



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DANIELA DE SOUZA PAIVA BORGLI

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL E ESTRUTURAL DA
DOENÇA PULMONAR PRECOCE EM CRIANÇAS COM FIBROSE
CÍSTICA APÓS TRIAGEM NEONATAL

CAMPINAS
2024

DANIELA DE SOUZA PAIVA BORGLI

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL E ESTRUTURAL DA
DOENÇA PULMONAR PRECOCE EM CRIANÇAS COM FIBROSE
CÍSTICA APÓS TRIAGEM NEONATAL**

Dissertação apresentada na Faculdade De Ciências Médicas da
Universidade Estadual De Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências na
área de Saúde da Criança e do Adolescente

ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

COORIENTADORA: PROFESSORA DOUTORA MARIANA ZORRON MEI HSIA PU

ESTE TRABALHO CORRESPONDE A
VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DE TESE DEFENDIDA PELA ALUNA
DANIELA DE SOUZA PAIVA BORGLI,
ORIENTADA PELO PROFESSOR JOSÉ
DIRCEU RIBEIRO

CAMPINAS
2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B644a Borgli, Daniela de Souza Paiva, 1971-
Avaliação clínica e laboratorial e estrutural da doença pulmonar precoce em crianças com fibrose cística após triagem neonatal / Daniela de Souza Paiva Borgli. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: José Dirceu Ribeiro.
Coorientador: Mariana Zorron Mei Hsia Pu.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fibrose cística. 2. Triagem neonatal. 3. Testes de função respiratória. 4. Tomografia computadorizada de alta resolução. 5. Tórax. I. Ribeiro, José Dirceu, 1952-. II. Pu, Mariana Zorron Mei Hsia, 1982-. III. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Early lung disease in children with cystic fibrosis after newborn screening

Palavras-chave em inglês:

Cystic fibrosis
Neonatal screening
Respiratory function tests
High resolution computed tomography
Thorax

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Mariana Zorron Mei Hsia Pu [Coorientador]
Mônica de Cássia Firmida
Maria de Fátima Corrêa Pimenta Servidoni

Data de defesa: 24-07-2024

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-1796-3068>
- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/98844257321054604>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

DANIELA DE SOUZA PAIVA BORGLI

ORIENTADOR: JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

COORIENTADOR: MARIANA ZORRON MEI HSIA PU

MEMBROS TITULARES

1. Prof. Dra. Mariana Zorron Mei Hsia Pu
2. Prof. DRA. Mônica De Cássia Firmida
3. Prof. Dra. Maria De Fátima Corrêa Pimenta Servidoni

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no
SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da
FCM.

Data de Defesa: 24/07/2024

DEDICATÓRIA

A equipe multidisciplinar de Fibrose Cística, pela amizade, companheirismo e por me acolherem de forma muito especial. Juntos seguimos no cuidado de crianças e adolescentes especiais.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria Aparecida e Pedro de Souza Paiva, meus primeiros e maiores exemplos de amor, generosidade, honestidade, resiliência e competência. Agradeço profundamente pela educação e formação que me proporcionaram, e por sempre incentivarem a busca pelo conhecimento.

Aos meus irmãos, Luciana e Rafael, parceiros de vida, pelo carinho e companheirismo em todos os momentos, e por serem meu apoio quando não pude estar perto de nossos pais e de nossa família.

Ao meu marido, Felipe, pelo amor, apoio e parceria eterna. Obrigada por estar comigo incondicionalmente.

Às minhas filhas, Luiza e Rafaela, por quem tenho imenso orgulho e amor. Agradeço pela compreensão, pelos abraços que me confortaram nos períodos de angústia, pela companhia, e pela ajuda com a tecnologia e correções ortográficas. Vocês são minha fonte de amor e inspiração.

Em especial, ao meu orientador, Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, por me receber de forma carinhosa e guiar meus passos com imensa sabedoria. Por compartilhar comigo o processo de construção desta tese, sendo meu suporte intelectual e pessoal. É uma grande honra tê-lo em minha vida como professor e amigo.

À Profa. Dra. Mariana Zorron, minha coorientadora, por sua confiança e orientação. Pelas sugestões e correções, paciência e pelo exemplo de dedicação a pesquisa e assistência. Agradeço por me incentivar a seguir os caminhos da pesquisa.

À Prof. Dra. Maria de Fátima Servidoni Corrêa, pela parceria, amizade e exemplo. Seus gestos me ensinaram a importância de nos vermos como seres humanos e de perceber o outro. Sou grata por suas contribuições durante a qualificação e submissão do artigo.

Ao Prof. Dr. Antônio Fernando Ribeiro, eterno chefe e fonte de sabedoria, competência, amor e cuidado com nossos pacientes e famílias. Sou grata pela amizade, e pela confiança e me acolher no ambulatório de FC.

À Prof. Dra. Maria Ângela Gonçalves Oliveira Ribeiro, por sua dedicação e cuidado com tudo e todos. Agradeço por seu carinho e atenção constantes.

À Prof. Dra. Eulália Sakano, pelas contribuições realizadas na qualificação de mestrado.

À Dra. Mônica de Cássia Firmida, pelas contribuições realizadas na defesa de mestrado

À Prof. Dra. Adyleia Dalbo Toro, pelo exemplo de dedicação a pesquisa, ensino e assistência.

Minha gratidão aos que fizeram parte dessa trajetória de forma tão especial: Andressa Oliveira Peixoto, Carla Cristina Souza Gomez, Tayná Castilho, Aline Gonçalves, Vanessa Brilhante, Renata Rodrigues Guirau, Emília da Silva Gonçalves, Gabriel Hessel,

que me acolheram e auxiliaram com muito carinho, fazendo-me sentir parte da equipe e da família HC/LAFIP/CIPED UNICAMP. Cada um tem um valor inestimável em minha vida. Gratidão pela amizade em cada momento.

Aos meus amigos da PPC UERJ e HFSE, que mesmo à distância, sempre estiveram presentes, em especial aos queridos Mônica Taulois, Marcos Castro, Sandra Pereira, Cristiane Freitas, Maria da Glória Melo, Alessandra Nunes, Solange Leal, Glória Reis Veloso e Gil Simões Batista (in memoriam).

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da FCM/UNICAMP, pela formação e conhecimentos adquiridos, em especial, ao Prof. Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva, por dividir seus ensinamentos e conversas de forma tão sábia e atenciosa.

Ao Prof. Dr. André Moreno Morcillo, pelo cuidado e empenho na análise estatística deste trabalho e pelos sábios conselhos.

Aos funcionários do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) e Laboratório de Função Pulmonar (LAFIP), Silvana Severino Dalge, Rosa Maria Genésio e Milton Cesar de Souza, pelo convívio, auxílio, paciência e cuidado.

À Daniela, secretária da Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, por toda prontidão, disponibilidade, atenção e colaboração durante o mestrado.

Aos médicos-residentes da Pneumopediatria, por compartilharem momentos de aprendizado e conversas.

Aos participantes deste estudo e pacientes do ambulatório de Fibrose Cística HC UNICAMP, pela ação voluntária que tornou este trabalho possível. Espero que este estudo alcance seu objetivo maior, de melhorar a saúde e cuidado das crianças com Fibrose Cística.

EPÍGRAFE

One will waive the canvas another will fell a tree by the light of his ax. Yet another will forge nails, and there will be others who observe the stars to learn how to navigate. And yet all will be as one. Building a boat isn't about weaving canvas, forging nails, or reading de skies. It's about giving a shared taste for the sea.

Antoine de Saint-Exupéry, “A Citadela”

RESUMO

A triagem neonatal (TNN) e os moduladores da proteína CFTR são marcos robustos e recentes que têm mudado o curso da FC. Enquanto a TNN é realizada no primeiro mês de vida, propiciando indicações para o diagnóstico e melhora do manejo da doença, os moduladores são mais recentes e indicados para crianças maiores de 6 anos, em nosso país. Portanto, a avaliação estrutural, funcional e de biomarcadores para evidenciar o diagnóstico da doença pulmonar precoce é necessária e fundamental para que as crianças cheguem na idade de receber tratamento com moduladores, o mais saudáveis possível.

Objetivos: Avaliar e comparar marcadores clínicos, laboratoriais, funcionais e estruturais de crianças menores de 12 anos, com FC diagnosticadas após a TNN e sem uso de moduladores da CFTR.

Métodos: Estudo analítico, descritivo, de coorte transversal retrospectivo de crianças diagnosticadas com FC após TNN, em centro de referência em FC de hospital universitário, divididas em dois grupos (G): (G1): <7anos, G2: $\geq$ de 7 anos. Os dados foram analisados com o software SPSS 16.0 e STATA 12.0. Parâmetros de espirometria e tomografia foram comparados pelo teste de Mann-Whitney (dois grupos) independentes e o teste de Kruskal-Wallis para três ou mais grupos. Para comparação de dois grupos pareados, empregou-se o teste de Wilcoxon. Para avaliar a correlação de dados de espirometria e tomografia empregou-se o Coeficiente de Correlação de Spearman. Adotou-se o nível de significância de 5%.

Resultados: De 82/117 crianças, 84% apresentavam pelo menos, um alelo F508del e preencheram os critérios de inclusão. A mediana da idade no diagnóstico: 48 dias. Manifestações precoces ao diagnóstico: sintomas respiratórios 50%; Insuficiência pancreática: 97%; distúrbios metabólicos 39%. As variáveis antropométricas mostraram que 44% estavam abaixo do percentil esperado para peso/idade no momento do diagnóstico. *Staphylococcus aureus* foi encontrado em 86% das secreções das vias aéreas com mediana de idade de 4 meses. O primeiro isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) teve mediana de idade de 12,5 meses e 53% tiveram diagnóstico de colonização crônica por *Pa*. Comorbidades associadas: diabetes mellitus: 2,4%; doença hepática relacionada a FC: 16%; obstrução do Ileal distal: 30% e pólipos nasais: 28%.

Não houve diferença significativa nos valores espirométricos nos G1 e G2 em relação a sexo, etnia, genótipo e estado nutricional. A colonização por *Pa* mostrou impacto significativo no FEF25-75. Na TCAR a mediana do escore de Bhalla (EB) foi de 10,9. Observou-se correlação negativa moderada entre o VEF1 e o EB indicando que maiores danos na estrutura pulmonar estão associados a piora da função pulmonar. Houve diferença significativa no EB entre G1 e G2, evidenciando progressão de alterações pulmonares ao longo do tempo.

Conclusão: Os resultados destacam que mesmo com o diagnóstico precoce após a TNN, os pacientes com FC, acompanhados em nosso CRFC, expressam várias alterações estruturais e funcionais que foram significativas quando comparados os grupos G1 e G2 o que reforça a importância do monitoramento integrado da função pulmonar e das avaliações tomográficas, especialmente agora com a introdução da terapia moduladora tríplice, de forma precoce na terapia dos pacientes com FC.

Palavras-chave: Fibrose cística; triagem neonatal; doença pulmonar precoce; prova de função respiratória; tomografia de alta resolução do tórax.

ABSTRACT

Background: Newborn screening (NBS) and CFTR protein modulators are robust and recent milestones that have changed the course of CF. While NBS is performed in the first month of life, providing indications for diagnosis and improving disease management, modulators are more recent and indicated for children over 6 years of age in our country. Therefore, structural, functional and biomarker assessment to show the diagnosis of early lung disease is essential for children to arrive at the age of treatment as healthy as possible.

Aim: To evaluate and compare clinical, laboratory, functional and structural markers in children under 12 years of age with CF diagnosed after NBS and without the use of CFTR modulators.

Methods: This was an analytical, descriptive, retrospective cross-sectional cohort study of children diagnosed with CF after NBS in a CF referral center at a university hospital, divided into two groups (G): (G1): <7 years, G2: ≥ 7 years. The data was analyzed using SPSS 16.0 and STATA 12.0 software. Spirometry and tomography parameters were compared using the independent Mann-Whitney test (two groups) and the Kruskal-Wallis test for three or more groups. The Wilcoxon test was used to compare two paired groups. Spearman's Correlation Coefficient was used to assess the correlation between spirometry and tomography data. A significance level of 5% was adopted.

Results: Of 82/117 children, 84% had at least one F508del allele and met the inclusion criteria. Median age at diagnosis: 48 days. Early manifestations at diagnosis: respiratory symptoms 50%; pancreatic insufficiency: 97%; metabolic disorders 39%. Anthropometric variables showed that 44% were below the expected percentile for weight/age at the time of diagnosis. *Staphylococcus aureus* was found in 86% of airway secretions with a median age of 4 months. The first isolation of *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) had a median age of 12.5 months and 53% were diagnosed with chronic colonization by Pa. Associated comorbidities: diabetes mellitus: 2.4%; CF-related liver disease: 16%; distal ileal obstruction: 30% and nasal polyps: 28%. Spirometry: there was no significant difference in spirometric values in G1 and G2 in relation to gender, ethnicity, genotype and nutritional status. Pa colonization had a significant impact on FEF25-75. On HRCT, the median of modified Bhalla score (MBS) was 10.9. There was a moderate negative

correlation between FEV1 and MBS, indicating that greater damage to the lung structure is associated with worse lung function. There was a significant difference in MBS between G1 and G2, showing progression of pulmonary alterations over time.

Conclusion: The results show that even with early diagnosis after NBS, the CF patients followed up in our CRFC expressed various structural and functional alterations that were significant when comparing groups G1 and G2, which reinforces the importance of integrated monitoring of lung function and tomographic assessments, especially now with the introduction of triple modulator therapy, early on in the therapy of CF patients.

Keywords: cystic fibrosis; newborn screening; early lung disease; pulmonary function testing; high resolution computed tomography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Ferramentas para avaliação precoce da saúde pulmonar na FC.

Figura 2: Distribuição dos valores de ppvef1 (A) e ppfef25-75 (B) entre G1 e G2.

Figura 3: Distribuição da mediana do Escore de Bhalla Modificado e variação (AIQ) entre G1 e G2.

Figura 4: Distribuição do escore de Bhalla modificado em relação à idade.

Figura 5: Distribuição do ppvef1 em relação ao escore de Bhalla modificado.

Figura 6: Distribuição do pp FEF25-75 % em relação o escore de Bhalla modificado.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes (G1 e G2).

Tabela 2: Distribuição dos parâmetros espirométricos em relação ao sexo, etnia, faixa etária e genótipo.

Tabela 3: Distribuição dos parâmetros espirométricos em relação à colonização crônica por Pa e estado nutricional.

Tabela 4: Alterações tomográficas total e específicas: comparação entre G1 e G2.

Tabela 5: Distribuição do escore de Bhalla modificado em relação ao sexo, etnia, genótipo e estado nutricional.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- **AMPc:** Adenosina monofosfatase cíclica
- **CBc:** Complexo *Burkholderia cepacia*
- **CFTR:** *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*
- **Cl⁻:** Íons cloreto
- **CVF:** Capacidade vital forçada
- **DIOS:** Obstrução ideal distal
- **DHRFC:** Doença hepática relacionada à FC
- **DMRFC:** Diabetes mellitus relacionado a FC
- **DP:** Doença Pulmonar
- **DPP:** Doença Pulmonar Precoce
- **EBM:** Escore de Bhalla modificado
- **FC:** Fibrose Cística
- **g/m²/minuto:** Grama por metro quadrado por minuto
- **IP:** Insuficiência Pancreática
- **LABAC:** Laboratório de Bacteriologia da Universidade Estadual de Campinas
- **mg:** miligrama
- **mEq/l:** miliequivalentes por litro
- **MS:** Ministério da Saúde
- **Na⁺:** Sódio
- **NaCl:** cloreto de sódio
- **ng/ml:** nanograma por mililitro
- **OMS:** Organização Mundial da Saúde
- **Pa:** *Pseudomonas aeruginosa*
- **PN:** Pólipos nasais
- **PNTN:** Programa Nacional de Triagem Neonatal
- **ppVEF1:** percentual do predito Volume expiratório forçado no primeiro segundo
- **pp FEF 25-75:** percentil do predito do fluxo expiratório entre 25 e 75% da capacidade vital forçada
- **RNA_m:** ácido ribonucléico mensageiro
- **Sa:** *Staphylococcus aureus*
- **SP:** São Paulo

- **SUS:** Sistema Único de Saúde
- **TCAR:** Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
- **TIR:** tripsinogênio imunorreativo
- **TNN:** Triagem Neonatal

SUMÁRIO

1. Introdução	18
1.1. Fibrose Cística	18
1.2. Triagem neonatal para Fibrose Cística	20
1.3. Doença pulmonar precoce	22
2. Justificativa	23
3. Objetivos	24
3.1 Objetivo geral	24
3.2 Objetivos específicos	24
4. Métodos	25
4.1. Delineamento do estudo	25
4.2. Critérios de inclusão e exclusão	24
4.3. Marcadores demográficos, clínicos e laboratoriais	25
4.4. Avaliação microbiológica	25
4.5. Avaliação da função pulmonar (Espirometria)	25
4.6. Avaliação da estrutura pulmonar	25
4.7. Avaliação nutricional	26
4.8. Definição de Insuficiência pancreática	26
4.9. Análise Estatística	26
5. Resultados	27
6. Discussão	38
7. Conclusões	43
8. Perspectivas	43
9. Referências Bibliográficas	43
10. Apêndices	58
11. Anexos	62

