,5%. O nanismo grave ( $ZA < -3 \text{ dp}$ ) estava presente em 1,5% dos pacientes com FC.



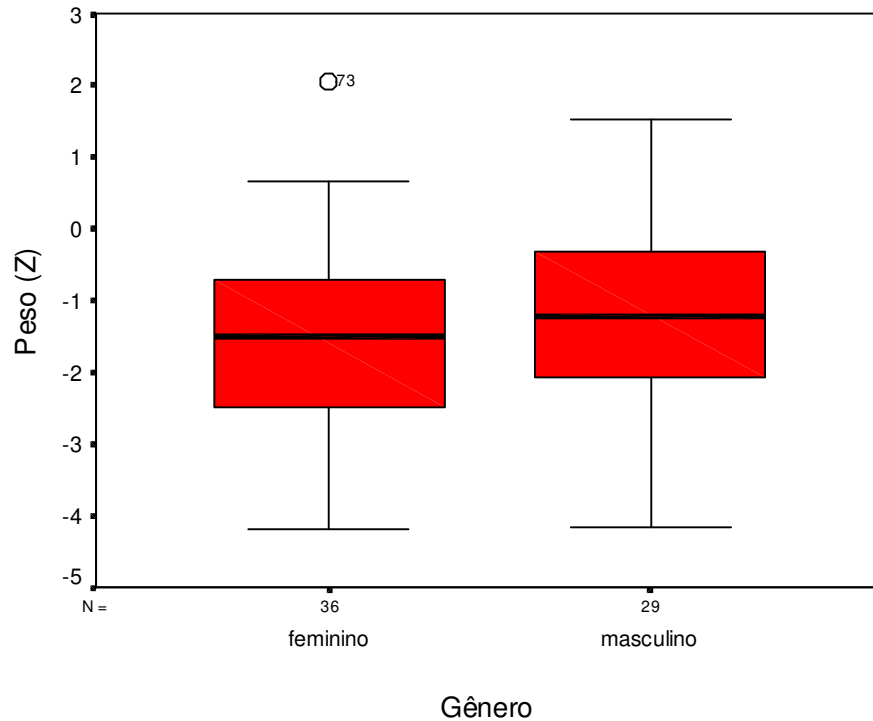
**Figura 10** – Distribuição do peso (Z) segundo a gravidade do estado nutricional de 65 pacientes com FC.

A média do peso pelo escore Z (ZP), durante o estudo, foi de -1,33 (dp = 1,40) e mediana de -1,25, enquanto a média da altura pelo escore Z (ZA) foi de -0,94 (dp = 1,09) e mediana de -0,95 (apêndice 4). A média do IMC pelo escore Z (ZIMC) foi de -0,90 (dp = 1,36) e mediana de -0,62 (Figura 11).



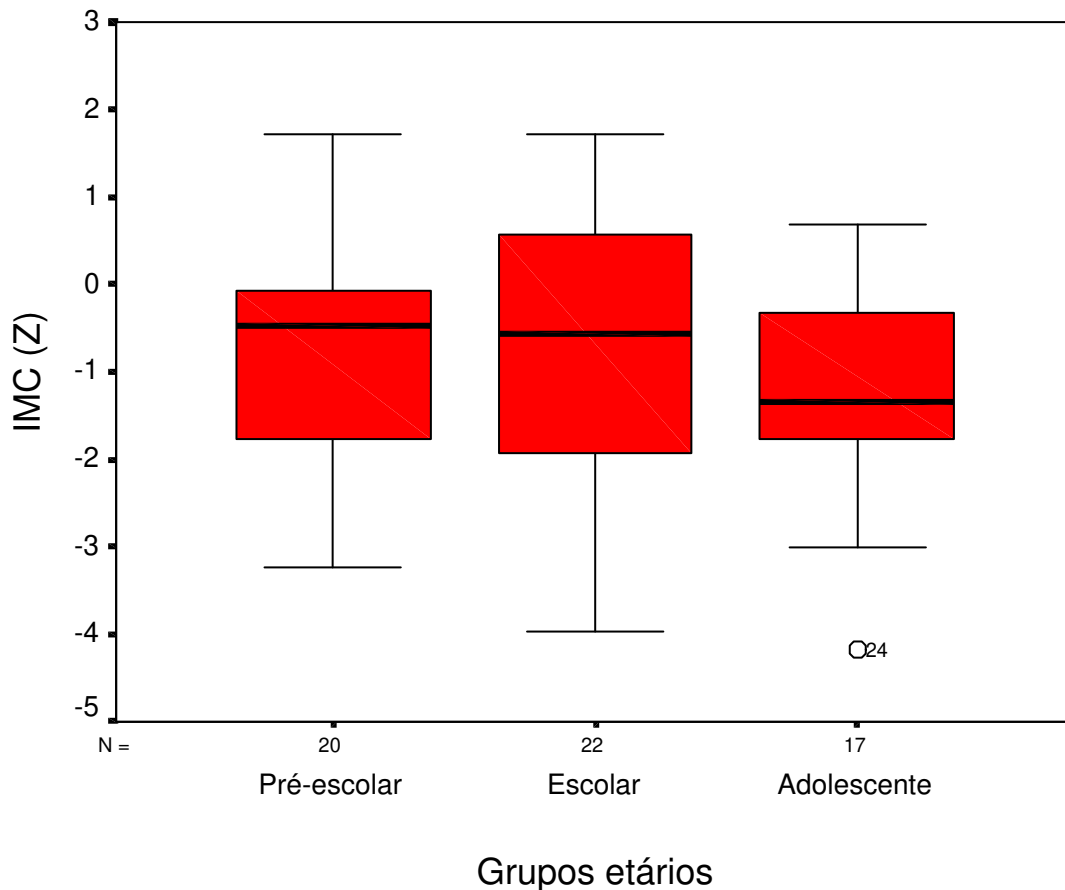
**Figura 11** – Distribuição do peso, altura e IMC de 59 pacientes com FC segundo o escore Z. O limite superior e inferior representam o menor e o maior valor encontrado para a medida. A linha inferior e superior do retângulo representam, respectivamente, o 1º e 3º quartis. A linha horizontal intermediária do retângulo corresponde à mediana da medida.

Quando o ZP foi avaliado segundo o gênero, observou-se que o feminino apresentou média de -1,52 (dp = 1,41), enquanto o masculino apresentou média de -1,17 (dp = 1,32) (Figura 12). Porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre os gêneros (testeKruskal-Wallis, p = NS).



**Figura 12** - Distribuição do ZP de 65 pacientes com FC segundo o gênero. O limite superior e inferior representam o menor e o maior valor encontrado para a medida. A linha inferior e superior do retângulo representam, respectivamente, o 1º e 3º quartis. A linha horizontal intermediária do retângulo corresponde à mediana da medida.

Quando o ZIMC foi avaliado segundo o grupo etário, observou-se que, no grupo de adolescentes, a média de -1,28 ( $dp = 1,24$ ) foi menor do que as médias dos pré-escolares (-0,75) e escolar (-0,74). Porém, não houve diferença estatística significativa (teste Kruskal-Wallis,  $p = NS$ ) (figura 13).



**Figura 13** – Distribuição do ZIMC de 59 pacientes com FC segundo o gênero segundo os grupos etários. O limite superior e inferior representam o menor e o maior valor encontrado para a medida. A linha inferior e superior do retângulo representam, respectivamente, o 1° e 3° quartis. A linha horizontal intermediária do retângulo corresponde à mediana da medida.

### Microbiologia

Na avaliação microbiológica, foram realizadas 871 culturas de escarro ou swab de orofaringe, durante o período de janeiro de 2001 a janeiro de 2004, com uma média de 11,46 culturas por paciente (DP = 6,05) e mediana de 11, atingindo uma média de 4 culturas/paciente/ano.

A análise do número de dias de internação mostrou uma média de 16,64 dias (dp = 20,30) de internação por paciente e mediana de 14 dias. Em 47% dos pacientes com FC não fizeram nenhuma internação, durante o período de estudo, enquanto 2,6% ficaram internados por mais de 70 dias.

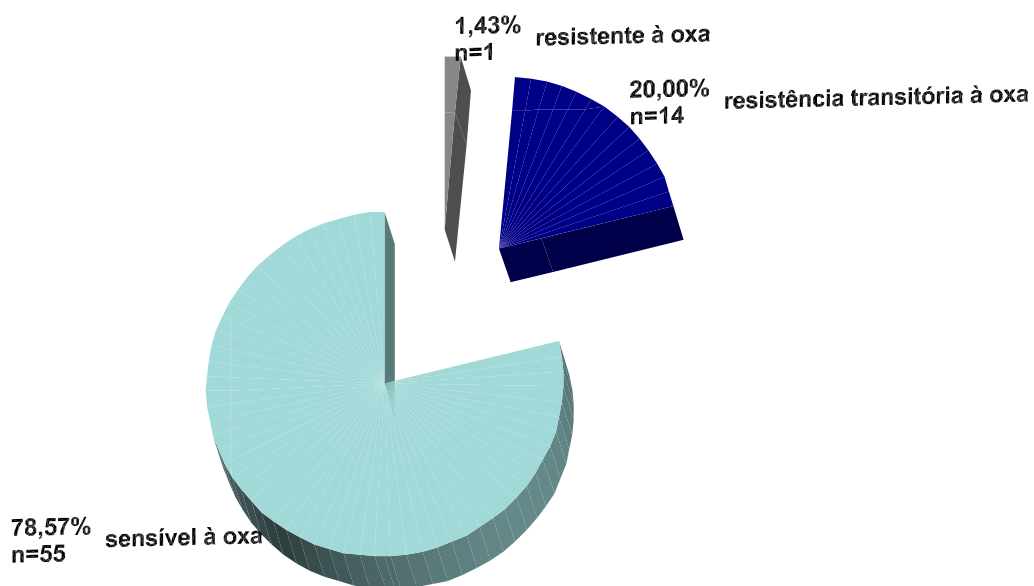
A tabela 3 mostra a prevalência dos principais microrganismos encontrados no escarro ou swab de orofaringe dos pacientes com FC avaliados.

**Tabela 3** - Prevalência dos microrganismos presentes nas secreções respiratórias dos 76 pacientes com FC.

Microrganismos patogênicos	N	%
<i>S. pneumoniae</i>	1	1,3
<i>H. influenzae</i>	64	84,2
<i>S. aureus</i>	70	92,1
<i>P. aeruginosa</i> (pa +pam)	67	88,2
<i>P. aeruginosa</i> mucóide	55	72,4
<i>B. cepacia</i> (*)	9	11,8
<i>S. maltophilia</i>	13	17,1
<i>A. xylosoxidans</i>	7	9,2

(\*) isolamento em meio seletivo para *B. cepacia*

A prevalência do *S. aureus* foi de 92,1%. A resistência antimicrobiana foi transitória em 20% e permanente em 1,43% (figura 14). Na casuística estudada, o *S. aureus* mostrou 100% de sensibilidade à vancomicina.



**Figura 14** - Distribuição do perfil de sensibilidade à oxacilina em 70 pacientes com *S. aureus*.

A prevalência da *P. aeruginosa* foi de 88,2% (67/76). Em 15,8% (12/67) dos pacientes houve colonização pela *P. aeruginosa* não-mucóide e 72,4% (55/67) pela *P. aeruginosa* mucóide.

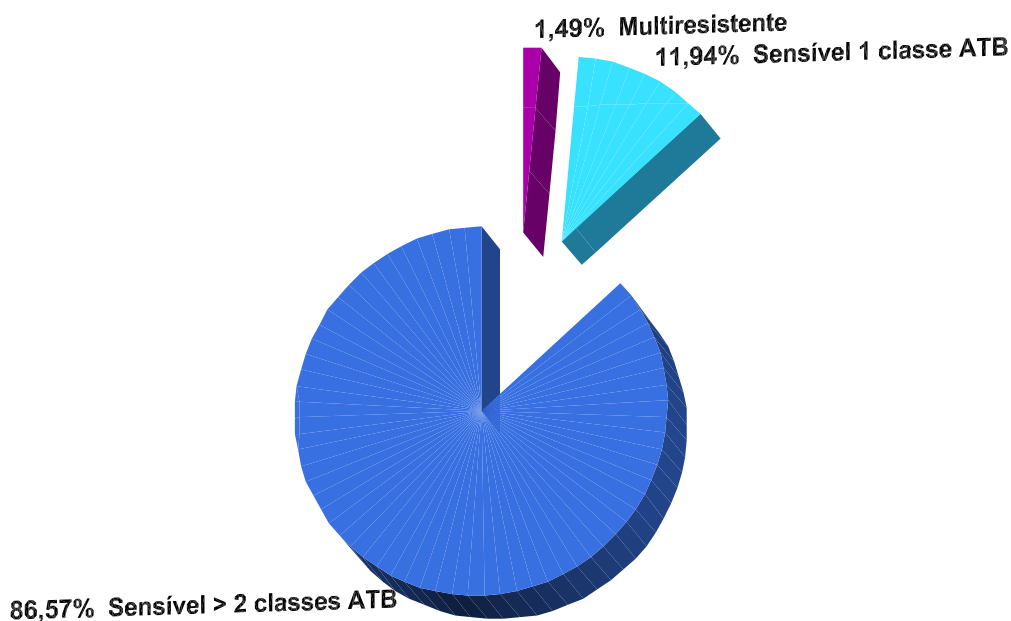
Quando a prevalência da *P. aeruginosa* foi avaliada por faixa etária, cerca de 70% dos lactentes estavam colonizados. A presença da *P. aeruginosa* entre pré-escolares foi de 100%, enquanto no grupo de escolares e adolescentes foi de 84% e 87%, respectivamente (tabela 4). Houve associação entre a colonização pela *P.aeruginosa* e os diferentes grupos etários (teste  $\chi^2$ ;  $p < 0,01$ ).



**Tabela 4** – Distribuição dos 76 pacientes com *P. aeruginosa* segundo os grupos etários.

		GRUPOS ETÁRIOS					
			Lactente	Pré-escolar	Escolar	Adolescente	Total
COLONPA	sem Pa	N	2		4	3	9
		%	28,6%		16,0%	13,0%	11,8%
	Pa	N	4	2	4	2	12
		%	57,1%	9,5%	16,0%	8,7%	15,8%
	Pa + Pa mucóide	N	1	19	17	18	55
		%	14,3%	90,5%	68,0%	78,3%	72,4%
Total	N	7	21	25	23	76	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

A sensibilidade da *P. aeruginosa* às várias classes de antibióticos (classe I, II e III) foi a seguinte: 86,56% (58/67) dos pacientes colonizados pela *P. aeruginosa* estavam sensíveis >2 classes de antibióticos, 11,94% (8/67) apresentavam sensibilidade a 1 classe de antibióticos e somente 1 paciente estava resistente a todas as classes de antibióticos. (figura 15).



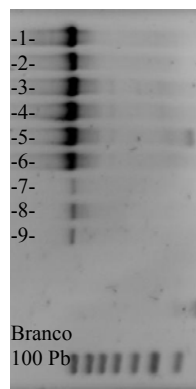
**Figura 15** – Distribuição do perfil de sensibilidade às varias classes de antibióticos em 67 pacientes colonizados pela *P. aeruginosa*.

A prevalência da *B. cepacia* foi avaliada em duas etapas. A primeira etapa ocorreu nos primeiros 2 anos do estudo, em que o meio seletivo para *B. cepacia* ainda não era disponível no Laboratório de Microbiologia da Unicamp. Naquele período, foram identificados 3 dos 76 pacientes, obtendo uma prevalência de 3,9%.

A segunda etapa ocorreu no último ano do estudo, período em que foi iniciado o cultivo em meio seletivo para *B. cepacia*. Foram isoladas culturas com *B. cepacia* de 9 pacientes (11,84%), triplicando a prevalência do meio não seletivo (Teste Exato de Fischer;  $p = 0,053$ ). No mesmo período (2003), o meio não-seletivo continuou apresentando a mesma prevalência do início do estudo (3,9%), sendo *B. cepacia* isolada em 3 pacientes.

