



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Renata Wrobel Folescu Cohen

**Lactentes com fibrose cística do programa de triagem neonatal do Rio de Janeiro: avaliação clínica, microbiológica e radiológica**

Rio de Janeiro

2018

Renata Wrobel Folescu Cohen

**Lactentes com fibrose cística do programa de triagem neonatal do Rio de Janeiro:  
avaliação clínica, microbiológica e radiológica**

Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção do título de Doutor, ao programa de  
Pós-graduação em Ciências Médicas da  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Robson de Souza Leão

Coorientadora: Profa. Dra Márcia Bastos Boëchat

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

C672 Cohen, Renata Wrobel Folescu.

Lactentes com fibrose cística do programa de triagem neonatal do Rio de Janeiro: avaliação clínica, microbiológica e radiológica / Renata Wrobel Folescu Cohen – 2018.  
90 f.

Orientador: Prof. Dr. Robson de Souza Leão  
Coorientadora: Profª. Dra Márcia Bastos Boëchat

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Fibrose cística - Teses. 2. Triagem neonatal - Teses. 3. Pulmões – Doenças- Teses. 4. Pneumopatia – etiologia. 5. Tomografia computadorizada – Teses. I Leão, Robson de Souza. II. Boëchat , Márcia Bastos. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616-057

Bibliotecária: Thais Ferreira Vieira - CRB/7 - 5302

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Renata Wrobel Folescu Cohen

**Lactentes com fibrose cística do programa de triagem neonatal do Rio de Janeiro:  
avaliação clínica, microbiológica e radiológica**

Tese apresentada, como requisito parcial para  
obtenção do título de Doutor, ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Médicas, da  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 10 de dezembro de 2018.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Marcia Cristina Bastos Boechat

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente  
Fernandes Figueira

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Robson de Souza Leão (Orientador)

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Claudia Henrique da Costa

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Elizabeth de Andrade Marques

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof. Dr. Pedro Augusto Nascimento Daltro

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente  
Fernandes Figueira

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Vania de Matos Fonseca

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente  
Fernandes Figueira

Rio de Janeiro

2018

## **DEDICATÓRIA**

À minha família, por me mostrar que a estrada vai além do que se vê.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por estar onipresente em todos os momentos da vida e me permitir ter essas pessoas ao meu redor;

À minha filha Nina, pelo olhar alegre, pelos beijinhos, por ouvir horas intermináveis de leituras que não eram nada infantis, por sorrir quando eu já me questionava se estava fazendo certo e, principalmente, por fazer parte do meu dia-a-dia me lembrando o que é felicidade de verdade;

Ao meu filho Bernardo, que esteve presente e tranquilo nesta jornada desde a barriga, pelos sorrisos contagiantes e abraços animados, pelo entusiasmo em me “ajudar” no computador e por me fazer entender que este amor dos filhos é mesmo indescritível;

Ao meu marido, David, por sempre acreditar em mim, pela ajuda com as planilhas, por ter a calma que por vezes me falta e pelo amor e carinho incondicionais com a nossa família;

À minha mãe Tania, meu maior exemplo, por ser a melhor mãe e avó que poderia existir, por ter os melhores conselhos e por me acolher como parceira profissional, me ensinando não só a teoria, mas também a praticar medicina com o coração;

Ao meu pai, Jaime, pelo apoio matemático e preciso, por conferir tudo sempre, pelo incentivo e apoio ao longo de toda a minha vida acadêmica e pelo colo incansável para os netos;

À minha avó Eva, pilar da nossa família, pelo exemplo de disposição e pelas horas de entretenimento para Nina e Bernardo quando estive ausente;

À minha irmã Julia, por finalmente me tornar tia e sempre me fazer entender que amor e carinho, muitas vezes, dispensam palavras e superam distâncias;

Ao meu orientador Prof Dr Robson de Souza Leão, por contribuir com o seu conhecimento acadêmico, por sua dedicação a esta dissertação e por me encorajar a seguir os caminhos da pesquisa e da docência na mesma universidade, sempre com entusiasmo;

À minha co-orientadora Prof Dr<sup>a</sup> Márcia Cristina Bastos Boëchat pelas sugestões e correções precisas, paciência e disponibilidade ímpares e pelo exemplo de dedicação a pesquisa e assistência, me incentivando em todos os momentos;

À Prof Dr<sup>a</sup> Elizabeth Marques, por estar sempre disposta a transmitir seus grandes conhecimentos em microbiologia;

À Dr<sup>a</sup> Laurinda Higa, por seus grandes conhecimentos em Medicina, que me foram transmitidos com voz calma e raciocínio lógico mesmo antes de me formar médica;

À Ana Carolina Costa pelo apoio estatístico, de fundamental importância na concretização dos resultados;

Aos amigos, pelos momentos de descontração e pela paciência e apoio ao longo dessa jornada. Em especial, Juliana Fionda, por estar sempre presente, construindo lado a lado nossa trajetória pessoal e profissional;

Aos colegas do IFF, pelos conhecimentos e por me ajudarem a construir uma visão diferenciada da prática médica;

Aos pacientes, que não só me incentivam a estudar a complexidade da fibrose cística, mas também me fazem enxergar que a vida vale a pena, afinal, “todas as pessoas grandes foram crianças, mas poucas se lembram disso” (Antoine de Saint-Exupéry).

A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens,  
mas em ter novos olhos

*Marcel Proust*

## RESUMO

COHEN, Renata Wrobel Folescu. *Lactentes com fibrose cística do programa de triagem neonatal do Rio de Janeiro: avaliação clínica, microbiológica e radiológica*. 2018. 90 f. Tese (Doutorado em Ciências Médica) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

A fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva multissistêmica que atinge 1:2500 nascidos vivos caucasianos. Os critérios diagnósticos para FC são bem definidos e o programa de triagem neonatal (PTN) através da dosagem da tripsina imunorreativa (TIR) vem sendo amplamente estabelecido mundialmente e, mais recentemente, no Brasil. Recém-nascidos com alto risco de apresentar FC são identificados através do PTN e, uma vez que o diagnóstico seja confirmado, acompanhamento e tratamento são iniciados precocemente. Os benefícios do PTN para FC tem sido amplamente estudados e existem evidências de melhora no estado nutricional e função pulmonar em lactentes, além de contribuir para sobrevida de pacientes a longo prazo. A tomografia computadorizada do tórax (TCAR) tem fornecido aos clínicos método mais sensível de detecção de lesões estruturais pulmonares. A análise da TCAR baseada em escore de pontuação tem sido útil para graduar objetivamente a gravidade e a extensão da doença pulmonar em FC. Este trabalho tem como objetivo avaliar lesão estrutural pulmonar por meio de TCAR em lactentes com FC diagnosticados a partir do programa de triagem neonatal vinculados ao Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira - FIOCRUZ. Trata-se de estudo transversal no qual, para cada paciente oriundo do PTN para FC do Estado do Rio de Janeiro de 2013 a 2017, foram avaliados dados clínicos, nutricionais e microbiológicos no momento do diagnóstico. Os exames de TCAR realizados, até 12 meses após diagnóstico, foram pontuados através escore de Bhalla modificado. 35 pacientes foram incluídos no estudo, havendo predomínio do gênero masculino, com média de idade no momento do diagnóstico de 3,8 meses. Quanto a apresentação clínica, 20% pacientes eram assintomáticos e os sinais respiratórios estavam presentes em 45,7% e digestivos em 65,7% da população, com 68,5% apresentando índices antropométricos indicativos de risco nutricional. Em relação ao aspecto microbiológico, 51,4% dos pacientes não evidenciaram patógenos relacionados a FC, 17,1% apresentaram isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* e, 31,4%, outras bactérias relacionadas a FC. 32 dos 35 pacientes incluídos no estudo foram submetidos a TCAR. A média do escore de Bhalla modificado foi 3,6 (DP±2.1) e 93,8% das tomografias apresentavam alterações. O espessamento peribrônquico foi o parâmetro mais comum (90,6%), seguido de colapso/consolidação (59,4%), padrão de atenuação em mosaico (50%), bronquiectasias (37,5%) e tampões mucosos (15,6%). O espessamento peribrônquico foi difuso na maioria dos pacientes. A colonização das vias aéreas por *P. aeruginosa* esteve associada a maiores valores de escore de Bhalla modificado, destacando a importância deste patógeno na doença estrutural pulmonar precoce. A presença de espessamento peribrônquico na maioria dos pacientes em idade tão precoce pode já refletir a existência de processo inflamatório de vias aéreas. A detecção e quantificação de anormalidades estruturais através do escore de Bhalla modificado pode contribuir para o conhecimento da doença pulmonar antes de sintomas clínicos evidentes.

Palavras-chave: Fibrose Cística. Triagem Neonatal. Tomografia Computadorizada.

## ABSTRACT

COHEN, Renata Wrobel Folescu. *Infants with cystic fibrosis detected by newborn screening in Rio de Janeiro: clinical, microbiological and radiological evaluation*. 2018. 90 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Cystic fibrosis (CF) is a progressive, genetic disease that affects 1:2500 caucasian live births. Diagnosis criteria are well defined and newborn screening programs (NBS) using immunoreactive trypsinogen (IRT) has been widely established worldwide and, more recently, in Brazil. Newborn infants with high risk of presenting CF are identified by NBS and, once diagnosis is confirmed, follow up and management must be initiated early. The benefits of NBS for CF have been studied and show evidences of improvement in nutritional status and lung function in infants, beside the contribution for long term survival. High resolution computed tomography (HRCT) is a sensitive method for detecting structural lung abnormalities. HRCT evaluation through reproducible scoring systems can be used to quantify chest computed tomography (CT) findings in cystic fibrosis (CF) patients. The aim of the study was to describe early HRCT findings according to a validated score system in cystic fibrosis infants diagnosed through newborn screening (NBS) followed at Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – FIOCRUZ. This is a cross-sectional study including NBS infants with CF born between 2013-2017. Clinical, nutritional and microbiological data were evaluated at the moment of diagnosis. The subjects were submitted to HRCT scans within the first year after diagnosis, when clinically stable. The CT scans were evaluated through the modified Bhalla score. 35 patients were included in the study, with male predominance and mean age at diagnosis was 3.8 months. Regarding clinical presentation, 20% were asymptomatic, while respiratory signs were present in 45.7% and digestive in 65.7%, with anthropometric data revealing nutritional risk in 68.5% of patients. Microbiological data showed that 51.4% of patients had no CF pathogenic bacteria in respiratory secretion, while 17.1% presented *Pseudomonas aeruginosa* isolation and 31.4% showed other pathogenic bacteria. 32 subjects were submitted to HRCT scans. The mean total modified Bhalla score was  $3.6 \pm 2.1$  and 93.8% scans were abnormal. Bronchial wall thickening was the most common parameter (90.6%), followed by collapse/consolidation (59.4%), mosaic attenuation/perfusion (50%), bronchiectasis (37.5%) and mucus plugging (15.6%). Bronchial wall thickening was diffuse in most patients. A substantial proportion of infants diagnosed with CF after detection by NBS already have evidence of lung disease. *P. aeruginosa* colonization was associated to higher Bhalla scores, highlighting the importance of this CF pathogen in early structural lung disease. The presence of bronchial wall thickening in most subjects in such early age patients may already reflect the presence of airway inflammatory process. Detection and quantification of structural abnormalities through modified Bhalla score may contribute to acknowledgment lung disease before clinically apparent.