1. Introdução

1.1 Fibrose Cística

A fibrose cística (FC) é a doença rara, autossômica recessiva, mais comum em caucasianos afetando mais de 162.000 indivíduos em todo o mundo, com distribuição geográfica reconhecidamente heterogênea. Sua incidência é variável, sendo de 1:2000 recém-nascidos (RN) em países do norte europeu, 1:9.000 em hispânicos e 1:17.000 em afro-americanos. (1, 2)

No Brasil, pela extensão continental e grande miscigenação da população, a incidência da FC é estimada em 1:7.500 RN, variando de 1:1.600 crianças de ascendência europeia a 1:14.000 com ascendência africana. (1) É uma doença monogênica, determinada por mutações no gene *Cystic Fibrosis Conductance Regulator* (CFTR), localizado no braço longo do cromossomo 7, que codifica uma proteína de mesmo nome. A ausência na produção da proteína ou o prejuízo na sua função determinam alterações na secreção dos íons cloreto (Cl^-), água e outros íons como sódio (Na^+) e bicarbonato (HCO_3^-). Como consequência, ocorre modificação do pH, desidratação e aumento da viscosidade das secreções nas glândulas exócrinas, causando obstrução, inflamação, infecção, fibrose e progressiva perda funcional dos órgãos acometidos. (3,4)

É uma doença multissistêmica, com grande diversidade de sinais e sintomas que acomete, preferencialmente, o sistema respiratório e gastrointestinal, e classicamente manifesta-se como doença pulmonar supurativa crônica, insuficiência pancreática exócrina com consequente má absorção intestinal e concentrações elevadas de cloreto (Cl^-) no suor. (5)

Uma das explicações para a variabilidade fenotípica deve-se ao fato de existirem cerca de 3.000 variantes, no gene CFTR, já descritas, e que apresentam diferentes mecanismos moleculares que comprometem a síntese da proteína CFTR com déficit qualitativo ou quantitativo da proteína. (6)

Estas variantes patogênicas foram identificadas e agrupadas em até seis classes, com base em seus efeitos na produção, tráfico, função e estabilidade da proteína. (7,8)

A correlação do genótipo com o fenótipo na FC é relativamente alta para o pâncreas e o

trato gastrointestinal, mas menor para os pulmões, onde outros genes modificadores e fatores ambientais parecem exercer um papel mais importante. (9)

Estudos recentes mostraram que diferentes órgãos podem requerer níveis distintos de função da CFTR para realizarem suas funções normais. Os tecidos dos canais deferentes são os que mais exigem a função da proteína preservada, seguidos das glândulas sudoríparas e do pâncreas. (10,11)

Nos ductos das glândulas sudoríparas, ocorre acúmulo de íons Cl e Na^+ no suor e perda aumentada de líquidos. Em momentos de calor, a sudorese excessiva, com ou sem diarreia, promove perda de sal que pode ocasionar desidratação e hiponatremia, com risco de choque hipovolêmico, sobretudo em lactentes. (12,13)

No pâncreas, a obstrução dos canalículos impede a liberação das enzimas digestivas, com consequente má absorção dos macronutrientes, que se manifesta como esteatorréia, distensão abdominal, disbiose e desnutrição. Os pacientes com essas manifestações cursam com insuficiência pancreática exócrina (IP), diagnosticada clinicamente e laboratorialmente pela presença aumentada de gordura nas fezes (esteatócrito e balanço de gordura pelo método Van de Kramer) e por baixos níveis de elastase pancreática fecal (EF). (14,15)

A IP é a manifestação mais frequente e precoce da doença, presente em 75% dos pacientes com FC ao nascimento, em 80% a 85% até o primeiro ano de vida e em 90% até a idade adulta. (16)

O íleo meconial (IM) está presente em 15% a 20% dos pacientes, é caracterizado pela obstrução intestinal total ou parcial, iniciada na fase fetal, sendo mais prevalente nos portadores de IP. Após o período neonatal, pode ocorrer de forma semelhante, a DIOS, caracterizada pela obstrução intestinal aguda, na região ileocecal. (17)

Com a progressão da doença pode ocorrer disfunção pancreática endócrina, com consequente diabetes relacionado a FC (DHRFC) mais comum em pacientes maiores de 10 anos de idade, sobretudo na adolescência e vida adulta. (18,19)

Nos tecidos hepáticos ocorre diminuição do fluxo biliar, favorecendo a obstrução de dutos biliares intra e extra-hepáticos. Em estudos prospectivos, 25% dos pacientes apresentam alterações laboratoriais, cerca de 1,8% são sintomáticos e podem evoluir para cirrose biliar associada à hipertensão portal, sendo a doença hepática a segunda causa de óbito na FC. (20,21)

O acometimento nutricional, sobretudo naqueles com IP, se manifesta de forma precoce, ainda nas primeiras semanas de vida. O risco nutricional é multifatorial e está relacionado com a IP, o aumento da necessidade energética devido à inflamação crônica, complicações infecciosas e a insuficiência respiratória. (14)

É importante ressaltar, que nos dois primeiros anos de vida, observa-se acelerado aumento da estatura, do ganho de peso e desenvolvimento do sistema nervoso central e que o cuidado nutricional nesse período é essencial para promover um bom desenvolvimento cognitivo, ósseo, muscular e ponderal. (22)

O suporte nutricional precoce e a suplementação de enzimas pancreáticas são benefícios reconhecidos do diagnóstico precoce pela TNN e têm um impacto direto positivo na saúde pulmonar e na melhoria dos resultados nos lactentes com FC. (23)

Os lactentes com FC são suscetíveis à perda de sal no suor, a comprometimento nutricionais e as manifestações respiratórias entre 2 e 6 semanas de vida, o que suporta a necessidade de diagnóstico precoce da doença e justifica a implementação dos testes triagem neonatal. (24)

1.2 Triagem neonatal

A TNN é uma ação preventiva que favorece a busca para o diagnóstico, o acesso ao programa estadual de medicamentos e o aconselhamento genético em casos de confirmação diagnóstica. Quanto mais precoce o diagnóstico e o início de tratamento maior o efeito benéfico no estado nutricional, com melhora no crescimento, peso e estatura, fundamentais para prevenir deficiências de vitaminas lipossolúveis e má nutrição com repercussão direta na boa evolução da doença, incluindo a DP. (25,26)

Desde a década de 60 a OMS preconiza a importância da realização dos programas populacionais de TNN, especialmente nos países em desenvolvimento, e determinou critérios para a realização da triagem.

No Brasil, as normas que regem o Programa de Triagem Neonatal foram divulgadas na portaria 822, publicada no Diário Oficial da União (DOU) em 07/06/2001. Desde então, o rastreamento para FC é recomendado no país, embora sua implantação pelo Sistema Único de Saúde (SUS) seja distinta em cada estado. (Brasil portaria 2001). (27)

Em São Paulo, após ampla discussão sobre custo-benefício, a fase III do Programa de Triagem Neonatal para FC foi efetivamente implantada no ano de 2010. A incidência de FC no estudo piloto realizado para a implantação desta triagem em nosso meio foi de 1:8.403 nascidos vivos. (28)

O tripsinogênio imunorreativo (TIR) é um precursor de enzima pancreática, cuja concentração costuma estar persistentemente elevada no sangue dos recém-nascidos com FC, mesmo naqueles com SP. Esse aumento, ocorre devido a fibrose pancreática que a maior parte dos pacientes apresenta no período intrauterino, com consequente refluxo de enzimas pancreáticas para a circulação, e aumento dos níveis do TIR, constituindo o marcador da TNN nos pacientes com FC. (29)

No Brasil, o protocolo vigente da TNN ainda é a dosagem de TIR/TIR com sensibilidade de 95% e especificidade variável e baixa de 30% a 75%, a depender dos níveis de referência do laboratório. (30). Porém, as ferramentas utilizadas para TNN varia consideravelmente, entre os numerosos países no mundo.

Os resultados falso-negativos e falso-positivos estão relacionados principalmente a condições clínicas no período neonatal, tais como: prematuridade, insuficiência respiratória, hipoglicemias e doenças genéticas. (31)

A primeira amostra de TIR deve ser coletada entre o 3º e o 5º dia de vida e a segunda dentro de trinta dias. Após dois resultados positivos é necessária a realização do teste de suor (TS) e/ou a investigação de variantes do gene CFTR para confirmar o diagnóstico e encaminhar o paciente ao CRFC para acompanhamento multiprofissional (30).

O diagnóstico nos primeiros meses de vida promove a redução na inflamação pulmonar, reduz a incidência de colonização crônica por *Pa*, favorece que os pacientes atinjam seu alvo de crescimento, reduz o número de hospitalizações e aumenta a expectativa de vida, conforme concluiu recente revisão sistemática (24)

1.3 Doença pulmonar precoce

Apesar dos avanços do conhecimento sobre a fisiopatologia da Fibrose Cística (FC) e do diagnóstico precoce pela triagem neonatal (TNN), os pulmões apresentam alterações estruturais e funcionais que podem e devem ser identificadas desde o nascimento. Essas alterações constituem a doença pulmonar precoce (DPP) que está presente mesmo antes das manifestações clínicas e são caracterizadas por: inflamação, infecção, acúmulo de muco espesso e obstrução das vias aéreas. (31-35)

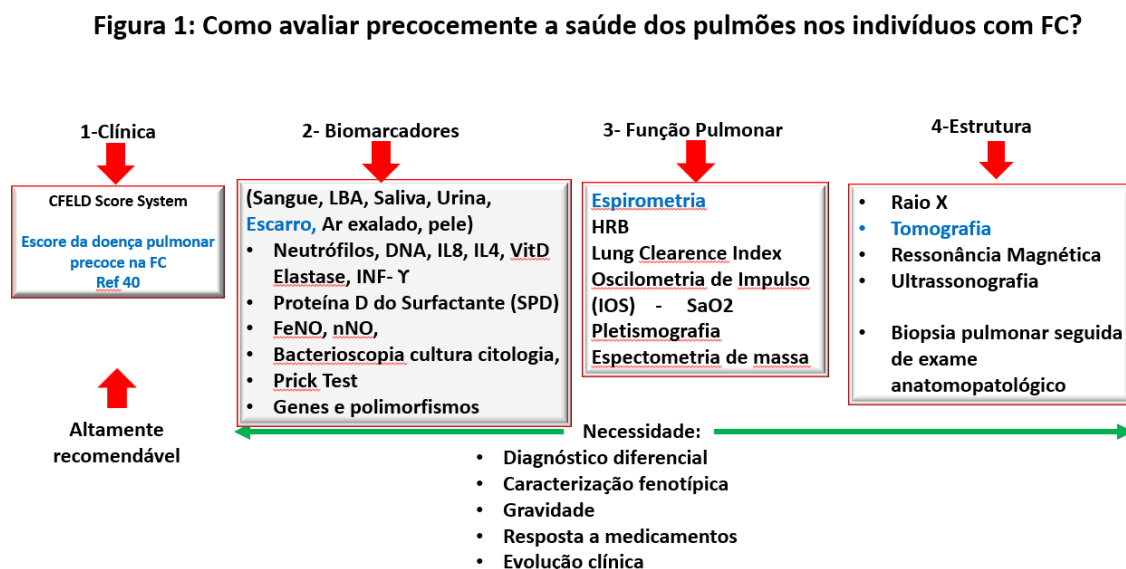
Nas últimas décadas, tem-se comprovado que essas alterações se intensificam, significativamente, durante a infância e adolescência. (36) A detecção da DPP é a chave para a identificação de estratégias de intervenção com resultados positivos no desfecho em longo prazo. Em contrapartida, a identificação e intervenção da DPP, nos países em desenvolvimento, com ou sem TNN, têm sido pouco estudadas. (37)

Os pulmões são os órgãos que mais causam sinais e sintomas na FC, pelo progressivo grau de deterioração que se inicia desde o nascimento. Na era pré-moduladores da proteína CFTR, a evolução da deterioração pulmonar na FC depende, principalmente, de cinco pilares na vida dos pacientes: i) Genética: variantes, genes modificadores, sexo; ii) meio ambiente: condições socioeconômicas, poluição, tabagismo passivo, stress, microrganismos colonizadores das vias aéreas ; iii) Comorbidades e gravidade: diabetes, desnutrição, insuficiência pancreática(IP), íleo meconial, exacerbações e internações da doença pulmonar(DP); iv) TNN e idade ao diagnóstico; v) manejo interdisciplinar, acesso aos medicamentos e adesão. Quando estas etapas são equacionadas a progressão da deterioração da função e da estrutura pulmonar podem ser postergadas. (39,40)

Segundo Bayfield KJ et al, prevenir e diagnosticar a DPP na FC é uma prioridade para investigadores, clínicos, pacientes e suas famílias. Numerosas ferramentas clínicas e laboratoriais podem e devem ser utilizadas para avaliar a DPP, na prática clínica e na

pesquisa e adaptá-las as diferentes idades durante a vida, analisando criticamente a extrapolação de eficácia de diferentes grupos etários. **(Figura 1).** (41)

Figura 1: Ferramentas para avaliação precoce da saúde pulmonar na FC



Mesmo na era das terapias altamente eficazes com os moduladores utilizados de forma cada vez mais precoce, a detecção da DPP será sempre uma janela de oportunidades para intervenções, estudos e desfecho na evolução da DP na FC. (37,42)

No momento são poucos os países que introduziram os modulados da proteína CFTR em crianças abaixo de 6 anos. A detecção da DPP pode ser uma estratégia para a introdução no início da vida em toda a população pediátrica com repercussão positiva na evolução da DP em longo prazo. (40-42)

2. Justificativa

Na FC o pulmão já apresenta alterações estruturais e funcionais desde o nascimento. Antes da implementação da TNN observou-se que essas alterações se intensificam significativamente durante a infância e adolescência. Contudo, a evolução da DPP na FC, nos países em desenvolvimento, após a TNN, tem sido pouco estudada. Por essa razão, a realização deste estudo é fundamental para compreender a progressão da DPP em crianças com FC após a TNN e antes da introdução dos moduladores da proteína CFTR. Acreditamos que estes resultados contribuirão para maior entendimento da evolução da DPP na FC e aprimorar o tratamento no início da vida.

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

Avaliar características clínicas, laboratoriais, tomográficas e espirométricas em crianças com FC e buscar marcadores de DPP a partir do rastreamento neonatal

3.2. Objetivos Específicos

- i) Avaliar as características clínicas, tomográficas e funcionais da população de pacientes com FC diagnosticados após a TNN;
- ii) Verificar se existe correlação entre o escore de Bhalla modificado e os valores de espirometria, estado nutricional, colonização crônica por Pa, frequência de exacerbações pulmonares e internações na população total e nos grupos estudados.

4. Métodos

4.1 Delineamento do estudo

Realizou-se um estudo analítico, retrospectivo e transversal, utilizando registros de pacientes diagnosticados com FC, sem uso de moduladores da CFTR, após TNN e acompanhados no Centro Universitário de Referência em FC (CRFC) atendidos no período de 2010 a 2022.

Os dados foram registrados em um banco de dados protegido na plataforma Recep da universidade. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade # (5.305.316), e os termos de consentimento (TCLE) e assentimento (TALE) livre e esclarecido foram obtidos de todos os participantes.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes que apresentaram diagnóstico de FC após dois testes de cloreto no suor $\geq 60\text{mmol/L}$ e/ou duas variantes patogênicas do gene CFTR após a TNN e divididos em dois grupos: G1 menores de 7 anos e G2 de 7 a 12 anos de idade. Foram excluídos pacientes diagnosticados sem TNN, aqueles onde houve recusa na assinatura dos TCLE e TALE e os que perderam seguimento. (43)

4.3 Marcadores demográficos, clínicos e laboratoriais

Parâmetros: sexo, etnia, consanguinidade, história familiar para FC, manifestações clínicas ao diagnóstico, idade ao diagnóstico e de primeira consulta, IP, IM e comorbidades (diabetes, hepatopatia, obstrução ileal distal e polipose nasal), estado nutricional, valores de cloreto no suor e variantes do *CFTR* para caracterização diagnóstica, microrganismos persistentes no escarro, número de exacerbações pulmonares e de internações por ano segundo as normas da Cystic Fibrosis Foundation.

4.4 Avaliação microbiológica

Amostras para caracterização de microrganismos foram coletadas por *swab* ou escarro espontâneo. A presença de colonização ou infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) e *Complexo Burkholderia cepacia* (*CBC*) foram definidas pelos critérios de Leeds. (44)

4.5. Avaliação da função pulmonar

As espirometrias foram realizadas conforme padrões da ATS/ERS em pacientes com mais de 5 anos de idade usando aparelho marca CPFS/D (Medical Graphics Co., Saint Paul, MN, EUA). Os dados foram registrados pelo software PF BREEZE vs 3.8B para Windows 95/98/NT (Medical Graphics Co.) (45)

Foram medidos a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório no primeiro segundo (VEF1), o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da curva da CVF e o índice de Tiffeneau (VEF1/CVF). Os valores de referência adotados foram expressos em percentual do predito com base nas equações de previsão normal da Global Lung Initiative (GLI). (46)

4.6. Avaliação da estrutura pulmonar

A partir do segundo ano de vida, todos os pacientes realizaram pelo menos uma TCAR conforme rotina do CRFC. As TCAR foram realizadas sem sedação, utilizando-se tomógrafo com cortes de 1 mm de espessura e intervalos de 10 mm, com parâmetros de 80 a 100 mA/s e 120 kV. As imagens foram fotografadas com janela de 1.500 UH e nível de - 700 UH, de acordo com protocolo do serviço de radiologia da instituição.