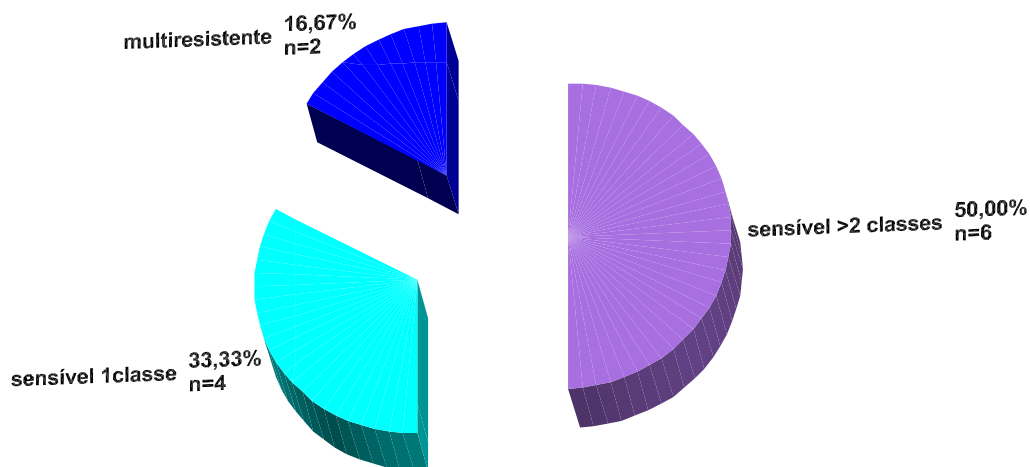
Em 3/9 pacientes, *B. cepacia* foi isolada em 1 cultura durante o estudo, sugerindo uma colonização intermitente, enquanto em 6/9 pacientes a cultura foi positiva em mais 2 culturas consecutivas, sugerindo o início de uma colonização crônica pela *B. cepacia*.

A identificação do *gene Rec A* foi realizada em 19 culturas positivas para *B. cepacia*, pela técnica do PCR, de 9 pacientes com FC. Em todas as amostras avaliadas foram positivas para o *gene Rec A*, mostrando que todos os pacientes estavam infectados pelo Complexo *B. cepacia* (figura 16).



**Figura 16** - Identificação de *B. cepacia* através da amplificação do *gene Rec A*. Amostra 1- controle positivo, amostras de -2- a -9- positivas. Cada sigla representa uma amostra analisada. Marcador de peso molecular (100pb, Invitrogen)

A sensibilidade da *B. cepacia* aos grupos de antibióticos (classe I, II e III) foi avaliada nas 9 culturas em meio seletivo e nas 3 culturas em meio não seletivo. A multiresistência ocorreu em 16,67% (2/12). A sensibilidade a 1 classe de antibióticos foi de 33,33% (4/12), enquanto a sensibilidade a 2 classes de antibióticos foi de 50% (6/12) (figura 17).



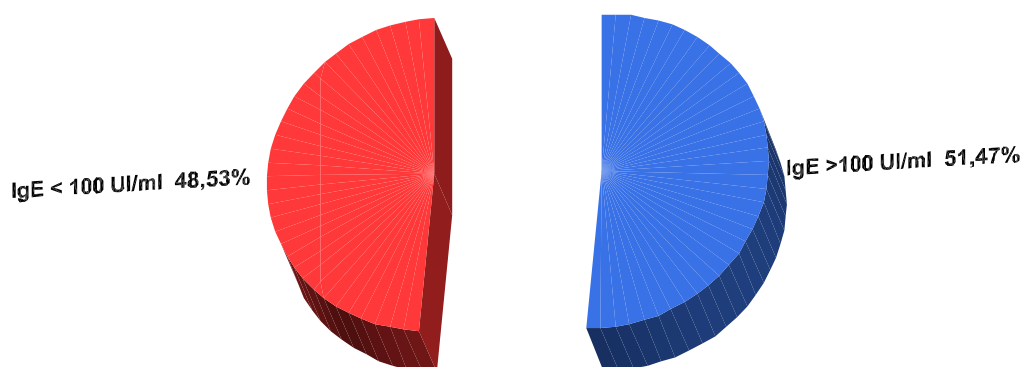
**Figura 17** – Distribuição do perfil de sensibilidade às várias classes de antibióticos em 12 pacientes com *B. cepacia*.

Aproximadamente 85% dos 76 pacientes com FC apresentaram algum tipo de fungo nas secreções respiratórias. A *C. albicans* foi o fungo mais prevalente, com 42,1 %, enquanto o *Aspergillus sp.* e o *A. fumigatus* apresentaram prevalências mais baixas, 34,2% e 32,9%, respectivamente. As frequências dos demais fungos encontram-se descritas na tabela 6.

**Tabela 5** – Prevalência de fungos nas secreções respiratórias dos pacientes com FC.

Fungos	Nº de ocorrências	%
<i>Candida albicans</i>	32	42,1
<i>Aspergillus sp.</i>	26	34,2
<i>A. fumigatus</i>	25	32,9
<i>Penicillium sp.</i>	15	19,7
<i>Cladosporium sp.</i>	12	15,8
<i>A. flavus</i>	10	13,2
<i>C. parapsiliosis</i>	4	5,3
<i>Trichosporum</i>	4	5,3
<i>C. tropicallis</i>	3	3,9
<i>A. niger</i>	2	2,6
<i>Candida sp.</i>	2	2,6
<i>Microsporum sp.</i>	2	2,6
<i>A. terreus</i>	1	1,3
<i>Paecilomyces sp.</i>	1	1,3
<i>S. apiospermum</i>	1	1,3
Sem fungos	10	13,1

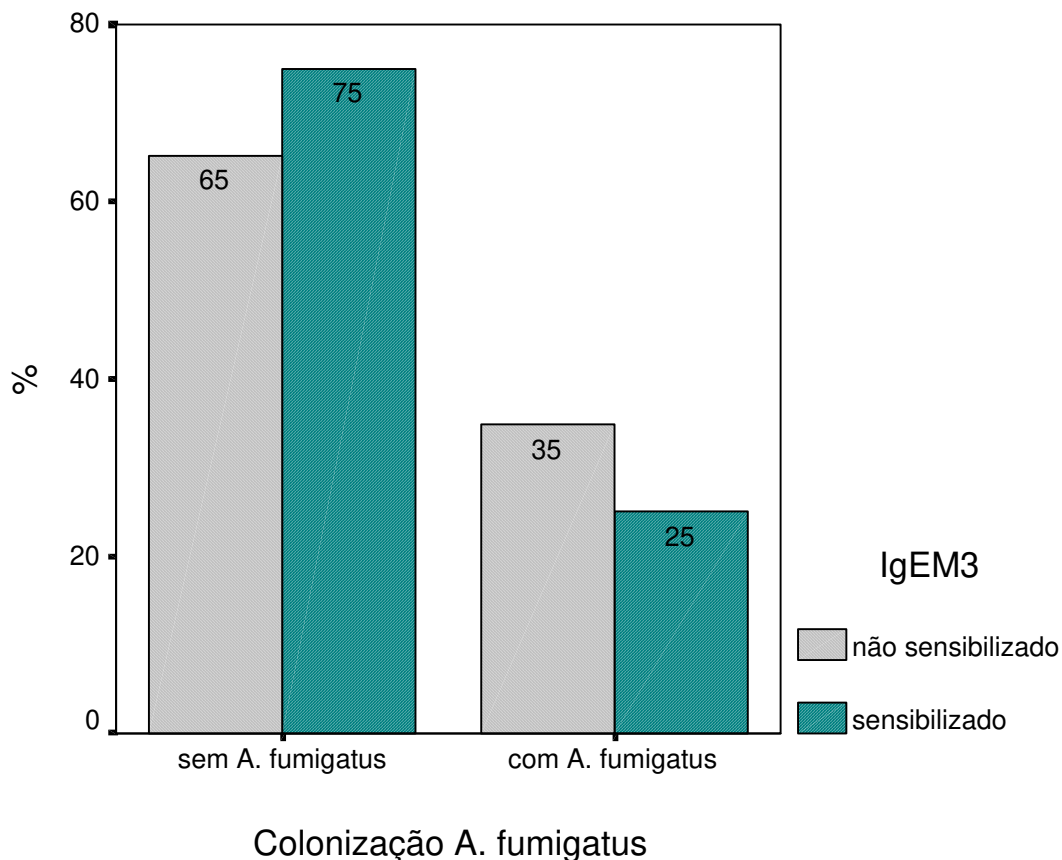
Foi realizada a dosagem de IgE no sangue periférico em 68 pacientes. Cerca de 50% apresentava níveis de IgE acima de 100UI/ml, como mostra a figura 18. Não houve associação entre atopia e colonização pelo *A. fumigatus* (teste  $\chi^2$ ; p = NS).



**Figura 18** - Distribuição dos 68 pacientes com FC segundo a presença ou não de IgE > 100UI/ml

Os níveis de IgE específica contra *A. fumigatus* (IgEM3) foram realizados em 54 pacientes com FC. Nos pacientes colonizados pelo *A. fumigatus*, 35% dos pacientes não apresentavam sensibilização ao *A. fumigatus* e somente 25% apresentaram algum tipo de sensibilidade ao fungo. Nos pacientes sem *A. fumigatus*, 65% dos pacientes não apresentaram sensibilização ao fungo, enquanto 75% tinham hipersensibilidade ao fungo (classe 1, 2 ou 3) (Figura 19).

Não houve associação entre colonização pelo *A. fumigatus* e hipersensibilidade ao fungo (teste  $\chi^2$ ; p = NS).



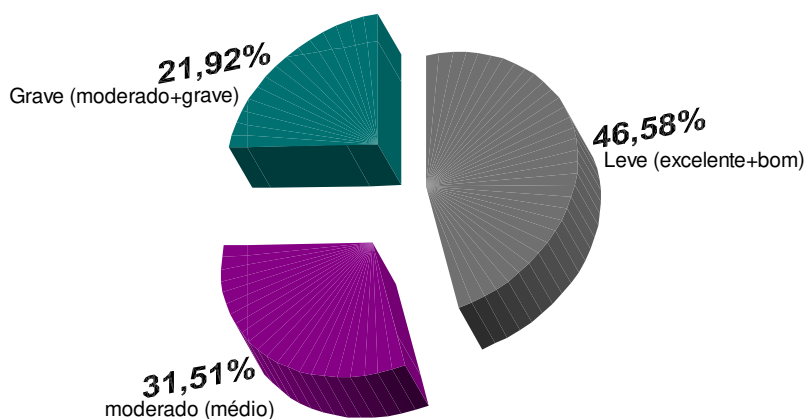
**Figura 19** - Distribuição do padrão de sensibilização ao *A. fumigatus* (IgEM3) em 54 pacientes segundo a colonização pelo fungo.

Quando o VEF1 foi avaliado em relação à sensibilização ao *A. fumigatus*, observou-se que a média do VEF1 no grupo de sensibilizados foi de 70,78%, enquanto no grupo de não sensibilizados a média do VEF1 caiu para 64,81% (apêndice 8). Porém, não houve diferença estatística significativa entre as médias dos dois grupos (teste Kruskal-wallis; P= NS).

## Indicadores de Gravidade

### Escore de Schwachman (ES)

Pelo ES foram avaliados 73 pacientes, durante o período de estudo. A média do escore foi de 68,36 pontos (dp = 15,88). Na avaliação do escore pela gravidade, cerca da metade dos casos (46,58%) apresentou escore leve (excelente ou bom). Em 31,5% dos pacientes houve comprometimento moderado (médio), enquanto o restante dos casos (21,92%) apresentou comprometimento grave (moderado/grave). Houve diferença estatística significativa entre as médias dos escores de gravidade (teste Kruskal-wallis;  $P < 0,01$ ) (figura 20).



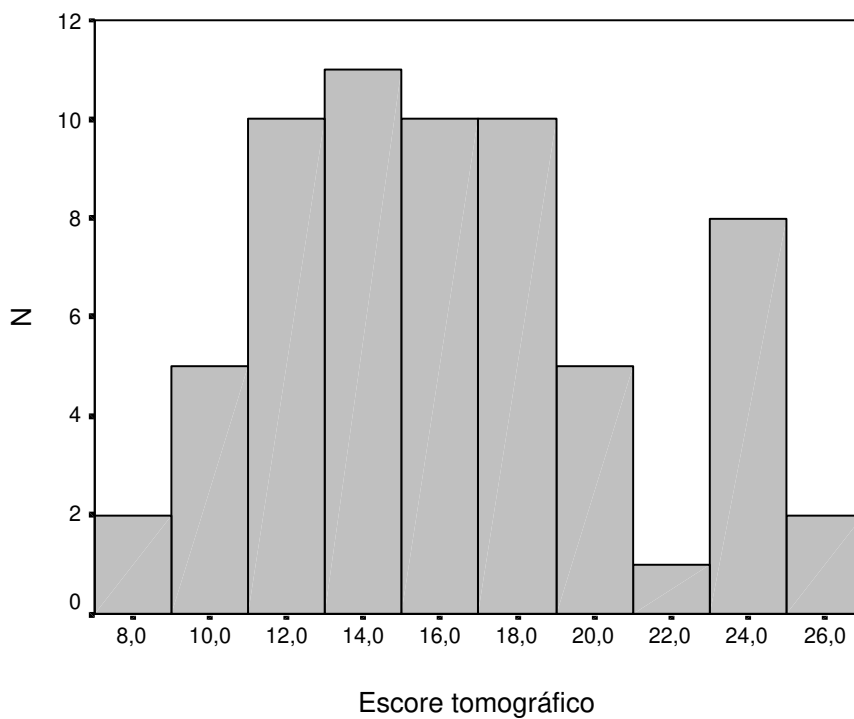
**Figura 20** - Distribuição dos 73 pacientes com FC segundo o Escore de Schwachman.

O ES tornou-se mais grave à medida que a idade dos pacientes avançou. Porém, a diferença foi estatisticamente significativa entre as médias de idades do escore leve e moderado (Teste Kruskal-Wallis,  $p < 0,05$ ). Entre as médias de idade do escore leve vs moderado e do escore moderado vs grave não houve diferença estatisticamente significativa ( $p = NS$ ) (Apêndice 6).



### Escore de Bhalla

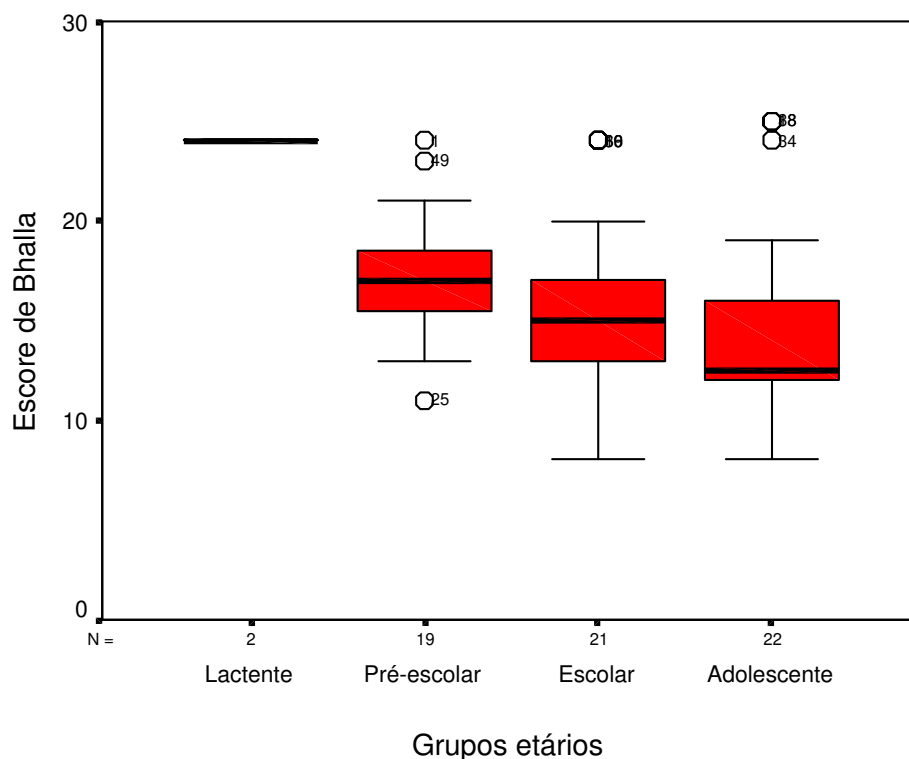
Pelo EB foram avaliados 64 pacientes, durante o período de estudo. O maior escore foi 25 pontos, encontrado em dois pacientes que não apresentaram alterações tomográficas. O menor escore foi 8 pontos, encontrado em dois pacientes, com alterações tomográficas significativas. A média do EB foi de 15,9 pontos ( $dp = 4,66$ ) e a mediana foi de 15 pontos (figura 21).



**Figura 21** - Histograma da pontuação dos 64 pacientes com FC segundo o escore tomográfico de Bhalla.

A média de pontos do EB variou de acordo com a faixa etária. No grupo de lactentes, a média foi de 24 pontos. No grupo pré-escolar, a média caiu para 17,16 pontos, enquanto no grupo escolar e nos adolescentes, a média do escore foi de 15,62 pontos e 14,23 pontos, respectivamente (figura 22). Os resultados mostraram que o EB torna-se mais grave à medida que a idade avança, semelhantemente ao ES. Porém, na avaliação entre as

médias de cada faixa etária o EB mostrou diferença estatisticamente significativa somente entre os grupos de lactentes e adolescentes ( $p = 0,01$ ) e entre os grupos de pré-escolares e adolescentes ( $p < 0,05$ ) (teste Kruskal-Wallis, teste de Dunn).