Keywords: Cystic fibrosis. Newborn screening. Computed tomography.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Escore de Bhalla modificado .....	32
Figura 1	Alterações tomográficas de acordo com os critérios da Sociedade Fleischner .....	34
Figura 2	Alterações tomográficas de acordo com os critérios da Sociedade Fleischner demonstrando maior comprometimento pulmonar .....	35
Tabela 1	Dados antropométricos e clínicos dos pacientes do estudo (Rio de Janeiro. Brasil. 2013-2017) .....	37
Tabela 2	Descrição do genótipo da população do estudo e suas respectivas frequências (Rio de Janeiro. Brasil. 2013-2017) .....	39
Gráfico 1	Sintomatologia dos pacientes no momento do diagnóstico .....	40
Gráfico 2	Frequência dos sintomas respiratórios .....	41
Gráfico 3	Avaliação peso X estatura no momento do diagnóstico .....	42
Tabela 3	Correlação entre dados clínico-laboratoriais e escore de Bhalla modificado (Rio de Janeiro. Brasil. 2013-2017) .....	44
Figura 3	Alterações tomográficas encontradas na primeira TCAR .....	46
Tabela 4	Prevalência e extensão das alterações na TCAR .....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
BGNMF	Bastonetes Gram Negativos Não Fermentadores
CBc	Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>
CDC	Centro para Controle e Prevenção de Doenças nos Estados Unidos
CF	<i>Cystic Fibrosis</i>
CFF	<i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CT	<i>Computed tomography</i>
DP	Desvio Padrão
ENac	Canal epitelial de sódio
EUA	Estados Unidos da América
FC	Fibrose cística
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HRCT	<i>High resolution computed tomography</i>
IFF	Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
IMC	Índice de Massa Corporal
IRT	<i>Immunoreactive trypsinogen</i>
LABACT-HUPE	Laboratório de Bacteriologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
LID	Lobo inferior direito
LIE	Lobo inferior esquerdo
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> sensível a metilina
MV	Murmúrio vesicular
NBS	<i>Newborn screening programs</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PTN	Programa de triagem neonatal
REBRAFC	Registro Brasileiro de Fibrose Cística
SBP	Segmentos broncopulmonares

SpO <sub>2</sub>	Saturação de oxigênio em sangue arterial
TCAR	Tomografia de tórax de alta resolução
TIR	Tripsina Imunorreativa
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
WHO	World Health Organization

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
1	<b>OBJETIVOS</b> .....	26
1.1	<b>Objetivo geral</b> .....	26
1.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	26
2	<b>MÉTODOS</b> .....	27
2.1	<b>Delineamento do estudo</b> .....	27
2.2	<b>CrITÉrios de inclusão</b> .....	28
2.3	<b>CrITÉrios de exclusão</b> .....	28
2.4	<b>Avaliao clínica e laboratorial</b> .....	28
2.5	<b>Avaliao nutricional</b> .....	29
2.6	<b>Avaliao genética</b> .....	30
2.7	<b>Avaliao bacteriológica</b> .....	30
2.8	<b>Avaliao radiológica através de tomografia computadorizada de tórax de alta resoluo (TCAR)</b> .....	30
2.9	<b>Avaliao estatística</b> .....	36
3	<b>RESULTADOS</b> .....	37
3.1	<b>Descrio da populao do estudo</b> .....	37
3.1.1	<u>Gnero e idade no diagnóstico</u> .....	37
3.1.2	<u>Dados gestacionais e perinatais</u> .....	38
3.1.3	<u>Teste do suor</u> .....	38
3.1.4	<u>Deteco das mutaoes associadas ao gene CFTR</u> .....	38
3.2	<b>Características dos pacientes no momento do diagnóstico</b> .....	40
3.2.1	<u>Dados clínicos</u> .....	40
3.2.2	<u>Dados de exames complementares</u> .....	42
3.2.3	<u>Dados microbiológicos</u> .....	43
3.3	<b>Dados tomográficos</b> .....	43
3.3.1	<u>Escore de Bhalla modificado</u> .....	43
3.3.2	<u>Alteraoes presentes na TCAR e sua distribuio</u> .....	45
4	<b>DISCUSSÃO</b> .....	48
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	57

<b>REFERÊNCIAS</b> .....	58
APÊNDICE A - Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in cystic fibrosis patients: do we need to care/ A cohort study (Artigo publicado) .....	66
APÊNDICE B - High resolution computed tomography findings in young infants with cystic fibrosis detected by newborn screening (Manuscrito) .....	72
ANEXO A - ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....	87
ANEXO B - Comprovação de submissão do 2 <sup>o</sup> artigo científico .....	90

## INTRODUÇÃO

### Aspectos gerais da fibrose cística

A Fibrose Cística (FC) tem sido considerada a doença congênita letal mais comum em populações de origem caucasiana (Europa Central, América do Norte, Austrália). Trata-se de uma doença genética de herança autossômica recessiva e limitadora da vida mais comum no mundo (ELBORN, 2016). Atinge 1:4000 nascidos vivos nos Estados Unidos da América e ocorre com frequência mais alta em alguns países europeus (FARRELL et al., 2017). Segundo as informações do registro norte-americano de pacientes da *Cystic Fibrosis Foundation* (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY, 2016), mais de 29.000 pacientes recebem tratamento em Centros de Referência, sendo mais de 50% adultos. Dados europeus reportam cerca de 40.000 pacientes no continente, com 52,4% de adultos em acompanhamento (EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY PATIENT REGISTRY, 2016).

No Brasil, não existem estudos epidemiológicos abrangentes que permitam estimar a incidência nas diversas regiões, porém um estudo nas regiões Sul e Sudeste evidenciou a incidência de 1:7576 nascidos vivos (RASKIN, 2008) e dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC, 2016) referem que 4654 pacientes haviam sido registrados em 2016, dos quais, 2.259 nascidos na região sudeste.

A mortalidade em FC está associada à doença pulmonar obstrutiva crônica, sendo a insuficiência respiratória causa de morte em mais de 90% dos pacientes. Na década de 80, a maioria dos óbitos ocorria em crianças e adolescentes, mas atualmente a maioria dos pacientes com FC sobrevivem até a idade adulta. Segundo a *Cystic Fibrosis Foundation* (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY, 2016), a mediana de idade de sobrevivência dos pacientes com FC tem aumentado nos últimos 25 anos e, para os nascidos entre 2013 e 2016, espera-se que 50% dos pacientes alcancem 42 anos de idade nos Estados Unidos da América (EUA).

De uma maneira geral, a melhora na sobrevivência se deveu ao melhor entendimento da importância em otimizar o *clearance* mucociliar, ao tratamento agressivo das infecções e a correção da deficiência nutricional. Desde o sequenciamento do gene causador da FC (cystic fibrosis transmembrane regulator – CFTR), as pesquisas tem sido focadas na correção da disfunção da CFTR, iniciando terapias inovadoras para os pacientes com FC. Uma vez que as

mutações tem efeitos diferentes na produção, processamento e estabilidade da CFTR, existem oportunidades para diferentes abordagens moleculares para as consequências geradas por cada mutação (BELL et al., 2015).

### **Função e disfunção da CFTR**

A principal alteração decorrente da disfunção da CFTR se dá no transporte de cloro e bicarbonato. A interação da CFTR com outros canais iônicos, particularmente o canal epitelial de sódio (ENaC) e da CFTR com outras vias celulares relacionadas à inflamação podem também ser importantes para a fisiopatologia da FC, contribuindo diretamente para a instalação precoce do processo inflamatório (STOLTZ et al., 2015). A principal hipótese para explicar esse fenômeno inflamatório é a disfunção de *clearance* mucociliar causada por hidratação anormal do líquido periciliar decorrente do defeito básico (ELBORN, 2016).

A CFTR também conduz o bicarbonato e a disfunção desta proteína altera o pH do líquido da superfície epitelial podendo resultar em alteração da imunidade local, através da redução da função de peptídeos antimicrobianos (HOEGGER et al., 2014). Além disso o muco das vias aéreas é altamente dependente da presença de bicarbonato para função normal e redução de concentração deste íon pode desencadear aumento de sua viscosidade. Desta forma, é possível que a disfunção na CFTR leve a múltiplas consequências de hidratação do muco, *clearance* mucociliar e até mesmo alteração da imunidade inata, podendo contribuir para aumento da inflamação intrínseca. A heterogeneidade da disfunção da CFTR pode explicar porque existem efeitos modestos de tratamentos direcionados para as consequências do defeito básico (ELBORN, 2016).

### **Genética e fisiopatologia da fibrose cística**

A base genética para FC é a existência de mutações em um gene do braço longo do cromossomo 7 (GIBSON et al., 2003). Segundo dados da *Cystic Fibrosis Mutation Database* foram descritas mais de 2000 mutações responsáveis pela doença. A mutação F508del é a mais frequente na população mundial e é responsável por 70-75% das mutações (CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE, 2017). No Brasil, apesar de alto grau de miscigenação na população, a mutação F508del foi encontrada em aproximadamente 50% dos alelos (RASKIN, 2008; MOTA et al., 2018; REBRAFC, 2016).

Desde a identificação da FC como entidade patológica em 1938 (ANDERSEN, 1938), o diagnóstico tem se baseado no aparecimento de sinais e sintomas da doença. Por muitas

décadas, o diagnóstico ocorria na infância, porém ocasionalmente, adultos eram identificados e estes geralmente apresentavam suficiência pancreática. A identificação do gene da proteína reguladora de condutância transmembrana (CFTR – *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) em 1989 (KEREM et al., 1989) e subsequente identificação de mutações que podem alterar a quantidade e/ou função da proteína em vários graus, bem como o reconhecimento de genes modificadores, levaram ao reconhecimento de um espectro maior da doença em todas as idades e diferentes grupos étnicos (BOBADILLA et al., 2002).

A disfunção da CFTR está localizada na membrana apical de diversas células epiteliais e leva ao desencadeamento da sequência fisiopatológica da FC (LUCZAK et al., 2002). A partir de sua síntese, a CFTR é dobrada e preparada para o transporte até a membrana celular no retículo endoplasmático. Uma vez na membrana da célula, ela é responsável pela condução de cloro através da mesma e atua na regulação do conteúdo de íons e água nas secreções luminiais. O conhecimento dos mecanismos moleculares pelos quais as mutações levam à expressão da FC permitiu que elas fossem agrupadas em sete classes de acordo com os efeitos funcionais na síntese e maturação da proteína CFTR (NISSIM-RAFINIA et al., 2007). As mutações de classe I interferem na produção da CFTR, ou seja, esta proteína não é sintetizada. Nas mutações de classe II, como a F508del a CFTR é mal processada, sendo degradada no retículo endoplasmático. As mutações de classe III codificam CFTR que chega à membrana apical, mas que é incapaz de ser ativada. Nas mutações de classe IV, a CFTR chega à membrana celular, é ativada, mas o canal de cloro não funciona adequadamente. As mutações de classe V interferem na maturação da CFTR gerando uma quantidade menor de proteína, que, no entanto, é funcionante. As mutações de classe VI desestabilizam a proteína CFTR na superfície das células, seja por aumento da endocitose ou por diminuição da reciclagem das mesmas de volta para superfície das células. Já as mutações de classe VII geram proteínas CFTR irrecuperáveis, pois não há RNA mensageiro disponível, interferindo na formação da proteína (DE BOECK; AMARAL, 2016; ORENSTEIN et al., 2000). Assim, as mutações de classe I, II e III estão geralmente associadas à deficiência absoluta de atividade da CFTR, enquanto as mutações de classe IV, V e VI conferem atividade residual desta proteína. Essa classificação tem sido útil no entendimento da correlação genótipo-fenótipo, principalmente no que se refere ao comprometimento pancreático: as mutações de classe I, II e III configuram um quadro clínico mais completo com insuficiência pancreática e doença pulmonar; as mutações de classe IV e V tendem a expressar formas mais brandas de deficiência da CFTR, que incluem desde quadros de suficiência pancreática até FC atípica, que se apresenta com

comprometimento pulmonar leve e/ou agenesia congênita de vasos deferentes em homens e até ausência completa de sinais e sintomas em mulheres (MOSKOWITZ et al., 2005). O entendimento dos efeitos moleculares e celulares das mutações de CFTR são informativos para estudos de estrutura e função e também permitem estudos para terapias corretivas para mutações específicas (DE BOECK; AMARAL, 2016).

Desta forma, o defeito genético básico e a subsequente disfunção da CFTR resultam em produção de secreções hiperviscosas a partir de glândulas exócrinas, que, por sua vez, leva às diferentes expressões clínicas da doença, tais como: concentração de cloro elevada no suor, comprometimento respiratório, insuficiência pancreática, obstrução intestinal, cirrose biliar e agenesia congênita bilateral de vasos deferentes, características muitas vezes encontradas em combinação (ORENSTEIN et al., 2000).

No aparelho respiratório, a disfunção da CFTR resulta em produção de muco espesso, que por sua vez leva à obstrução das vias aéreas, inflamação predominantemente neutrofílica e infecções pulmonares recorrentes. A combinação de inflamação e infecção é responsável pelos sintomas respiratórios relacionados a FC (GROSSE et al., 2004). Os pacientes com FC desenvolvem colonização bacteriana precocemente e esta se torna crônica posteriormente. Vários modelos foram propostos na tentativa de explicar como a deficiência da CFTR altera a função das células epiteliais, aumentando a susceptibilidade para infecção pulmonar. Esses modelos incluem superfícies epiteliais alteradas, que levam à aderência bacteriana aumentada, resposta inflamatória de vias aéreas exacerbada, e transporte iônico epitelial alterado, que resulta em *clearance* mucociliar reduzido. Métodos de cultura celular têm sido usados para demonstrar a impermeabilidade aos íons cloreto e absorção excessiva de íons sódio, atribuídas à deficiência de CFTR, resultando na desidratação do líquido periciliar. A depleção deste líquido leva a disfunção dos cílios e maior adesão das placas de muco à superfície epitelial. A retenção de placas de muco pode representar um evento predisponente à infecção por bactérias oportunistas em pacientes com FC (MOSKOWITZ et al., 2005).