O escore de Balha modificado (EBM) foi obtido da última TCAR realizada de cada

paciente. Dois pneumologistas pediátricos avaliaram as tomografias de modo cego, e em caso de discordância um radiologista era consultado para uma terceira opinião. O valor total do EBM foi obtido a partir da soma das pontuações, em relação à gravidade e/ou extensão de cada uma das alterações morfológicas. Esse valor pode variar de zero (indicando ausência de anormalidades) a 37 (indicando alterações graves em todos os parâmetros). (47-49).

As anormalidades na TCAR foram definidas e adotadas de acordo com os critérios da Sociedade Fleischner (50) e do Consenso Brasileiro Ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TCAR de tórax. (51)

4.7 Avaliação nutricional

A avaliação nutricional foi realizada pelo peso e estatura nos dois primeiros anos e depois pelo IMC. Os softwares “WHO Anthro” e “WHO AnthroPlus for personal computers”, foram utilizados na avaliação de peso e altura baseando-se no z-score para crianças menores e maiores de 5 anos respectivamente. (52,53)

4.8 Definição de Insuficiência pancreática (IP)

Para definição de IP utilizamos os valores de esteatócrito de acordo com a faixa etária e/ou elastase pancreática < 200ug/grama de fezes. (43)

4.9 Análise Estatística

Os dados foram analisados com o software SPSS 16.0 e STATA 12.0. Determinou-se a média, o desvio padrão, os quartis, o mínimo, o máximo e a amplitude máxima das variáveis quantitativas e as frequências relativa e absoluta das variáveis qualitativas. Avaliou-se o ajuste das variáveis EBM, CVF, VEF1, FEF25-75 e VEF1/CVF à distribuição normal pelo teste de Shapiro Wilk. Como as variáveis não se ajustam à distribuição normal, para comparar a distribuição dos parâmetros EBM, CVF, VEF1, FEF25-75 e VEF1/CVF em relação a dois grupos independentes empregou-se o teste de Mann-Whitney e, em relação a três ou mais grupos independentes, o teste de Kruskal Wallis. Para comparação de dois grupos pareados, empregou-se o teste de Wilcoxon.

Para avaliar a correlação entre o EBM, CVF, VEF1, FEF25-75 e VEF1/CVF e a idade, as dosagens de TIR, as duas dosagens de Cl^- suor, idade no primeiro isolamento de PSA e SA, número de exacerbações e número de internações

empregou-se o Coeficiente de Correlação de Spearman. Em todas as análises adotou-se o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

5. Resultados

De 117 crianças acompanhadas no ambulatório de TNN do centro de referência em FC da UNICAMP, 82 preencheram os critérios de inclusão. Trinta e cinco foram excluídas, 25 crianças por não terem TNN positiva e 10 por perda de seguimento. Quarenta e sete (47%) eram femininas e 67(82%) caucasianos. Dezenove (23%) tinham antecedente familiar positivo para FC e 4(5%) consanguinidade. Os demais dados demográficos no G1 e G2 estão descritos na **Tabela 1**

Tabela 1: Dados clínicos, laboratoriais de pacientes com Fibrose Cística acompanhados de 2010 a 2022 após a triagem neonatal; G1 e G2

Variáveis	Grupo 1 N=41(50%)	Grupo 2 N=41(50%)
Data do diagnóstico (d)	mediana 48 P25-75;32-58	mediana 55 P25-75;43-60
Data da primeira consulta (d)	Mediana 45d P25-75:32-51	Mediana 50 P25-75:38-67
Feminino	25 (61)	22(53)
Causasiano	33(80)	34(82)
Cosanguinidade	3(7,3)	1(2,4)
História Familiar	8(19,5)	11(26,8)
Genótipo		
F508del Homozigoto	18 (44)	8(20)
F508del Heterozigoto composto	17 (41)	26(63)
Outras variantes	6(15)	7(17)
Sintomas ao Diagnóstico		
Insuficiência Pancreática	41(100)	39 (95)
Ileo meconial	13(31)	1(2,5)
Respiratório	20(49)	21(51)
Metabólico	16(39)	16 (39)
Comorbidade		
Diabetes	0	2 (4,8)
Doença Hepatobiliar	4(9)	9(21)
DIOS	10 (24)	21(51)
Pólipos Nasais	4(10)	16 (39)
Idade do primeiro isolamento (m)	Mediana (amplitude)	Mediana (amplitude)
Sa	3(p25-75: 2-6)	5(p25-75: 2-12)
Pa	13(p25-75: 6-25)	12(p25-75: 6-32)
CBc	3(p25-75: 2-7)	18(p25-75: 10-36)
Colonização crônica (critério de Leeds)		
Pa	20(49)	23(56)
Cbc	0 (0)	5(12)

N: número, d: dias, m: meses, G1: grupo1 < 7 anos, G2: grupo2 ≥ 7anos IP: Insuficiência pancreática; IM: íleo meconial, SR: sintomas respiratórios, SM: sintomas metabólicos, Pa: *Pseudomonas aeruginosa*, DIOS: obstrução ileal distal, Sa: *Staphylococcus aureus*, CBc: complexo *Burkholderia cepacia*

Os níveis medianos de cloreto na primeira e na segunda amostra foram, respectivamente, 103 mEq/L e 105 mEq/L. A variante F508del foi identificada em 69 (84%), sendo 26 (31%) homozigotos e 43 (52%) heterozigotos compostos. Outras variantes causadoras de FC foram encontradas em 13 (16%) das crianças estudadas. **Apêndice 1**

A análise antropométrica mostrou que 44% dos pacientes estavam abaixo do z-score -2 para peso no momento do diagnóstico. Porém, na evolução houve recuperação do estado nutricional em 95% das crianças até o primeiro ano de vida.

Estafilococos aureus foi o primeiro microrganismo isolado em 70 pacientes (86%), com mediana de idade de 4 meses no primeiro isolamento. A mediana do primeiro isolamento de Pa foi de 12,5 meses e a colonização crônica por este agente ocorreu em 49% no G1 e 53% no G2. O isolamento de CBc ocorreu em 5 (6,3%) crianças, com mediana de primeiro isolamento aos 12 meses de idade.

As principais manifestações clínicas no momento diagnóstico (i) e o aparecimento posterior de comorbidades (ii) encontrados nas crianças estudadas foram:

- (i) 80 (97,5%) com insuficiência pancreática; 41 (50%) com sintomas respiratórios; 32 (39%) com sintomas metabólicos; destes 16(50%) apresentavam alcalose hipoclorêmica e hipocalêmica (Síndrome de Pseudo Bartter); 14 (17%) com íleo meconial e 7 (8,5%) apresentavam colestase neonatal.
- (ii) Dentre as comorbidades diagnosticadas nos primeiros 12 anos de vida foram encontradas: diabetes *melitus* relacionado a CF (CFRD) em 2 (2,4%), doença hepática relacionada a CF (CFLRD) em 13 (15%), DIOS em 24 (29%) e Pólipos Nasais em 25 (30%) das crianças.

Na **Figura 2** (A e B) estão apresentados os dados espirométricos de 58 pacientes. Os valores de VEF1e FEF25-75 foram expressos em percentagem dos valores previstos ajustados para idade, altura e sexo. A mediana no total da amostra apresenta CVF e VEF1

acima do limite inferior da normalidade ou obstrução leve. Não houve diferença nos dados espirometria nos dois grupos etários quanto ao ppVEF1 e ppFEF25-75.

Figura 2 (A e B): Distribuição dos valores de ppVEF1 (A) e ppFEF25-75 (B): comparação G1e G2

Figura 2A

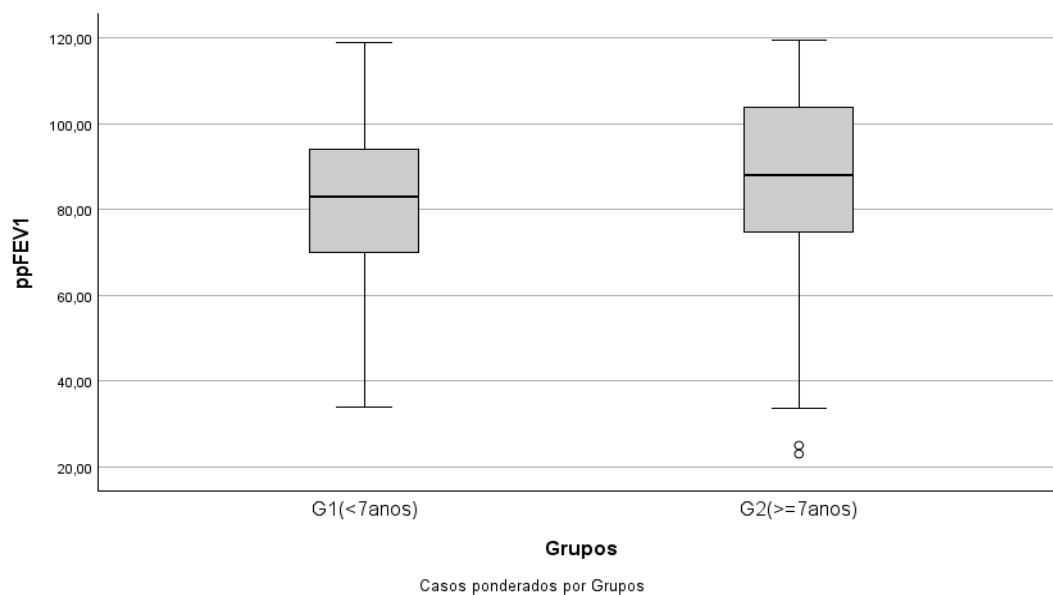


Figura2B

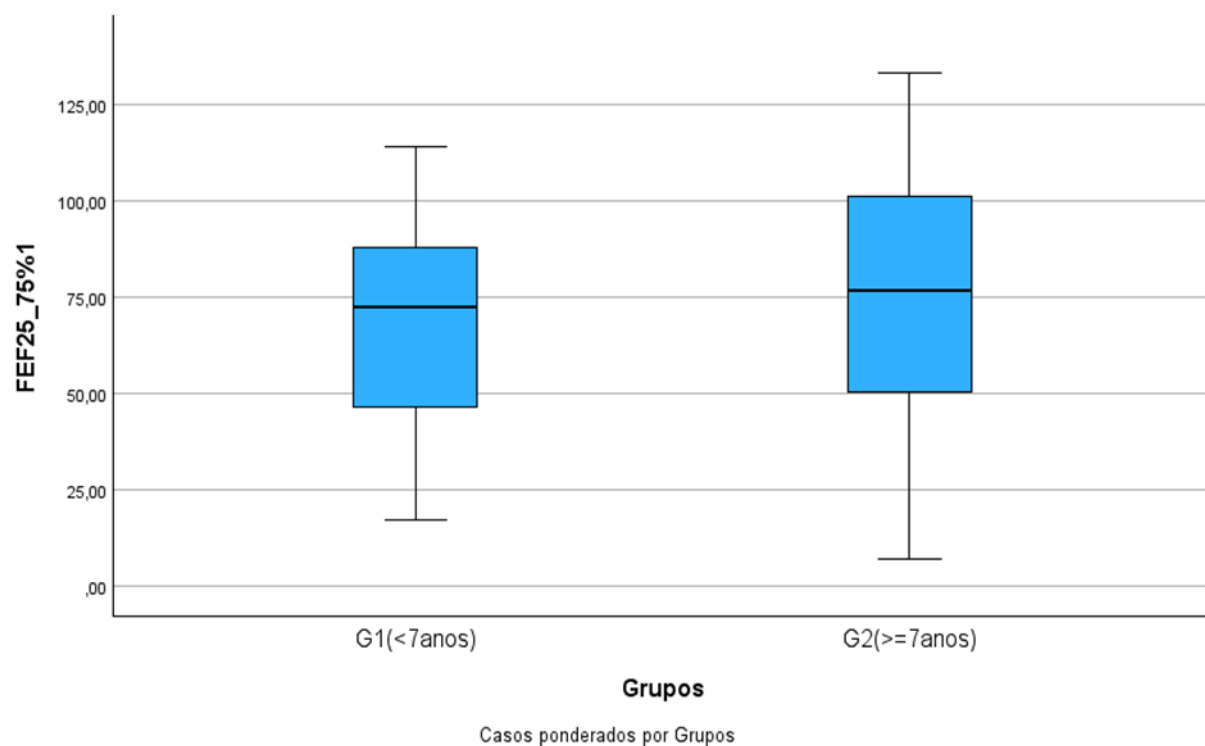


Tabela 2 (Continuação): Distribuição dos parâmetros espirométricos em relação ao sexo, etnia, grupo etário e genótipo

Grupo Etário									
< 7 anos (G1)		N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	P
CVF	a	29	89,49	21,12	94,00	34,0	127,0	93,0	a.0,316
VEF1	b	29	82,09	23,18	86,2	23,0	119,0	96,0	b.0,82
FEV25_75	c	29	72,53	29,56	74,0	7,0	121,3	114,3	c.0,767
>= 7 anos (G2)		N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	
CVF	a	29	95,01	19,63	96,0	42,0	127,0	85,0	
VEF1	b	29	84,83	22,02	87,50	25,0	119,5	94,5	
FEV25_75	c	29	73,13	30,31	81,0	7,0	119,1	112,1	

p – valor do teste de Mann-Whitney

Genótipo									
F508del homozigoto		N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	P
CVF	a	13	97,47	11,88	98,7	77,5	125,0	47,5	a.0,381
VEF1	b	14	90,09	12,20	87,6	75,5	116,0	40,5	b.0,544
FEV25_75	c	14	78,59	26,53	78,7	42,6	121,3	78,7	c.0,486
F508del heterozigoto		N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	
CVF	a	34	92,06	21,30	92,10	42,0	127,0	85,0	
VEF1	b	34	81,07	25,61	87,50	23,0	119,5	96,5	
FEV25_75	c	34	67,22	31,38	74,05	7,0	119,1	112,1	
Outras Variantes		N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	
CVF	a	12	83,37	26,62	86,00	34,0	123,0	89,0	
VEF1	b	12	79,52	23,44	80,00	34,0	107,0	73,0	
FEV25_75	c	12	78,71	28,78	89,00	33,0	116,2	83,2	

p – valor do teste de Kruskal-Wallis

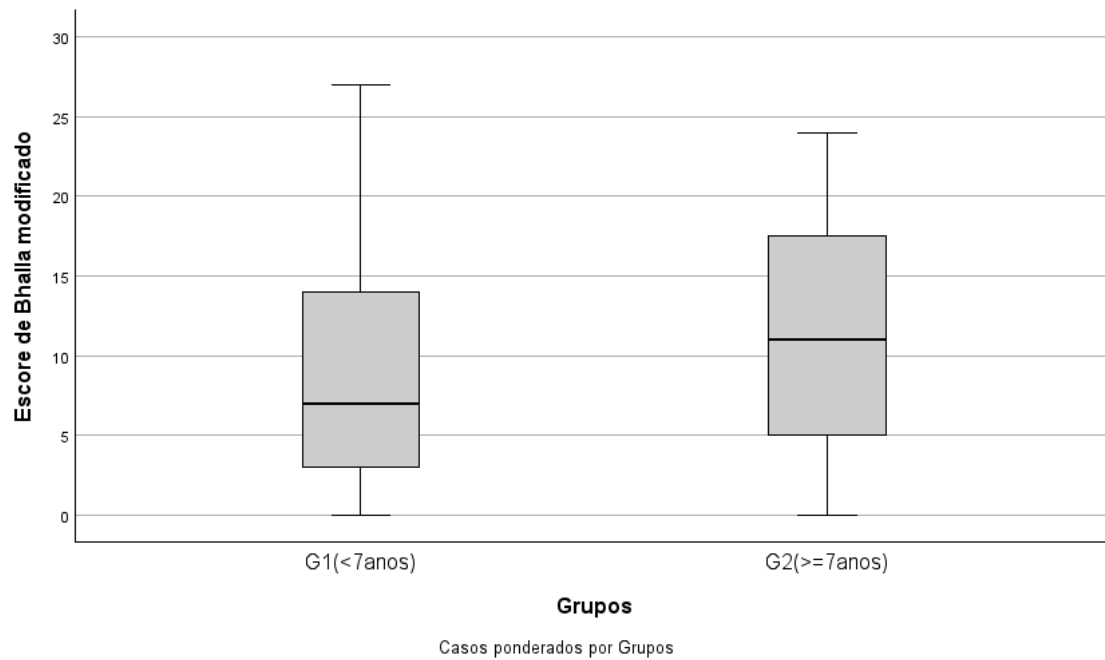
Da mesma forma, a colonização crônica por Pa e o estado nutricional não mostraram impacto significativo nos valores de VEF1 e CVF. Contudo, houve diferença significativa no FEF25-75 em pacientes com colonização crônica por Pa, conforme apresentado na **Tabela 3**.