**Figura 22** - Distribuição do escore de Bhalla segundo os grupos etários em 64 pacientes com FC.

### Achados Tomográficos

A alteração tomográfica mais freqüente foi o espessamento peribrônquico, em 96,9 % dos pacientes com FC.. Os *Pluggs* de secreções foram encontrados em 84,4% dos casos, enquanto as bronquiectasias ocorreram em 75%. As consolidações e/ou atelectasias foram identificadas em 43,8%. As demais alterações ocorreram numa freqüência menor (tabela 7). A perfusão em mosaico, que não faz parte dos critérios de Bhalla, apareceu em cerca de 50%.

**Tabela 6** – Distribuição dos 64 pacientes segundo as alterações tomográficas.

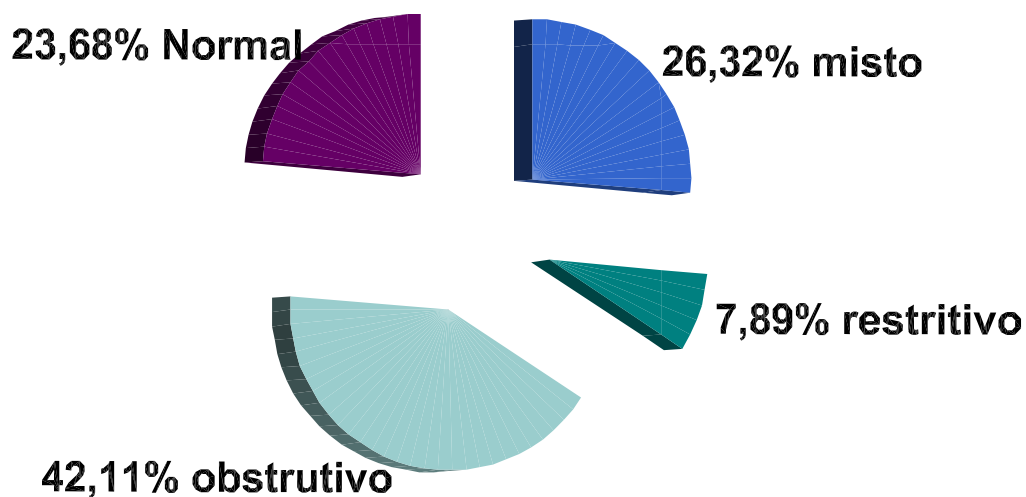
<b>Alterações tomográficas</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Espes. Peribrônquico</b>	62	96,9
<b>Pluggs de secreções</b>	54	84,4
<b>Bronquiectasias</b>	48	75
<b>Perfusão em mosaico</b>	31	48,4
<b>Consolidações/atelectasias</b>	28	43,8
<b>Saculações</b>	11	17,2
<b>Bolhas</b>	1	1,6
<b>Enfisema</b>	1	1,6
<b>Sem alt. Tomográficas</b>	2	3,1

### **Avaliação dos Testes de Função Pulmonar**

Com relação às provas de função pulmonar, 38 pacientes acima de 7 anos foram avaliados. Foi realizado pelo menos um TFP durante o estudo. A média da CVF foi de 83,05 (dp = 19,25), enquanto o VEF1 foi de 70,48%. A média do FEF 25-75% e de relação VEF1/CVF (IT) foi 54,10 (dp = 27,74) e 82,94 (dp = 10,71), respectivamente.

Os testes de função pulmonar foram normais em 23,68% dos pacientes avaliados. O distúrbio ventilatório predominante foi o obstrutivo, com 42,11%, seguido do distúrbio ventilatório misto, com 26,32%. O distúrbio ventilatório restritivo foi encontrado em apenas 7,89%.

Em relação à gravidade do distúrbio ventilatório, predominaram as alterações leves, em 47,4% dos casos. O comprometimento moderado da função pulmonar ocorreu em 21,1%, enquanto o distúrbio ventilatório grave foi diagnosticado em 7,89% dos pacientes com FC (figura 23).

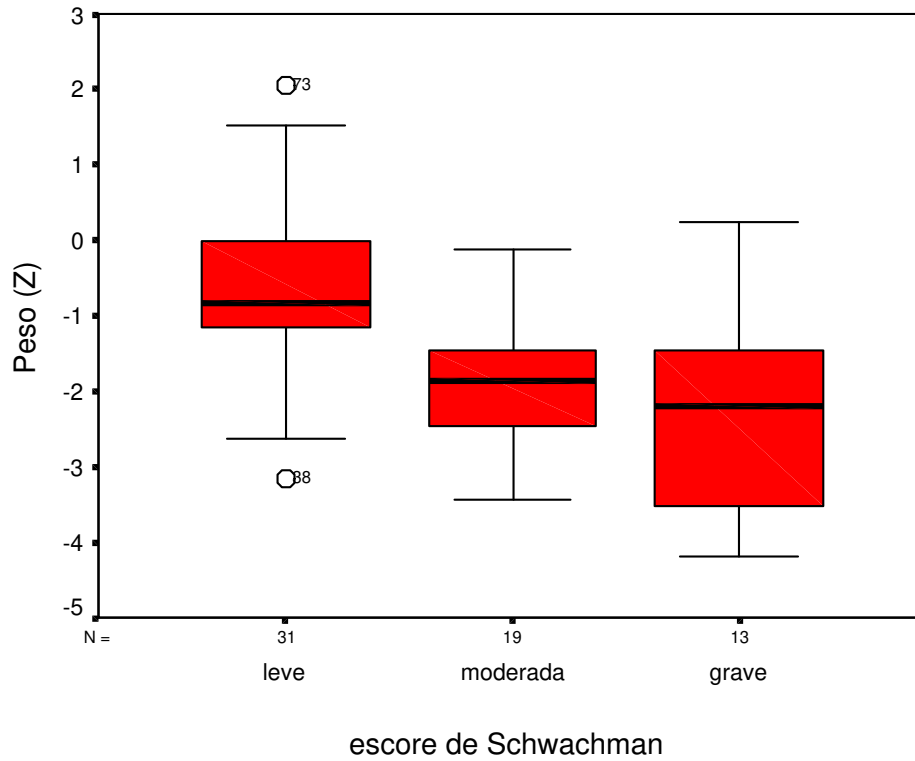


**Figura 23** – Distribuição das alterações ventilatórias encontradas nos testes de função pulmonar de 38 pacientes com FC.

### **Correlação entre os Indicadores de Gravidade**

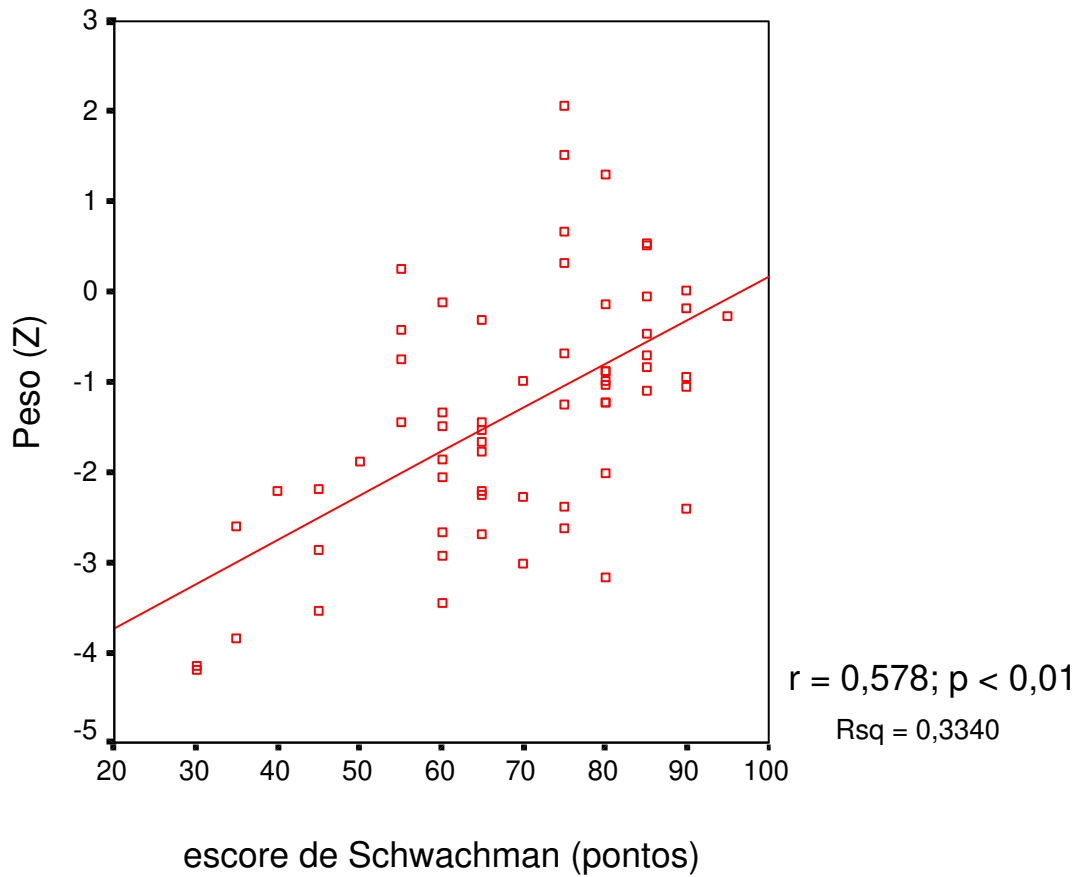
#### **Escore de Schwachman e peso (Z)**

A avaliação do ES segundo o peso (Z) apresentou a média de ZP de -0,63 (dp = 1,19) para o escore leve (excelent/bom), enquanto os pacientes com escore moderado (médio) e grave (moderado/grave) apresentaram uma média de ZP de -1,89 (dp = 0,87) e -2,29 (dp = 1,4), respectivamente (figura 24). A diferença entre as médias de peso (Z) foi estatisticamente significativa entre os grupos com escore leve e moderado ( $p < 0,01$ ) e entre o escore leve e grave ( $p < 0,01$ ) (teste Kruskal-Wallis).



**Figura 24** – Distribuição do peso (Z) segundo a gravidade do escore de Schwachman em 63 pacientes com FC.

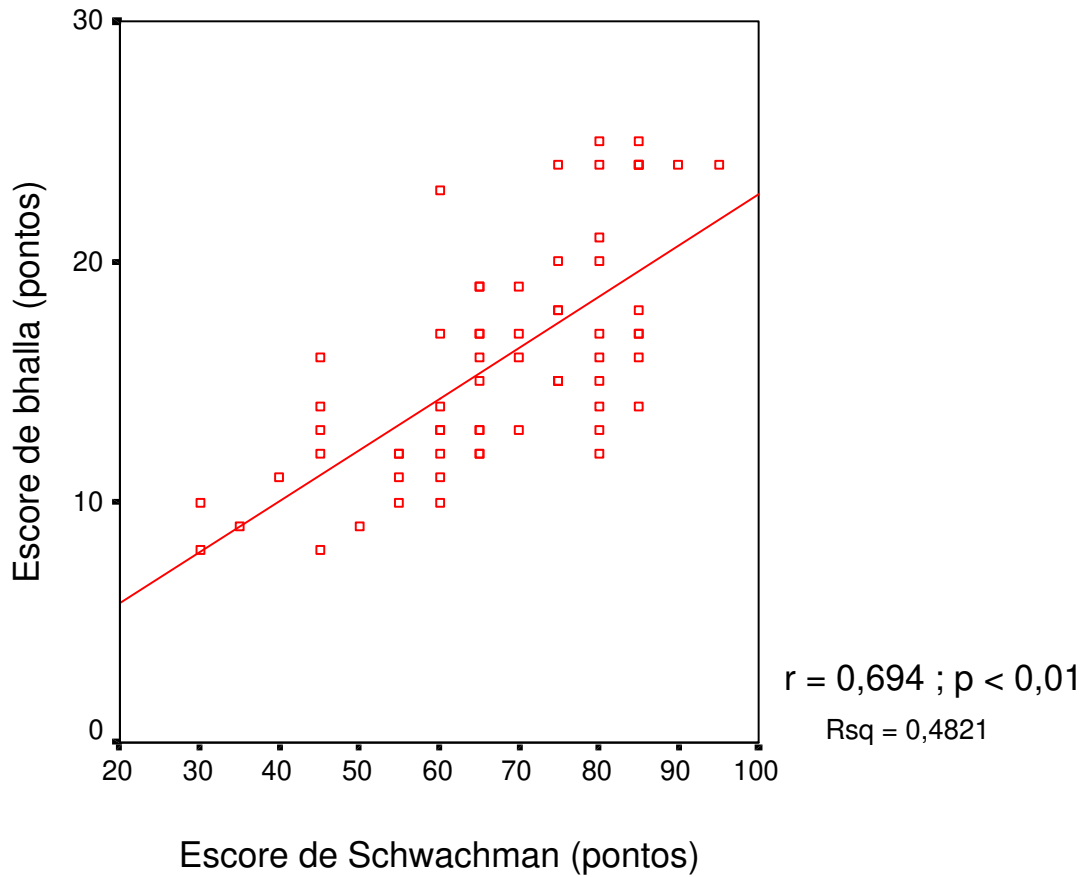
Quando a nota do ES foi correlacionada com o peso (Z), observou-se  $r = 0,578$  e  $p < 0,01$  (correlação de Pearson) (figura 25), enquanto a correlação de Spearman foi de  $r_s = 0,531$  e  $p < 0,01$ .



**Figura 25** – Correlação entre o escore de Schwachman e o peso (Z).

### **Escore de Schwachman e escore de Bhalla**

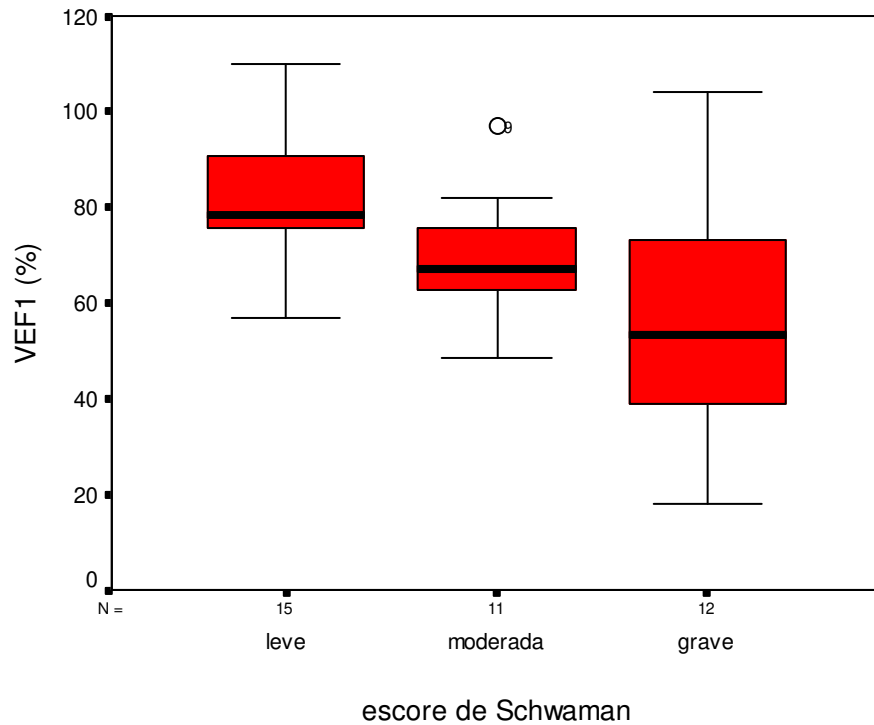
A nota do ES mostrou boa correlação com o EB, com  $r = 0,694$  e  $p < 0,01$ . Os casos leves do ES apresentaram alta pontuação pelo EB, assim como o escore grave apresentou pontuação baixa (figura 26). A correlação de Spearman foi de  $r_s = 0,711$  e  $p < 0,01$