As manifestações gastrointestinais fazem parte das manifestações clínicas da FC. De fato, desde a primeira descrição da doença em 1938, já havia relato de esteatorreia com lesões císticas do pâncreas (apud ELBORN, 2016). Estudos subsequentes revelaram que a CFTR é expressa em todo o epitélio, incluindo o trato gastrointestinal. Em concordância com este achado o espectro da apresentação gastrointestinal e gravidade da doença são extremamente variáveis (ASSIS; FREEDMAN, 2016). Normalmente, a proteína CFTR presente na membrana apical das células dos ductos pancreáticos é responsável pela secreção de

bicarbonato, cloro e fluidos para sua luz, mantendo a solubilidade das enzimas derivadas dos ácidos e transportando-as para o duodeno. Nos pacientes com FC, a disfunção da CFTR leva à redução de bicarbonato e fluidos e ao consequente aumento da viscosidade da secreção pancreática. Aparentemente o comprometimento pancreático é subsequente à obstrução ductal por secreções espessas e posterior substituição acinar por fibrose (NISSIM-RAFINIA et al., 2007). O resultado da disfunção pancreática descrita é a má absorção de nutrientes, desnutrição e vários sintomas relacionados ao trato gastrointestinal, tais como dor e distensão abdominal, diarreia, constipação, anemia e edema (DORNELLES, 2008).

### **Manifestações clínicas da fibrose cística**

A primeira manifestação em 15-10% das crianças das FC é íleo meconial, uma obstrução intestinal presente ao nascimento que geralmente requer abordagem cirúrgica. Crianças com íleo meconial tendem a apresentar prognóstico mais adverso a longo prazo, com desnutrição e doença pulmonar mais grave (GROSSE et al., 2004).

Os sintomas mais comuns em crianças com FC sem íleo meconial incluem tosse, sibilância, dor abdominal recorrente, diarreia e déficit de ganho pondero-estatural (ACCURSO et al., 2007). A FC é fortemente associada a prejuízo do estado nutricional, o qual está relacionado a fatores como: mutação genética, alto gasto energético, *turnover* aumentado de ácidos graxos essenciais, diminuição da ingesta e má absorção de nutrientes (TURCK et al., 2016).

A desnutrição subsequente afeta a função dos músculos respiratórios, diminui a tolerância ao exercício e leva a comprometimento imunológico. Em lactentes e crianças jovens com FC, o estado nutricional comprometido resulta em déficit de crescimento, detectado por percentis peso-estatura mais baixos. A desnutrição neste grupo de pacientes está associada a declínio da função pulmonar e aumento da morbidade respiratória. Paralelamente, existe forte associação entre bom estado nutricional e melhor função respiratória, a qual melhora os desfechos clínicos e a sobrevida. Os pacientes diagnosticados precocemente através do PTN se beneficiam de intervenções precoces, garantindo a oportunidade de minimizar déficits nutricionais e atingir alvos nutricionais melhores (TURCK et al., 2016).

A doença pulmonar é a maior causa de morbidade e mortalidade em FC e cursa com obstrução progressiva de vias aéreas decorrente de menor *clearance* mucociliar, infecções endobrônquicas recorrentes e inflamação persistente, bem como destruição de vias aéreas. Na FC, a patologia dominante é a inflamação, decorrente primariamente da deficiência na

depuração de microrganismos e do desenvolvimento de microambiente tóxico pró-inflamatório (ELBORN, 2016). A inflamação está associada à altos níveis de elastase neutrofílica, que compromete ainda mais a imunidade inata, aumenta a produção de muco e contribui para a digestão da matriz extracelular. De forma direta ou indireta, a infecção pulmonar crônica na FC está envolvida na história natural, que é responsável pela morbimortalidade dos pacientes (MARQUES, 2011). As infecções bacterianas se estabelecem muito precocemente nesses pacientes e, em geral, estão associadas a um número limitado de microrganismos. *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* estão relacionados a infecções em pacientes mais jovens. A medida que a doença progride os pacientes se tornam susceptíveis a bactérias Gram negativas. Tais microrganismos são comumente encontrados no meio ambiente e se associam à infecções em situações de baixa imunidade ou quando o epitélio está comprometido (ELBORN, 2016). *Pseudomonas aeruginosa* coloniza cronicamente o trato respiratório, e esse microrganismo passa a produzir um polímero de polissacarídeo denominado alginato, caracterizando o fenótipo mucoide (DAVIS, 2006). A colonização crônica por *P. aeruginosa* está associada à deterioração pulmonar e ao pior prognóstico clínico em pacientes com FC (KEREM et al., 1990), justificando o uso de protocolos de tratamento visando a erradicação desta bactéria. A colonização precoce (antes de 5 anos de idade) está associada a um risco de morte 2,6 vezes maior e a um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) 14% mais baixo quando comparado com pacientes não colonizados (ROSENFELD et al., 2003), corroborando com a ideia da associação deste perfil microbiológico com maior morbidade e mortalidade (ELBORN, 2016; NIXON et al., 2001). Muitas bactérias podem ser encontradas nas secreções respiratórias de pacientes com FC e técnicas moleculares têm demonstrado que a diversidade de microrganismos presentes no escarro e no lavado broncoalveolar é bastante alta. A maioria desses patógenos é composta por Bastonetes Gram Negativos Não Fermentadores (BGNNF), um grupo caracteristicamente ambiental e raro em outros pacientes, sugerindo que o pulmão do paciente com FC seja um nicho particular para o estabelecimento de microrganismos oportunistas. Destacam-se neste grupo: bactérias do Complexo *Burkholderia cepacia* (CBc), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*. Para os pacientes com FC, a correta identificação destas bactérias tem implicações epidemiológicas e terapêuticas (DORNELLES, 2008). Com base na importância das bactérias que colonizam o trato respiratório e o aumento de evidências de que o tratamento precoce é benéfico para o paciente com FC, recomenda-se a realização de culturas regulares das secreções respiratórias

(ELBORN, 2016; FOLESCU et al., 2015; GIBSON et al., 2003).

Nas últimas décadas, com aumento da expectativa de vida e desenvolvimento de novas abordagens metodológicas para o diagnóstico microbiológico, nota-se aumento na prevalência de diversos microrganismos potencialmente patogênicos nesses pacientes (DASENBROOK, 2011). O *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) é um desses importantes patógenos emergentes (DASENBROOK et al., 2010). A prevalência de MRSA no trato respiratório de pacientes com FC nos Estados Unidos cresceu de 7,3% em 2001 para 26% em 2012 (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY, 2016). Enquanto *P. aeruginosa* e o complexo *Burkholderia cepacia* (cBc) são patógenos classicamente associados a piora clínica e redução da expectativa de vida, poucos estudos avaliaram o impacto da colonização por MRSA (GOSS; MUHLEBACH, 2011; SAWICKI et al., 2008), porém há associação da presença deste patógeno com maior presença de doença estrutural pulmonar (COHEN et al., 2017).

### **O diagnóstico de fibrose cística**

Para que o diagnóstico de FC seja estabelecido é preciso que o paciente apresente pelo menos uma característica fenotípica compatível, tenha história familiar de irmão com FC, ou, ainda, tripsina imunorreativa (TIR) sérica elevada detectada durante rastreamento pelo programa de triagem neonatal (PTN) (ROSENSTEIN; CUTTING, 1998) bem como apresente características laboratoriais de disfunção da CFTR (FARRELL et al., 2017). Essas evidências podem incluir teste do suor alterado ou medida da diferença de potencial nasal/retal alterados ou presença de 2 mutações conhecidas para FC no gene da CFTR.

A análise da concentração de eletrólitos no suor tem sido a medida mais simples da função da CFTR e é considerada padrão ouro no diagnóstico da FC, desde que um procedimento padrão conhecido como método de Gibson & Cooke foi estabelecido em 1959 (LEGRYS et al., 2000). O cloreto é o íon primário a ser avaliado no teste do suor, embora a concentração de sódio acompanhe o resultado do teste. Uma concentração de cloro  $\geq 60$  mmol/L confirma o diagnóstico de FC, valores entre 30 e 59 mmol/L são considerados intermediários e valores  $< 30$  mmol/L são considerados normais. (FARRELL et al., 2017).

Segundo as diretrizes brasileiras para diagnóstico e tratamento de FC, a identificação

das mutações no gene CFTR tem implicações prognósticas, de planejamento familiar e até terapêuticas e deve estar disponível para todos os pacientes (ATHANAZIO et al., 2017). As classes de mutações da CFTR podem em parte explicar a relação entre fenótipo e genótipo. As mutações de classe I-III tendem a exibir fenótipo associado a insuficiência pancreática, maior frequência de íleo meconial, maior deterioração da função pulmonar, maior incidência de desnutrição, doença hepática e maior mortalidade. As mutações de classes IV-VI em geral estão associadas a menor comprometimento pulmonar, melhor sobrevida e suficiência pancreática e são fenotipicamente dominantes quando em combinação com mutações de classes I-III. Cabe destacar que essas considerações se aplicam à estudos populacionais e não devem ser usados para predições prognósticas individuais. Na realidade, a capacidade de determinada mutação em produzir doença mais ou menos severa depende de múltiplos fatores como tipo de mutação, mecanismo molecular a nível celular, posição no gene, sítio de expressão e a influência de mutação no outro alelo. Além disso, a grande variedade de gravidade da doença e as diferenças na progressão da mesma estão relacionadas com fatores ambientais (BOMBIERI et al., 2015).

O reconhecimento clínico precoce da FC com base nos sintomas é desejável, mas difícil porque a maioria dos sintomas não são específicos de FC. Consequentemente, as crianças afetadas frequentemente recebem rótulos errôneos de alergia alimentar, doença celíaca, asma ou bronquite ao invés de FC. Estes diagnósticos desencadeiam múltiplas consultas, exames desnecessários e internações hospitalares, resultando em custo considerável para os sistemas de saúde além de ansiedade para a família (GROSSE et al., 2004). A média de idade de diagnóstico de FC dos pacientes acompanhados em centros de referência nos EUA é de 3,9 anos (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY, 2016) e no Brasil de 6,03 anos, com mediana de 1,13 anos (REBRAFC, 2016). No contexto atual, os programas de triagem neonatal visam contribuir para diagnóstico mais precoce dos pacientes com fibrose cística.

### **Programa de triagem neonatal (PTN)**

O termo triagem significa separação, escolha. Os testes de triagem neonatal não são diagnósticos. Eles separam a população de recém-nascidos em dois grupos: um constituído por aqueles que podem ter uma doença e outro por aqueles que não devem tê-la. Para que se realize a triagem neonatal, é necessário, portanto, que exista um teste adequado com alta sensibilidade e razoável especificidade (LEÃO; AGUIAR, 2008). Neste sentido, os

programas de triagem neonatal tem por objetivo permitir acompanhamento precoce, e minimizar a sobrecarga pela doença e reduzir custos do tratamento (CASTELLANI et al., 2009)

A triagem neonatal para FC se tornou disponível em 1979, quando Crossley et al. desenvolveram um método para determinação da dosagem da Tripsina Imunorreativa (TIR) em amostras de sangue colhidas em papel-filtro (CROSSLEY, 1979 apud GROSSE et al., 2004). A TIR é um precursor da enzima pancreática, cuja concentração costuma estar persistentemente elevada no sangue dos recém-nascidos com FC. Nos últimos anos, houve um aumento no número de programas de triagem neonatal no mundo todo. No entanto, a triagem neonatal para FC tem sido amplamente discutida por não ser um teste diagnóstico definitivo e de algumas preocupações em relação ao benefício a longo prazo destes programas (RODRIGUES et al., 2009).

Após a descoberta do gene da CFTR em 1989 e com a disponibilidade do diagnóstico molecular da FC, outras questões se fizeram presentes tanto em relação aos portadores de mutações quanto à conduta em relação aos indivíduos com teste do suor limítrofe e com mutações reconhecidas como leves. A partir destas considerações, em 2003, o Centro para Controle e Prevenção de Doenças nos Estados Unidos (CDC) publicou recomendações para a triagem em FC, concluindo que esta é justificável e deve ser considerada em todos os estados (GROSSE et al., 2004). As conclusões se basearam nas evidências de benefícios moderados e pouco dano. A ampla difusão do diagnóstico de FC a partir da triagem neonatal na América do Norte, permitiu que cerca de 64% dos diagnósticos novos sejam estabelecidos atualmente em lactentes assintomáticos ou pouco sintomáticos subsequente a triagem neonatal alterada (FARRELL et al., 2017).