Tabela 3: Distribuição dos parâmetros espirométricos em relação à colonização crônica por Pa e estado nutricional									
Colonização Crônica por Pa									
Sim		N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	P
CVF	a	34	88,12	19,23	92,10	42,00	127,00	85,00	0,116
VEF1	b	34	77,76	23,82	81,30	23,00	119,00	96,00	0,062
FEV25_75	c	34	62,04	31,13	64,70	7,00	114,00	107,00	0,007
Não		N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	P
CVF	a	24	96,44	23,33	100,65	34,00	127,00	93,00	
VEF1	b	25	89,67	20,23	89,00	34,00	119,50	85,50	
FEV25_75	c	25	84,38	22,32	87,70	40,00	121,30	81,30	
p – valor do teste de Mann-Whitney									
Estado Nutricional									
Desnutrido		N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	P
CVF	a	3	65,43	29,28	50,10	47,00	99,20	52,20	0,374
VEF1	b	3	57,63	31,40	46,00	33,70	93,20	59,50	0,521
FEV25_75	c	3	46,23	36,59	33,00	18,00	87,70	69,70	0,162
Nutrido		N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	P
CVF	a	44	93,70	18,40	94,00	34,00	127,00	93,00	
VEF1	b	44	83,66	21,33	85,10	23,00	119,50	96,50	
FEV25_75	c	44	70,86	29,00	73,50	7,00	119,10	112,10	
Sobrepeso		N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	P
CVF	a	5	93,24	26,31	102,40	65,00	127,00	62,00	
VEF1	b	5	88,46	20,49	91,30	69,00	119,00	50,00	
FEV25_75	c	5	76,90	12,96	74,50	64,00	96,00	32,00	
Obesidade		N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	P
CVF	a	3	86,56	20,88	83,00	67,70	109,00	41,30	
VEF1	b	4	86,93	14,10	83,50	74,70	106,00	31,30	
FEV25_75	c	4	97,05	21,38	101,00	70,00	116,20	46,20	
p – valor do teste de Kruskal-Wallis									

A análise comparativa dos dados espirométricos não mostrou associação significativa com a idade do primeiro isolamento de Pa ou Sa, nem com o número de exacerbações pulmonares.

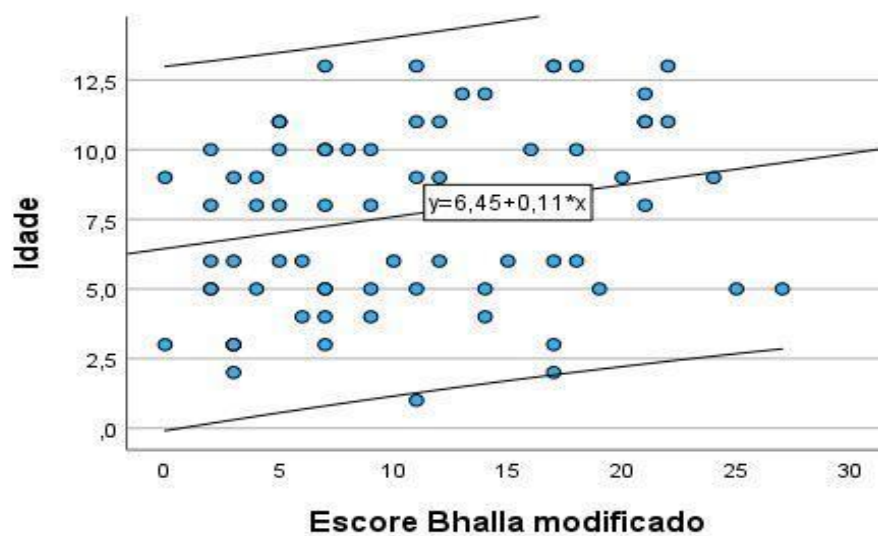
Dos 82 pacientes, 71 realizaram pelo menos uma TCAR. A mediana do EBM foi de 10,9 (variação de 0 a 27), refletindo a gravidade lesão estrutural pulmonar na população estudada. A **Figura 3** mostra o valor total do EBM e a mediana para os casos analisados no G1 e G2.

Figura 3: Distribuição dos valores de mediana do Escore de Bhalla Modificado e variação (amplitude interquartil) dos grupos G1 e G2



A **Figura 4** mostra correlação positiva moderada entre o EBM e a idade dos pacientes no momento da TCAR, com $r_s=0,337$ e $p=0,004$.

Figura 4: Distribuição do escore de Bhalla modificado em relação à idade



Os achados tomográficos revelaram prevalência significativa de alterações estruturais pulmonares nos pacientes avaliados. O espessamento peribrônquico destacou-se como a alteração mais comum, presente em 66/71 (93%), seguido pelo padrão de atenuação em mosaico, observado em 63/71 (89%). Bronquiectasias foram detectadas em 51/71 (71%), variando de leves (42%), moderadas (12%) a graves (18%). Tampões mucosos foram encontrados em 40/71 (56,4%). Colapso ou consolidação pulmonar foi identificado em 31/71 (44%), predominantemente em padrão subsegmentar, havendo apenas 1/71 com padrão segmentar/lobar. Infiltrado em vidro fosco foi o achado menos frequente, identificado em apenas 4/71 (4,2%).

Quando comparamos os dois grupos etários, G1 e G2, observamos diferenças significativas (**p=0,021**) no EBM total e presença de bronquiectasias. (**p=0,031**)

Na **Tabela 4** apresentamos os dados do EBM total e alterações tomográficas nos dois grupos.

Tabela 4: Alterações tomográficas totais e específicas: comparação entre G1 e G2				
Alterações Tomográficas		Grupo 1 (N=42)	Grupo 2 (N=29)	P
EBM Total	Mediana	7	11	0,021
	P25-P75	(3-12,5)	(5-21)	
Bronquiectasia				0,031
Ausente		18/42 (43%)	6/29 (21%)	
Presente		24/42 (57%)	23/29 (79%)	
Leve		15/42 (35%)	11/29 (38%)	
Moderada		5/42 (12%)	4/29 (14%)	
Grave		4/42 (9%)	8/29 (28%)	
Perfusão em Mosaico				
Presente		32/42 (76%)	26/29 (90%)	
Ausente		10/42 (24%)	3/29 (10%)	
Extensão da Bronquiectasia				
Localizada		16/24 (67%)	9/23 (39%)	
Difusa		8/24 (33%)	14/23 (61%)	
Espessamento Peri-brônquico				
Presente		38/42 (90%)	23/29 (79%)	
Ausente		4/42 (9%)	6/29 (21%)	

p valor do teste de Qui-quadrado

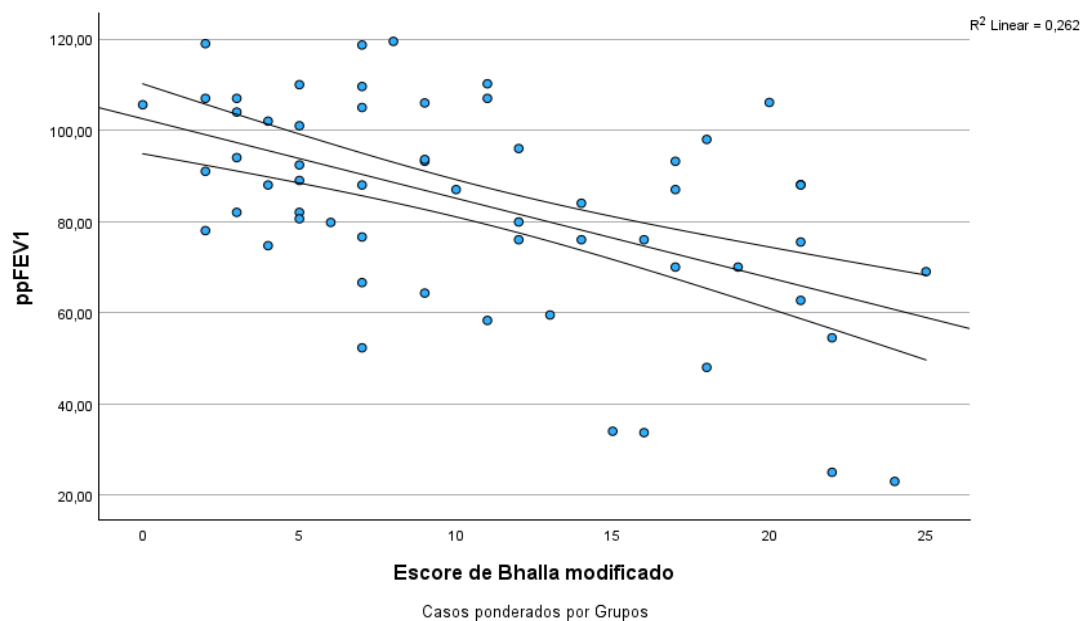
Na **Tabela 5**, apresentamos os dados do EBM total em relação ao sexo, etnia, genótipo e estado nutricional. Não encontramos diferença significativa no EBM e estes parâmetros.

Tabela 5: Distribuição de escore de Bhalla em relação ao sexo, etnia, genótipo e estado nutricional								
Sexo	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	P
Masculino	33	10,52	6,78	10	0,27	27	27	0,653
Feminino	40	11,33	7,29	9	0,25	25	25	
Total	73							
p – valor do teste de Mann-Whitney								
Etnia	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	P
Caucasoide	59	10,39	6,9	9	0	24	24	0,349
Negro	1	17,00	-	17,00	17	17	0	
Outros	13	13,08	7,342	12,00	3	27	24	
Total	73							
p – valor do teste de Kruskal-Wallis								
Genótipo	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	P
F508del homozigoto	24	8,13	5,907	7,00	0	21	21	0,059
F508del heterozigoto	38	12,29	7,355	10,50	2	27	25	
Outras variantes	11	12,55	6,861	12,00	2	24	22	
Total	73							
p – valor do teste de Kruskal-Wallis								
Estado Nutricional	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	P
Desnutrido	3	18,57	1,155	18,00	18	20	2	0,062
Nutrido	55	10,91	6,827	9,00	0	27	27	
Sobre peso	7	11,71	7,653	10,00	2	25	23	
Obesidade	4	5,00	2,944	4,50	2	9	7	
Total	69							
p – valor do teste de Kruskal-Wallis								
Colonização Crônica por PA	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	P
Sim	40	11,73	7,369	10,50	0	27	27	0,394
Não	32	10,22	6,612	8,50	0	24	24	
Total	72							
p – valor do teste de Mann-Whitney								
Colonização Crônica por CBC	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude	P
Sim	5	13,00	5,657	12,00	7	22	15	0,368
Não	66	10,97	7,179	9,00	0	27	27	
Total	72							
p – valor do teste de Mann-Whitney								

A análise da correlação entre os parâmetros espirométricos e o EBM mostram: correlação negativa moderada para o VEF1 ($r_s = -0,512$, $p < 0,001$) e correlação negativa fraca com o FEF25-75 ($r_s = -0,288$, $p = 0,027$)

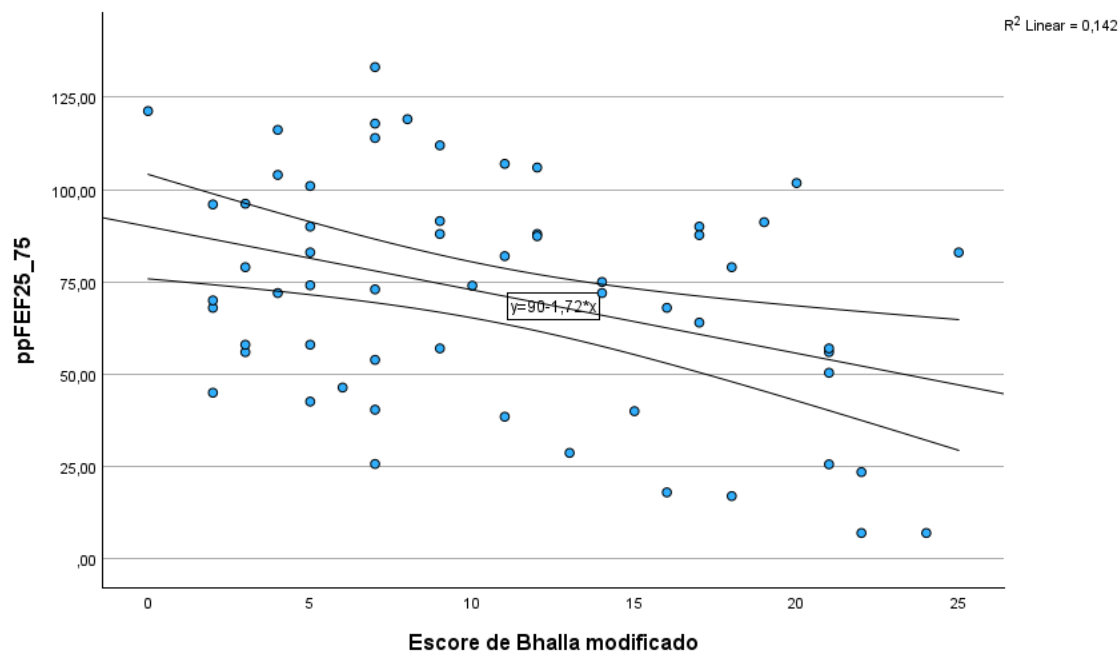
A **Figura 5** demonstra tendência de diminuição do ppFEV1 com o aumento do EBM, refletindo o impacto das alterações pulmonares na função respiratória.

Figura 5: Distribuição do ppVEF1 em relação ao escore de Bhalla modificado



A **Figura 6** ilustra a variação dos valores de FEF25-75 % com o aumento do EBM, sugerindo um efeito menos pronunciado das alterações tomográficas nessa medida de função pulmonar.

Figura 6: Distribuição do pp FEF25-75 % em relação o escore de Bhalla modificado



A distribuição do EBM não mostrou diferença significativa em relação à colonização crônica por Pa, e CBc, idade ao primeiro isolamento de Pa e Sa, bem como o número de

exacerbações e internações e não foram encontradas diferenças significativas em relação à presença de IM, DMRFC, DHRFC, idade do diagnóstico e níveis de cloreto no suor.

6. Discussão

No Brasil, o estado de São Paulo implantou a TNN para FC, gratuitamente, a partir de 2010. Pelo SUS, os pacientes recebem todas as medicações necessárias para o manejo da doença respiratória e digestiva. Isso resultou em benefícios evidentes no diagnóstico precoce da FC, com a mediana de diagnóstico aos 48 dias de vida e início do acompanhamento no CRFC aos 49 dias depois da TNN. Antes da TNN, a mediana de idade ao diagnóstico em nosso CRFC, era de 2 anos e 4 meses (53). Após a TNN, houve uma melhora progressiva do estado nutricional das crianças, com 96% recuperando valores normais de IMC após os 12 meses de idade. Em contrapartida, observamos uma frequência semelhante de íleo meconial e insuficiência pancreática em relação aos dois períodos estudados, antes (53,54) e após a TNN (estudo atual), sem tratamento com moduladores da proteína CFTR.

O resultado da avaliação antropométrica no nosso estudo reflete o efeito benéfico do diagnóstico precoce, mesmo quando possíveis agravos nutricionais ocorrem durante os primeiros dois anos de vida. Em estudo no mesmo centro de referência, em período anterior à implantação da TNN, verificou-se que 69% dos pacientes tinham peso abaixo do esperado para a idade no momento do diagnóstico. (54) (Apêndices 2 e 3)

O peso é um indicador antropométrico de recuperação mais rápida, quando comparado à altura, embora ambos expressem os aspectos inflamatórios presentes na FC. Nossos dados são similares ao relatado por Munck e colaboradores, que também relataram que as crianças alcançam o alvo de peso no primeiro ano de vida, embora a recuperação tenha ocorrido principalmente em pacientes com suficiência pancreática. (55)

No nosso estudo, embora a TNN tenha melhorado significativamente o manejo do trato digestório na FC, seu impacto nas manifestações respiratórias não seguiu a mesma tendência positiva, na avaliação da estrutura pulmonar.

Esses resultados estão alinhados a um estudo recente que destaca a necessidade de mais pesquisas para e melhorar o manejo e documentar a evolução da DPP (56) pois melhores condições nutricionais nos primeiros anos de vida estão associadas a um maior VEF1 aos seis anos de idade. (57)

Embora muito se tenha publicado, sobre a janela de oportunidades, em estudos sobre DPP, pouco tem sido feito em países em desenvolvimento. (58,59) Estudos internacionais, antes e após introdução dos moduladores da CFTR, sobre função, (60,61) estrutura pulmonar (62-64) e dados clínicos, como a idade de aquisição de *Pseudomonas aeruginosa*, frequência de exacerbações pulmonares, internações hospitalares durante os primeiros anos de vida, trouxeram avanços no diagnóstico e compreensão da doença pulmonar em longo prazo (65), mas ainda precisamos conhecer melhor a nossa realidade.