**Figura 26** – Correlação entre o escore de Schwachman e o escore tomográfico de Bhalla.

### **Escore de Schwachman e os testes de função pulmonar**

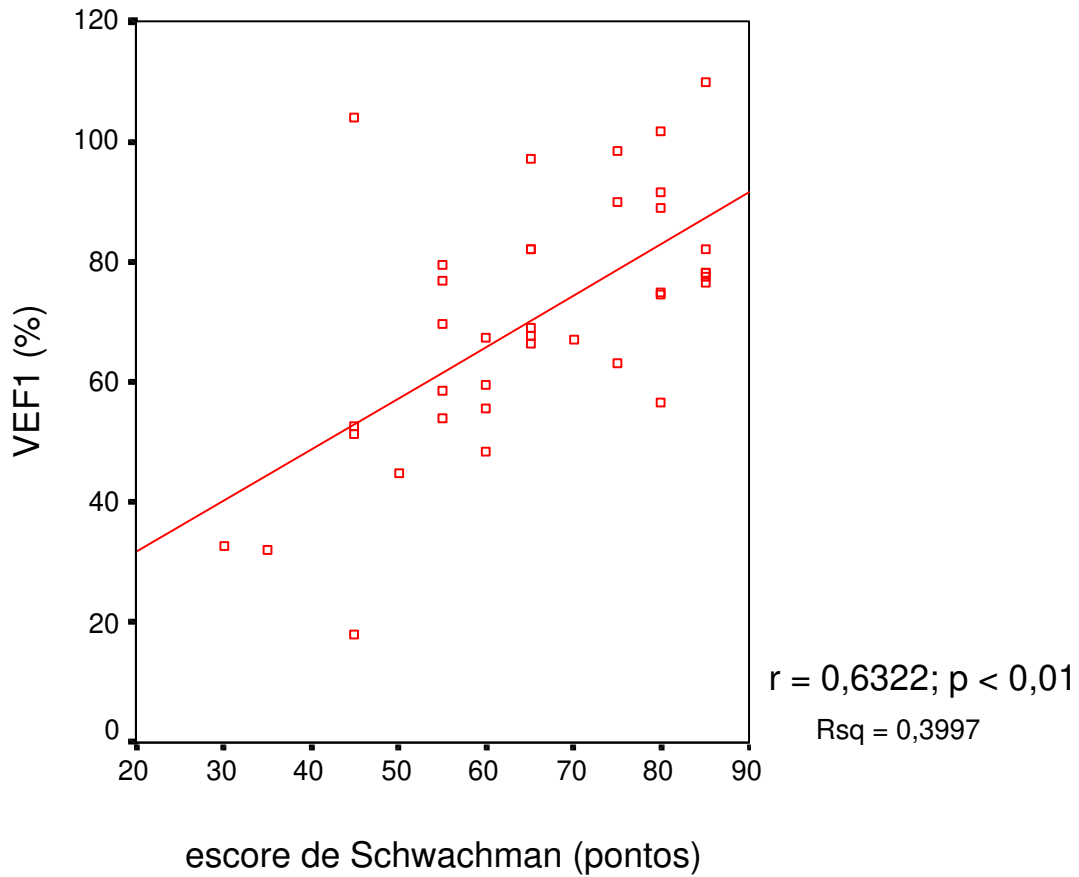
O ES leve teve média do VEF1 de 82,83%, enquanto os escores moderado e grave apresentaram médias de VEF1 de 69,25% e 56,16%, respectivamente. As médias do VEF1 diminuíram, à medida que a gravidade do ES aumentou. Houve diferença estatisticamente significativa entre as médias do VEF1 nos diferentes escores de gravidade (teste de Kruskal-Wallis e Anova  $p < 0,01$ ) (Figura 27).



**Figura 27** - Distribuição das médias do VEF1 segundo o escore de Schwachman em 38 pacientes com FC.

A nota do ES (pontos) mostrou uma boa correlação com o VEF1. A regressão linear foi de  $r = 0,632$  e  $P < 0,01$  (correlação de Pearson), como mostra a figura 28, enquanto a correlação de Spearman foi de  $r_s = 0,589$  e  $p < 0,01$ .

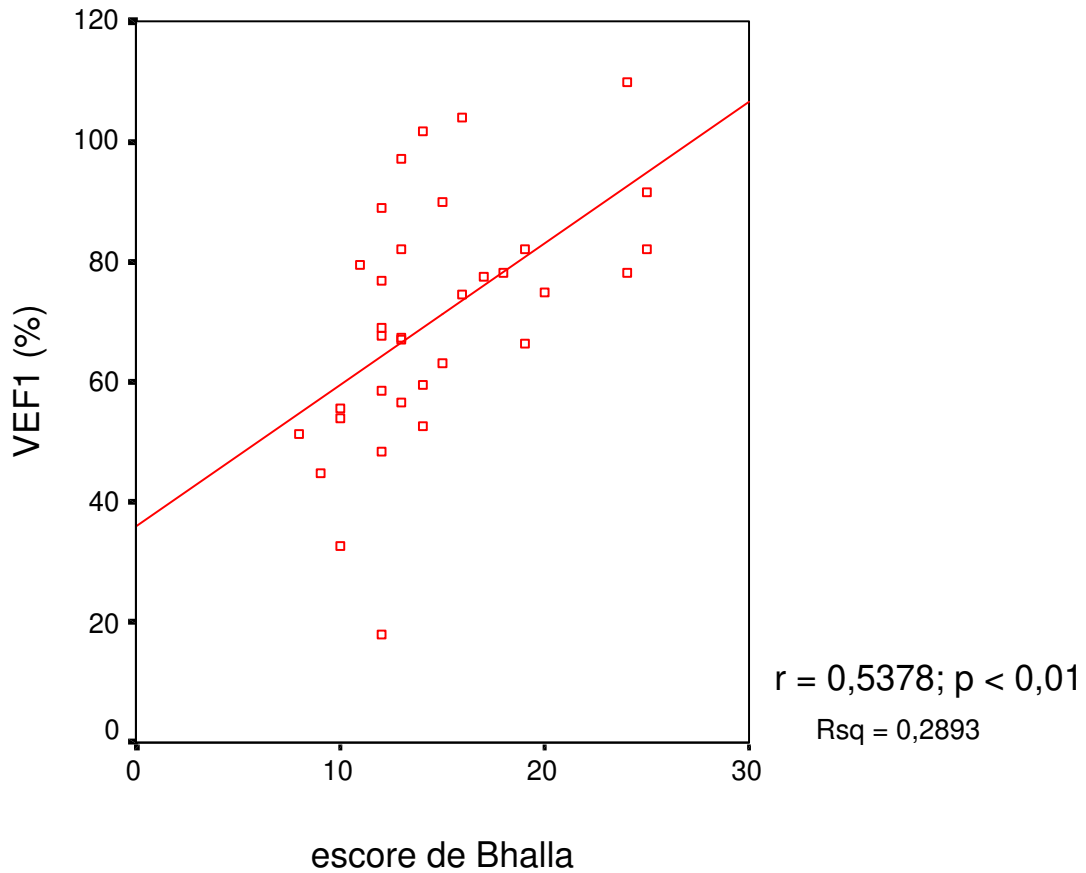




**Figura 28** – Correlação entre as médias do VEF1 e o Escore de Schwachman.

### **Escore de Bhalla e função pulmonar**

A correlação entre o EB e o VEF1 também foi significativa, com  $r = 0,538$  e  $p < 0,01$ , mostrando que quanto maior o EB, maior o VEF1 (figura 29). A correlação de Spearman foi de  $r_s = 0,595$  e  $p < 0,01$ .

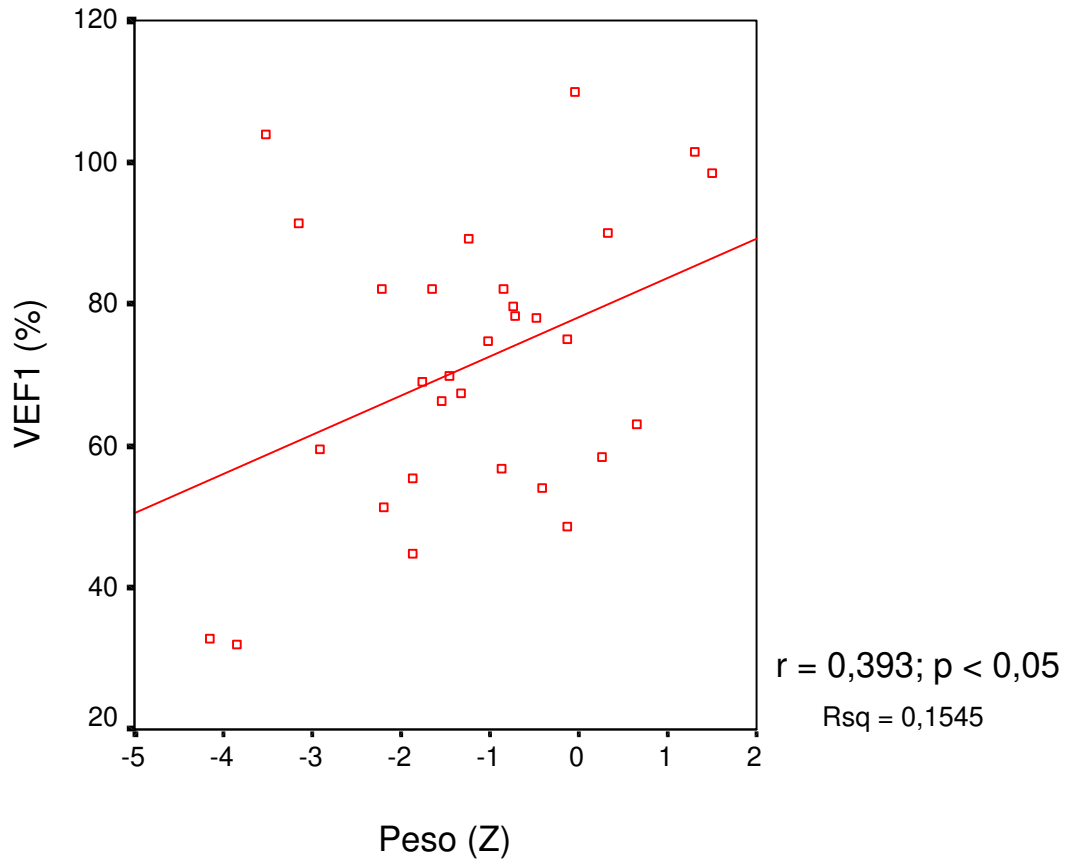


**Figura 29** – Correlação entre as médias do VEF1 e o Escore tomográfico de Bhalla.

Os resultados mostraram que não houve boa correlação entre EB e o peso (Z) ( $r = 0,1673$ ).

### **Teste de Função pulmonar e peso (Z)**

A correlação entre os TFP e o peso (Z) foi menos expressiva. O teste de Pearson foi de  $r = 0,393$  e  $p < 0,05$ , enquanto o teste de Spearman foi de  $rs = 0,306$  e  $p = NS$ , como pode ser evidenciado na figura 30 e tabela 10.



**Figura 30** – Correlação entre as médias do VEF1 e o peso pelo escore Z.

As correlações entre os indicadores de gravidade foram calculadas pelos testes de Pearson e Spearman. Os resultados encontrados nos testes foram muito semelhantes, como pode ser observado na tabela 8.

**Tabela 7** – Resultados dos testes de correlação entre os fatores de gravidade. A correlação de Pearson (r), representada acima da diagonal, e a correlação de Spearman (rs), representada abaixo da diagonal

<b>Fatores de Gravidade</b>	<b>Peso (Z)</b>	<b>Escore de Schwachman</b>	<b>Escore de Bhalla</b>	<b>Vef1 (%)</b>
		r = 0,578	r = 0,259	r = 0,393
<b>Peso (Z)</b>	*****	(p < 0,01)	(p = NS)	(p < 0,05)
<b>Escore de Schwachman</b>	rs = 0,531 (p < 0,01)	*****	r = 0,694 (p < 0,01)	r = 0,632 (p < 0,01)
<b>Escore de Bhalla</b>	rs = 0,245 (p = NS)	rs = 0,711 (p < 0,01)	*****	r = 0,538 (p < 0,01)
<b>Vef1 (%)</b>	rs = 0,306 p = NS	rs = 0,589 (p < 0,01)	0,595 (p < 0,01)	*****

*DISCUSSÃO*

A casuística deste estudo representa parte do universo de pacientes atendidos no Ambulatório de Fibrose Cística do HC/Unicamp, e as características epidemiológicas da população restringem-se a este grupo.

O grupo estudado caracterizou-se por uma idade média de 9,48 anos e uma mediana de 8,2 anos.

Em relação ao gênero e raça, houve um discreto predomínio do gênero feminino (51,3%) e uma prevalência dos indivíduos de raça caucasóide (93,4%). Na literatura, estudos têm mostrado predomínio dos indivíduos da raça caucasóide (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION – PATIENT REGISTRY, 2002; DOMEK ESPINOZA, 1998; MARÓSTICA, 1995; CAMARGOS, 2000; ALVAREZ *et al.*, 2004).

A genotipagem de 152 cromossomos estudados revelou um predomínio da mutação  $\Delta F508$ , com 54,6%. No Brasil, RASKIN *et al.* (1993) encontraram uma frequência de 47% para esta mutação, enquanto nos Estados Unidos e na França a ocorrência da mutação  $\Delta F508$  foi encontrada em 66% e 67,9%, respectivamente (CYSTIC FIBROSIS GENETIC CONSORTIUM, 1994; GUILLOUD-BATALIE *et al.*, 2000). Estas diferenças na prevalência da mutação  $\Delta F508$  devem-se, provavelmente, às características raciais de cada população.

Em nossa casuística, a prevalência da mutação G542X foi de 5,3%, semelhante à frequência encontrada por RASKIN *et al.* (1993) (5,5%). Nos Estados Unidos, a prevalência encontrada para esta mutação foi bem menor, cerca de 2,4% (CYSTIC FIBROSIS GENETIC CONSORTIUM, 1994), enquanto no México a frequência foi maior, em torno de 7% (VILLAREAL *et al.*, 1996).

Em nossa casuística, a média do peso/idade (Z), durante o estudo, foi de -1,33 (dp = 1,40), enquanto a média da altura/idade (Z) foi de -0,94. O estado nutricional foi normal para o peso/idade em 14% dos pacientes, enquanto 86% apresentaram desnutrição. A desnutrição foi leve em 51%, moderada em 23% e grave em 12%. A altura estava normal em 21,5% dos casos e 78,5% apresentaram altura abaixo do esperado para idade. O nanismo grave ( $Z_A < -3$  dp) estava presente em 1,5% dos pacientes. A diferença entre o estado nutricional no gênero feminino em relação ao gênero masculino não foi estatisticamente significativa.

Na avaliação nutricional realizada por ADDE *et al.*(2004) em 74 pacientes com FC, na etapa inicial, antes da suplementação alimentar e administração de enzimas, a média do peso/idade (escore Z) foi de -1,13 (dp = 1,3); enquanto as médias da estatura/idade e do peso/estatura foram de 0,94 (dp = 1,2) e -0,69 (dp = 1), respectivamente. O estudo observou uma desnutrição leve nestes pacientes, semelhante ao observado por LAI *et al.*(1998), num estudo na América do Norte, em 13.116 pacientes com FC, entre 0 a 18 anos de idade.

DOMEC ESPINOZA (1998), utilizando o sistema de percentis para avaliação do estado nutricional, mostrou que o peso e a altura dos pacientes com FC estavam abaixo do percentil 10, em 35% do gênero masculino e 20% do gênero feminino. A CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (1999) relatou em seus registros que 12,7% das crianças e 21,6% dos adultos encontravam-se com o peso/altura abaixo de 85%. A UNITED KINGDOM CYSTIC FIBROSIS (1997) mostrou que a média de peso para o gênero feminino foi de aproximadamente -0,5, e para o gênero masculino variou de -0,25 a -0,5. Neste estudo, foi observado um declínio destas médias, principalmente do IMC, após 10 anos de evolução.

Em nossa casuística, quando o IMC (Z) foi avaliado nos diferentes grupos etários, observou-se um declínio entre os adolescentes (IMC = -1,28) em relação aos grupos de pré-escolares (-0,75) e escolares (-0,74), apesar desta diferença não ser estatística significativa. Porém, foi possível identificar uma tendência de queda do IMC na adolescência, semelhante ao observado pela UNITED KINGDOM CYSTIC FIBROSIS (1997).

Em relação à avaliação microbiológica, nosso estudo encontrou uma prevalência alta do *H. influenzae* (84,2%) e do *S. aureus* (92,1%) nas secreções respiratórias dos pacientes com FC. SAIMAN (2004) relatou uma prevalência bem menor para *H. influenzae* e *S. aureus*, cerca de 19% e 42%, respectivamente.

Os pacientes colonizados com *S. aureus* foram sensíveis à oxacilina em 78,57%. A resistência foi transitória em 20%, enquanto a resistência permanente à oxacilina foi de apenas 1,43%. A CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION-PATIENT REGISTRY (2002) relatou em seus registros uma prevalência de cepas de *S. aureus*

meticilino-resistentes (MRSA) de 7%, com uma variação de 0 a 22%, enquanto BURNS *et al.*(1998) relataram uma prevalência de 19%. Nestes levantamentos foram descritas as colonizações transitórias por cepas de *S. aureus* meticilino-resistentes, sem repercussões clínicas importantes.

A infecção pela MRSA em crianças com FC, não tem provocado efeitos significativos no crescimento ou na função pulmonar (SAIMAN & SIEGEL, 2003; SOLIS *et al.*, 2003), enquanto em adultos a infecção pela MRSA parece estar associada à piora da função pulmonar (THOMAS *et al.*, 1998).