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem neonatal (PTN) foi criado em 6 de junho de 2001, através da Portaria 822, do Ministério da Saúde. Esta portaria ampliou a triagem neonatal no Brasil para quatro doenças (fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e fibrose cística) com o objetivo de atingir 100% de cobertura dos recém-nascidos vivos (BRASIL, 2001). Trata-se de um programa público, coordenado pelo Ministério da Saúde, embora conte com laboratórios e outras instituições privadas em sua estrutura. O processo de triagem neonatal foi definido em cinco etapas: teste laboratorial, busca ativa dos casos suspeitos, confirmação diagnóstica, tratamento e seguimento por equipe multidisciplinar e foi elaborado um protocolo com normas claras que orientam o programa de triagem em todas as suas fases. (BRASIL, 2002; LEÃO; AGUIAR, 2008).

A implantação do programa ocorreu inicialmente em três fases, de acordo com o nível de organização e de cobertura de cada estado. Na fase I, as doenças triadas foram a fenilcetonúria e o hipotireoidismo congênito. Na fase II, foram adicionados a triagem para anemia falciforme e outras hemoglobinopatias. Na fase III, acrescentou-se ao painel de doenças a triagem para fibrose cística. No final de 2011, o cenário da triagem neonatal no Brasil era de nove estados na fase I, nove na fase II e nove na fase III do PTN. Com isso, foi elaborado um plano de ação visando a diminuição da desigualdade e iniquidade da triagem neonatal em todo o país. Em 2012, mais oito estados foram habilitados na fase III do PTN. Com esse panorama, o PTN fechou o ano de 2012 com 17 estados na fase III, dois (02) estados na fase II e oito (08) estados na fase I. Em 2013, houve a universalização da fase II e da fase III, sendo assim, todo o território nacional está apto para triagem neonatal de FC (BRASIL, 2017).

O programa adotado no Brasil envolve avaliação em duas etapas com dosagem de TIR a partir da coleta da gota de sangue em papel-filtro preferencialmente entre 2º e 5º dias de vida, seguida de nova coleta para aqueles cuja primeira dosagem da TIR estiver acima do ponto de corte estabelecido. A segunda dosagem deve ser realizada em papel-filtro após duas semanas e até no máximo o trigésimo dia de vida, pois após este período a TIR tende a baixar sua concentração e normalizar sua referência no sangue, não devendo mais ser utilizado como exame para triagem, mesmo que a criança seja suspeita de ser portadora de FC. Se a segunda dosagem da TIR apresentar valor também acima do ponto de corte, é necessário tentar confirmação diagnóstica através da realização de teste do suor e encaminhamento para centro de referência em FC. Recém-nascidos com alto risco de apresentar FC são identificados a partir de valores elevados de TIR e, uma vez que o diagnóstico seja confirmado, acompanhamento e tratamento são iniciados precocemente (BRASIL, 2002).

No Brasil, no período de 2009 a 2014 foram diagnosticados 1.599 casos de FC, dos quais 731 (45,7%) foram diagnosticados por triagem neonatal (REBRAFC, 2015). Observa-se a porcentagem crescente de casos diagnosticados por triagem neonatal a cada ano, com mais de 50% do total de casos diagnosticados em 2016 (REBRAFC, 2016).

Os benefícios do programa de triagem neonatal para FC tem sido amplamente estudados e existem evidências de melhora no estado nutricional e função pulmonar em lactentes. Esses dados podem estar relacionados ao diagnóstico através do PTN, associado a intervenção precoce com terapia anti-infecciosa (principalmente contra *P. aeruginosa* se

isolada em secreção respiratória) e suplementação nutricional agressiva para evitar desnutrição (GROSSE et al., 2004; TURCK et al., 2016).

Um problema na triagem neonatal da fibrose cística são os falso-positivos, que criam a expectativa de uma doença grave e são numerosos quando se usam as dosagens de TIR. Os falso-negativos estão associados ao íleo meconial e a coleta tardia, pois os níveis de TIR diminuem após a terceira semana (LEÃO; AGUIAR, 2008).

### **O acompanhamento da doença estrutural pulmonar**

Existem evidências de que o programa nacional de triagem neonatal para FC contribui para sobrevivência e qualidade de vida de pacientes a longo prazo. Dessa forma, o reconhecimento de métodos de acompanhamento e desfechos que permitam detectar os benefícios clínicos do tratamento iniciado em lactentes jovens, continuado até a idade adulta, se torna fundamental.

Embora nos últimos 40 anos, a avaliação da progressão da doença tenha sido feita através de radiografias de tórax e provas de função pulmonar, a implementação de tomografias computadorizadas de alta resolução (TCAR) tem fornecido aos clínicos método mais sensível de detecção de lesões pulmonares (LOEVE et al., 2013; TIDDENS et al., 2015).

A TCAR vem se tornando um instrumento indispensável para avaliação de imagens de vias aéreas e parênquima pulmonar. Em FC, esse método tem habilidade para detectar claramente os componentes estruturais da doença pulmonar e tem se mostrado sensível na detecção precoce das lesões, bem como na avaliação da extensão e gravidade de comprometimento, mesmo antes do aparecimento de alterações clínicas e funcionais. Já existem evidências de que lactentes assintomáticos podem apresentar infecção e inflamação de vias aéreas, com alterações possivelmente detectáveis pela TCAR (LINNANE et al., 2008). Paralelamente, estudos usando TCAR tem demonstrado que lactentes com FC diagnosticados clinicamente têm vias aéreas dilatadas, quando comparados a controles, com bronquiectasias em 30% e aprisionamento de ar em 45% (LONG et al., 2005).

A frequência e distribuição dos achados de TCAR em lactentes portadores de FC podem ser úteis para acompanhar a progressão da lesão pulmonar. Neste sentido, a análise da TCAR baseada em sistema de pontuação (scores) tem sido útil para graduar objetivamente a gravidade e extensão das lesões, bem como acompanhar a evolução da doença pulmonar em FC (FOLESCU et al., 2012).

Uma vez que a expectativa de vida em FC vem aumentando, impõe-se a realização de

um número expressivo de exames radiológicos, reforçando a grande preocupação existente quanto à dose de radiação envolvida no método. O risco de desenvolvimento de neoplasias secundárias à exposição a doses relativamente baixas de radiação não é amplamente conhecido, porém evidências atuais sugerem que este seja baixo (LINNANE et al., 2008). Sob esta ótica, embora não exista consenso a respeito da periodicidade da realização de exames tomográficos, principalmente em lactentes e crianças em idade pré-escolar, alguns centros de referência têm implementado seu uso a cada dois anos (JONG et al., 2004). Novas formas de reduzir a dose de radiação, mantendo bom padrão de imagem, inclusive para pacientes pediátricos, estão em estudo e se configuram em um grande desafio pra o futuro (TIDDENS, 2006).

A sobrevida em FC é variável e o prognóstico depende de vários fatores, sendo um dos mais importantes, um programa de tratamento intensivo antes do início de lesão pulmonar irreversível. Alterações de TCAR tem sido detectadas em lactentes sem doença pulmonar aparente, sugerindo que as anormalidades estruturais podem ser detectadas precocemente. A TCAR tem sido proposta como um desfecho importante em ensaios clínicos em crianças com FC e avaliações longitudinais das alterações precisam ser melhor entendidas (MOTT et al., 2012). Tais considerações reforçam o papel dos escores tomográficos como instrumentos importantes para a detecção precoce e acompanhamento da doença pulmonar em FC permitindo que as equipes envolvidas em Centros de Referência para FC ajustem o tratamento de acordo com a gravidade da doença de cada paciente.

### **Justificativa**

A triagem neonatal para FC tem permitido diagnóstico precoce trazendo benefícios definitivos para este grupo de pacientes. Uma vez reconhecida a importância de diagnóstico precoce, é fundamental estabelecer um estudo com possibilidade de correlacionar dados clínicos, microbiológicos e radiológicos destes pacientes, permitindo conhecer a doença em estágios mais precoces, eventualmente antes de sintomatologia clínica evidente. Este estudo certamente agregará conhecimento importante em relação a aspectos ainda pouco estudados em FC no Brasil, trazendo benefícios ao acompanhamento e tratamento destes pacientes.

## **1. OBJETIVOS**

### **1.1 Objetivo geral**

Avaliar lesão estrutural pulmonar por meio de TCAR em lactentes com FC diagnosticados a partir do programa de triagem neonatal vinculados ao Instituto Nacional da mulher da criança e do adolescente Fernandes Figueira.

### **1.2 Objetivos específicos**

- Descrever a população envolvida no estudo de acordo com idade, gênero, critérios diagnósticos de FC, estado nutricional, apresentação clínica e microbiológica no momento do diagnóstico.
- Aplicar o escore de Bhalla nas imagens de TCAR realizadas, como parte de programa de acompanhamento precoce dos pacientes envolvidos, em até 12 meses após diagnóstico.
- Avaliar fatores clínicos e microbiológicos associados à lesão estrutural pulmonar identificada na TCAR.

## **2. MÉTODOS**

### **2.1 Delineamento do estudo**

O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (CAAE 58291616.7.0000.5269 - ANEXO A).

Tratou-se de um trabalho observacional que incluiu pacientes oriundos do PTN do Rio de Janeiro de janeiro de 2013 a janeiro de 2017, com diagnóstico de FC, assistidos no Serviço de Pneumologia do Departamento de Pediatria do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – FIOCRUZ (IFF/FIOCRUZ).

A instituição presta assistência multidisciplinar regular para aproximadamente 200 crianças e adolescentes com FC, residentes no Estado do Rio de Janeiro. Esta assistência é feita regularmente através de consultas multidisciplinares no mínimo a cada três meses, nas quais secreções respiratórias são coletadas e encaminhadas para avaliação bacteriológica no Laboratório de Bacteriologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (LABACT-HUPE).

Para cada paciente foram avaliados dados importantes no momento do diagnóstico como: gênero, idade, dados da gestação e perinatais (idade gestacional de nascimento, peso de nascimento e intercorrências neonatais), estado nutricional, estado de suficiência pancreática, sintomas digestivos e/ou respiratórios, internações prévias e colonização bacteriana inicial em amostra de secreção respiratória.

Os exames de TCAR realizadas como parte do acompanhamento dos pacientes envolvidos, até 12 meses após o diagnóstico de FC, foram pontuados através de score de Bhalla, previamente validado para estes pacientes (FOLESCU et al., 2012).

## 2.2 Critérios de inclusão

Os pacientes encaminhados a partir do PTN foram submetidos a 2 testes do suor para confirmação diagnóstica. A coleta de suor foi realizada através da iontoforese por pilocarpina usando o método de Gibson e Cooke. Foram considerados testes do suor positivos para fibrose cística os que apresentavam concentrações de cloreto  $\geq 60$ mmol/L (FARRELL et al., 2017; GIBSON; COOKE, 1959).

Foram incluídos no estudo, pacientes que preencheram os critérios diagnósticos de FC, segundo consenso internacionalmente aceito pela *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF), a partir do programa de triagem neonatal para FC entre 2013 e 2017 (FARRELL et al., 2017).

## 2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes com critérios diagnósticos de FC que não tenham participado do PTN entre 2013 e 2017 e os que não se mantiveram vinculados ao acompanhamento no ambulatório de Pneumologia do IFF/FIOCRUZ.

## 2.4 Avaliação clínica e laboratorial

Foram considerados sinais respiratórios, a presença de achados alterados no exame físico tais como:

- Taquipneia, definida como frequência respiratória  $\geq 60$  irpm para pacientes menores de 2 meses,  $\geq 50$ irpm para pacientes de 2 a 12 meses e  $\geq 40$ irpm para os acima de 12 meses
- alterações na ausculta respiratória, tais como sibilância, estertoração e diminuição do murmúrio vesicular
- presença de cianose
- presença de baqueteamento digital

Foram considerados achados de sintomatologia gastrointestinal a presença de diarreia, palidez ou icterícia. A insuficiência pancreática foi considerada presente diante de níveis baixos de elastase fecal (<200mcg/g de fezes).

Para mensuração da saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), foi empregado oxímetro de pulso portátil com sensor pediátrico, com calibração realizada previamente. O tempo de mensuração da oximetria foi de 1 minuto, sendo este tempo iniciado a partir do momento em que se estabilizou a leitura do aparelho. Foram considerados hipoxêmicos os pacientes com SpO<sub>2</sub> menor ou igual a 94% (ADDE et al., 2013).

Os valores de hemoglobina foram aferidos na primeira avaliação laboratorial. Conforme parâmetros da OMS, considerou-se anemia valores de hemoglobina menores que 9,5g/dL para pacientes de 2 a 6 meses de vida e menores que 11g/dL para os pacientes de 6 meses a 6 anos de vida (OMS, 2001).