Em nosso estudo a idade de primeiro isolamento de Pa ocorreu com mediana de 13 meses de idade nos dois grupos, enquanto a colonização crônica por Pa estava presente em 53%(G2) e em 49%(G1) semelhante ao estudo de Malhotra et al (66)

Em contrapartida, tanto a idade do aparecimento da primeira cultura positiva para Pa como a idade de colonização crônica por Pa, não tiveram associação significativa com a função pulmonar e alterações estruturais pela TC de tórax, ao contrário de dados encontrados em outro estudo. (48)

Schluter et al. investigaram a associação do diagnóstico precoce por TNN com desfechos clínicos, incluindo as trajetórias da função pulmonar e relataram que crianças diagnosticadas por TNN têm uma vantagem estatisticamente significativa, de 1,6% no VEF1 previsto aos 5–6 anos em comparação com aquelas diagnosticadas clinicamente, além de início mais tardio de infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* e maior peso com 1 ano de idade. (67)

O achado de que a TNN foi protetora contra a infecção crônica por Pa, com dados de uma era de políticas mais rígidas relativas à prevenção de infecções cruzadas, contrasta com o ensaio de Wisconsin de décadas anteriores. (68)

No entanto, não encontraram nenhuma associação entre o status de TNN e a taxa subsequente de mudança na função pulmonar ao longo da infância, ou seja, a magnitude dessa diferença permaneceu estável.

Atualmente, a disponibilidade de recursos diagnósticos, inclusive o genético, e terapêuticos, para alguns países em desenvolvimento, como o nosso, tem propiciado desfechos muito parecidos com aqueles de países desenvolvidos. (1)

Estudos anteriores, incluindo grande número de pacientes com FC, tem mostrado que a tosse crônica, colonização e infecção por agentes infecciosos causando exacerbações dos sintomas respiratórios, são sinais da DPP. (40)

Nossos dados mostraram que ao diagnóstico, com seis semanas de vida, 50% dos pacientes já apresentavam manifestações respiratórias. Esses achados são consistentes com as observações do ensaio clínico randomizado de TNN em Wisconsin, que revelou sintomas respiratórios, surpreendentemente precoces, especialmente tosse em muitos lactentes, além de infecções por Pa resultaram em hospitalizações. (69)

Estudo recente com 6.354 crianças com FC diagnosticadas por TNN entre 2010 e 2018 apontou que cerca de um terço foi hospitalizado antes de um ano de vida, predominantemente por exacerbações pulmonares, algumas necessitando de múltiplas admissões. (70)

A influência das manifestações pulmonares no ganho de peso foi identificada em outro estudo, que observou que crianças cuja primeira consulta no centro de referência ocorreu em até 40 dias de vida apresentavam significativamente menos sintomas e melhor peso, quando comparadas com crianças que acessaram o início do tratamento após essa idade. (71) Os mesmos autores afirmam que IP, íleo meconial e colonização por *Pseudomonas aeruginosa* podem se relacionar com o crescimento ao longo dos dois primeiros anos de vida, embora em nossos pacientes, essa associação não tenha sido observada.

A avaliação da estrutura e da função pulmonar, em crianças com FC enfrenta desafios significativos na prática clínica. **(Figura 1)** Medir a função pulmonar em lactentes e crianças em idade pré-escolar requer conhecimento especializado e é amplamente restrito a contextos de pesquisa, assim como muitos biomarcadores. Embora a espirometria e outros testes funcionais, como o índice de depuração pulmonar (LCI), sejam úteis, a TCAR é mais sensível na detecção de alterações sutis dos pulmões. (72,42)

De acordo com os dados encontrados na literatura, no nosso estudo, observamos alterações pulmonares estruturais significativas em crianças com FC, utilizando TCAR. (93)

A importância da espirometria tem sido fortemente estimulada na FC, incluindo pré-escolares, e a relevância dos fluxos expiratório FEF75, FEF 25-75 e sequencialmente o FEV1 têm sido evidenciados, como marcadores importantes na evolução da doença pulmonar na FC, (73,74) mostrando a progressão da obstrução da doença, ou seja, onde a obstrução nas pequenas vias aéreas antecede alterações mais graves na função pulmonar.

Embora não tenhamos realizado o LCI, esta ferramenta tem se mostrado útil na avaliação da DPP em crianças com FC. A *London Cystic Fibrosis Collaboration* (LCFC) recrutou uma coorte de crianças, após TNN positiva, entre 2009 e 2011, com acompanhamento até os 6 anos de idade. Foram detectados déficits leves na função pulmonar aos 3 meses de idade, com melhora no VEF_{0.5} entre 3 meses e 1 ano. Aos 2 anos, não houve diferença significativa no VEF_{0.5} entre crianças com FC e controles saudáveis, mas o *Lung Clearance Index* distinguiu crianças com FC dos controles saudáveis, permanecendo significativamente elevado em crianças aos 2 anos. (75,76)

O estudo AREST-CF, estudou prospectivamente crianças após TNN por 7 anos, com um protocolo que inclui função pulmonar anual, TCAR do tórax e broncoscopia com lavado bronco alveolar. Isso gerou uma rica fonte de dados, fornecendo dados robustos sobre os fatores de risco para a progressão da doença pulmonar. (77,78)

Os resultados de função pulmonar em crianças com FC nesta coorte mostraram déficits significativamente maiores em lactentes do que os observados na coorte inglesa. (79)

Contudo as duas coortes destacam que as alterações estruturais nos pulmões são evidentes na TCAR em lactentes. A realização da espirometria em crianças pequenas é desafiadora e muitas vezes subestima a extensão completa da doença em estágio inicial. Em lactentes com FC diagnosticados após a TNN, bronquiectasias foram detectadas em TCAR a partir dos 3 meses de idade e em até 80% das crianças aos 5 anos (80,81) A presença de

aprisionamento aéreo e plugs mucosos foi o preditor mais forte para o desenvolvimento de bronquiectasia em escolares e adolescentes, superando outras medidas como IMC e espirometria. (82) A TCAR é atualmente reconhecida como a ferramenta mais precisa para a detecção da doença pulmonar estrutural em pacientes com FC. Um desafio contínuo é determinar como os resultados da TCAR se correlacionam com desfechos clínicos tradicionais e prever os impactos em longo prazo de intervenções precoces, quando os danos pulmonares ainda são relativamente leves. (83)

Nós utilizamos o escore de tomográfico de Bhalla pela sua fácil aplicabilidade na rotina ambulatorial (47,48) em TCAR, usando uma dose baixa de radiação. Chama atenção a evidência da DPP quando se constata a diferença estatisticamente significativa nos valores do EBM, em crianças do G1: (<7anos) e as do G2 (≥ 7 anos). **Figura 1**

Verificamos que diferentemente dos valores do escore tomográfico de Bhalla, a espirometria não mostrou diferença entre os grupos estudados (G1 e G2) corroborando com dados de literatura que apontam que as alterações estruturais se manifestam mais precocemente que as alterações funcionais. Ao correlacionarmos os dados espirométricos com os achados de TCAR (EBM), constatamos correlação negativa moderada com o VEF1 nos pacientes do G2 e correlação positiva moderada entre o EBM e a idade similares aos dados da literatura. (84,85)

A TCAR continua a desempenhar um papel crucial no diagnóstico e monitoramento da progressão da doença pulmonar na FC. Sistemas de pontuação, como os escores de Bhalla, PRAGMA e Brody, são utilizados para quantificar as alterações estruturais pulmonares na TCAR, cada um com suas vantagens e limitações. (46,86,87)

Jong PA e colaboradores ao avaliarem imagens de TCAR de tórax de pacientes com FC através de cinco escores diferentes, demonstraram que todos os escores foram reprodutíveis, os escores avaliados causavam uma maior variabilidade quando as imagens tomográficas estavam menos comprometidas. (88)

Outro estudo avaliou alterações tomográficas utilizando o escore de Bhalla e espirometria em adultos com FC. Houve boa correlação interobservador para os escores totais; porém, para as alterações estruturais individualmente, a concordância foi boa somente para perfusão em mosaico, enquanto, para gravidade das bronquiectasias, comprometimento das gerações brônquicas a concordância foi fraca ou moderada. (47)

No estudo de Folescu e colaboradores, que validou o EBM utilizado no nosso estudo, evidenciou-se que a confiabilidade inter-observador para o escore modificado foi boa e se manteve estável tanto para escores totais baixos, quanto aqueles altos e se mostrou útil, mesmo em formas menos avançadas da FC. (48)

A integração de inteligência artificial (IA) na análise de TCAR tem mostrado potencial para quantificar a carga de doença de forma rápida e reprodutível, permitindo reduzir o tempo necessário para a avaliação e melhorar a precisão dos diagnósticos (89,90)

Melhorias recentes em *hardware* e *software* de imagem, permitiram a aquisição de TCAR em pacientes pediátricos com doses de radiação comparáveis às de uma radiografia torácica. (91)

Apesar das preocupações com a radiação ionizante, não há um protocolo internacionalmente acordado para o uso das técnicas de baixa dose e ultrabaixa dose em crianças com FC. No entanto, estudos demonstraram que a integração de protocolos de ultrabaixa dose pode ser realizada com sucesso, sem aumentar a dose efetiva cumulativa, o que é fundamental no acompanhamento na faixa etária pediátrica, devido a maior radiosensibilidade e expectativa de vida. (92)

Dada a descoberta de novas terapias moduladoras da proteína CFTR para tratar eficazmente a doença pulmonar em crianças com FC, a necessidade de ferramentas diagnósticas mais sensíveis e confiáveis é mais urgente do que nunca. Com a introdução desses moduladores altamente eficazes, capazes de tratar cerca de 90% da população com FC, é essencial ter um conjunto de dados bem definido sobre a progressão da doença na infância. Nosso foco futuro será avaliar como a progressão da doença pulmonar na FC é controlada por essas terapias, recentemente introduzida em nosso país, de forma gratuita a partir de 2024.

Nosso estudo e as evidências da literatura mostram que a TCAR é uma ferramenta essencial para o diagnóstico e monitoramento da doença pulmonar precoce em pacientes com FC. Sua sensibilidade superior na detecção de alterações estruturais, aliada aos avanços em tecnologias de imagem e análise, destaca a importância dessa técnica na

prática clínica e em pesquisas, garantindo intervenções precoces e eficazes para melhorar os desfechos dos pacientes.

O nosso estudo apresenta limitações, relacionadas a seu desenho transversal retrospectivo, e sua realização em um único centro. Os registros dos pacientes forneceram informações limitadas em alguns casos. O rastreamento completo de TCAR e espirometria não foram realizados em todos os pacientes com FC incluídos no estudo. Falta de avaliação precoce da FP por LCI. Há também influência de fatores não aferidos como adesão ao tratamento, que podem afetar os resultados da função pulmonar e dos exames tomográficos. Futuros estudos devem considerar o impacto desses fatores no manejo e na progressão da FC.

7. Conclusões

1.a - Foi possível caracterizar a população com diagnóstico de FC, após a TNN em acompanhamento em nosso CRFC nos últimos 12 anos. Esta população apresentou taxas significativas de sintomas respiratórios precoces, número de internações por exacerbações pulmonares, porém semelhantes nos grupos G1 e G2.

1.b- O G2 apresentou maiores taxas de comorbidades quando comparado ao G1 para: diabetes *melitus*, doença hepática, polipose nasal

1.c – Tanto o G1 quanto o G2 recuperaram o IMC após o primeiro ano de vida e apenas 3 pacientes de 82 ainda persistiam com desnutrição.

2.a A TCAR mostrou comprometimento significativo da estrutura pulmonar tanto em G1 quanto em G2. Foi observada alta incidência de bronquiectasias evidenciando a presença de alterações graves e irreversíveis precocemente.

2.b – O G2 apresentou maior prevalência de bronquiectasias que o G1, demonstrando a importância da evolução da DPP e a necessidade de medidas intensivas, mais precoces para diminuir o dano estrutural e funcional da FC.

2.c- Houve correlação negativa entre EBM e valores espirométricos, independentemente da idade, evidenciando a progressão da DPP e a necessidade de monitorização estrutural e funcional da FC.

2.d – Na análise da população total da nossa amostra não foi encontrada diferença nos valores de EBM quando comparados em relação ao sexo, etnia, genótipo ou estado nutricional e colonização por Gram negativos nos grupos estudados.

8. Perspectivas

A utilização de novos medicamentos moduladores da proteína CFTR, poderá levar a avanços significativos na diminuição dos sintomas dos vários órgãos comprometidos na FC. Em contrapartida a DPP continuará a existir.

Portanto avaliação da DPP, utilizando ferramentas atuais e futuras, para monitorização clínica, laboratorial e funcional deve continuar a ser uma busca constante, no manejo da FC, pois, com certeza, proporcionará uma melhor compreensão da doença e melhores desfechos para os pacientes, mesmo na era dos moduladores.

9. Referências Bibliográficas

1. Brazilian Cystic Fibrosis Study Group (GBEFC). Brazilian Cystic Fibrosis Registry (REBRAFC). Annual Report (2021). Available from: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2021
2. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 21:3:456-462. doi: 10.1016/j.jcf.2022.01.009.
3. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J*. 2004 23:1: 146-58.doi: 10.1183/09031936.03.00057003.
4. Hill DB, Rubinstein M, Boucher RC. Physiology and pathophysiology of human airway mucus. *Physiology Rev*. (2022) 1:102:4:1757-1836. doi:101152/physrev.004.2021

5. Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística--do pediatra ao especialista [Controversies in cystic fibrosis--from pediatrician to specialist]. *J Pediatr (Rio J)*. 2002 78: Suppl 2:S171-86. Portuguese. doi: 10.2223/jped.896.
6. CFTR2 Database. Clinical and Functional Translation of CFTR. <https://www.cftr2.org>.
7. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016 4:8:662-674. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00023-0.
8. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med*. 2016 A 4:8: e37-e38. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
9. Marson FAL. Disease-modifying genetic factors in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2018 24:3:296-308. doi: 10.1097/MCP.0000000000000479. PMID: 29517584.
10. Cutting GR. Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 1214:57-69. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05879. x.
11. O'Neal WK, Knowles MR. Cystic Fibrosis Disease Modifiers: Complex Genetics Defines the Phenotypic Diversity in a Monogenic Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2018 31:19:201-222. doi: 10.1146/annurev-genom-083117-021329.
12. Guimarães EV, Schettino GC, Camargos PA, Penna FJ. Prevalence of hyponatremia at diagnosis and factors associated with the longitudinal variation in serum sodium levels in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2012 161:2:285-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.01.052. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22404954.
13. Declercq D, Van Braeckel E, Marchand S, Van Daele S, Van Biervliet S. Sodium Status and Replacement in Children and Adults Living with Cystic Fibrosis: A Narrative Review. *J Acad Nutr Diet*. 2020 120:9:1517-1529. doi: 10.1016/j.jand.2020.05.011.

14. Mariotti Zani E, Grandinetti R, Cunico D, Torelli L, Fainardi V, Pisi G, et al. Nutritional Care in Children with Cystic Fibrosis. *Nutrients*. 2023 Jan 17;15(3):479. doi: 10.3390/nu15030479. PMID: 36771186; PMCID: PMC9921127.
15. McDonald CM, Reid EK, Pohl JF, Yuzyuk TK, Padula LM, Vavrina K, et al Cystic fibrosis and fat malabsorption: Pathophysiology of the cystic fibrosis gastrointestinal tract and the impact of highly effective CFTR modulator therapy. *Nutr Clin Pract*. 2024 Apr;39 Suppl 1: S57-S77. doi: 10.1002/ncp.11122. PMID: 38429959.
16. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 16:Suppl 2:S70-S78. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.011
17. Vernooij-van Langen AM, Gerzon FL, Loeber JG, Dompeling E, Dankert-Roelse JE. Differences in clinical condition and genotype at time of diagnosis of cystic fibrosis by newborn screening or by symptoms. *Mol Genet Metab*. 2014 113:1-2:100-4. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.07.012.
18. Zorron M, Marson FAL, Morcillo AM, Gonçalves AC, El Beck MS, Ribeiro JD, et al. Can continuous glucose monitoring predict cystic fibrosis-related diabetes and worse clinical outcome? *J Bras Pneumol*. 2022 20:48:2:e20210307. doi: 10.36416/1806-3756/e20210307.
19. Anton-Păduraru DT, Murgu AM, Donos MA, Trofin F, Azoică AN, Popovici P, et al. An Update in Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Children and Adolescents. *Children (Basel)*. 2023 30:10:12:1879. doi: 10.3390/children10121879.
20. Dana J, Debray D, Beaufrère A, Hillaire S, Fabre M, Reinhold C, et al. Cystic fibrosis-related liver disease: Clinical presentations, diagnostic and monitoring approaches in the era of CFTR modulator therapies. *J Hepatol*. 2022 76:2:420-434. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.042.
21. Sasame A, Stokes D, Bourke B, Connolly L, Fitzpatrick E, Rowland M. The impact of liver disease on mortality in cystic fibrosis-A systematic review. *J Cyst Fibros*.