Em nossa casuística a prevalência da *P. aeruginosa* foi alta, atingindo cerca de 88% dos pacientes com FC, com predomínio fenótipo mucóide em 72%. A CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (2000) relatou em seus registros uma prevalência da *P. aeruginosa* na infância - 30%- e entre jovens adultos - 80%.

Cerca de 70% lactentes dos nossos pacientes foram colonizados pela *P. aeruginosa* na infância, enquanto nos adolescentes, a prevalência atingiu 88% . Estes resultados demonstraram que os lactentes estão sendo colonizados precocemente em relação ao descrito na literatura e medidas, como antibioticoterapia mais agressiva e a prevenção das infecções cruzadas, precisam ser adotadas no sentido de reverter esta condição.

Em nossa casuística, 1,5% dos pacientes colonizados pela *P. aeruginosa* e 17% dos pacientes com *B. cepacia* apresentaram cepas multiresistentes segundo os critérios do Consenso em Microbiologia e Doenças Infecciosas (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 1994). SAIMAN *et al.* (1996), utilizando-se dos mesmos critérios, encontraram uma prevalência de 13,3% de cepas multiresistentes da *P. aeruginosa*, enquanto DAVIES *et al.* (2003) descreveram o isolamento de pelo menos uma cepa de *P. aeruginosa* multiresistente em 36/96 (37%), durante um estudo num centro pediátrico de referência em fibrose cística.

A tendência da prevalência destas cepas multiresistentes é aumentar com o passar dos anos, pela exposição sistemática a vários tipos de antibióticos, deixando as cepas da *P. aeruginosa* e *B. cepacia*, que inicialmente eram sensíveis, ainda mais resistentes. O



grande problema da multiresistência da *B. cepacia* é o mecanismo hereditário de transmissão da resistência, sendo recomendado nestes casos à associação de vários antibióticos para o tratamento da infecção multiresistente (DORING & HOIBY, 2004).

Em nosso estudo, a utilização do meio seletivo triplicou a prevalência da *B. cepacia* (12%), comparado ao meio não seletivo (3,9%) nos pacientes com FC. Vários centros de referência em fibrose cística no mundo, onde o meio seletivo faz parte da rotina do laboratório de microbiologia, a prevalência encontra-se entre 10% a 22% (SPEERT, 2002).

No Brasil, SILVA FILHO *et al.* (2002) encontraram um aumento semelhante na prevalência da *B. cepacia* após o cultivo em meio seletivo (4,2%), comparado com o período anterior em que o cultivo era realizado em meio não seletivo (0,8%).

Em nossa casuística, a prevalência do *A. fumigatus*, *S. maltophilia* e *A. xylophilans*, considerados germes emergentes, foi de 32,9%, 17,1% e 9,2%, respectivamente. Na literatura, a prevalência do *A. fumigatus*, varia de 9% a 57% (MILLA *et al.*, 1996; WOJNARWSKI *et al.*, 1997; BARGON *et al.*, 1999), enquanto *S. maltophilia* apresenta uma frequência que varia de 8% a 25% (MARCHAC, 2004; SAIMAN, 2004). TAN *et al.* (2002) relataram uma prevalência da *A. xylophilans* de 8,7%. Apesar da relativa frequência destes microorganismos, ainda não está totalmente esclarecida sua influência na deterioração do quadro pulmonar na FC.

Em relação à avaliação dos indicadores de gravidade, podemos observar que cerca de 50% dos nossos pacientes tiveram um ES leve (excelente ou bom). O escore moderado (médio) e grave (moderado/grave) foi encontrado em 31,5% e 21,9%, respectivamente, com uma média de idade de 8 anos para o escore leve e 12 anos para o escore grave. A média de pontos do ES, em nossos pacientes, foi de 68, 36 pontos (dp = 15,88).

No Brasil, MARÓSTICA (1995), ao avaliar pacientes com FC pelo ES, encontrou uma prevalência de 86,88% para o escore excelente ou bom e 6,56% para o escore moderado ou grave. ASSIS *et al.* (2003) encontraram 78% dos pacientes com escore excelente ou bom e 13 % com escore moderado. Neste estudo, não foi classificado nenhum caso como grave.

DORLÖCHTER *et al.* (2003) descreveram uma média do ES de 80,1 pontos em crianças menores de 16 anos e de 66,8 pontos em crianças maiores de 16 anos, mostrando que à medida que a idade avança, o ES torna-se mais grave, semelhante ao encontrado em nosso estudo.

Na análise dos achados tomográficos, o espessamento peribrônquico foi a alteração mais freqüente em nosso estudo, atingindo 96,9% dos pacientes. Pluggs de secreções, bronquiectasias e perfusão em mosaico estavam presentes em 84%, 75% e 48,4%, respectivamente, enquanto o enfisema ocorreu numa freqüência bem menor, cerca de 1% dos casos. BHALLA *et al.* (1991), no estudo que deu origem ao escore, encontraram o espessamento peribrônquico em 92,9%, bronquiectasias em 78,6%, bolhas em 50% e pluggs de secreções em 35,7%. Os achados menos freqüentes foram colapso ou consolidações (14,3%) e enfisema (7,1%). A perfusão em mosaico não foi utilizada pelo EB.

HELBICH *et al.* (1999) identificaram as bronquiectasias (80,3%) como a principal alteração, seguida de espessamento peribrônquico (76,1%) e pluggs de secreções (51,3%). Neste estudo, a perfusão em mosaico fez parte do escore tomográfico e apresentou uma prevalência de 63,9%, acima daquela encontrada em nossa casuística (48,4%).

No estudo de DORLÖCHTER *et al.* (2003), as bronquiectasias (77%) foram as principais alterações tomográficas encontradas, seguidas pelo espessamento peribrônquico (71%) e pluggs de secreções (59%).

Em nossa casuística, a média do EB foi de 15,9 pontos, variando de 8 a 25 pontos. No estudo de BHALLA *et al.* (1991), com 25 pacientes, o escore variou de 8 a 17 pontos. Tanto MARCHANT *et al.* (2003) como DORLÖCHTER *et al.* (2003) descreveram uma média do EB de 8 pontos. Estas diferenças encontradas nas médias do EB pode ser devido à média de idade maior e/ou pelo comprometimento mais grave da doença, em relação aos nossos pacientes.

Em nossa casuística, 23,68% dos pacientes tinham TFP normais. A alteração funcional que predominou foi o distúrbio ventilatório obstrutivo, com 42,11%, seguido do distúrbio ventilatório misto, com 26,32%. O distúrbio ventilatório restritivo foi encontrado em 7,89%. Em relação à gravidade dos TFP, cerca de 50% apresentaram distúrbio ventilatório leve e apenas 7,89% grave.

No início da doença ou em indivíduos mais velhos com comprometimento pulmonar leve, as medidas espirométricas podem estar normais, quando comparadas a indivíduos saudáveis, pareados para gênero, idade e altura (GIBSON *et al.*, 2003). Porém, com a progressão da lesão pulmonar, ocorre uma diminuição do fluxo expiratório e predomínio da doença obstrutiva (NICKERSON *et al.*, 1980; COOPER *et al.*, 1990), semelhante ao observado em nosso estudo.

Em relação à correlação entre os indicadores de gravidade, podemos observar que o ES apresentou uma boa correlação com todos os demais indicadores: ES *versus* peso (Z) ( $r = 0,531$ ;  $p < 0,01$ ), ES *versus* EB ( $r = 0,694$ ;  $p < 0,01$ ) e ES *versus* VEF1 ( $r = 0,632$ ;  $p < 0,01$ ). Na literatura, DEMIRKAZIK *et al.* (2001) também descreveram uma boa correlação entre EB e ES.

A boa correlação entre os escores ES e EB deve-se, provavelmente, ao fato de os dois escores serem indicadores sensíveis da gravidade e partilharem de informações sobre aspectos morfológicos da doença pulmonar.

O EB, além de apresentar boa correlação com o ES, mostrou boa correlação com VEF1 ( $r = 0,538$ ;  $p < 0,001$ ), demonstrando que os critérios morfológicos e funcionais estão relacionados e complementam-se na avaliação da lesão pulmonar. Na literatura, a correlação entre EB e VEF1 foi descrita inicialmente pelo próprio BHALLA *et al.* (1991). Nos estudos realizados por DEMIRKAZIK *et al.* (2001) e DAKIN *et al.* (2002), as medidas de VEF1 e CVF apresentaram boa correlação com EB. O EB apresentou uma pobre correlação com o peso (Z), provavelmente, porque os dois avaliaram aspectos diferentes da mesma doença.

Os TFP, através do VEF1, apresentaram uma boa correlação com ES e EB. Na literatura, esta correlação está bem definida em vários estudos (ROSENFELD *et al.*, 2001; ASSIS *et al.*, 2003). Contudo, esta correlação não foi tão evidente, quando se comparam os TFP e o estado nutricional, através do peso (Z) ( $r = 0,393$ ;  $p < 0,05$ ).

A análise evolutiva das medidas do VEF1 e do VEF1/CVF no grupo estudado, apesar do pequeno tempo de avaliação, demonstrou uma tendência de queda nas curvas do VEF1 e da relação VEF1/CVF. Porém, não foram estatisticamente significativas. Na

literatura, a CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (2000), em seus registros anuais, relatou que o VEF1 apresenta um declínio progressivo de suas medidas a partir dos 6 anos de idade.

*CONCLUSÕES*

Na casuística estudada:

- 1 Houve uma elevada prevalência de *H. influenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* e fungos em relação ao descrito na literatura.
- 2 O aparecimento de *P. aeruginosa* nos grupos etários menores foi mais precoce do que está descrito na literatura.
- 3 A prevalência da *B. cepacia* em meio seletivo foi semelhante à encontrada na literatura.
- 4 O EB mostrou-se importante indicador de gravidade, principalmente para aqueles pacientes que não fizeram o teste de função pulmonar.
- 5 O TFP foi um bom indicador na avaliação de gravidade da doença nos pacientes maiores que 7 anos e foi útil para diferenciar o tipo de distúrbio ventilatório: obstrutivo, restritivo ou misto.
- 6 O estado nutricional teve um desempenho inferior aos demais indicadores em prever a gravidade.
- 7 O ES foi o único indicador que se correlacionou positivamente com todos os demais indicadores de gravidade.

*REFERÊNCIAS*  
*BIBLIOGRÁFICAS*

ADDE, F.D.; RODRIGUES, J.C. AND CARDOSO, A.L. Nutricional follow-up of cystic fibrosis patients: the role of nutrition education. **J Pediatr (Rio J)**.2004;80(6):475-482.

ADDE, F.D.; DOLCE, P.; TANIKAWA, C.E.; UEHARA, D.Y; CARDOSO, A.L.; ROZOV,T. Suplementação dietética em pacientes com fibrose cística. **J Pediatr**. 1997; 73:317-23.

ALVAREZ, A.E.; RIBEIRO, A.F.; HESSEL, G.; BERTUZZO, C.S.; RIBEIRO, J.D. 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.

ANDRIOLE, V. T.: Infections with *Aspergillus* species. **Clin Infect Dis**, 1993; 17 (Suppl 2): S481-486.

ARIS, R.M.; GILLIGAN, P.H.; NEURINGER, I.; GOTT, K.K.; REA, J. AND YAKANSAS, J.R. The effects of panresistant bacteria in cystic fibrosis patients on lung function transplant outcome.**AmJ Respir Crit Care Med** 1997, 155:1699-1704.

ARMSTRONG, D.S.; GRIMWOOD, K; CARLIN, J.H.; CARZINO, R; GUTIERREZ, J.P.; HULL, J.; OLINSKY, A.; PHELAN, E.T.; ROBERTSON, C.F. AND PHELAN, P.D.: Lower respiratory inflammation in infant and young children with cystic fibrosis. **Am J respir Cirt Care Med** 1997;156:1197-1204.

ASSIS, I.; CAMARGOS, P.A.M.; REIS, F.J.C.; SULMONETT, N.; CARNEIRO, A.P.S. Assessing correlations between spirometry and Shwachman-Kulczycki score in children and adolescents. **Pediatr Pulmonol**. 2003; 36: 305-309.

BARGON, J.; DAULETBAEV, N.; KÖLER, B.; WOLF, M.; POSSELT, G-G; WAGNER, T.O.F. Prophylatic antibiotic therapy is assotiated with an increased prevalence of *Aspergillus* colonization in adult cystic fibrosis patients. **Respir Med**. 1999; 93: 835-838.

BHALLA, M.; TURCIOS, N.; APONTE,V.; JENKINS, M.; LEITMAN,B.S.; MAcCAULEY, D.I.; NAIDICH, D.P. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT<sup>1</sup>. **Radiol**. 1991; 179: 783-788.



BOUCHER, R.C. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease **Eur Respir J** 2004; 23:146-158

BRODY, A.S. Scoring system for CT in cystic fibrosis: Who cares? **Radiol** 2004; 231:296-298.

BURNS, J.L.; EMERSON, J.; STAPP, J.; YIM, D.L.; KRZEWINSKI, J.; LOUDEN, L.; RAMSEY, B.W. AND CLAUSEN, C.L. Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis center in the United States. **Clin Infect Dis** 1998;27:158-163.

BURNS, J.L.; SAIMAN, L.; WHYTTIER, S.; KRZEWINSKI, J.; LIU, Z.; LARONE, D.; MARSHALL, S.A. AND JONES, R.N. Comparison of two commercial systems (Vitek system and Microscanwalkaway) for antimicrobial susceptibility testing of *P. aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. **Diagn microbiol infect** 2001;39:257-260.

BUSH, A. AND GUEDDS, D. Cystic fibrosis in adolescence **Eur Respir monograph** 2002;19:225-253.

BUSH, A. Decisions facing the cystic fibrosis clinician at first isolation of *Pseudomonas aeruginosa*. **Paediatr Respir Rev.** 2002; 3: 82-88.

CALDWELL, R.A.; GRUBB, B.R.; TARRAN, R.; BOUCHER, R.C.; KNOWLES, M. AND BARKER, P.M. *In vivo* airway surface liquid CL analysis with solid-state electrodes. **J Gen Physiol** 2002;119:3-14.

CAMARGOS, P.A.M.; GUIMARÃES, M.D.C.; REIS, F.J.C Prognostic aspects of cystic fibrosis in Brazil. **Ann Trop Pediatr.** 2000; 20: 287-91.

CASTILE, R.G.; HAYES, J.R.; FLUCKE, R.L.; LONG, F.R.; McCOY, K.S. Correlation of structural abnormalities in the lungs of infants with cystic fibrosis. **Pediatr pulmonol** 2000; 20:A427

CHAPARRO, C.; MAURER, J.; GUTIERREZ, C.; KRAJDEN, M.; CHAN, C.; WINTON, T.; KESHAVJEE, S.; SCAVUZZO, M.; TULLIS, E.; HUTCHERON, M. AND KESTEN, S. Infection with *B. cepacia* in cystic fibrosis. Outcome following lung transplantation. **Am J Respir Crit Care Med** 2001;163:43-48.

CHIMIEL, J. F. AND DAVIS, P.B. Why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection? **Respir Res** 2003;4:1-12.

COCKRILL, B.A. & HALES, C.A.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. **Annu Rev Med**, 1999; 50: 303-316.

COENYE, T.; VANDAMME, P.; GOVAN, J.R.W. AND LIPUMA, J.J. Taxonomy and Identification of the *Burkholderia cepacia* Complex. **J Clin Microbiol**. 2001; 3427-3436.

COOPER, C., ROBERTSON, C., HUDSON, I., PHELAN, P. Variability of pulmonary function tests in cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol** 1990; 8:16-22.

COOPERMAN, E.M.; McKEE, P.M. AND ASSAD, J.P.A simplified cystic fibrosis scoring system (a preliminar report) **CMAJ** 1971;105:580-581.

COREY, M., McLAUGHLIN F.J., WILLIAMS, M., LEVISON, H. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. **J Clin Epidemiol** 1988; 41:583-91.

CRAMERI, R. Recombination *A. Fumigatus* allergens: from the nucleotide sequences to clinical applications. **Int. Arch Allergy Immunol** 1998;115:99-114.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 1999. National Patient Registry 1998 Annual Date Report , 1999 **Cystic Fibrosis Foundation** Bethesda, MD

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2000. National Patient Registry 1999 Annual Date Report , 2000 **Cystic Fibrosis Foundation** Bethesda, MD.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2002. National Patient Registry 2001 Annual Date Report , 2002 **Cystic Fibrosis Foundation** Bethesda, MD.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 1994. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis. Microbiology and Infectious disease in Cystic Fibrosis. Concepts in Care. Vol. 5, section 1. 1994 **Cystic Fibrosis Foundation** Bethesda, MD.

**CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSIS CONORTIUM** – Population variation of common cystic fibrosis mutations. *Human Mutation*. 1994; 4: 167-77.

DAKIN, C.J; NUMA, A.H.; WANG, H.; MORTON, J.R. AND VERTZYS, C.C. Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med** 2002;165:904-910.