## **2.5 Avaliação nutricional**

A aferição de rotina dos parâmetros antropométricos (peso e estatura) é feita trimestralmente nas consultas. A aferição de peso foi realizada em balança pediátrica e de estatura foi feita com o paciente em decúbito dorsal com régua antropométrica sobre uma superfície plana (BRASIL, 2002).

Para avaliação nutricional, os dados de peso e estatura são comparados a controles saudáveis da população através de gráficos da organização mundial de saúde (OMS), disponíveis em: <[www.who.int/childgrowth/standards/en/](http://www.who.int/childgrowth/standards/en/)> (WHO, 2006). O uso do índice antropométrico peso x estatura está recomendado para pacientes com FC abaixo de 2 anos (BOROWITZ et al., 2009; LUSMAN; SULLIVAN, 2016; STALLINGS et al., 2008; TURCK et al., 2016). Com relação aos valores de percentil para peso x estatura, foram considerados: nutridos os com percentil maior ou igual a 50; risco nutricional percentil 10 a 49 e falência nutricional os com percentil menor que 10 (TURCK et al., 2016).

O programa “*WHO AnthroPlus for personal computers. Software for assessing growth of the world's children and adolescents*” foi utilizado para avaliação de peso e estatura de acordo com z-score (WHO ANTHROPLUS, 2011).

## **2.6 Avaliação genética**

Para avaliação genética, os pacientes foram submetidos a sequenciamento de todos os exons codificantes do gene CFTR através de amostra de DNA extraído de mucosa bucal, conforme recomendado nas Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística (ATHANAZIO et al., 2017).

## **2.7 Avaliação bacteriológica**

Os espécimes de secreção respiratória destes pacientes são rotineiramente processados no LABACT-HUPE, de acordo com protocolos específicos e padronizados para culturas de pacientes com FC. Os microrganismos são identificados inicialmente por métodos fenotípicos (GILLIGAN et al., 2006).

## **2.8 Avaliação radiológica através de tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR)**

Os exames de TCAR realizadas como parte do acompanhamento dos pacientes envolvidos, até 12 meses após o diagnóstico de FC, foram pontuados através escore de Bhalla, previamente validado para estes pacientes (FOLESCU et al., 2012).

Na rotina de acompanhamento dos pacientes, as avaliações de imagem através de TCAR são realizadas com intervalo de pelo menos dois anos, desde que o paciente se encontre estável do ponto de vista respiratório. Foram considerados estáveis clinicamente os pacientes que não apresentavam critérios de exacerbação como: aumento de tosse ou secreção, mudança no aspecto de secreção e/ou perda de peso e apetite (BILTON et al., 2011; FUCHS et al., 1994) o presente estudo os exames tomográficos foram realizados até 1 ano após o diagnóstico.

As TCAR foram obtidas no equipamento TC Bright Speed Elite™ 16 canais (General Electric, Milwaukee, WI, USA), utilizando-se os seguintes parâmetros: 100 kV, 60-80 mA, 0,8 segundos de rotação do gantry por slice (corte tomográfico) e 0,63 mm de colimação. O protocolo empregado na aquisição das imagens procura reduzir a dose de radiação, mantendo bom padrão de imagem e está de acordo com a literatura (AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICS IN MEDICINE, 2017; KIM; NEUMAN, 2010; MARCHANT et al, 2001; TIDDENS et al, 2006). Todos os exames foram realizados sem sedação com o paciente em respiração espontânea. Os exames de TCAR previamente selecionados foram analisados por um radiologista pediátrico com mais de 20 anos de experiência que avaliou as imagens, aplicando o escore de Bhalla modificado para cada exame (JUDGE et al., 2006). Todas as imagens foram avaliadas com janela de pulmão (nível -700HU e janela 1500 HU). Houve cegamento do avaliador para todos os dados clínicos e microbiológicos dos pacientes do estudo. As alterações e respectivos parâmetros para análise deste escore estão descritos no Quadro 1. O escore de Bhalla modificado é um método validado para avaliação radiológica de pacientes com FC, com confiabilidade intra e interobservador documentadas (FOLESCU et al., 2012).

Quadro 1 - Escore de Bhalla modificado (\*)

Parâmetros na TCAR	Escore			
	0	1	2	3
Gravidade das bronquiectasias	Ausente	Lúmen discretamente maior que o vaso adjacente	Lúmen 2 a 3 vezes maior que o vaso adjacente	Lúmen 3 vezes maior que o vaso adjacente
Espessamento das paredes	Ausente	Espessamento da parede da via aérea igual ao vaso adjacente	Espessamento da parede da via aérea menor ou igual a duas vezes ao vaso adjacente	Espessamento da parede da via aérea duas vezes maior que o vaso adjacente
Extensão das bronquiectasias (SBP)	Ausente	1-5	6-9	>9
Extensão da formação de tampões mucosos (SBP)	Ausente	1-5	6-9	>9
Saculações/abscessos (SBP)	Ausente	1-5	6-9	>9
Gerações de divisões brônquicas envolvidas (bronquiectasias/tampões mucosos)	Ausente	Até a 4ª geração	Até a 5ª geração	Até a 6ª geração e distal
Número de bolhas	Ausente	Unilateral	Bilateral (não >4)	>4
Enfisema (SBP)	Ausente	1-5	>5	
Colapso/consolidação	Ausente	Subsegmentar	Segmentar/lobar	
Padrão de atenuação em mosaico**	Ausente	1-5	>5	
Aprisionamento de ar**	Ausente	1-5	>5	
Nódulo acinar**	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	
Espessamento de septos intralobulares**	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	Difuso (>1 lobo)
Infiltrado em vidro fosco**	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	Difuso (>1 lobo)

Legenda: SBP=segmentos broncopulmonares

Fonte: \*Adaptação de Judge et al., 2006 \*\*Modificações do escore de Bhalla original (JUDGE et al., 2006).

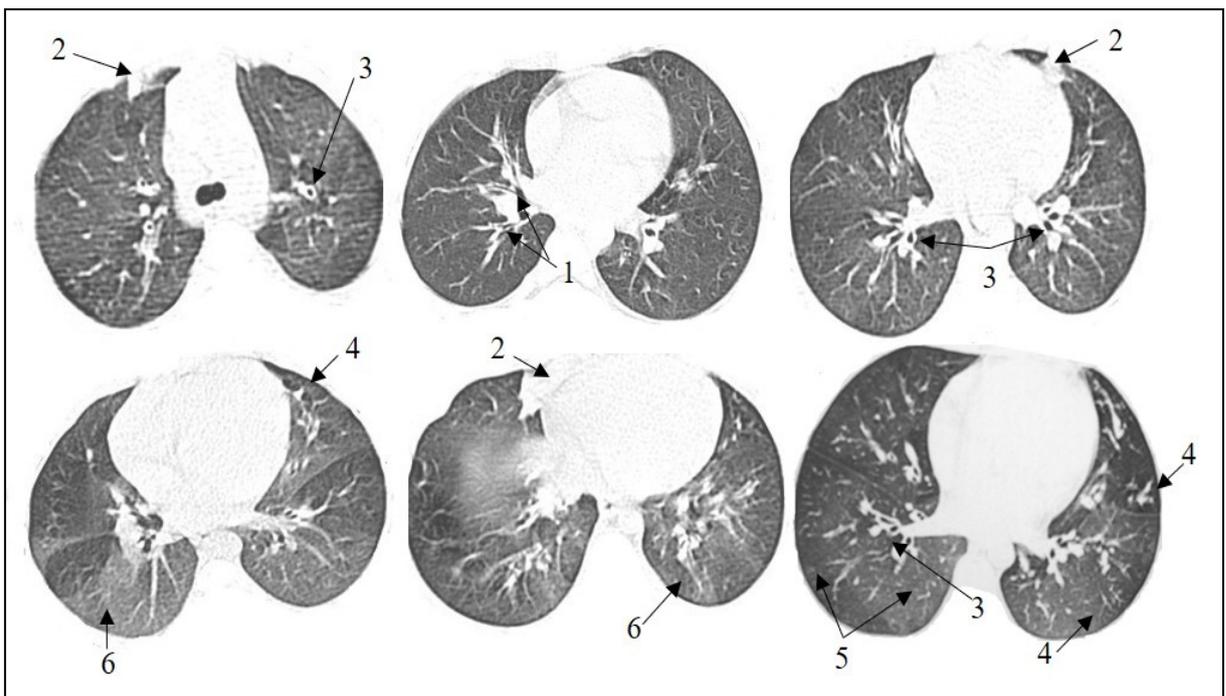
As alterações tomográficas foram definidas de acordo com os critérios da Sociedade Fleischner (HANSELL et al., 2008):

- ✓ Bronquiectasia: brônquio com diâmetro interno maior do que a artéria pulmonar adjacente, perda do estreitamento do lúmen por mais que 2cm e visualização do brônquio até 1cm da pleura costal.
- ✓ Espessamento peribrônquico: parede brônquica com mais de 1mm de espessura. Tanto a gravidade da bronquiectasia quanto o grau de espessamento peribrônquico foram avaliados a partir da lesão mais grave.
- ✓ Tampões mucosos: visualização de opacidades no interior de grandes vias aéreas e/ou periféricamente, quando assumem o aspecto de “árvore em brotamento”.
- ✓ Saculações: dilatações císticas ou saculares nas paredes de brônquios já dilatados.
- ✓ Abscessos: brônquios dilatados com nível hidroaéreo em seu interior.
- ✓ Gerações das divisões brônquicas: pontuado a partir da presença de bronquiectasia ou tampão mucoso nas regiões: central (1 ponto), mediana (2 pontos) e periférica (3 pontos).
- ✓ Bolhas: espaços aéreos arredondados e focais com mais de 1cm de diâmetro, com paredes finas localizadas periféricamente no espaço subpleural.
- ✓ Enfisema: áreas com coeficiente de atenuação reduzida, sem paredes visíveis e com perda do padrão vascular de base. A pontuação variou em função do número de segmentos broncopulmonares envolvidos.
- ✓ Colapso: colabamento dos alvéolos (atelectasia).
- ✓ Consolidação: opacidade traduzida como aumento da densidade do parênquima pulmonar, mais frequentemente homogênea, acompanhada de obscurecimento dos vasos adjacentes.
- ✓ Padrão de atenuação em mosaico: áreas focais de atenuação reduzida intercaladas por áreas de atenuação aumentada. Anteriormente era utilizado o termo perfusão em mosaico e após o consenso da Sociedade Fleishner (HANSELL et al., 2008) o termo preferido é padrão de atenuação em mosaico.
- ✓ Aprisionamento aéreo: área hiperlucente (com coeficiente de atenuação diminuída) de permeio a área de pulmão normal identificada na expiração.
- ✓ Nódulos acinares: opacidades redondas de menos de 3 cm.

- ✓ Espessamento de septos interlobulares: finas opacidades entre os lóbulos. Os septos lobulares normais têm aproximadamente 0,1 mm de espessura e geralmente são vistos na TCAR quando estão espessados.
- ✓ Infiltrado em vidro fosco: aumento da densidade do parênquima pulmonar sem obscurecimento dos vasos adjacentes.

As figuras a seguir (1 e 2) ilustram algumas das alterações tomográficas definidas de acordo com os critérios da Sociedade Fleischner (HANSELL et al, 2008). Na figura 1 estão demonstradas alterações tomográficas mais discretas. A figura 2 exemplifica alterações morfológicas mais exuberantes e traduzem doença pulmonar de maior gravidade.

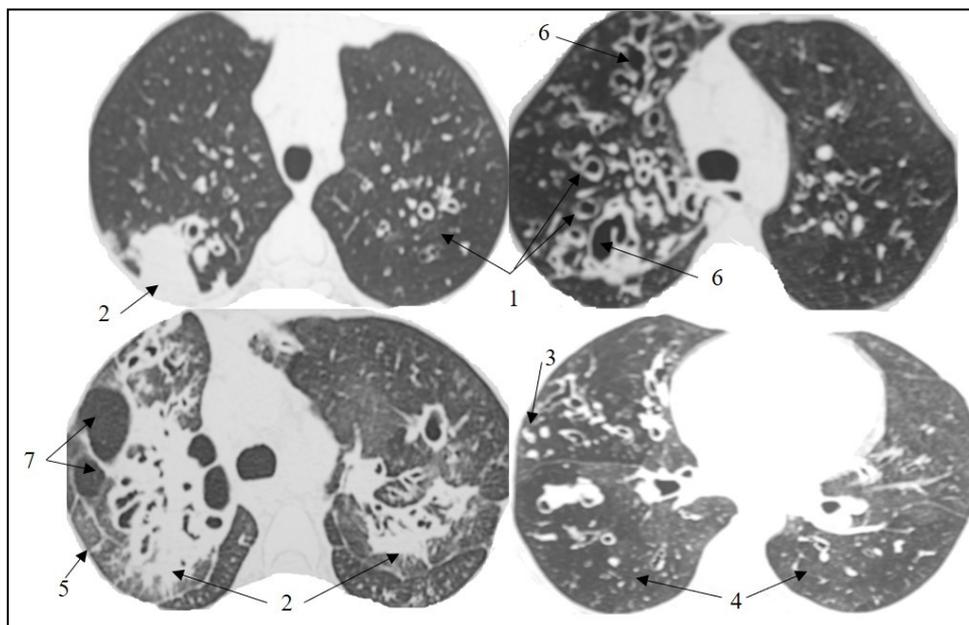
Figura 1 – Alterações tomográficas de acordo com os critérios da Sociedade Fleischner.