- 2022 Mar;21(2):202-211. doi: 10.1016/j.jcf.2021.07.014. Epub 2021 Aug 8. PMID: 34380590.
22. McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Alvarez JA, Padula L, Rozga M. Dietary Macronutrient Distribution and Nutrition Outcomes in Persons with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *J Acad Nutr Diet*. 2021 Aug;121(8):1574-1590.e3. doi: 10.1016/j.jand.2020.03.016.
 23. Wilschanski M, Munck A, Carrion E, Cipolli M, Collins S, Colombo C et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2024 Feb;43(2):413-445. doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.
 24. Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM. Newborn Screening for CF across the Globe-Where Is It Worthwhile? *Int J Neonatal Screen*. 2020 46:1:18. doi: 10.3390/ijns6010018.
 25. Patel D, Shan A, Mathews S, Sathe M. Understanding Cystic Fibrosis Comorbidities and Their Impact on Nutritional Management. *Nutrients*. 2022 28:14:5:1028. doi: 10.3390/nu14051028.
 26. Rosenfeld M, Ostrenga J, Cromwell EA, Magaret A, Szczesniak R, Fink A, et al. Real-world Associations of US Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs with Nutritional and Pulmonary Outcomes. *JAMA Pediatr*. 2022 1:176:10::990-999. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.2674.
 27. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Portaria GM/MS nº 822/GM, de 06 de junho de 2001. Diário Oficial da União de 07 de junho de 2001, seção 1, p. 162
 28. Rodrigues R, Magalhaes PK, Fernandes MI, Gabetta CS, Ribeiro AF, Pedro KP et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in São Paulo State, Brazil: a pilot study. *Braz J Med Biol Res*. 2009 42:10:973-8. doi: 10.1590/s0100-879x2009005000017.

29. Heather N, Webster D. It All Depends What You Count-The Importance of Definitions in Evaluation of CF Screening Performance. *Int J Neonatal Screen*. 2020 10;6(2):47. doi: 10.3390/ijns6020047.
30. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
31. Diwakar A, Adam RJ, Michalski AS, Tamegnon MM, Fischer AJ, Launspach JL et al. Sonographic evidence of abnormal tracheal cartilage ring structure in cystic fibrosis. *Laryngoscope* (2015) 125:10:2398-404. doi:10.1002/lary.25255.
32. Meyerholz DK, Lambertz AM, Reznikov LR, Ofori-Amanfo GK, Karp PH. McCray PB Jr. et al. Immunohistochemical Detection of Markers for Translational Studies of Lung Disease in Pigs and Humans. *Toxicol Pathol*. (2016) 44:3:434-41. doi: 10.1177/0192623315609691.
33. Meyerholz DK. Lessons learned from the cystic fibrosis pig. *Theriogenology*. (2016) 86(1):427-32. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.04.057.
34. Grasemann H, Tullis E, Ratjen F. A randomized controlled trial of inhaled L-arginine in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. (2013);12(5):468-74. doi: 10.1016/j.jcf.2012.12.008
35. Ranganathan SC, Parsons F, Gangell C, Brennan S, Stick SM, Sly PD et al. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis. Evolution of pulmonary inflammation and nutritional status in infants and young children with cystic fibrosis. *Thorax*. (2011) 66:408–413.
36. Mondéjar-López P, Horsley A, Ratjen F, Bertolo S, de Vicente H, Asensio de la Cruz O. A multimodal approach to detect and monitor early lung disease in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. (2021) 15(6):761-772. doi: 10.1080/17476348.2021.1908131.

37. Psoter KJ, Dickinson KM, Riekert KA, Collaco JM. Early life growth trajectories in cystic fibrosis are associated with lung function at age six. *J Cyst Fibros.* (2023) May;22(3):395-401. doi: 10.1016/j.jcf.2023.02.008
38. Bayfield KJ, Douglas TA, Rosenow T, Davies JC, Elborn SJ, Mall M et al. Time to get serious about the detection and monitoring of early lung disease in cystic fibrosis. *Thorax.* (2021) 76: 12:1255-1265. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216085.
39. Davies G. Does newborn screening improve early lung function in cystic fibrosis? *Paediatr Respir Rev.* (2022) 42:17-22. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.005.
40. Huang L, Lai HJ, Song J, Zhao Z, Lu Q, Murali SG et al. Impact of intrinsic and extrinsic risk factors on early-onset lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* (2023) 58:11:3071-3082. doi: 10.1002/ppul.26625.
41. Bush A. Impact of early life exposures on respiratory disease. *Paediatr Respir Rev.* 2021 40:24-32. doi: 10.1016/j.prrv.2021.05.006.
42. McColley SA, Ren CL, Schechter MS, Regelman WE, Pasta DJ, Konstan MW; Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Risk factors for onset of persistent respiratory symptoms in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* (2012) 47:10::966-72. doi: 10.1002/ppul.22519
43. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EDFA et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2017 43:3:219-245. doi: 10.1590/S1806-375620170000000065.
44. . Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* 2022 13:60:1:2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021
45. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH et al. ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* (2012) 40: 6:1324-43. doi: 10.1183/09031936.00080312.

46. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* (1991) 179:3:783-8. doi:10.1148/radiology.179.3.2027992.
47. Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high-resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Chest*. (2006) 130:5:1424-32. doi: 10.1378/chest.130.5.1424.
48. Folescu TW, de Andrade Marques. E, Boechat MCB, Daltro P, Higa LYS, Cohen RWF. High-resolution computed tomography scores in cystic fibrosis patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa* or *Staphylococcus aureus*. *J Bras Pneumol* (2012) 38. 41–49.
49. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008 246:3:697-722. doi: 10.1148/radiol.2462070712
50. Silva CI, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL. Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. *J Bras Pneumol* 2010 36:1:99-123. English, Portuguese. doi: 10.1590/s1806-37132010000100016. PMID: 20209314.
51. World Health Organization. WHO Anthro. Online Version. Geneva: WHO; 2006.
52. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age. weight-for-age. weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development WHO Multicenter Growth Reference Study Group. Geneva: World Health Organization 2006.
53. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity. *J Pediatr RJ* 2004 80:5:371-9. Portuguese. PMID: 15505732.

54. Marson FA, Hortêncio TD, Aguiar KC, Ribeiro JD. CYFIUC Group. Demographic, clinical, and laboratory parameters of cystic fibrosis during the last two decades: a comparative analysis. *BMC Pulm Med* 2015 15:3. doi: 10.1186/1471-2466-15-3.
55. Munck A, Boulkedid R, Weiss L, Foucaud P, Wizla-Derambure N, Reix P et al. Gastroenterology and Nutrition Société Française de la Mucoviscidose Working Group and the ALIMUDE Study Group. Nutritional Status in the First 2 Years of Life in Cystic Fibrosis Diagnosed by Newborn Screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018 67:1:123-130.
56. Barreda CB, Farrell PM, Laxova A, Eickhoff JC, Braun AT, Collier RJ et al. Newborn screening alone insufficient to improve pulmonary outcomes for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021 20:3:492-498. doi: 10.1016/j.jcf.2020.06.002
57. Psoter KJ, Dickinson KM, Riekert KA, Collaco JM. Early life growth trajectories in cystic fibrosis are associated with lung function at age six. *J Cyst Fibros* 2023 22:3:395-401. doi: 10.1016/j.jcf.2023.02.008.
58. Cohen RWF, Folescu TW, Boechat MCB, Fonseca VM, Marques EA, Leão RS. High-resolution computed tomography findings in young infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019 21:74: e1399. doi: 10.6061/clinics/2019/e1399.
59. Camargo S, Friedrich F, Pieta MP, Martins LCS, Pinto LA. Correlation between the Brody score and lung function using an ultra-low-dose CT protocol without anesthesia in children with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2023 23; 49:1:e20220085. doi: 10.36416/1806-3756/e20220085
60. Walicka-Serzysko K, Postek M, Borawska-Kowalczyk U, Milczewska J, Sands D. Pulmonary Function Tests in the Evaluation of Early Lung Disease in Cystic Fibrosis. *J Clin Med* 2023 17:12:14:4735. doi: 10.3390/jcm12144735.
61. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N. Engl. J. Med.* 2019. 381. 1809–1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.

62. Brody AS, Huang R, Zhang B. Long FR, Powers SW. Structural lung disease in preschool children with cystic fibrosis: An 18-month natural history study. *J Cyst Fibros.* (2022) 21:2: e165-e171. doi: 10.1016/j.jcf.2021.12.009.
63. Mok LC, Garcia-Uceda A, Cooper MN, Kemner-Van De Corput M, De Bruijne M, Feyaerts N et al. The effect of CFTR modulators on structural lung disease in cystic fibrosis. *Front Pharmacol* 2023 11:14:1147348. doi: 10.3389/fphar.2023.1147348.
64. Fretzayas A, Loukou I, Moustaki M, Douros K. Correlation of computed tomography findings and lung function in children and adolescents with cystic fibrosis. *World J Pediatr.* 2021 17:3:221-226. doi: 10.1007/s12519-020-00388-
65. Rosenfeld M, Ostrenga J, Cromwell EA, Magaret A, Szczesniak R, Fink A et al Real-world Associations of US Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs with Nutritional and Pulmonary Outcomes. *JAMA Pediatr.* 2022 1;176(10):990-999. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.2674.
66. Malhotra S, Hayes D Jr, Wozniak DJ. Cystic Fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*: the Host-Microbe Interface. *Clin Microbiol Rev* 2019 29:32:3: e00138-18. doi: 10.1128/CMR.00138-18.
67. Schlüter DK, Southern KW, Dryden C, Diggle P, Taylor-Robinson D. Impact of newborn screening on outcomes and social inequalities in cystic fibrosis: a UK CF registry-based study. *Thorax.* 2020 75: 2:123-131. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213179
68. Farrell PM, Collins J, Broderick LS. Association between mucoid *Pseudomonas* infection and bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *Radiology* 2009 252:2:534-543. doi:10.1148/radiol.2522081882
69. McColley SA, Ren CL, Schechter MS, Regelman WE, Pasta DJ, Konstan MW. Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Risk factors for onset of persistent respiratory symptoms in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012 47:10:966-72. doi: 10.1002/ppul.22519.

70. Martiniano SL, Elbert AA, Farrell PM, Ren CL, Sontag MK, Wu R et al. Outcomes of infants born during the first 9 years of CF newborn screening in the United States: A retrospective Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry cohort study. *Pediatr Pulmonol.* (2021) 56:12:3758-3767. doi: 10.1002/ppul.25658. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34469079.

71. Jadin SA, Wu GS, Zhang Z, Shoff SM, Tippets BM, Farrell PM et al. Growth and pulmonary outcomes during the first 2 y of life of breastfed and formula-fed infants diagnosed with cystic fibrosis through the Wisconsin Routine Newborn Screening Program. *Am J Clin Nutr.* (2011) 93:5:1038-47. doi: 10.3945/ajcn.110.004119.

72. Bush A, Sly PD. Evolution of cystic fibrosis lung function in the early years. *Curr Opin Pulm Med* 2015 21:6:602-8. doi: 10.1097/MCP.0000000000000209. PMID: 26390333.

73. Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002 34:3:228-31. doi: 10.1002/ppul.10134

74. Masson VK, Nussbaum E, Gelb AF, Tashkin DP, Randhawa I, Nadel JA et al. Isolated abnormal FEF75% detects unsuspected bronchiolar obstruction in CF children. *Pediatr Res.* 2023 94:3:1051-1056. doi: 10.1038/s41390-023-02532-2

75. Nguyen TT, Thia LP, Hoo AF, Bush A, Aurora P, Wade A et al. Evolution of lung function during the first year of life in newborn screened cystic fibrosis infants. *Thorax* 2014; 69:910–7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204023.

76. Davies G, Stocks J, Thia LP, Hoo AF, Bush A, Aurora P et al. London Cystic Fibrosis Collaboration (LCFC). Pulmonary function deficits in newborn screened infants with cystic fibrosis managed with standard UK care are mild and transient. *Eur Respir J* (2017) 9:50:5:1700326. doi: 10.1183/13993003.00326-2017.

77. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS et al. AREST CF Investigators. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2013 23:368:21:1963-70. doi: 10.1056/NEJMoa1301725
78. Ramsey KA, Foong RE, Grdosic J, Harper A, Skoric B, Clem C et al. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST CF). Multiple-Breath Washout Outcomes Are Sensitive to Inflammation and Infection in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2017 14:9:1436-1442. doi: 10.1513/AnnalsATS.201611-935OC.
79. Hoo AF, Thia LP, Nguyen TT, Bush A, Chudleigh J, Lum S et al. London cystic fibrosis C. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax* 2012 67:874–81. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201747.
80. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L et al. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF). Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 15;180(2):146-52. doi: 10.1164/rccm.200901-0069
81. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ et al. AREST CF. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax* 2012;67: 509-516. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200912.
82. Robinson TE, Goris ML, Moss RB, Tian L, Kan P, Yilma M et al. Mucus plugging, air trapping, and bronchiectasis are important outcome measures in assessing progressive childhood cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2020 55:4:929-938. doi: 10.1002/ppul.24646.
83. Ciet P, Bertolo S, Ros M, Casciaro R, Cipolli M, Colagrande S et al. State-of-the-art review of lung imaging in cystic fibrosis with recommendations for pulmonologists and radiologists from the "iMaging managEment of cySTic fibROsis" (MAESTRO) consortium. *Eur Respir Rev* 2022 23:31:163:210173. doi: 10.1183/16000617.0173-2021.

84. Turkovic L, Caudri D, Rosenow T, Breuer O, Murray C, Tiddens HAWM, AREST CF. Structural determinants of long-term functional outcomes in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* (2020) 21:55:5:1900748. doi: 10.1183/13993003.00748-2019. PMID: 32139454.
85. Fretzayas A, Loukou I, Moustaki M, Douros K. Correlation of computed tomography findings and lung function in children and adolescents with cystic fibrosis. *World J Pediatr.* (2021) 17:3:221-226. doi: 10.1007/s12519-020-00388-8.
86. Brody AS, Kosorok MR, Li Z, Broderick LS, Foster JL, Laxova A et al. Reproducibility of a scoring system for computed tomography scanning in cystic fibrosis. *J Thorac Imaging* 2006;21(1):14–21. doi: 10.1097/01.rti.0000203937.82276.ce.
87. Rosenow T, Oudraad MCJ, Murray CP, Turkovic L, Kuo W, de Bruijne M et al. PRAGMA-CF. A quantitative structural lung disease computed tomography outcome in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 191:10:1158–65 doi: 10.1164/rccm.201501-0061OC.
88. de Jong PA, Ottink MD, Robben SG, Lequin MH, Hop WC, Hendriks JJ et al. pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. *Radiology.* (2004) 231:2:434-9. doi: 10.1148/radiol.2312021393.
89. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW et al. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST CF). Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009 155:5:623-8. e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.005.
90. Ciet P, Booij R, Dijkshoorn M, van Straten M, Tiddens HAWM. Chest radiography and computed tomography imaging in cystic fibrosis: current challenges and new perspectives. *Pediatr Radiol.* 2023 Apr;53(4):649-659. doi: 10.1007/s00247-022-05522-4. Epub 2022 Oct 29. PMID: 36307546; PMCID: PMC10027794.).

91. Weinheimer O, Konietzke P, Wagner WL, Weber D, Newman B, Galbán CJ et al. MDCT-based longitudinal automated airway and air trapping analysis in school-age children with mild cystic fibrosis lung disease. *Front Pediatr.* 2023 2:11:1068103. doi: 10.3389/fped.2023.1068103.

92. Sheahan KP, O'Mahony AT, Morrissy D, Ibrahim H, Crowley C, Waldron MG et al. Replacing Plain Radiograph with ultra-low dose CT thorax in cystic fibrosis (CF) in the era of CFTR modulation and its impact on cumulative effective dose. *J Cyst Fibros* 2023 22:4:715-721. doi: 10.1016/j.jcf.2023.06.006.

93. O'Regan PW, Stevens NE, Logan N, Ryan DJ, Maher MM. Paediatric Thoracic Imaging in Cystic Fibrosis in the Era of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulation. *Children (Basel).* 2024 16:11:2::256. doi: 10.3390/children11020256.