DAVIES, J.C. Modifier genes in cystic fibrosis **Pediatr Pulmonol** 2004 suppl 26:86-87.

DAVIES, J.C. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: pathogenesis and persistence. **Paediatr Respir Rev**. 2003; 3: 128-134.

DELACOURT, C. Inflammation et mucoviscidose. **Archives de pédiatrie** 2003;10 (suppl 2):338s-341s.

DEMIRKAZIK, F.B.; ARIYÜREK, O.M.; ÖYCELİK, U.; GÖCMEN, A.; HASSANABAD, H. D. High resolution CT in children with cystic fibrosis: correlation with pulmonary functions and radiographic scores. **Eur J Radiol**. 2001; 37: 54-9.

DOMEK-ESPINOZA, M.P.S. **Fibrose cística em jovens e adultos do Hospital das Clínicas da Unicamp [dissertação]**. Campinas, Universidade Estadual de Campinas; 1998.

DÖRING, G., HOIBY. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. **Journal of Cystic Fibrosis** 2004; 3:67-91.

DORLÖCHTER, L.; HELGHEIM, V.; ROSKUND, O.D.; ROSENDAHL, K.; FLUGE, G. Shwachman-Kulczycki score and resting energy expenditure in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**. 2003; 2: 148-151.

DORLÖCHTER, L.; NES, H.; ROSENDAHL, K. High resolution CT in cystic fibrosis – the contribution of expiratory scans. **Eur J Radiol**. 2003; 47: 193-198.

DORNELAS.E.C.; FERNANDES, M.I.M; GALVÃO,C.L.; SILVA, G.A.: Study of lung involvement in patients with cystic fibrosis. **J Pediatr (Rio J)**, 2000; 76(4): 295-299.

EMERSON, J., ROSENFELD, M., Mc NAMARA, S., RAMSEY, B., GIBSON, R.L. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol.** 2002; 34:91-100.

GELLER, D.E.; KALPLOWITZ, H.; LIGHT, M.J. AND COLIN, A.A allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis **Chest** 1999; 116:639-646.

GIBSON, L.R.; BURNS, J.L; RAMSEY, B.W. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med.** 2003; 168: 918-951.

GOSS, H.C.; OTTO, K.; AITKEN, M.L.; RUBENFELD, G.D. Detecting *Stenotrophomonas maltophilia* does not reduce survival of patients with cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med.** 2002; 166: 356-361.

GOVAN, J.R. & DERETIC, V. Microbial Pathogenesis in Cystic Fibrosis: Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. **Microbiol Rev.** 1996; 539-574.

GOVAN, J.R.W. Insights into cystic fibrosis microbiology from the European tobramycin trial in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis.** 2002; 1: S203-S208.

GREENBERGER, P.A. & PATTERSON, R. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. **Ann Allergy** ,1986; 56: 444-452.

GUILLOUD-BATALIE, M; DE CROZES, D.; RAULT, G.; DEGIOANNI, A.; FEINGOLD, J. Cystic fibrosis mutations: report from the French Registry. **The Clinical Centers of the CF. Hum Hered.** 2000; 50: 142-5.

HELBICH, T.H.; HEINS-PERR, G.; EICHLER, I.; WUNDERBALDINGER, P.; WOJNAROWSKI, C.; BRACH, R.C.; HEROLD, J.C. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. **Radiol.** 1999; 213: 537-544.

HENRY, D.A.; CAMPBELL, M.E.; LIPUMA, J.J. AND SPEERT Identification of *B. cepacia* isolates from patients with cystic fibrosis and use a simple new selective medium. **J clin microbiol** 1997;35(3): 614-619.

HETZEL, J.L.: Aspergilose broncopulmonar alérgica. In: DA SILVA, L.C.C; HETZEL, J.L. (Eds.) **Asma Brônquica** - Manejo Clínico, Porto Alegre, Artmed 1998. P. 159-167.

HOIBY N. Pseudomonas in cystic fibrosis: past, present, future. **The Joseph Levy Memorial Lecture in association with the Cystic Fibrosis Trust (Ed.)**. UK, 1998.

HUANG, N.N. A new score and clinical evaluation system for cystic fibrosis. **J pediatr** 1973;82:389-90

ITO, S. Is CFTR dysfunction in cystic fibrosis compensated by MRPs? **Pediatr Res** 2003;54(5): 625-626.

JONES, A.M; DOOD, M.E.; WEBB, A.K. *Burkholderia cepacia*: current clinical issues, environmental controversies and ethical dilemas. **Eur Respir J**. 2001; 17: 295-301.

JONG, P.A.; NAKANO, Y; LEQUIN, M.H. MAYO, J.R.; WOODS, R PARÉ, P.D.TIDDENS, H.A.W.M. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis.**Eur Respir J** 2004;23:93-97.

KANGA, J.; KHUN, R.; CRAGMILE, L.; HAVERSTOCK, D.; CHURCH, D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. **Clin Ther**. 1999;21:1343-1395.

KARLBERG, J., KJELLMER, I., KRISTIANSOON, B. Linear growth in children with cystic fibrosis. **Acta Paediatr Scand** 1991; 80:508-514.

KARP, C.L.; FLICK, L.M.; SOFITICS.; GREER, T.TM; KELEDJIAN, R.; YANG R.; UDDIN, J. ATABANI, S.F. XU, Y.; WHITSETT, J.A.; ACCURSO, F.J. WILLIS-KARP, M. AND PETASIS. Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway.**Nat Immunol** 2004 5(4): 388-92.

KEREM, E., COREY, M., GOLD, R., LEVISON, H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. **J Pediatr** 1990; 116:714-9.

KHAN, T.Z.; WAGENER, J.; BOAT, T.F.; MARTINEZ, J.; ACCURSO, F. AND RICHE, D. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med** 1995;151:1075-1082.

KISKA, D.L.; KERR, A.; JONES, M.C.; CARACIOLO, J.A.; ESKRIDGE, B. JORDAN, M.; MILLER, S.; HUGHES, D.; KING, N. AND GILLIGAN Accuracy of four commercial systems for identification of *B. cepacia* and other gram-negative nonfermenting bacilli recovered from patients with cystic fibrosis. **J Clin Microbiol** 1996; 34(4):886-891.

KNUSTEN, A.P.; MUELLER, K.R.; HUTCHESON, P.S.; SLAVIN, R.G.: Serum-*Aspergillus fumigatus* antibodies by immunoblot and ELISA in cystic fibrosis with allergic bronchopulmonary aspergillosis. **J Allergy Clin Immunol**, 1994; 93 (5): 926-31.

KOCH, C. & HOIBY, N.: Pathogenesis of cystic fibrosis. *The Lancet*, 1993 April 24; 341: 1065-1969.

KONSTAN, M.W., STEVEN, M.D., BUTLER, S.M., WOHL, M.E.B., STODDARD, M., MATOUSEK, R., WAGENER, J.S., JOHNSON, C.A., MORGAN, W.J. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. **J Pediatr** 2003; 142:624-30.

KOSOROK, M.R., ZENG, L., WEST, S.E.H., ROCK, M.J., SPLAINGARD, M.L., LAXOVA, A., GREEN, C.G., COLLINS, J., FARRELL, P.M. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. **Pediatr Pulmonol**. 2001; 32:277-287

LAI, H.C.; KOSOROK, M.R.; SONDEL, A.S.; CHEN, S.T., FITZSIMMONS, S.C.; GREEN, C.G.; *et al.* Growth status in children with cystic fibrosis based on the National Cystic Fibrosis Patient Registry data: evolution of various criteria used to identify malnutrition. **J Pediatr**. 1998;132:478-485.

LIU, T.G., ADLER, F.R., FITZSIMMONS, S.C., CAHILL, B.C., HIBBS, J.R., MARSHALL, B.C. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. **Am J Epidemiol** 2001; 153:345-52.

LiPUMA,J.J.; SPILKER, T.; GILL, L.; CAMPEBELL, P.W.; LIU, L. AND MAHENTHIRALINGAM, E. Disproportionate distribution of *B. cepacia* Complex species and transmissibility markers in cystic fibrosis. **Am J Crit Care Med** 2001;164:92-96

LONDERO, AT.; GUADALUPE-CORTÉS, J.M.: Aspergiloses pulmonares. **J pneumol.**, 1990; 16(2): 78-90.

LYCZACK, J.B.; CANNON, C.L; PIER, G.B. Lung Infections Associated with Cystic Fibrosis. **Clin Microbiol Rev.** 2002; 15:194-222.

MAHENTHIRALINGAM, E; BISCHOF, J.;RADOMSKI, C.; DAVIES, J.E.; AV-GAY, Y.; VANDAMME, P. DNA-Based Diagnostic Approaches for identification of *Burkholderia cepacia* Complex, *Burkholderia vietnamiensis*, *Burkholderia multivorans*, *Burkholderia stabilis*, and *Burkholderia cepacia* Genomavars I and III. **J Clin Microbiol.** 2000; 3165-3173.

MARCH, V.; EQUI, A.; BIHAN-BEIJAMIN, C.L.; HODSON, M.; BUSH, A. Case-control study of *Stenotrophomonas maltophilia* acquisition in cystic fibrosis patients. **Eur Respir J.** 2004; 23: 98-102.

MARCHANT, J.M.; MASEL, J.P.; DICKINSON, F.L.; MASTER, I.B.; CHANG, A.B. Application of chest high-resolution computer tomography in young children with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol.** 2001; 31: 24-29.

MARIANI – KURKDJIAN, P.; BINGEN, E. Bactéries atogènes dans la mucoviscidose. **Archives de pédiatrie.** 2003; 10(Suppl. 2): 342s-346s.

MARÓSTICA, P.J.C.. **Avaliação pneumológica de pacientes portadores de fibrose cística: sua relação com grupos genéticos [tese]**. Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1995.

MASTELLA, G.; RAINISIO, M.; HARMS, H.K.; HODSON, M.E.; KOCH, C.; NAVARRO, J.; STRANDVIK, S.G.; KENZIE, S.G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A european epidemiological study. **Eur Respir J** 2000;16:464-471.

McAFFEY, K.R.; OLVER, M.; FRANKLIN, M. AND MUKHOPADHYAY, S. Systematic review of antistaphylococcal antibiotic therapy in cystic fibrosis. **Thorax** 1999;54:80-383.

MILLA, C.E., WARWICK, W.J. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. **Chest** 1998; 113:1230-1234.

MILLA, C.E.; WIELINSKI, C.L.; REGELMANN, W.E. Clinical significance of the recovery of *Aspergillus species* from the respiratory secretions of cystic fibrosis patients. **Pediatr Pulmonol.** 1996; 21: 6-10.

MORISON, S., DODGE, J.A., COLE, T.J. Height and weight in cystic fibrosis: a cross sectional study. UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee. **Arch Dis Child** 1997; 77:497-500.

NATHANSON, I.; CONBOY, K.; MURPHY, S.; AFSHANI, E. AND KUHN, J.P. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system **Pediatr Pneumol.** 1991;11:81-86.

NEUVÉGLISE, C.; SAFARTI, J.; DEBEAUPUIS, H.; VU THIEN, H.; JUST, J.; TOURNIER, G. *et al.* Longitudinal study of *Aspergillus fumigatus* strains isolated from cystic fibrosis patients. **Eur J clin Microbiol Infect Dis**, 1997; 16 (10): 747-50.

NICKERSON, B.G., LEMEN, R.J., GERDES, C.B., WEGMANN, M.J., ROBERTSON, G. Within-subject variability and percent change for significance of spirometry in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. **Am Rev Respir Dis** 1980; 122:859-866.

OLIVER, K.N.; WEBER, D.J.; LEE, J.-H.; HANDLER, A.; TUDOR G.; MOLINA, P.L.; TOMASHEFSKI, J. AND KNOWLES, M.R. Nontuberculous mycobacteria. II Nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2003; 167:835-840

OLIVER, K.N.; WEBER, D.J.; WALLACE, R.; FAIZ, A.R.; LEE, ZANG, Y.; BROW-ELLIOT, B.A.; J.-H.; HANDLER, A.; WILSON, R.W.; SCHECHTER, M.S.; EDWARDS, L.J.; CHAKRABORTI, S. AND KNOWLES, M.R. Nontuberculous mycobacteria. I Multicenter prevalence study in cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med** 2003;167:828-834.



WORLD HEALTH ORGANIZATION Management of sever malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers. Ichild nutrition disorders – therapy 2. Nutrition disorders - therapy 3. Manuals 4 guidelines WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1999; 1-65.

PAMUKCU, A., BUSH, A., BUCHDAHL, R., Effects of *Pseudomonas aeruginosa* colonization of lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol.** 1995; 19:10-15.

RAMSEY, B.W.; WNTEZ, K.R.; SMITH, A.L.; RICHARDSON, M.; WILLIAMS-WARREN, J.; HEDGES, D.L.; GIBSON, R.; REDDING, G.J.; LENT, K. AND HARRIS, K. Predictive value of orofaringeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis. **Am Rev Respir Dis** 1991;144:331-337.

RASKIN, S.; PHILIPS III, J.A.; KRISHNAMANI, M.R.S.; JONES, C.; PARKER, R.A.; ROZOV, T. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from guthrie cards. **Am J Med Gen.** 1993; 46: 665-9.

REIS, F.C., DAMACENO, N. Cystic Fibrosis. **J Pediatr (Rio J)**, 1988; 74\_(supl.1): S76-S94.

RIBEIRO, J.D., RIBEIRO, M.A.G.O., RIBEIRO, A.F. Controvérsias na fibrose cística – do pediatria ao especialista. **J Pediatr (Rio J)**. 2002; 78 (Supl. 2): S171-S185.

ROBINSON, W., WALTZ, D.A., FEV1 as a guide to lung transplant referral in young patients with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol.** 2000; 30:198-202.

ROSENFELD, M., GIBSON, R.L., Mc NAMARA, S., EMERSON, J., BURNS, J.L., CASTILE, R., HIATT, P., McCOY, K., WILSON, C.B., INGLIS, A., SMITH, A., MARTIN, T.R., RAMSEY, B.W. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol.** 2001; 32:356-366.

ROSENFELD, M.; EMERSON, J.; ACCURSO, F.; ARMSTRONG, D.; CASTILE, R.; GRIMWOOD, K.; McKOY, K.; McNAMARA, S. AND RAMSEY, B. Diagnostic accuracy of orofaringeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol** 1999; 28:321-328.

ROSENFELD, M.; GIBSON, R.L.; McNAMARA, S.; EMERSON, J.; BURNS, J.L.; CASTILE, R.; HIATT, P.; McKOY K.; WILSON, C.B.; INGLIS, A.; SMITH, A.; MARTIN, T.R.; RAMSEY, B.W. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**. 2001; 32: 356-366.

ROZOV, T. Mucoviscidose (fibrose cística do Pâncreas). In: ROZOV, T. (ed.) **Doenças Pulmonares em Pediatria** - Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: Ateneu, 1999.

SAIMAN, L. AND SEGEL, J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient to patient transmission **Infect control hosp epidemiol** 2003; 24(suppl 5): 6s-52s.

SAIMAN, L. Microbiology of early CF lung disease. **Paediatr Respir Rev**. 2004; 5 (Suppl A): S367-S369.

SAIMAN, L.; MEHAR, F.; NUI, W.W.; NEU, H.C.; SHAW, K.J.; MILLER, G. AND PRINCE, A. Antibiotic susceptibility of multiply resistant *P. aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis, including candidates for transplantation **Clin Infect Dis** 1996;23:532-7.

SANTAMARIA, F.; GRILLO, G.; GUIDI, G.; ROTONDO, A.; RAIA, V.; RITIS, G. ; SARNELLI, P.; CATERINO, M. AND GRECO, L. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? **Pediatrics** 101(5): 908-913.

SANTOS, C.I.S., RIBEIRO, J.D., RIBEIRO, A.F., HESSEL, G. Análise crítica dos escores de avaliação de gravidade da fibrose cística: Estado da arte. **J Bras Pneumol** 2004; 30; 3:286-298.

SCHAEDEL, C., MONESTROL, I., HJELTE, L., JOHANNESSEN, M., KORNFÄLT, R., STRANDVIK, B., WAHLGREN, L., HOLMBERG, L. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**. 2002; 33:483-491.

SCHWACHMAN, H.; KULCZYCKI, L.L. Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis . **Am J Dis Child** 1958;96:6-15.

SHARMA, O.P. & CHWOGULE, R.: Many faces of pulmonary aspergillosis. **Eur respir J**, 1998; 12: 705-715.

SILVA FILHO, L.V.F.; VELOSO, L.F.; GYTIN, E.; TATENO, A.F.; LEVI, J.E.; RODRIGUES, J.C.; RAMOS, S.R.T.S. Use of selective medium for *Burkholderia cepacia* isolation in respiratory samples from cystic fibrosis patients. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**. 2002; 44: 203-208.