Legenda: (1) Espessamento peribrônquico; (2) Atelectasia; (3) Bronquiectasias; (4) Tampão mucoso /Árvore em brotamento; (5) Padrão de atenuação em mosaico; (6) Infiltrado em vidro fosco.

Fonte: HANSELL et al., 2008. Imagens de TCAR - IFF-FIOCRUZ, 2014-2016.

Figura 2 – Alterações tomográficas de acordo com os critérios da Sociedade Fleischner demonstrando maior comprometimento pulmonar.



Legenda: (1) Bronquiectasias; (2) Consolidação; (3) Tampão mucoso /Árvore em brotamento; (4) Padrão de atenuação em mosaico; (5) Espessamento de septos interlobulares; (6) Saculações; (7) Bolhas.

Fonte: HANSELL et al., 2008. Imagens de TCAR - IFF-FIOCRUZ, 2014-2016.

No escore de Bhalla modificado, o valor total do escore de cada paciente é obtido a partir da soma das pontuações em relação à gravidade e/ou extensão de cada uma das alterações morfológicas. Este valor pode variar de 0 (indicando ausência de anormalidades) a 37 (indicando anormalidades graves em todos os parâmetros). O radiologista não teve conhecimento dos dados clínicos e laboratoriais dos pacientes.

As anormalidades tomográficas encontradas foram avaliadas quanto à frequência de aparecimento. Nessa análise, a presença da anormalidade foi definida quando pontuado escore diferente de zero. Também foi feita avaliação da distribuição das alterações considerando 6 lobos pulmonares: lobo superior, lobo médio e lobo inferior em pulmão direito e lobo superior, língula e lobo inferior em pulmão esquerdo. Com relação a extensão do acometimento, este foi considerado difuso quando abrangia três ou mais lobos pulmonares.

## **2.9 Avaliação estatística**

Na análise descritiva, foram apresentados os valores médios e respectivos desvios padrões para as variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e percentuais. Para comparação entre dois grupos, utilizou-se o teste t de Student, quando a suposição de normalidade foi satisfeita. Na comparação entre os scores de três ou mais grupos, utilizou-se a análise de variância (ANOVA). Quando a normalidade não foi verificada, foram utilizados os testes de Mann-Whitney se a variável categórica possuía dois grupos e o teste de Kruskal-Wallis para variáveis categóricas com três ou mais grupos. O pressuposto de normalidade foi verificado através do teste de Shapiro-Wilk. As análises foram conduzidas utilizando o software SPSS versão 22 (IBM Corp., 2013) e o nível de significância adotado foi 5%.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Descrição da população do estudo

##### 3.1.1 Gênero e idade no diagnóstico

A partir dos dados de registro dos 200 pacientes vinculados e regularmente acompanhados no centro de referência para FC no Rio de Janeiro, foram identificados 37 pacientes oriundos do PTN no período de 2013 a 2017. Destes, 35 foram incluídos no estudo (dois pacientes se mudaram do estado do Rio de Janeiro, não mantendo seguimento neste centro de referência).

Dos pacientes envolvidos no estudo, houve predomínio do gênero masculino (n=23; 65,7%) (Tabela 1).

A idade dos pacientes no momento do diagnóstico de FC, estabelecido como data da primeira consulta em centro de referência, foi, em média, 3,8 meses (desvio padrão-DP- de  $\pm 1,91$ ) e mediana de 4 meses (Tabela 1).

Tabela 1- Dados antropométricos e clínicos dos pacientes do estudo (Rio de Janeiro. Brasil. 2013-2017)

<b>Dados</b>	<b>Valores</b>
<b>Gênero (% masculino)</b>	65,7% (23/35)
<b>Peso de nascimento (g)<sup>a</sup></b>	3056,6 (DP $\pm 456$ )
<b>Idade gestacional ao nascer (semanas)<sup>a</sup></b>	38,6 (DP $\pm 1,2$ )
<b>Idade do diagnóstico de FC (meses)<sup>a</sup></b>	3,8 (DP $\pm 1,9$ )
<b>Genótipo<sup>b</sup></b>	
F508del homocigoto	32,2% (10/31)
F508del heterocigoto	29% (9/31)
Outras mutações identificadas	38,7% (12/31)

Legenda: Resultados expressos em média (DP) ou % (n): (a) Média; (b) Dados de genótipo não disponíveis para 4 pacientes.

Fonte: A autora, 2018.

### 3.1.2 Dados gestacionais e perinatais

Quanto aos dados gestacionais e perinatais, apenas 1 paciente foi prematuro (35 semanas). A média de idade gestacional ao nascimento foi de 38,6 semanas (DP  $\pm$ 1,1) e mediana 39 semanas. Com relação ao peso de nascimento, a média foi de 3056,6 g (DP  $\pm$ 456 g) e mediana 3100 g (Tabela 1).

Durante o período neonatal, previamente ao diagnóstico de FC, 31,4% dos pacientes apresentaram intercorrências (n=11): 5 tiveram diagnóstico de íleo meconial; 4 apresentavam desconforto respiratório precoce, 1 apresentou distúrbio hidroeletrolítico e 1 tinha sífilis congênita.

### 3.1.3 Teste do suor

Os pacientes encaminhados a partir do PTN foram submetidos a 2 testes do suor para confirmação diagnóstica. No primeiro teste do suor, a idade média dos pacientes era de 105,7 dias (DP  $\pm$  53,25) e mediana 101, com média de valores de cloreto de 89,4mEq/L (DP  $\pm$  8,35). No segundo teste, a idade média dos pacientes era de 121,8 dias (DP  $\pm$  55,6), com média de valores de cloreto de 89,2mEq/L (DP  $\pm$  9,9).

### 3.1.4 Detecção das mutações associadas ao gene CFTR

Dos pacientes incluídos no estudo, 31 (88,6%) apresentavam identificação das mutações no gene da CFTR causadoras de FC. Quatro pacientes não foram submetidos ao exame de sequenciamento do gene CFTR (Tabela 1).

A mutação F508del estava presente em 61,2% dos pacientes, sendo 32,1% homozigotos e 29% heterozigotos. 38,7% apresentaram outras mutações causadoras de FC (Tabela 2).

Tabela 2 - Descrição do genótipo da população do estudo e suas respectivas frequências (Rio de Janeiro. Brasil. 2013-2017)

<b>Genótipo</b>	<b>Frequência (n)</b>
F508del/F508del	10
F508del/c.4028delG	1
F508del/3120+1G>A	1
F508del/G85E	1
F508del/c.1408G>A	1
F508del/p.Arg851Leu	1
F508del/c.1766G>A	1
F508del/D1152H	1
F508del/p.Lys163Argfs*3	1
F508del/c.1717-1G>A	1
3120+1G>A/c.243delT/	1
3120+1G>A/R764X	1
3120+1G>A/S549R	1
3120+1G->A/G542X	1
G542X/G542X	1
G542X/P205S	1
Q715X/R1162X	1
R553X/S549R	1
G85E/G85E	1
G85E/p.Ser434	1
S466X/p.Gln552His fs*7	1
c.580-2A>C/c.3272-26 A>G	1

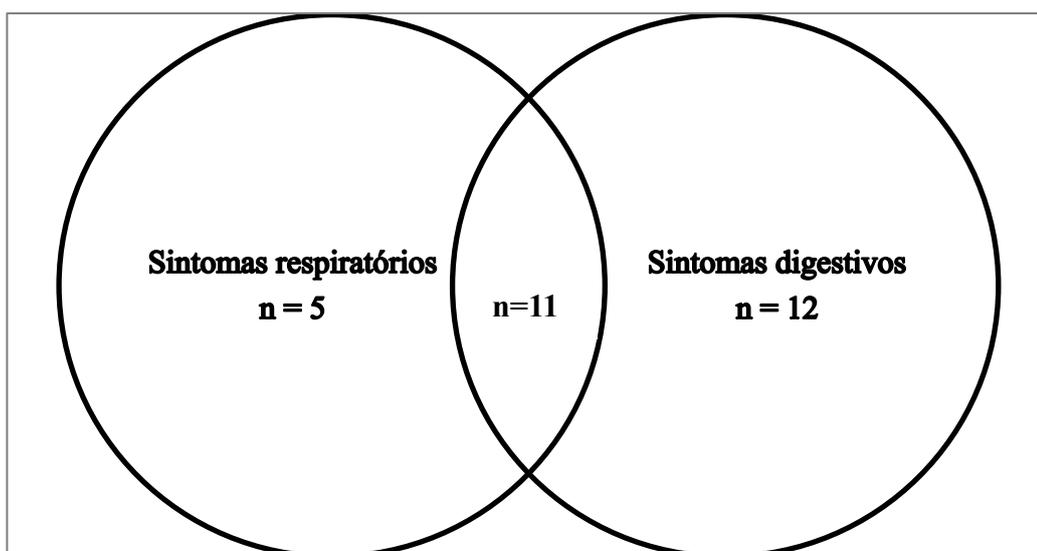
Fonte: A autora, 2018.

## 3.2 Características dos pacientes no momento do diagnóstico

### 3.2.1 Dados clínicos

Quanto a apresentação clínica no momento do diagnóstico de FC, apenas 7 pacientes eram assintomáticos (20%). A maioria evidenciava manifestações clínicas sejam elas respiratórias (n=16; 45,7%), digestivas (n=23; 65,7%) (gráfico 1). Dos 35 pacientes incluídos no estudo, 21 (60%) apresentavam internações prévias à data do diagnóstico.

Gráfico 1- Sintomatologia dos pacientes (n= 28) no momento do diagnóstico da FC

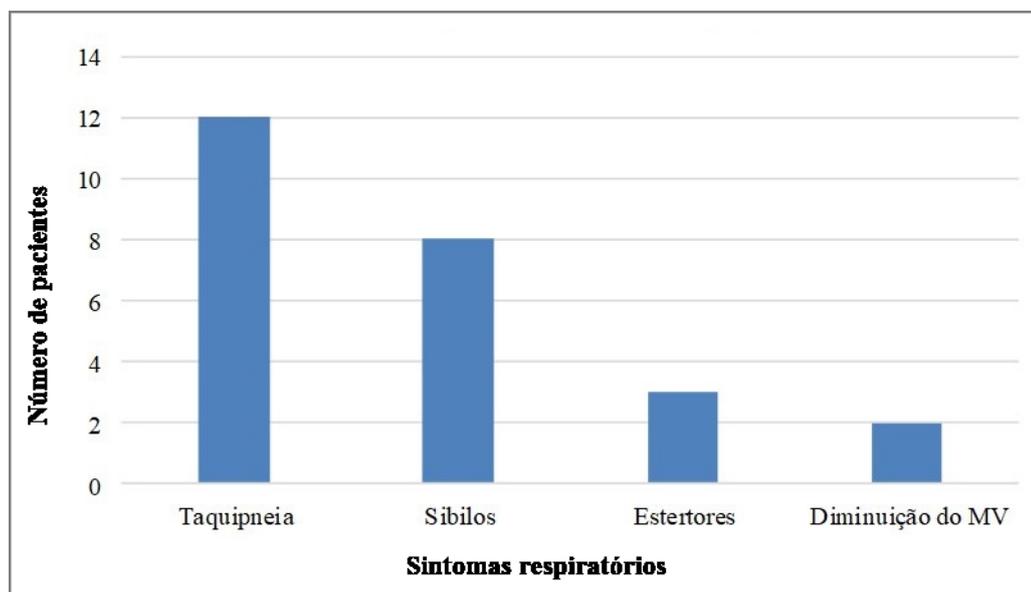


Legenda: n = número de pacientes  
Fonte: A autora, 2018.