Apêndice 1: Distribuição da frequência das variantes do *Gene* CFTR, nos pacientes estudados

Genótipo	Frequência (n)
F508del / F508del	26
F508del / G542X	10
F508del/S4X	7
F508del / 2183AA>G	2
F508del/2182insA	2
F508del/3120+1G>A	2
F508del/R1066C	2
F508del/R1162X	2
F508del / 711+1G>T	1
F508del / del7_18	1
F508del / dele_9	1
F508del / R334W	1
F508del/A561E	1
F508del/del16_20	1
F508del/del7_18	1
F508del/dupl7_18	1
F508del/G85E	1
F508del/N1303K	1
F508del/P205S	1
F508del/Q1100P	1
F508del/S1253R	1
F508del/S446X	1
F508del/W1310X	1
F508del/Y1092X	1
G542X/Q110P	2
G542X/S549R	2
G542X/1812-1G>A	1
G542X/A561E	1
G542X/G542X	1
G542X/N1303K	1
N1303K/21833AA>G	1
N1303K/3909<G	1
N1303K/N1303K	1
R1162X/N1303K	1
Y1092X / N1303K	1

Apêndice 2: Distribuição dos valores de dados antropométricos dos dois grupos estudados

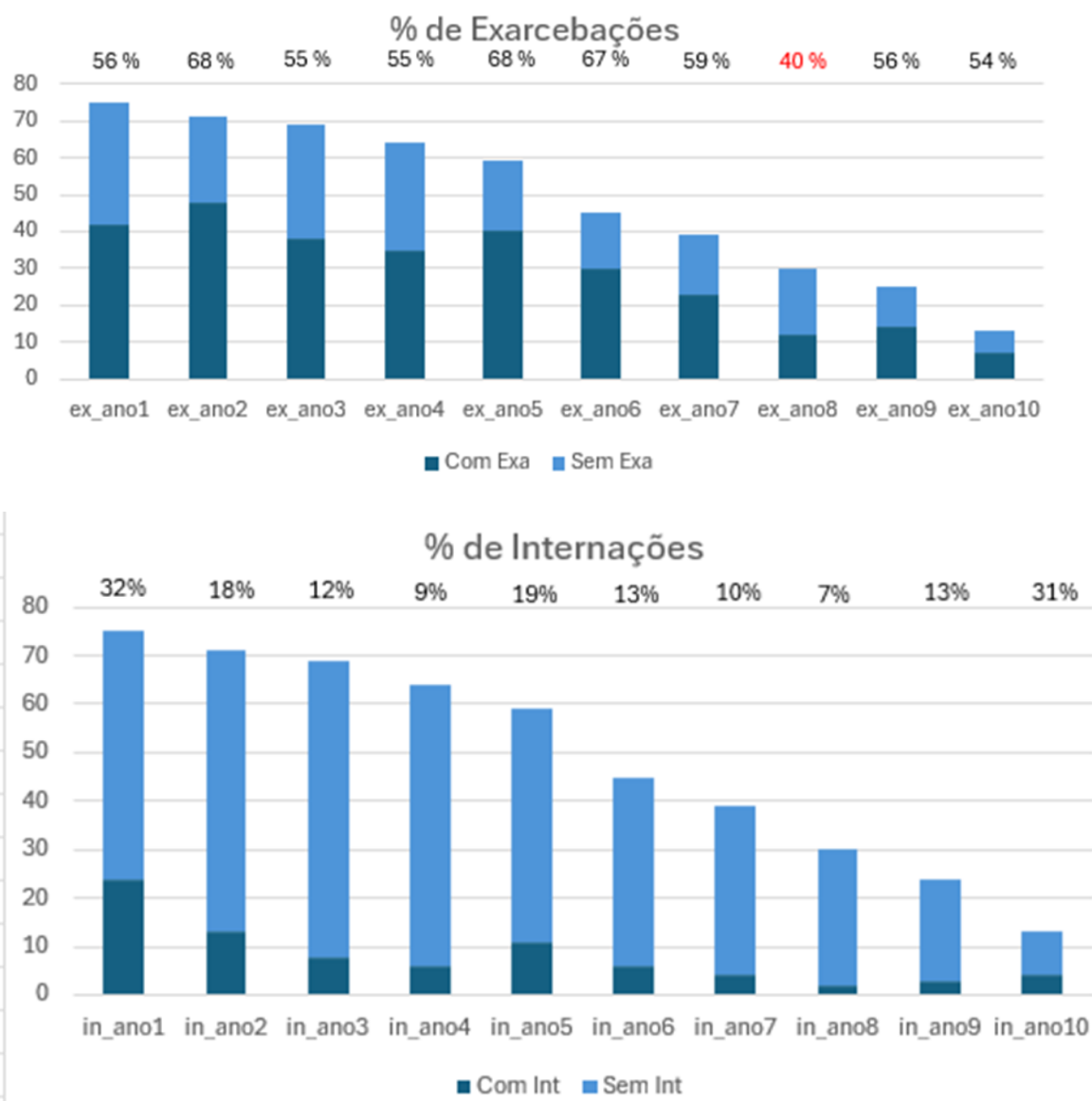
	Gênero													
	Masculino							Feminino						
	Média	CL inferior 95,0% para média	CL superior 95,0% para média	Desvio padrão	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Média	CL inferior 95,0% para média	CL superior 95,0% para média	Desvio padrão	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
z_escor_PN	-.65	-1,00	-.30	,97	-.41	-1,42	,11	-.32	-.92	-.33	,95	-.66	-1,24	-.22
z_peso_primeira_consulta	-1,92	-2,65	-1,20	1,90	-1,60	-3,50	-.53	-1,56	-2,13	-1,19	1,47	-1,52	-2,67	-.49
z_posol	-.42	-.97	,12	1,44	-.14	-.94	,50	-.31	-.84	,02	1,01	-.16	-.97	,34
z_posol3	,05	-.35	,46	1,09	,01	-.70	,75	-.32	-.29	,25	,75	-.10	-.45	,50
z_posol6	-.05	-.50	,40	,85	-.29	-.70	,62	-.72	-.72	,28	1,10	-.20	-.63	,16
z_posol8	,16	-.60	,92	1,06	-.15	-.65	,91	,20	-.69	,61	,85	-.28	-.60	,80
z_posol9	-.33	-1,73	1,07	,88	-.74	-.80	,14	-.36	-1,38	1,26	1,07	,24	-1,10	,40

	Gênero													
	Masculino							Feminino						
	Média	CL inferior 95,0% para média	CL superior 95,0% para média	Desvio padrão	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Média	CL inferior 95,0% para média	CL superior 95,0% para média	Desvio padrão	Percentil 25	Mediana	Percentil 75
Estatura_primeira_consulta	54,4	52,7	56,1	4,5	51,5	53,5	57,7	53,5	52,4	54,7	3,7	51,0	53,0	55,0
z_estatura1	-.49	-1,18	,19	1,80	-1,98	-.36	,60	-.34	-.74	,06	1,23	-1,20	-.40	,50
z_estatura3	-.09	-.55	,37	1,22	-.93	-.42	1,00	-.03	-.34	,28	,87	-.63	-.23	,46
z_estatura5	-.08	-.57	,42	,96	-.97	-.35	,64	-.18	-.54	,18	,90	-.80	-.06	,71
z_estatura6	,11	-.46	,68	1,07	-.55	,15	,82	-.30	-.79	,19	1,08	-.60	-.24	,35
z_estatura7	,16	-.44	,76	1,04	-.70	,45	,62	,02	-.44	,47	,82	-.80	-.04	,62
z_estatura8	-.35	-2,12	1,41	1,11	-1,04	,05	,33	,54	-.83	1,91	1,30	-.46	,35	1,39

Apêndice 3: Gráficos de distribuição de zscore de P/I e BMI de acordo com os grupos G1 e G2



Apêndice 4: Frequência de exacerbações e internações de acordo com a faixa etária



Anexo 1: Artigo submetido a periódico internacional. Em análise por revisores
Early Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis after Newborn Screeni

De: Frontiers in Pediatrics <pediatrics.editorial.office@frontiersin.org>

Data: 19 de junho de 2024 às 21:51:10 BRT

Para: daniborgli@gmail.com

Assunto: Your manuscript submission - **1451882**

Responder A: Frontiers in Pediatrics <pediatrics.editorial.office@frontiersin.org>

Dear Dr Borgli

We are pleased to inform you that we have received the manuscript "Early Lung Disease in Children diagnosed with Cystic Fibrosis after Newborn Screening" to be considered for publication in Frontiers in Pediatrics, section Pediatric Pulmonology.

You can access the review forum and track the progress of your manuscript using the following link:

<https://www.frontiersin.org/Journal/MySubmission.aspx?stage=100>

Your manuscript is now in the initial validation stage to determine its suitability for peer review. Should your manuscript be sent out for peer review, you will receive a notification once we receive the reports from reviewers and the interactive review forum is activated. You will then be able to read the review reports and exchange directly with the reviewers in the interactive review forum as well as submit a revised manuscript, if appropriate. If the required number of reviewers endorse your manuscript in the Independent Review stage, their tabs will be closed and the manuscript will be forwarded to the Review Finalized stage, where you will be able to interact with the handling editor via the Editor tab.

Please note that in line with our authorship policy (<https://www.frontiersin.org/guidelines/policies-and-publication-ethics#:~:text=Changes%20in%20authorship>), the version of the authors' list that appears in the submission system at this stage is considered final except in exceptional circumstances, for example when the revision process requires additional expertise. If you need to change the author list at any stage of the review process, please submit an authorship change form to the editorial office using the authorship change form [https://www.frontiersin.org/files/pdf/Authorship_change_form_CRediT.pdf]. Changes to the author list in the uploaded manuscript files will not be recognized.

Best regards,
Your Frontiers in Pediatrics Team,

Anexo 2: Atividades Acadêmicas realizadas durante o mestrado:

a) Trabalhos científicos apresentados em Congressos Nacionais

- 40º Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia e publicados, como resumos, e no periódico Jornal de Pneumologia 2022; 48 (supl.1R) (IF=2,8).

- I. **Oral:** Conti PBM; Souza AP; Pascoa MA; Serrano TLI; Gomez CCs; Castilho T; Ribeiro MAGO; Severino SD; Assumpção MS; DertkigiL SSJ; Morcillo AM; Marson FAL; Toro ADC; Guerra-Juniot G; Silva MTN; Parazzi PLF; Appenzeller S; Bragagnolo Junior LA; Servidoni MFP; Mauch RM; Moraes LR; Furtado JTO; Sposito AC; Vinagre AM; Peixoto AO; Borgli DSP; Gonçalves ES; Nascimento ER; Grotta MB; Fraga AMA; Sakano E; Ribeiro JD. **Avaliação da qualidade de vida, dispneia, ansiedade e depressão nos vários graus de gravidade da doença pulmonar por SARS-COV-2. J Bras Pneumol. 2022; 48(supl.1R): R12**

- II. **Oral e Prêmio:** Serrano TLI; Souza AP; Conti PBM; Gomez CCs; Castilho T; Pascoa MA; Ribeiro MAGO; Severino SD; Assumpção MS; DertkigiL SSJ; Morcillo AM; Marson FAL; Toro ADC; Guerra-Juniot G; Silva MTN; Parazzi PLF; Appenzeller S; Bragagnolo Junior LA; Servidoni MFP; Mauch RM; Moraes LR; Furtado JTO; Sposito AC; Vinagre AM; Peixoto AO; Borgli DSP; Gonçalves ES; Nascimento ER; Grotta MB; Fraga AMA; Sakano E; Ribeiro JD. **Análise do olfato após infecção por SARS-COV-2, nos vários graus de gravidade da COVID-19. J Bras Pneumol. 2022; 48(supl.1R): R10-R1**

- III. **Poster:** Pascoa MA; Conti PBM; Castilho T; Assumpção MS; Souza AP; Serrano TLI; Gomez CCs; Ribeiro MAGO; Severino SD; DertkigiL SSJ; Morcillo AM; Marson FAL; Toro ADC; Guerra-Juniot G; Silva MTN; Parazzi PLF; Appenzeller S; Bragagnolo Junior LA; Servidoni MFP; Mauch RM; Moraes LR; Furtado JTO; Sposito AC; Vinagre AM; Peixoto AO; Borgli DSP; Gonçalves ES; Nascimento ER; Grotta MB; Fraga AMA; Sakano E; Ribeiro JD. **Interrelação da composição corporal e teste de capacidade física em diferentes graus de gravidade em pacientes convalescentes da COVID-19 - J Bras Pneumol. 2022; 48(supl.1R): R218-219**

- IV. **Poster:** Castilho T; Conti PBM; Gomez CCS; Pascoa MA; Assumpção MS; Souza AP; Serrano TLI; Ribeiro MAGO; Severino SD; DertkigiL SSJ; Morcillo AM; Marson FAL; Toro ADC; Guerra-Juniot G; Silva MTN; Parazzi PLF; Appenzeller S; Bragagnolo Junior LA; Servidoni MFP; Mauch RM;

Moraes LR; Furtado JTO; Sposito AC; Vinagre AM; Peixoto AO; Borgli DSP; Gonçalves ES; Nascimento ER; Grotta MB; Fraga AMA; Sakano E; Ribeiro JD. **Correlação e comparação de variáveis de capacidade funcional nos graus de gravidade da infecção por SARS-COV-2.** J Bras Pneumol. 2022; 48(supl.1R): R173

V. **Poster:** Gomez CCS; Conti PBM; Assumpção MS; Castilho T; Pascoa MA; Souza AP; Serrano TLI; Ribeiro MAGO; Severino SD; DertkigiL SSJ; Morcillo AM; Marson FAL; Toro ADC; Guerra-Juniot G; Silva MTN; Parazzi PLF; Appenzeller S; Bragagnolo Junior LA; Servidoni MFP; Mauch RM; Moraes LR; Furtado JTO; Sposito AC; Vinagre AM; Peixoto AO; Borgli DSP; Gonçalves ES; Nascimento ER; Grotta MB; Fraga AMA; Sakano E; Ribeiro JD. **Correlação e comparação entre variáveis de oscilometria de impulso (IOS) e espirometria nos graus de gravidade da infecção por SARS-COV-2.** J Bras Pneumol. 2022; 48(supl.1R): R174-175

VI. **Poster:** Nascimento ER; Ribeiro JD; Marson FAL; Gomez CCS; Conti PBM; Assumpção MS; Castilho T; Pascoa MA; Souza AP; Serrano TLI; Ribeiro MAGO; Severino SD; DertkigiL SSJ; Morcillo AM; Toro ADC; Guerra-Juniot G; Silva MTN; Appenzeller S; Bragagnolo Junior LA; Servidoni MFP; Mauch RM; Moraes LR; Furtado JTO; Sposito AC; Vinagre AM; Peixoto AO; Borgli DSP; Gonçalves ES; Grotta MB; Fraga AMA; Sakano E; Parazzi PLF. **Avaliação das capacidades pulmonar e física em pacientes após infecção por SARS- COV- 2.** J Bras Pneumol. 2022; 48(supl.1R): R177

VII. **Poster:** Souza AP; Conti PBM; Gomez CCS; Assumpção MS; Castilho T; Pascoa MA; Serrano TLI; Ribeiro MAGO; Severino SD; DertkigiL SSJ; Morcillo AM; Marson FAL; Toro ADC; Guerra-Juniot G; Silva MTN; Parazzi PLF; Appenzeller S; Bragagnolo Junior LA; Servidoni MFP; Mauch RM; Moraes LR; Furtado JTO; Sposito AC; Vinagre AM; Peixoto AO; Borgli DSP; Gonçalves ES; Nascimento ER; Grotta MB; Fraga AMA; Sakano E; Ribeiro JD. **Correlação entre a fração exalada de óxido nítrico (FeNO) e os graus de gravidade da doença pulmonar por SARS-COV-2 após três meses da COVID-19.** J Bras Pneumol. 2022; 48(supl.1R): R178-179

VIII Congresso Brasileiro Interdisciplinar de Fibrose Cística; ano 2023, e publicados como resumos, no Brasília Med. Volume: Ed. Especial VIII Congresso Brasileiro Interdisciplinar De Fibrose Cística; Ano 2023: 26 - 148

I. **Poster:** Daniela De Souza Paiva Borgli, Aline Cristina Gonçalves, Tayna Castilho, Carla Cristina Souza Gomez, Maria De Fátima Servidoni, Maria Angela Gonçalves De Oliveira Ribeiro, Gabriel Hessel, Renata Rodrigues Guirau, Vanessa Gimenes Gomes Brilhante, Carmem Silva Bertuzzo, Adyleia Contrera Dalbo Toro, Andressa

Peixoto, Antônio Fernando Ribeiro, José Dirceu Ribeiro. Análise Das Variantes Do Gene Regulador De Condutância Transmembrana Da Fibrose Cística Em Pacientes Após Triagem Neonatal Positiva..Doi - 10.5935/2236-5117.2023v60nesp23002