SILVA FILHO, L.V.F.; YATANI, A.F.; VELLOSO, L.F.; LEVI, J.E.; FERNANDES, S.; BENTO, C.N.O.; RODRIGUES, J.C.; RAMOS, S.R.T.S. Identification of *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, and *Stenotrophomonas maltophilia* in respiratory samples from cystic fibrosis patients using multiplex PCR. **Pediatr Pulmonol** 2004; 37: 537-547.

SINAASAPPEL, M.; STERN, M.; LITTLEWOOD, J.; WOHE, S.; STEMKAMP, J.; HEIJEIMAN, H.G.M.; ROBBERECHT, E.; DÖRING, G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a european consensus. **Journal of Cystic Fibrosis**. 2002; 1: 51-75.

SKOW, M.; POULSEN, L.K.; KOCH, C. Increased antigen-specific Th-2 response in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in patients with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**. 1999; 27: 74-79.

SLAVIN, R.G.: ABPA in CF: Devastating combination. **Pediatr Pulmonol.**, 1996; 21: 1-2.

SOLIS, A.; BROWN, D.; HUGHES, J.; VAN SAENE, H.K.F. AND HEAF, D.P. Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis **Pediatr Pulmonol** 2003;36: 189-195.

SPEERT, D.P. Advances in *B. cepacia* Complex. **Pediatr Respir Rev** 2002; 3:230-235.

SPEERT, D.P.; CAMPBELL, M.E.; HENRY, D.A.; MILNER, R. TAHA, F.; GRAVELLE, A.; DAVIDSON, A.G.F.; WONG, L.T.K.; MAHENTHIRALINGAM, E. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis in British Columbia, Canada. **Am J Respir Crit Care Med**. 2002; 166: 988-993.

STOTLAND, P.K.; RADZIOCH, D.; STEVENSON, M.M. Inflammation in the Cystic Fibrosis. **UTMJ**. 1998; 76(1): 6-11.

TAN, K.; CONWAY, S.P.; BROWNLEE, K.G.; ETHERINGTON, K.G.; PECKHAM, D.G. *Alcaligenes* infection in cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**. 2002; 34: 101-104.

TAUSSIG, L.M.; KATTWINKEL, J. AND FRIEDEWALD, W.T. A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis. **J Peatr**1973;82:380-390.

THOMAS,S.R.; GYI, K. M.; GAYA, H. AND HODSON, M.E. Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*: impact a national cystic fibrosis center **J Hosp Infect** 1998; 40:203-209.

TOSI, M.F.; ZAKEM, H.; BERGER, M. ; Neutrophils elastase cleaves C3 bi on opsonized *Pesudomonas* as well as CR1 on neutrophils to create a functionally important opsonin receptor mismatch. **J Clin Invest.**, 1990; 86: 300-308.

TSUI, L-C, DURIE, P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. **Hosp Pract** 1997;32:115-142.

VALDEZATE, S. ; VINDEL, A. ; MAIZ, L.; BAQUERO, F.; ESCOBAR, H. AND CANTON, R. Persistence and variability of *S. Maltophilia* in cystic fibrosis patients, Madri, 1991-1998. **Emer Inefc Dis** 2001;1:1-14.

VANDAMME, P.; HOLMES, B.; VACANNEYT, M.; COENYE, T.; HOLMES, B.; COOPMAN, R.; REVETS, H.; LAUWERS, S.; GILLIS, M.; KERSTERS, K.; GOVAN, J.R.W. Occurrence of multiple genomavars of *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis patients and proposal of *Burkholderia multivorans* sp. Nov. **Int. J. Syst. Bacteriol**. 1997; 47: 1188-1200.

VILLAREAL, MT; CHAVEZ, M.; LEZANA, J.L.; CUEVAS, F.; CARNEVALE, A.; CODOVA, E. *ET AL*. G542X mutation in Mexican cystic fibrosis patients. **Clin Genet**. 1996; 49: 54-6.

WEBB, A.K. AND EGAN, J. Should patients with cystic fibrosis infected with *B. cepacia* undergo lung transplantation? **Torax** 1997;52:671-673.

WOJNAROWSKI, C.; EICHLER, I.; GARTNER, C.;GÖTZ, M.; RENNER,S.; KOLLER, D.Y; FICHER, T. Sensitization to *Aspergillus fumigatus* and Lung Function in Children with Cystic Fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med.** 1997; 155: 1902-1907.

WOO, M.S. Is FEV1<30% an indicator for lung transplantation in cystic fibrosis patients? **Pediatr Transplantation** 2001; 5:317-319.

YABUUCHI, E.; KOSAKO, Y.; OYAIZU, H.; YANO, I.; HOTTA, H. ; HASHIMOTO, Y; EZAKI, T.; ARAKAWA, M. Proposal of Burkholderia gen. Nov; and transfer of seven species of the *Pseudomonas* homology group 11 to the new genus, with the type species *Burkholderia cepacia* (Palleroni and Holmes 1981) comb nov. **Microbiol. Immunol.** 1992; 36: 151-1275.

*ANEXOS*



**Escore de Shwachman**

**Nutrição**

**1- Peso e altura:**

- ( ) ↑ P 25 (compatível c/ padrão familiar)
- ( ) ↑ P 10 ( levemente abaixo do padrão familiar)
- ( ) ↑ P 3 (moderadamente abaixo do padrão familiar)
- ( ) ↓ P 3 (altura deficiente)
- ( ) mal-nutrido e baixo

**2- Tônus e massa muscular:**

- ( ) normais
- ( ) bons
- ( ) regulares
- ( ) pobres
- ( ) músculos flácidos, fracos e pequenos

**3- Gordura subcutânea:**

- ( ) normal
- ( ) levemente diminuído
- ( ) deficiente
- ( ) deficiência moderada
- ( ) sem gordura subcutânea

#### **4- Maturação sexual:**

- normal
- leve retardo
- maturação retardada
- insuficiente

#### **5- Appetite:**

- bom
- normal
- regular
- mau
- perda de peso freqüente

#### **6- Fezes:**

- normais
- fezes + freqüentemente e leve alteração
- fezes volumosas, mau cheiro e flutuantes
- fezes pouco formadas, volumosas, mau cheiro e gordurosas
- fezes freqüentes, volumosas, mau cheiro e gordurosas (prolapso retal freqüente)



## **Atividade Geral**

### **1- Atividade:**

- plena
- leve limitação à atividade intensa
- descansa voluntariamente
- atividade física limitada
- grave limitação da atividade

### **2- Tolerância aos exercícios:**

- normal
- cansa ao final do dia ou após exercício prolongado
- cansa após exercício
- tolerância ao exercício limitada ( dispnéico após exercícios)
- inativo ou confinado à cama/cadeira (dispnéia e ortopnéia)

### **3- Disposição:**

- boa
- menos energético, ocasionalmente irritado ou apático
- moderadamente inativo, falta espontaneidade, passivo ou irritável
- agitado, irritado, preguiçoso ou abatido
- apático ou irritável

#### **4- Desenvolvimento motor:**

- normal
- limite inferior do desenvolvimento motor normal
- leve retardo motor
- retardo motor moderado
- marcado retardo motor

#### **5- Frequência escolar:**

- normal
- boa frequência escolar
- regular frequência escolar
- frequência escolar baixa ( professor particular)
- não pode assistir às aulas

### **Exame Físico**

#### **1- Tosse:**

- sem tosse
- tosse ocasional
- tosse leve e crônica após exercício/choro e ocasionalmente durante o dia ( s/ tosse noturna)
- tosse crônica, freqüente, repetitiva, produtiva, raramente paroxística
- tosse paroxística grave, produtiva, freqüentemente c/ vômitos e hemoptise ( tosse noturna)

**2- FC e FR:**

- normais
- normais no repouso
- levemente aumentada
- moderadamente aumentada
- taquipnéia e taquicardia

**3- Enfisema:**

- sem enfisema
- enfisema leve
- ↑ diâmetro antero-posterior e diafragma rebaixado
- enfisema moderado a grave, c/ deformidade ao Rx
- enfisema grave

**4- Ausculta Pulmonar:**

- pulmões limpos
- MV rude, ronos e TE prolongado ocasional
- MV rude, crepitantes, ronos e sibilos
- crepitantes, ronos e sibilos, usualmente presentes e disseminados
- crepitantes, ronos e sibilos generalizados

### **5- Baqueteamento digital:**

- ( ) sem baqueteamento
- ( ) baqueteamento leve
- ( ) baqueteamento 1/2
- ( ) baqueteamento 2/3
- ( ) baqueteamento 3/4

### **Achados Radiológicos:**

#### **1- Enfisema:**

- ( ) sem enfisema
- ( ) evidências mínimas
- ( ) moderado ↑ diâmetro AP; campos pulmonares + radiolucentes
- ( ) enfisema marcado
- ( ) alterações extensivas, hiperinsuflação grave

#### **2- Trama bronco-vascular:**

- ( ) sem aumento
- ( ) aumento leve da trama
- ( ) trama aumentada
- ( ) aumento marcado da trama

### **3- Infiltrado pulmonar:**

- ( ) sem infiltrações
- ( ) infiltrado ocasional transitório
- ( ) focos persistentes de infiltrações
- ( ) infiltrados disseminados

### **4- Atelectasias:**

- ( ) sem atelectasias
- ( ) atelectasias localizadas ou irregulares
- ( ) atelectasias segmentares ou lobares ocasionais, cistos localizados
- ( ) atelectasias lobares persistentes, formação de bronquiectasias, cistos disseminados e abcessos

## ESCORE TOMOGRÁFICO (BHALLA)

CATEGORIA	0	1	2	3
ESPESSAMENTO PERIBRÔNQUICO ( $\phi$ BRÔNQUICO X $\phi$ VASO)	(B = V)	LEVE (B > V)	MODERADO (2X B/V)	GRAVE (>2X B/V)
EXTENSÃO DOS PLUGGS DE SECREÇÃO (Nº SEGMENTOS BP)	AUSENTE	1-5	6-9	>9
GERAÇÕES DE DIVISÕES BRÔNQUICAS ENVOLVIDAS (BRONQUIECTASIAS/PLUGGS)	AUSENTE	>4ª GERAÇÃO	>5ª GERAÇÃO	>6ª GERAÇÃO
EXTENSÃO DAS BRONQUIECTASIAS	AUSENTE	1-5	6-9	>9
SEVERIDADE DAS BRONQUIECTASIAS	AUSENTE ( $\phi B = \phi V$ )	LEVE ( $\phi B > \phi V$ )	MODERADO (2-3 $\phi B > \phi V$ )	GRAVE (3 $\phi B > \phi V$ )
SACULAÇÕES OU ABCESSOS (Nº SEGMENTOS BP)	AUSENTE	1-5	6-9	>9
NÚMERO DE BOLHAS	AUSENTE	UNILATERAL (<4)	BILATERAL (<4)	BILATERAL (>4)
ENFISEMA (Nº SEGMENTOS BP)	AUSENTE	1-5	>5	
ATELECTASIAS/CONSOLIDAÇÕES	AUSENTE	SUBSEGMENTAR	SEGMENTAR LOBAR	
SOMA TOTAL	_____ - 25 = _____		ESCORE: _____	

**PROTOCOLO DE PESQUISA**

1. Identificação:
2. Nome:
3. N° de matrícula:
4. Data de nascimento:
5. Gênero:
6. Cor:
7. Dosagem no suor:
8. Estudo genético:
9. Número de dias de internação:
10. Antibióticos em uso:
11. Sangue:
  - a) Hemograma:
  - b) Dosagem de IgE sérica total:
  - c) Dosagem de IgE específica ao *A. fumigatus* (IgEM3):

9-Escarro

a) Cultura:

histórico microbiológico:

(     )     *Pseudomonas aeruginosa*

data:

(     ) Pseudomonas aeruginosa (mucosa)

data:

(     ) Staphiloccocus aureus

data:

(     ) Haemophilus influenzae

data:

(     ) Streptococcus sp.

data:

(     ) Aspergillus fumigatus

data:

(     ) Candida albicans

data:

(     ) outros:

data:

1º amostra ( ) escarro ( ) escarro induzido data:

2º amostra ( ) escarro ( ) escarro induzido data:

3º amostra ( ) escarro ( ) escarro induzido data:

4º amostra ( ) escarro ( ) escarro induzido data:

5º amostra ( ) escarro ( ) escarro induzido data:

6º amostra ( ) escarro ( ) escarro induzido data:



10-Função pulmonar:

1º PFP:

Data:

CVF:

VEF1:

VEF1/CVF:

FEF25-75%:

2º PFP

Data:

CVF:

VEF1:

VEF1/CVF:

FEF25-75%:

3º PFP

Data:

CVF:

VEF1:

VEF1/CVF:

FEF25-75%:

11- Tomografia de tórax de alta resolução: (vide escore de Bhalla)

12 - Rx de tórax:

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**NOME DO PROJETO: Perfil microbiológico das secreções respiratórias de pacientes com fibrose cística e as correlações entre os fatores de gravidade da doença**

NOME DO RESPONSÁVEL: LEO ROBERTO BARTH

Gostaríamos de informar ao paciente ou responsáveis que estamos realizando um estudo com as crianças do ambulatório de Fibrose Cística da UNICAMP, com o objetivo de estudar a importância de um fungo nas infecções respiratórias dos pacientes com Fibrose Cística.

Para tanto, gostaríamos de contar com sua colaboração e aproveitamos a oportunidade para esclarecer que sua inclusão no estudo não acarretará em nenhum risco adicional. Serão colhidas amostras de sangue e escarro a cada 3 meses durante o período de um ano (2001).

Salientamos que o fato do paciente ou responsável não concordar em participar da pesquisa, não implicará em nenhum prejuízo nos exames e tratamento deste. O paciente poderá desistir de sua participação a qualquer momento.

Para maiores esclarecimentos procure o Dr. Leo Roberto Barth no telefone 0XX-(19) 9784.2364.

Qualquer problema entrar em contato com o Comitê de Ética no telefone 0XX-(19) 3788.8936.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do RG \_\_\_\_\_, responsável por \_\_\_\_\_, concordo que ele participe do estudo.

---

pesquisador

---

responsável



**ABSTRACT FORM**  
**28<sup>th</sup> European CF Conference**  
**Crete, Greece**  
**22-25 June 2005**

Abstracts must be received by  
**31 Jan 2005.**  
 Submit to the ECFS: [info@ecfsoc.org](mailto:info@ecfsoc.org)

For Review Committee use only:  
 Abstract Number

Please read explanatory notes on the Conference Website, [www.europeanCFconference.org](http://www.europeanCFconference.org), before completing this Abstract Form

Name of corresponding author:	Jose Dirceu Ribeiro				
Institution:	State University of Campinas Medical School - Unicamp				
Department:	Department of Pediatrics				
Full Address:	Rua Pedro Natalino Zaghi 80 CEP: 13 085-070 . CAMPINAS – SP. BRAZIL				
Email:	ribeirojd@terra.com.br				
Telephone: (incl. country code)	55+19+3289 3874				
	This column may contain a maximum of 2,000 characters, including spaces				
Abstract title (Bold letters)	Phenotypic profile of microorganisms and Burkholderia cepacia genotype assessment in patients from a Brazilian Cystic Fibrosis University Center.				
Authors:	Barth LR, Sakano E, Ribeiro JD, Bertuzzo C, Hessel G, Negrão JR, Tresoldi AT, Ribeiro AF.				
Authors affiliations: (use numbers for different institutions as in example below)	Pediatric Department. State University of Campinas Medical School. Unicamp. Campinas – SP - BRAZIL				
J. Smith <sup>1</sup> , A. Brown <sup>2</sup>					
1 Department of Microbiology...2 CF Unit...					
Abstract should describe:					
Aims	Aim: To verify the prevalence of microorganisms isolated from upper airways and to identify the Burkholderia cepacia genomovars.				
Methods	Methods: Prospective study (2001-04) performed at the State University of Campinas, Medical School, Unicamp, Brazil. The secretions were obtained from induced cough or sputum samples. The cultures took place in a selective media. The genomovars was identified by PCR.				
Results (please be specific)	Results: 76 patients were studied (newborn-22 years); 39 females. 9.5 years was the mean age and a median of 8.2 years. White race: 93.6%. Delta F 508 was present in 83/152 (54.6%) of the analyzed chromosomes. 871 cultures were realized within the mean of 4 cultures/patients/year. Isolated microorganisms %: H influenzae 84.2; S aureus 92.1 MRSA 1.43, P aeruginosa 88.2, (multiresistant 1.49); P mucóide 72.4; S maltophilia 17.1; A xyloisidans 9.2; A fumigatus 32.9; B cepacia 11.8 (multiresistant 17). Genomovars: Were analyzed 19 cultures from 9 patients. five patients had more than one genomovar isolation. Genomovars (%): III: 63.2; II: 57.8; I: 15.8; IV: 5.2; V: 5.2. Not identified genomovars: 15.7%				
Conclusions	Conclusion: Our study identified a great percentage of Pseudomonas and S aureus colonization in the CF airways. Genomovars III and II were predominant in those patients colonized with Burkholderia cepacia complex.				
Please indicate preference:					
<input type="checkbox"/>	Oral presentation				
<input checked="" type="checkbox"/>	Poster presentation				
<input type="checkbox"/>	No preference				
Has the protocol of the work been approved by your local ethics committee:					
<input checked="" type="checkbox"/>	Yes	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	Does not apply