Os sinais respiratórios presentes no momento do diagnóstico, foram definidos como taquipneia, alterações na ausculta, cianose e/ou baqueteamento digital. Os sinais respiratórios estavam presentes em 45,7% da população estudada. O mais frequente destes foi a taquipneia (34,3% dos pacientes), seguido por alterações na ausculta como sibilos, estertores e diminuição do murmúrio vesicular. Cianose e baqueteamento digital não foram encontrados

em nenhum dos pacientes no momento do diagnóstico. Em relação aos sinais relacionados ao aparelho respiratório, sua distribuição está descrita no gráfico 2.

Gráfico 2 – Frequência dos sintomas respiratórios



Legenda: MV= murmúrio vesicular

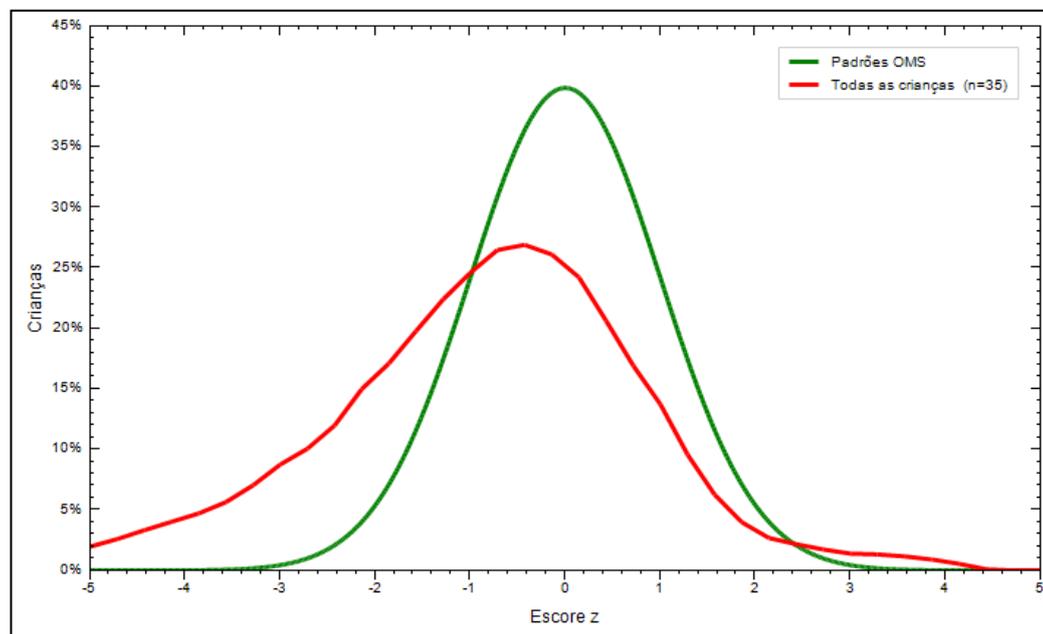
Fonte: A autora, 2018.

Vinte e três pacientes (65,7%) apresentavam sintomatologia gastrointestinal incluindo diarreia, palidez ou icterícia. A maioria dos pacientes apresentava insuficiência pancreática (27/35; 77,1%). Dos pacientes do estudo, 7 apresentavam hepatomegalia, porém, apenas 1 tinha icterícia no momento do diagnóstico. Doze pacientes apresentavam edema de membros inferiores, 7 deles com edema em face concomitante. Na primeira consulta, 3 pacientes apresentavam desidratação e foram imediatamente internados para correção de distúrbio hidroeletrólítico.

Com relação aos dados antropométricos no momento do diagnóstico, a média dos valores de percentis quando plotados em gráfico peso X estatura foi de 36,5 (DP  $\pm$  28,9) e mediana 37,1. Para este parâmetro, 24 pacientes (68,6%) apresentavam percentil menor que 50 e, destes, 11 eram percentil menor que 10 (31,4%).

A avaliação peso X estatura (demonstrada no gráfico 3, em comparação com padrão OMS) no momento do diagnóstico revelou uma média de Z-score de -0,86 (DP  $\pm$  1,5). 22,9% dos pacientes estavam abaixo do z-score -2 para peso X estatura.

Gráfico 3 - Avaliação peso X estatura dos pacientes no momento do diagnóstico de FC.



Fonte: A Autora, 2018.

### 3.2.2 Dados de exames complementares

Em relação à oximetria de pulso no momento da primeira consulta, apenas 1 paciente apresentava hipoxemia com saturação de oxigênio de 91% em ar ambiente. A média de saturação de oxigênio, avaliada pela oximetria de pulso, entre os pacientes foi de 97,4%, com DP  $\pm$  1,6.

Os níveis de hemoglobina, na primeira avaliação laboratorial, foram em média 9,95g/dL (DP  $\pm$  1,55) e 18 pacientes (51,4%) com valores considerados anemia para a faixa etária.

Em relação à albumina, os pacientes apresentaram, em média, níveis de 3,51g/dL (DP  $\pm$  0,73). Paralelamente, os níveis de transaminases estavam elevados em 25 pacientes (transaminase glutâmico-oxalacética-TGO- e/ou transaminase glutâmico-pirúvica-TGP acima dos valores de referência).

### 3.2.3 Dados microbiológicos

A amostra de secreção respiratória coletada através de swab de orofaringe, no momento do diagnóstico de fibrose cística, evidenciou ausência de patógenos relacionados a FC em 18 pacientes (51,4%).

Seis pacientes apresentaram, no primeiro isolamento microbiológico, crescimento de *P. aeruginosa* (4 com morfotipo não mucóide e 2 com morfotipo mucóide). Isolamentos de outras bactérias patogênicas relacionadas a FC (*S. aureus* sensível a meticilina, *S. aureus* resistente a meticilina, *H. influenzae*, *S. maltophilia* ou *A. xylosoxidans*) foram encontrados em 31,4% dos pacientes (11/35), com a seguinte distribuição: *S. aureus* sensível a meticilina (MSSA) em 8, *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) em 2 e *A. xylosoxidans* em 1 paciente.

## **3.3 Dados tomográficos**

### 3.3.1 Escore de Bhalla modificado

Dos 35 pacientes, 32 realizaram o exame pois três foram a óbito antes deste (dois por complicações da doença e um por causas externas). O primeiro exame tomográfico foi realizado, em média aos 294 dias de vida (DP  $\pm$  149,3) e mediana 271,5. O resultado de escore de Bhalla modificado foi em média 3,6 (DP  $\pm$  2,1) e mediana 4. Apenas dois pacientes apresentaram tomografia com todos os parâmetros normais (pontuação=0). Os pacientes foram estratificados de acordo com a idade de realização da primeira tomografia. O escore de Bhalla modificado teve medianas de 3,5 para faixa etária de 0-6 meses; 3 para faixa etária 7-12 meses e 3 para os maiores de 12 meses. Não houve diferença estatisticamente significativa (p-valor 0,893) para a correlação entre resultado do escore e idade de realização da primeira avaliação tomográfica (Tabela 3).

Tabela 3 - Correlação entre dados clínico-laboratoriais e escore de Bhalla modificado (Rio de Janeiro. Brasil. 2013-2017)

	Escore de Bhalla modificado (média/DP ou mediana/min-max)	p-valor
<b>Idade de realização da HRCT</b>		
0-6 meses	3,5 (1-7)	
7-12 meses	3 (2-7)	0,893 <sup>d</sup>
>12 meses	3 (0-8)	
<b>Colonização</b>		
Sem patógenos <sup>a</sup>	3 (0-7) <sup>c</sup>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (2-7) <sup>c</sup>	0,097 <sup>d</sup>
Outras bactérias patogênicas relacionadas a FC <sup>b</sup>	3 (2-8)	
<b>Genótipo</b>		
F508del homocigoto	4,20 (DP ±1,93)	
F508del heterocigoto	2,78 (DP ±1,64)	0,346 <sup>e</sup>
Outras mutações	3,58 (DP ±2,47)	
<b>Insuficiência pancreática</b>		
Presente	3,72 (DP ±2,11)	0,637 <sup>f</sup>
Ausente	3,29 (DP ±2,21)	
<b>Sintomas</b>		
Ausente	3,5 (0-8)	0,837 <sup>g</sup>
Presente	3 (0-7)	

Legenda: (a) Sem patógenos: pacientes com isolamento apenas de coliformes e flora do trato respiratório superior; (b) outras bactérias patogênicas relacionadas a FC: isolamento de *S. aureus* sensível a meticilina, *S. aureus* resistente a meticilina, *H. influenzae*, *S. maltophilia* ou *A. xylosoxidans*, sem isolamento de *P. aeruginosa* (c) p-valor (Mann-Whitney test) comparando estas 2 categorias (Sem patógenos e *P. aeruginosa*) foi 0,048; (d) Obtido por Kruskal-Wallis; (e) Obtido por ANOVA; (f) Obtido por T de Student; (g) Obtido por Mann-Whitney test

Fonte: A autora, 2018.

Quanto a colonização bacteriana, foram avaliadas 3 categorias: sem patógenos, isolamento de *P. aeruginosa* e isolamento de outras bactérias patogênicas relacionadas a FC. A mediana do escore de Bhalla modificado foi 3 no grupo sem crescimento bacteriano, 6 no grupo com isolamento de *P. aeruginosa* e 3 no grupo com isolamento de outras bactérias, sem diferença estatisticamente significativa na comparação entre os três grupos (p-valor 0,097). No entanto, ao comparar o grupo com isolamento de *P. aeruginosa* com o grupo sem

crescimento bacteriano, houve diferença estatisticamente significativa (p-valor 0,048) (Tabela 3).

Considerando a variável genótipo, a média de escore de Bhalla modificado foi de 4,2 para F508del homozigoto, 2,78 para F508del heterozigoto e 3,58 para pacientes com outras mutações, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p-valor 0,346).

A média do valor de escore de Bhalla modificado para pacientes com insuficiência pancreática foi de 3,72 e de 3,29 para pacientes sem insuficiência pancreática, sem diferença estatisticamente significativa (p-valor 0,637).

Com relação à sintomatologia em geral, os pacientes assintomáticos tem mediana de escore de 3,5 e os sintomáticos 3, sem diferença estatisticamente significativa (p-valor 0,837).

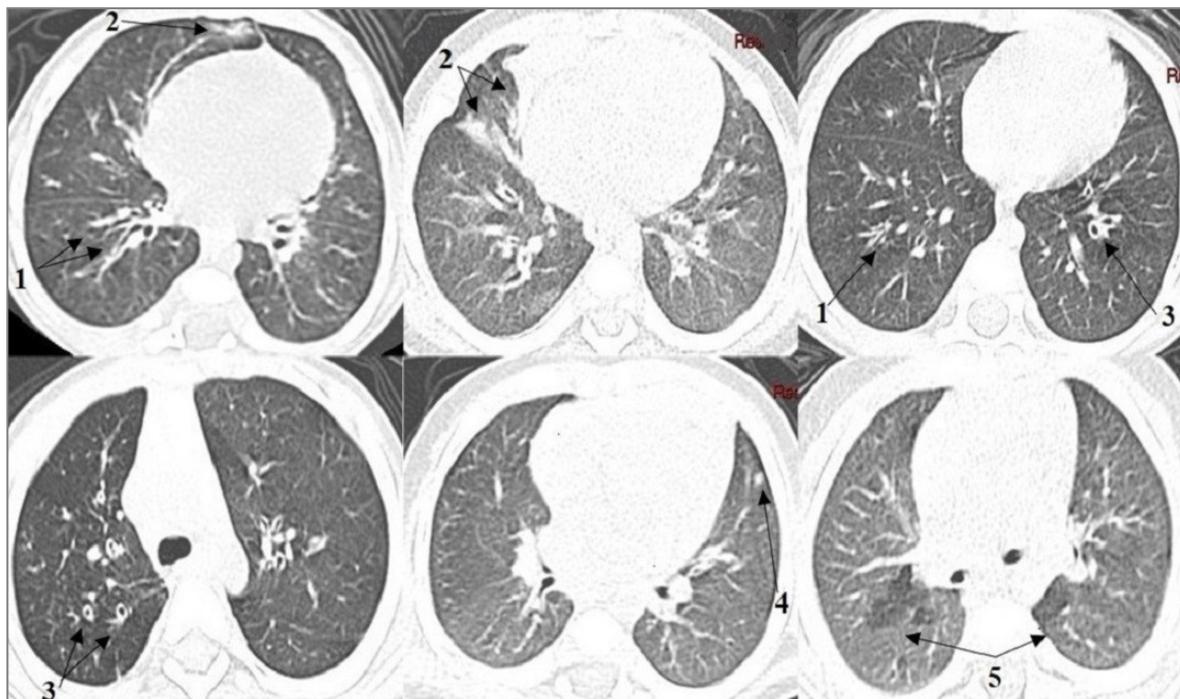
### 3.3.2 Alterações presentes na TCAR e sua distribuição

Achados tomográficos como bronquiectasias (gravidade e extensão), espessamento peribrônquico, formação de tampões mucosos, colapso/consolidação e padrão de atenuação em mosaico foram encontrados já na primeira avaliação tomográfica destes pacientes.