- II. **Poster:** Daniela De Souza Paiva Borgli, Maria De Fátima Servidoni, Carla Cristina Souza Gomez, Maria Ângela Gonçalves De Oliveira Ribeiro, Samira Braga Da Silva, Gisele Braga Jara, Gabriel Hessel, Antônio Fernando Ribeiro, José Dirceu Ribeiro. Diagnóstico De Fibrose Cística Com Triagem Neonatal Negativa E Pancreatite De Repetição.DoI - 10.5935/2236-5117.2023v60nesp23009
- III. Poster:Daniela De Souza Paiva Borgli, Aline Priscila Souza, Tayna Castilho, Carla Cristina Souza Gomez, Maria Angela Gonçalves De Oliveira Ribeiro, Renata Rodrigues Guirau, Vanessa Gimenes Gomes Brilhante, Gabriel Hessel, José Dirceu Ribeiro, Antônio Fernando Ribeiro. Efeitos Da Terapia Combinada Elexacaftor- Tezacaftor- Ivacftor (Eti) Em Paciente Com Hemoptise Recorrente: Relato De Caso. Doi - 10.5935/2236-5117.2023v60nesp23094
- IV. Oral: Daniel Saverio Spozito, Carla Cristina Souza Gomez, Michele Viviane Sá Dos Santos Rondon, Antônio Fernando Gomez, José Dirceu Gomez, Daniela De Souza Paiva Borgli, Maria De Fátima Servidoni, Francisco Ubaldo Vieira Junior. Comparação Da Dosagem De Cloretos Utilizando Equipamento Chlocheck® E Um Protótipo De Espectrofotômetro Dedicado..Doi - 10.5935/2236-5117.2023v60nesp23010
- V. Oral: Maria Lidiane Lavor Landim, José Dirceu Ribeiro, Antonio Fernando Ribeiro, Daniela De Souza Paiva Borgli, Danielle Rossana De Queiroz Martins Bonilha, Michelle Viviane Sá Dos Santos Rondon, Celia Regina Pavan, Maria De Fátima Correa Pimenta Servidoni. Avaliação De Sobrecrecimento Bacteriano De Intestino Delgado Em Pacientes Com Fibrose Cística. Doi - 10.5935/2236-5117.2023v60nesp23040
- VI. Poster: Renata Rodrigues Guirau, Vanessa Gimenez Gomes Brilhante, Daniela De Souza Paiva Borgli, Antônio Fernando Ribeiro, José Dirceu Ribeiro. Estado Nutricional De Pacientes Candidatos A Transplante Pulmonar Em Um Centro De Referência Em Fibrose Cística. Doi - 10.5935/2236-5117.2023v60nesp23052
- VII. Poster: Andressa Oliveira Peixoto, Larissa Ferreira Selicani, Fernando Augusto De Lima Marson, Daniela De Souza Paiva Borgli, Andrea De Melo Alexandre Fraga, Antonio Fernando Ribeiro, Adyleia Aparecida Dalbo Contrera Toro, Carla Cristina Souza Gomez, José Dirceu Ribeiro. Síndrome De Pseudo-Bartter Na Fibrose Cística: Estudo Epidemiológico Em Um Centro De Referência. Doi - 10.5935/2236-5117.2023v60nesp23077
- VIII. Poster: Renata Rodrigues Guirau, Vanessa Gimenez Gomes Brilhante, Daniela De Souza Paiva Borgli, Antônio Fernando Ribeiro, José Dirceu Ribeiro. Variação Do Ganho De Peso Em Pacientes Com Fibrose Cística Em Uso De Modulador Da Cftr. Doi - 10.5935/2236-5117.2023v60nesp23053

- IX. Poster: Carla Cristina Souza Gomez, Glaucia Coghetto Cassemiro, Maria Ângela Gonçalves De Oliveira Ribeiro, Daniela De Souza Paiva Borgli, Maria De Fátima Servidoni, Mariana Contrera Toro Contrera Toro, Andressa Oliveira Peixoto, Eulália Sakano, Antônio Fernando Ribeiro, José Dirceu Ribeiro. Vias Aéreas Unidas: A Contribuição Da Higiene Nasal Em Pacientes Com Fibrose Cística. Doi - 10.5935/2236-5117.2023v60nesp23096
- X. Poster: Vanessa Gimenes Gomes Brilhante, Renata Rodrigues Guirau, Daniela De Souza Paiva Borgli, Antônio Fernando Ribeiro, José Dirceu Ribeiro. Qualidade De Vida Em Indivíduos Com Fibrose Cística Utilizando Moduladores Da Proteína CFTR. Doi - 10.5935/2236-5117.2023v60nesp23102
- XI. Poster: Carla Cristina Souza, Daniela De Souza Paiva Borgli, Maria De Fátima Servidoni, Maria Ângela Servidoni, Renata Guirau, Gabriel Hessel, Antônio Fernando Ribeiro, José Dirceu Ribeiro. Avaliação Clínica E Laboratorial Evolutiva Em Paciente Com Fibrose Cística Antes E Depois Do Uso De Esquema Tríplice (Elezacaftor, Tezacaftor E Ivacaftor). Doi - 10.5935/2236-5117.2023v60nesp23120

b) Prêmio recebido por trabalho apresentado em Congresso- referente ao projeto

O trabalho intitulado: “Análise do olfato após infecção por SARS-CoV-2, nos vários graus de gravidade da Covid-19.”

Foi selecionado como um dos dez melhores entre os 530 trabalhos apresentados no 40º Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia e 16º Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, ocorrido de 12 a 16 de outubro de 2022, na cidade de Campinas/SP.

c) Artigos publicados em periódicos internacionais indexados

- I. Gonçalves EDS, Ribeiro JD, Marson FAL, Montes CG, Ribeiro AF, Mainz JG, Toro AADC, Zamariola JH, **Borgli DSP**, Lomazi EA, Servidoni MFCP. J Combined multi-channel intraluminal impedance measurement and pHmetry in the detection of gastroesophageal reflux disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr (Rio J)*. 2023 May-Jun;99(3): 269-277. doi: 10.1016/j.jpmed.2022.11.007.

II. - Participação em congressos, cursos e seminários.

- I. 17º Congresso Brasileiro de Fibrose Cística: Curso pré congresso de Fibrose Cística. Palestrante: Manifestações clínicas da doença pulmonar na Fibrose Cística. Agosto/2022

- II. 17º Congresso Brasileiro de Fibrose Cística: Curso pré congresso de Fibrose Cística. Discussão de Casos Clínicos. Agosto/2022
- III. Centro Especializado de Referência para assistência de pacientes com Fibrose Cística/ LAFIP/ CIPED. Departamento de Pediatria FCM/ Unicamp. Palestrante. Setembro/2022
- IV. Round Table Trikafta. Apresentação e discussão de casos clínicos> novembro/2022
- V. VII Congresso Brasileiro Interdisciplinar de Fibrose Cística. Palestrante: Tema: Exacerbação Pulmonar: Definição e aplicação prática. Setembro 2023
- VI. VII Congresso Brasileiro Interdisciplinar de Fibrose Cística. Setembro 2023.Avaliação de Posters Comentados
- VII. Workshop: Early lung disease in cystic fibrosis. CIPED. Avaliação estrutural na Fibrose Cística. Abril/2023
- VIII. VI. Curso teórico e prático de Ultrassonografia Pulmão, Diafragma, Muscular LAFIP/ CIPED. Setembro/2023. Carga horária:9 horas

Anexo 3: Aprovação CEP

UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa:

Evolução clínica e laboratorial de pacientes com
Fibrose Cística após a triagem neonatal

Pesquisador:
DANIELA DE SOUZA

PAIVA BORGLI

Área Temática:

Versão ⁴
:

CAAE: 00.5404
55565622.8.00

Instituição Proponente: UNICAMP
Hospital de Clínicas da

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.563.199

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil. Introdução: A fibrose cística (FC) é a doença rara, autossômica recessiva, mais comum em caucasianos afetando mais de 70000 indivíduos em todo do mundo, com distribuição geográfica reconhecidamente heterogênea. Sua incidência é variável, sendo de um em 2000 recém-nascidos (RN) em países nortes europeus, um em 9.000 em hispânicos, um em 17.000 em afro-americanos. (1, 2) No Brasil, pela extensão continental e grande miscigenação da população, a incidência da FC é estimada em 1 caso por 7.576 nascidos vivos, variando de 1 caso por 1.600 crianças de ascendência europeia a 1 caso por 14.000 crianças de ascendência africana. (3,4) É uma doença monogênica, determinada por mutações no gene Cystic Fibrosis Conductance Regulator (CFTR), localizado no cromossomo 7, que codifica uma proteína de mesmo nome. A ausência na produção da proteína ou o prejuízo na sua função determinam alteração na secreção dos íons cloreto (Cl), água e outros íons como sódio (Na) e bicarbonato (HCO₃). Como consequência, ocorre modificação do pH, desidratação e aumento da viscosidade das secreções nas glândulas exócrinas, causando obstrução, Inflamação, infecção, fibrose e progressiva perda funcional dos órgãos acometidos. (5) É uma doença multissistêmica, com grande diversidade de sinais e sintomas. Acomete, preferencialmente o sistema respiratório e gastrointestinal, e classicamente manifesta se

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Triagem_Neonatal_Daniela_Borgli_4.pdf	06/07/2022 23:15:24	DANIELA DE SOUZAPAIVA BORGLI	Aceito
---	--	---------------------	------------------------------	--------

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Triagem_Neonatal_Daniela_Borgli_4.pdf	06/07/2022 23:15:24	DANIELA DE SOUZAPAIVA BORGLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Carta_Resposta_Parecer_CEP2.pdf	26/05/2022 10:31:15	DANIELA DE SOUZAPAIVA BORGLI	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_Resposta_Parecer_CEP.pdf	14/04/2022 11:19:46	DANIELA DE SOUZAPAIVA BORGLI	Aceito
Outros	Versao_Corrigida_da_Ficha_da_plataforma_REDCap_Fibrose_Cistica_Mestrado_Daniela_Borgli.pdf	14/04/2022 10:49:43	DANIELA DE SOUZAPAIVA BORGLI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_identidade_da_documento_submetida_a_analise.pdf	14/04/2022 10:26:10	DANIELA DE SOUZAPAIVA BORGLI	Aceito
Outros	CARTEIRA_FUNCIONAL_UNICAMP.jpg	04/02/2022 11:22:12	DANIELA DE SOUZAPAIVA BORGLI	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	07/01/2022 17:26:46	DANIELA DE SOUZAPAIVA BORGLI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 04 de Agosto de 2022

Assinado por:

Maria Fernanda Ribeiro Bittar
(Coordenador(a))

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas	
Endereço: Barão Geraldo	
Bairro: CEP:	13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS	Fax: (19)3521-7187
Telefone:	(19)3521-8936 E-mail: cep@unicamp.br

Anexo 4

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES DE 6 a 11 ANOS
HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Título do Projeto: “Evolução clínica e laboratorial da Fibrose Cística após a triagem neonatal”

Pesquisador Responsável: Daniela de Souza Paiva Borgli - Telefone: (021) 999665965

E-mail: danielaborgli@hc.unicamp.br



Oi, tudo bem com você? Meu nome é Daniela, médica aqui do ambulatório de Fibrose Cística que você é atendido.

E eu quero convidar você para participar do meu estudo.

Eu vou avaliar toda a sua história desde quando você chegou aqui e, também, de outros pacientes que têm fibrose cística.

Mas antes de você decidir se quer participar ou não, vou te explicar tudo o que vamos estudar e você pode perguntar tudo que quiser. Combinado? Não fique com dúvidas, está bem?

Você sabia que quando você nasceu, você fez um exame chamado teste do pezinho? Foi coletado uma gotinha de sangue do seu pé e aí foi quando suspeitaram que você tinha fibrose cística e foi por isso que você agora é atendido aqui com a gente.

Eu quero saber com este estudo se o exame do pezinho mudou mesmo o tratamento das pessoas que têm fibrose cística.

Rubrica do paciente: _____ Rubrica do pesquisador: _____ página 1 de 3

Vamos lá: para você participar dessa pesquisa, eu vou só olhar e pegar as informações do seu prontuário que é uma pasta parecida com um caderno que os médicos escrevem toda vez que você vem aqui no ambulatório. Você não vai ser examinado novamente por nós. Eu só quero anotar e ver os exames, as imagens do seu pulmão, saber os medicamentos que você toma e também ver o resultado dos exames de sangue e do catarro da sua garganta. Só isso!



Não se preocupe porque não vamos testar nada em você e o seu tratamento aqui com a gente vai continuar igual!

Você não é obrigado a participar deste estudo, e só participará se quiser. Você pode também desistir de participar mesmo já tendo assinado este termo. É só me avisar que retirarei seus dados do estudo. Combinado?

Tenho que te falar também que você e nem seus pais irão receber pagamento pela participação no estudo e que não haverá despesas para vocês em qualquer fase do estudo, pois só vamos coletar as informações do seu prontuário, e você não precisará vir aqui na UNICAMP fora do dia da sua consulta.

Rubrica do paciente: _____ Rubrica do pesquisador: _____ página 2 de 3



Todas as informações que pegarmos de seu prontuário irão ficar guardadas em um banco de dados, em segredo e ninguém saberá que são suas porque o seu nome não poderá ser reconhecido nem identificado.

Mesmo assim, pode haver um risco mínimo como por exemplo, você ficar preocupado se alguém ficará sabendo do que anotei, mas eu te garanto manter segredo de todas as informações coletadas.

Participando do estudo você poderá ajudar também outras crianças com fibrose cística.



Se você entendeu tudo, gostaria que assinasse este documento chamado Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), em duas vias, uma para você e outra que ficará guardada comigo.

Se você ainda tiver alguma dúvida, entre em contato comigo, meu telefone e e-mail estão lá em cima ou em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas-SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

Eu, _____, li e entendi as informações acima e minhas perguntas foram todas respondidas. Fui informado e compreendo que as informações obtidas na pesquisa podem ser publicadas e divulgadas para fins científicos. Eu concordo em participar. Receberei uma cópia assinada e datada deste termo de assentimento.

Campinas, ____ de _____ de 2022.

.....

Nome e assinatura do participante

.....

Nome e assinatura do pesquisador responsável pela obtenção do termo.

Rubrica do paciente: _____ Rubrica do pesquisador: _____ página 3 de 3

Anexo 5

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

Título do Projeto: “Evolução clínica e laboratorial da Fibrose Cística após a triagem neonatal”

Pesquisador Responsável: Daniela de Souza Paiva Borgli

Contato do pesquisador principal: E-mail: danielaborgli@hc.unicamp.br - tel: (21)999665965

Número do CAAE: 55565622.8.0000.5404

Seu filho (a) está sendo convidado a participar da pesquisa: “Evolução clínica e laboratorial da Fibrose Cística após a triagem neonatal”. Por esse motivo o senhor(a) deve conhecer e compreender cada uma das informações deste consentimento antes de autorizar ou não a participação do menor sob a sua responsabilidade.

Por favor, leia com atenção e calma. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assinar esse consentimento, você poderá esclarecer suas dúvidas com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de tomar uma decisão. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento

Justificativa e objetivos

Seu filho (a) foi diagnosticado com Fibrose Cística após o teste do pezinho que também é chamado de triagem neonatal. Estudos mostraram que este teste, por trazer um diagnóstico em idade precoce da doença, traz melhora no crescimento e desenvolvimento das crianças. Queremos saber se o diagnóstico precoce traz também benefícios na evolução da doença pulmonar e na qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística.

Procedimentos

Para realizar este estudo vamos buscar informações que estão no registro das consultas médicas de seu filho no HC- Unicamp relacionadas a evolução e sintomas da doença pulmonar como: os sintomas clínicos da doença, os medicamentos e outros tratamentos realizados e a resposta a eles, os resultados dos exames de sangue, escarro ou secreção da garganta, tomografias do tórax e provas de função pulmonar. A pesquisa não interfere na rotina assistencial do menor participante.

A participação neste estudo é voluntária, mas se o senhor(a) recusar em participar não influenciará de forma alguma no atendimento e tratamento do seu filho (a). Caso mude de ideia, o senhor (a) poderá interromper a participação do seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade a qualquer momento, sem nenhum prejuízo para ele (a).

Riscos

Não há riscos previsíveis mediante a sua participação na pesquisa. Porém há um risco de haver quebra de confiança, mas eu te garanto manter sigilo e o anonimato de todas as informações coletadas para este estudo. Utilizaremos como identificador o número de prontuário do menor no hospital de clínicas da UNICAMP e a partir deste um código pessoal (IP) será gerado automaticamente no sistema. Este número ficará visível somente a pesquisadora.

Benefícios

Não haverá benefícios diretos para o participante da pesquisa, mas os resultados poderão ajudar o nosso serviço e outros profissionais da saúde, por meio da publicação e divulgação dos resultados, a melhorar o diagnóstico e tratamento de crianças com fibrose cística.

Rubrica do responsável: _____ Rubrica do pesquisador _____

Sigilo e Privacidade

“A informação de identificação no banco de dados será visualizada somente pela pesquisadora principal. O formulário é mantido em sigilo por meio de um código numérico gerado automaticamente pelo sistema de banco de dados eletrônico garantindo o sigilo, anonimato e confidencialidade de todas as informações coletadas. Cabe ressaltar que nenhum dado de identificação será utilizado em publicações científicas da pesquisa

Ressarcimento e Indenizações

O senhor (a) e o menor sob sua responsabilidade não receberão nenhum pagamento e haverá ressarcimento caso haja algum gasto na participação. Você terá a garantia ao direito à indenização e à assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, devido a danos ocasionados pela pesquisa

Contato

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com os todos os pesquisadores citados no início deste documento, no centro de pesquisa de investigação em pediatria (CIPED) da UNICAMP, telefone 19 35218983, ramal 18983. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:00hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:30hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@unicamp.br

O Comitê de ética em pesquisa (CEP)

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____, responsável pelo menor, _____ li e entendi as informações acima e minhas perguntas foram respondidas de forma satisfatória. Fui informado e compreendo que os dados obtidos no estudo podem ser publicados e divulgados para fins científicos. Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar concordo com a participação do meu filho (a). Receberei uma cópia assinada e datada deste termo de consentimento.

Campinas _____ de _____ de 2022.

Nome do responsável pelo menor _____ grau parentesco: _____

Assinatura do responsável pelo menor _____

Rubrica do responsável: _____ Rubrica do pesquisador _____

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante da pesquisa. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante da pesquisa

Nome e assinatura do pesquisador responsável pela obtenção do termo.

.....

Dra. Daniela de Souza Paiva Borgli.

Pesquisadora Principal

Rubrica do responsável _____ Rúbrica do pesquisador: _____