Please indicate One Category for review:

<input type="checkbox"/>	Pulmonology
<input type="checkbox"/>	New therapies
<input type="checkbox"/>	Gastroenterology / Liver
<input type="checkbox"/>	Nutrition
<input type="checkbox"/>	Genetics
<input type="checkbox"/>	Mouse Models
<input type="checkbox"/>	Screening & Diagnosis
<input checked="" type="checkbox"/>	Microbiology / Antibiotics
<input type="checkbox"/>	Immunology / Inflammation
<input type="checkbox"/>	Metabolic complications of CF
<input type="checkbox"/>	Cell Biology / Physiology
<input type="checkbox"/>	CFTR
<input type="checkbox"/>	Nursing
<input type="checkbox"/>	Physiotherapy
<input type="checkbox"/>	Psychosocial Issues
<input type="checkbox"/>	Epidemiology / Registry
<input type="checkbox"/>	Other Issues

Corresponding author agrees to have contact details available to conference delegates (delete as appropriate)

Agree      Do not Agree



**ABSTRACT FORM**  
**28<sup>th</sup> European CF Conference**  
**Crete, Greece**  
**22-25 June 2005**

**Abstracts must be received by**  
**31 Jan 2005.**  
 Submit to the ECFS: [info@ecfsoc.org](mailto:info@ecfsoc.org)

For Review Committee use only:  
 Abstract Number

Please read explanatory notes on the Conference Website, [www.europeanCFconference.org](http://www.europeanCFconference.org), before completing this Abstract Form

Name of corresponding author:	Antonio Fernando Ribeiro	
Institution:	State University of Campinas Medical School - UNICAMP	
Department:	Pediatrics Department	
Full Address:	Rua Pedro Natalino Zaghi 80. CEP: 13 085- 070 Campinas – SP BRAZIL	
Email:	ribeirojd@terra.com.br	
Telephone: (incl. country code)	55+19+3289 3874	
	This column may contain a maximum of 2,000 characters, including spaces	
Abstract title (Bold letters)	Correlation among Cystic Fibrosis (CF) severity markers.	
Authors:	Barth LR, Sakano E, Ribeiro JD, Bertuzzo C, Hessel G, Tresoldi AT, Negrão JR, Ribeiro AF.	
Authors affiliations: (use numbers for different institutions as in example below)	Pediatric Department. State University of Campinas Medical School. Unicamp. Campinas – SP - BRAZIL	
J. Smith <sup>1</sup> , A. Brown <sup>2</sup>	Aim: To verify the relationship among the available CF severity markers: Schwaschman score (SS); Balha Score (BS); Nutritional Status (NS) and Pulmonary Function Tests (PFT).	
1 Department of Microbiology... 2 CF Unit...	Methods: Prospective study (2001-04) performed at the State University of Campinas, Medical School, Unicamp, Brazil. The analyzed CF severity variables included SS, BS, NS and PFT. Weigh and height were assessed by Z score in 65 patients.	
Abstract should describe:	Results: 76 patients were studied (RN-22years). 39 females. Mean age: 9.5 years and a median of 8.2 years. White race: 93.6%. Delta F 508 was present in 83/152 (54.6%) of the analyzed chromosomes. SS was obtained in 73/76 patients: (excellent/good: 46.58%, moderate 31.5% and severe 21.92%). BS was performed in 64/76 CF patients: 15.9±4.66 medium score. The most frequent computer tomography abnormalities were	
Aims	peribronchial wall thickening: 96.9%; mucous plugging: 84.4%; bronchiectasis: 75%;	
Methods	mosaic perfusion: 48.4%.	
Results (please be specific)	Nutritional Status: Normal in 13.3%. Malnutrition: 86.7%. Major: (Z<-2): 35.4%; Mild: (0< ZP ≥ -1) 13.8%. Short stature (ZA < -2) 21.5%	
Conclusions	PFT was performed in 38 patients older than 7 years. Normal PFT was obtained in 23.68% of the CF patients. Obstructive ventilatory defect: 42.11%; restrictive ventilatory defect 7.9% and obstructive plus restrictive ventilatory defect: 26.32%.	
_____	A highly significant statistic correlation was observed between SE versus BE (p<0.01); SE versus PFT (p<0.01); BE versus PFT (p<0.01); Nutritional Status versus PFT (p<0.05). BE versus Nutritional Score: Not significant	
Please indicate preference:	Conclusion: All the analyzed markers showed to be a good value in predicting the severity of the cystic fibrosis patients.	
	<input type="checkbox"/> Oral presentation	
	<input checked="" type="checkbox"/> Poster presentation	
	<input type="checkbox"/> No preference	
Has the protocol of the work been approved by your local ethics committee:		
	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> Does not apply	

Please indicate One Category for review:

<input checked="" type="checkbox"/>	Pulmonology
<input type="checkbox"/>	New therapies
<input type="checkbox"/>	Gastroenterology / Liver
<input type="checkbox"/>	Nutrition
<input type="checkbox"/>	Genetics
<input type="checkbox"/>	Mouse Models
<input type="checkbox"/>	Screening & Diagnosis
<input type="checkbox"/>	Microbiology / Antibiotics
<input type="checkbox"/>	Immunology / Inflammation
<input type="checkbox"/>	Metabolic complications of CF
<input type="checkbox"/>	Cell Biology / Physiology
<input type="checkbox"/>	CFTR
<input type="checkbox"/>	Nursing
<input type="checkbox"/>	Physiotherapy
<input type="checkbox"/>	Psychosocial Issues
<input type="checkbox"/>	Epidemiology / Registry
<input type="checkbox"/>	Other Issues

Corresponding author agrees to have contact details available to conference delegates (delete as appropriate)

Agree  Do not Agree

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0\_19) 3788-8936

FAX (0\_19) 3788-8925

🌐 [www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

✉ [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

CEP, 19/10/04.  
(PARECER PROJETO 376/2000)

## PARECER

### I-IDENTIFICAÇÃO:

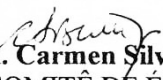
**PROJETO: “AVALIAÇÃO DA SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA DO *ASPERGILLUS FUMIGATUS* NAS SECREÇÕES RESPIRATÓRIAS DE CRIANÇAS COM FIBROSE CÍSTICA”**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Leo Roberto Barth.

### II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP aprovou a inclusão da análise dos microorganismos *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. maltophilia* e *A. xylosoxidans* e a inclusão do projeto “**ANÁLISE DA VARIABILIDADE GENÓTIPO-FENÓTIPO DA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**”, sobre responsabilidade da aluna Isabella Chiarini Mathiazzi, ao protocolo de pesquisa supracitado. ➤

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

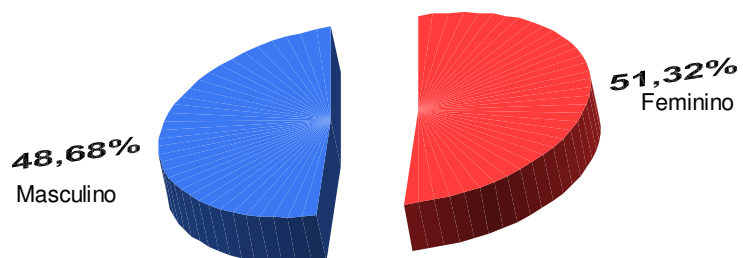
  
**Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

*APÊNDICES*





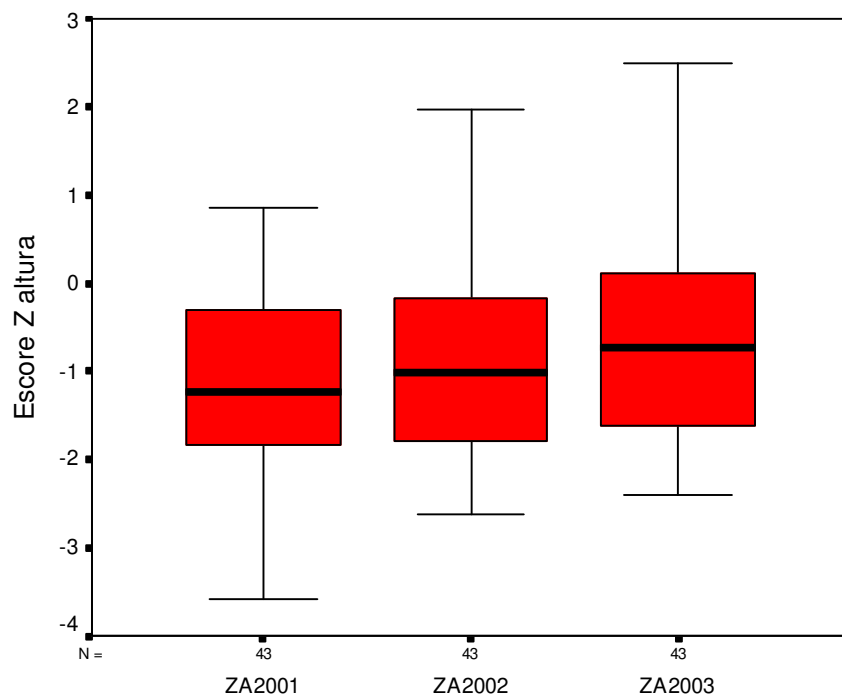
**Apêndice 1** - Distribuição dos 76 pacientes com FC segundo o gênero.



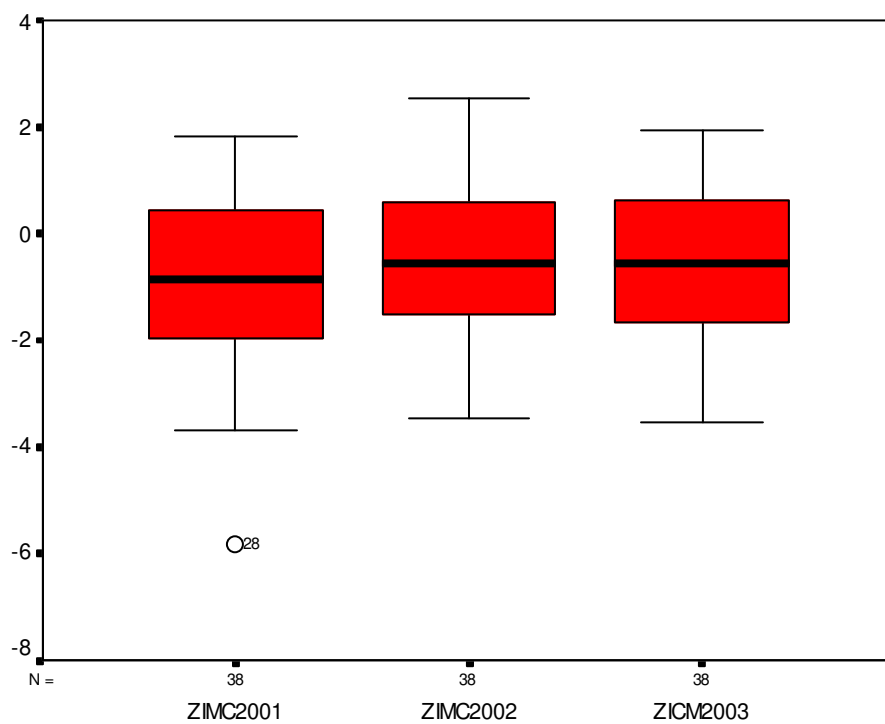
**Apêndice 2**- Distribuição dos 76 pacientes com FC segundo as manifestações clínicas

Manifestações clínicas	N	%
Digestivas	2	2,6
Respiratórias	8	10,5
Ambas	66	86,8
Total	76	100,0

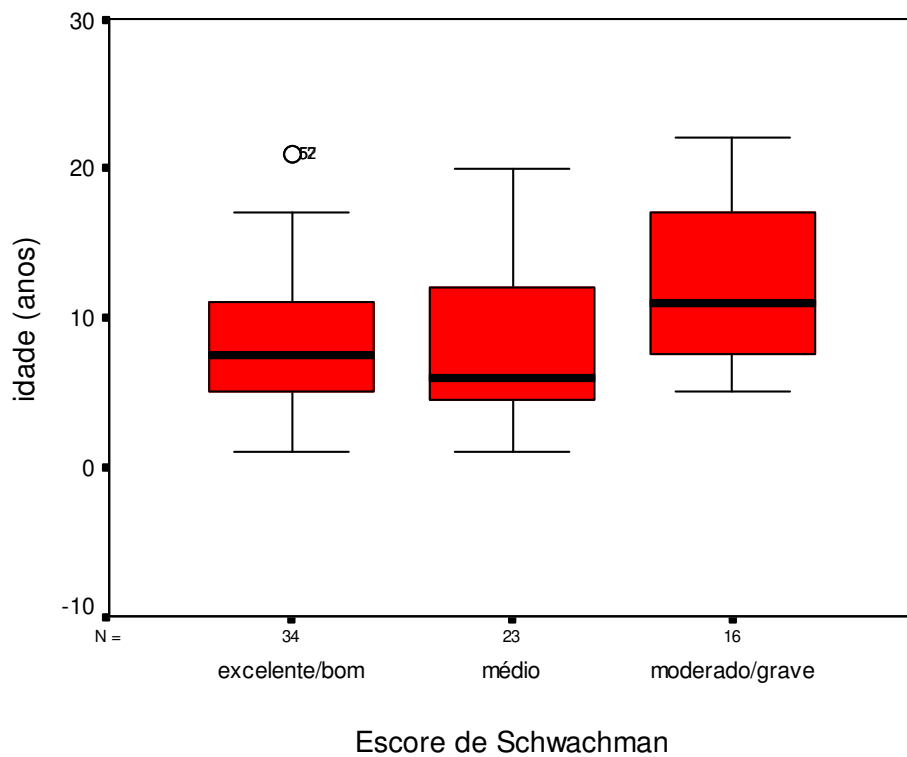
**Apêndice 3** - Avaliação do estado nutricional de 43 pacientes com FC, através da medida do escoreZ para altura, durante o período de 2001 a 2003.



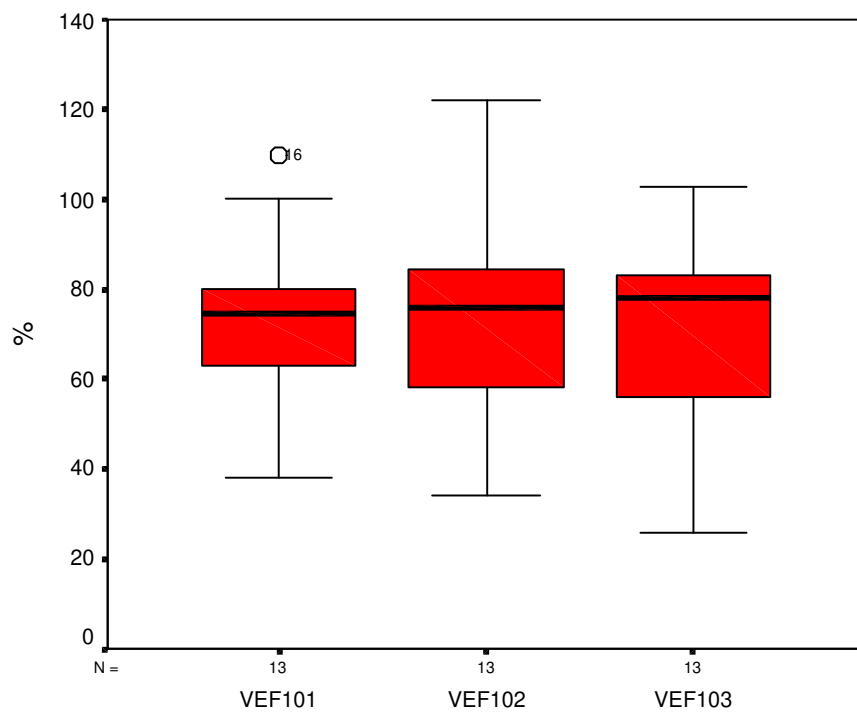
**Apêndice 4** - Avaliação do estado nutricional de 38 pacientes com FC, através da medida do escoreZ para IMC, durante o período de 2001 a 2003.



**Apêndice 5** – Classificação da gravidade do Escore de Schwachman de 74 pacientes com FC segundo a idade.



**Apêndice 6** - Evolução do VEF1 de 13 pacientes com FC, durante o período de 2001 a 2003.



**Apêndice 7** – Distribuição do VEF1 em 29 pacientes com FC segundo a sensibilização ao *A. fumigatus*.