Considerando a análise da frequência das alterações morfológicas do escore adotado, o espessamento de paredes brônquicas foi a alteração mais frequente encontrada nos pacientes do estudo (29 pacientes; 90,6%). As bronquiectasias foram identificadas em 12 pacientes (37,5%), todos com gravidade leve (pontuação neste parâmetro: 1) e extensão de até 5 segmentos broncopulmonares (pontuação neste parâmetro: 1). A formação de tampões mucosos foi encontrada em 5 pacientes.

O parâmetro colapso/consolidação foi identificado em 19 pacientes (59,3%), sendo subsegmentar na maioria e segmentar/lobar em apenas 1 paciente. O padrão de atenuação em mosaico estava presente em 16 pacientes (50%). O parâmetro infiltrado em vidro fosco (3 pacientes; 9,4%) foi menos frequente. A Figura 3 demonstra as alterações tomográficas encontradas na primeira TCAR.

Figura 3 - Alterações tomográficas encontradas na primeira TCAR



Legenda: Espessamento peribrônquico (1), Atelectasia/Consolidação (2), Bronquiectasias (3), Tampão mucoso (4), Padrão de atenuação em mosaico (5).

Fonte: A autora, 2018.

Paralelamente, anormalidades como saculações/abscessos, bolhas, enfisema, nódulo acinar e espessamento dos septos intralobulares estiveram ausentes.

No que concerne a extensão do acometimento (considerado difuso quando abrangia três ou mais lobos pulmonares), o espessamento peribrônquico foi difuso na maioria dos pacientes (75%). Padrão de atenuação em mosaico difuso estava presente em 18,8% dos pacientes enquanto colapso/consolidação e bronquiectasias foram considerados difusos em 12,5% dos pacientes (Tabela 4).

Tabela 4 - Prevalência e extensão das alterações na TCAR

Alterações na TCAR	Pacientes	Acometimento
	afetados	difuso
	n (%)	n (%)
<b>Espessamento peribrônquico</b>	29 (90,6)	24 (75,0)
<b>Colapso/consolidação</b>	19 (59,4)	4 (12,5)
<b>Padrão de atenuação em mosaico</b>	16 (50,0)	6 (18,8)
<b>Bronquiectasias</b>	12 (37,5)	4 (12,5)
<b>Formação de tampões mucosos</b>	5 (15,6)	2 (6,3)
<b>Infiltrado em vidro fosco</b>	3 (9,4)	0

Legenda: n = Número de pacientes; Acometimento difuso = alteração tomográfica em três ou mais lobos pulmonares.

Fonte: A autora, 2018.

A distribuição dos parâmetros anormais na tomografia também foi avaliada. Espessamento peribrônquico foi mais frequente em lobo médio (78,3%), seguido por lobo inferior direito (68,7%), lobo inferior esquerdo (65,7%), língula (59,4%), lobo superior direito (43,8%) e lobo superior esquerdo (37,5%). Colapso/consolidação foi visto mais frequentemente na língula e no lobo médio (34,4% e 34,4%), seguidos por lobo superior direito (21,9%), lobo superior esquerdo (9,4%) e lobo inferior direito (6,3%). Padrão de atenuação em mosaico foi identificado mais frequentemente nos lobos inferiores direito e esquerdo (34,4% e 34,4%), seguidos por lobo superior esquerdo (25%), lobo médio (9,4%) e língula (6,3%). Bronquiectasias foram mais frequentes em lobos inferiores (25% em lobo inferior direito e 21,9% em lobo inferior esquerdo), seguidos pela língula e lobo superior direito (15,6% e 9,4%), lobo médio (6,3%) e lobo superior esquerdo (3,1%).

Ademais, uma avaliação considerando os 29 pacientes que apresentavam espessamento peribrônquico revelou que 7 pacientes apresentavam apenas esta alteração sem outras anormalidades na TCAR. Os demais pacientes apresentavam também colapso/consolidação (18/29; 62%), padrão de atenuação em mosaico (15/29; 51,7%) e bronquiectasias (12/29; 41,4%).

#### 4. DISCUSSÃO

O cenário do diagnóstico da FC foi expressivamente alterado na última década, quando do advento da triagem neonatal que foi implementada em vários pontos do mundo e permitiu o diagnóstico mais precoce. Nos países onde a triagem neonatal está homoganeamente implementada, o diagnóstico, que antes se baseava em sintomas e sinais, após uma longa e dispendiosa odisseia, atualmente se faz após teste de triagem neonatal (FARRELL et al., 2017; SOLOMON et al., 2016).

O diagnóstico precoce da fibrose cística permite a oportunidade de instituir monitoramento e intervenção apropriada, antes de instalação precoce de déficit nutricional e dano respiratório irreversível. Nos EUA, aproximadamente 64% dos diagnósticos novos em FC são oriundos da triagem neonatal (FARRELL et al., 2017). Segundo o REBRAFC, observa-se porcentagem crescente de casos diagnosticados por triagem neonatal a cada ano, chegando a quase 60% do total de casos diagnosticados em 2016 (REBRAFC, 2016). Como consequência, a idade ao diagnóstico segundo este registro foi significativamente menor em 2016 quando comparado aos dados de 2009-2011. A mediana de idade dos pacientes diagnosticados pela triagem neonatal no Brasil foi de 1,7 meses (REBRAFC, 2016). No presente estudo, a mediana foi de 4 meses de idade ao diagnóstico, apontando para a necessidade de ajustes na logística de implementação do teste, ainda recente no Rio de Janeiro.

Embora o diagnóstico seja precoce, no presente estudo, 11 pacientes já haviam apresentado intercorrências no período neonatal, 5 deles decorrentes de íleo meconial. A presença de íleo meconial tem sido fortemente associada ao diagnóstico de FC (75%), e em 20% dos casos pode ser a manifestação mais precoce (CARLYLE et al., 2012). Apesar da descrição da associação de íleo meconial com resultados falso-negativos da triagem neonatal, a suspeita a partir da avaliação cirúrgica neonatal, nestes casos, favorece o diagnóstico (CASTELLANI et al., 2018). Dados de 2016 da população brasileira com FC, reportam a presença de íleo meconial como condição para o diagnóstico em 7,6% dos casos (REBRAFC, 2016). Em nosso estudo, o diagnóstico de íleo meconial precedeu a confirmação diagnóstica de FC e estava presente em 14% dos pacientes, com triagem neonatal positiva.

Nos EUA, a maioria dos pacientes com FC comprovada no primeiro ano de vida são assintomáticos ou pouco sintomáticos no momento do diagnóstico. Os pacientes com

diagnóstico após 1 ano de vida frequentemente apresentam sintomatologia respiratória persistente (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY, 2016). Em um estudo na Holanda, comparando pacientes diagnosticados pela triagem neonatal e pela apresentação clínica da doença, dos 40 pacientes oriundos do PTN (média de idade ao diagnóstico de 3 semanas), 13 apresentavam sintomas ao diagnóstico, porém com predomínio de alterações digestivas/nutricionais (VERNOOIJ-VAN LANGEN et al., 2014). No presente estudo, apesar da média e mediana de idade estarem abaixo de 1 ano, somente 7 pacientes se mostraram de fato assintomáticos e os demais apresentavam manifestações respiratórias, digestivas e/ou nutricionais. Destaca-se que a maioria dos pacientes do estudo apresentavam manifestações digestivas (65,7%). Em relação às manifestações respiratórias, estas estavam presentes em quase metade dos pacientes (45,7%). Paralelamente, as manifestações respiratórias associadas à cronicidade, como deformidade torácica e baqueteamento digital estiveram ausentes provavelmente devido a baixa idade dos pacientes.

O bom estado nutricional de pacientes com FC tem sido associado a melhores prognósticos da doença (ZEMANICK et al., 2010). O primeiro estudo a destacar a importância do quadro nutricional em FC foi publicado em 1988 por Corey et al., comparando a sobrevida de pacientes de 2 centros: Boston e Toronto. Embora não houvesse diferenças entre as terapias respiratórias de ambos os centros, a abordagem nutricional diferia significativamente (COREY et al., 1988). A adoção de dietas calóricas, com reposição regular de enzimas pancreáticas pela equipe de Toronto resultou em melhores índices nutricionais, que consequentemente foram associados a melhora na sobrevida. A relação entre estado nutricional e função pulmonar parece ser linear até certo ponto. Dados do registro americano de FC (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY, 2016) mostram que crianças com estado nutricional adequado apresentam melhores índices de função pulmonar e há recomendação de que os escores nutricionais sejam mantidos acima do percentil 50 (peso e estatura para menores de 2 anos e índice de massa corporal -IMC- para pacientes entre 2 e 18 anos) (TURCK et al., 2016). Em nosso estudo, como todos os pacientes apresentavam, ao diagnóstico, idade abaixo de 2 anos, o índice usado para avaliar o estado nutricional foi o percentil de peso x estatura. Destaca-se a existência de 24 pacientes em risco nutricional (dados antropométricos abaixo do percentil 50), e 11 em falência nutricional (dados antropométricos abaixo do percentil 10), evidenciando importante comprometimento nutricional já no momento do diagnóstico. A recomendação internacionalmente aceita de que as crianças com FC devem alcançar percentil 50 para peso x estatura até os 2 anos de idade

(LUSMAN et al., 2016; STALLINGS et al., 2008) reforça a importância do diagnóstico através da triagem neonatal, permitindo abordagem terapêutica e nutricional precoces e adequadas para melhora do prognóstico.

Outras questões nutricionais, tais como anemia e deficiência de ferro, devem ser levadas em consideração em pacientes com FC e são relativamente comuns. No presente estudo, 18 pacientes apresentavam níveis de hemoglobina sugestivos de anemia, configurando carência nutricional importante no momento do diagnóstico. A literatura descreve que a anemia chega a estar presente em 11% das crianças e 50% dos adultos com FC e vários fatores contribuem para essas anormalidades: má absorção, baixa ingestão de nutrientes, infecção e inflamação crônicas e perdas sanguíneas (TURCK et al., 2016).

A correlação entre o quadro clínico e o genótipo dos pacientes com FC tem sido amplamente estudada. As barreiras para a interpretação desta conexão englobam o número elevado de mutações descritas para o gene da CFTR, as dificuldades atribuir às mutações uma disfunção específica e ainda a heterogeneidade de manifestações clínicas em indivíduos com o mesmo genótipo. Esta última barreira poderia estar relacionada a influência de outros genes modificadores e fatores ambientais (BOMBIERI et al., 2015). Nos últimos 25 anos, desde que o gene da CFTR foi identificado, as mutações mais comuns foram delineadas em 7 classes, de acordo com seus efeitos na produção e função da proteína CFTR. Enquanto as mutações de classe I, II, III e VII estão associadas a nenhuma função residual e fenótipo mais severo, as mutações IV, V, e VI estão associadas a função residual da CFTR e fenótipo mais brando com suficiência pancreática (BOMBIERI et al., 2015; SOSNAY; FARREL, 2015). A mutação F508del pertence à classe II, na qual somente 3% da CFTR chega a membrana e onde ela não é funcionante (ELBORN, 2016). Embora as populações europeias e norte americanas apresentem a mutação F508del na maioria dos pacientes (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY, 2016; EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY PATIENT REGISTRY, 2016), no Brasil, analisando os resultados de genotipagem de 3104 pacientes, em termos das variantes identificadas, observou-se que 50% dos casos tem pelo menos uma cópia da variante F508del, sendo metade deles (25% dos pacientes) homocigotos para esta variante (REBRAFC, 2016). Na região sudeste, as proporções se mantêm em relação a presença da mutação F508del: 25% homocigotos e 28,6% heterocigotos. Em concordância com os dados brasileiros e da região sudeste, no presente estudo, a mutação F508del esteve presente em 61,2% dos pacientes, sendo 32,1% homocigotos e 29% heterocigotos.

Considerando o aspecto microbiológico, tanto os registros internacionais quanto o

brasileiro apontam que nos primeiros anos de vida há predominância de colonização por *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina, com redução gradual durante a adolescência (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY, 2016; REBRAFC, 2016). Na presente avaliação, 18 pacientes (51,4%) não apresentavam colonização por bactérias patogênicas e houve isolamento de *S. aureus* sensível a meticilina em 22,8% no momento do diagnóstico. O registro brasileiro reporta isolamento de MRSA em 6,7% dos pacientes menores de 5 anos (REBRAFC, 2016), enquanto este isolamento ocorreu em 5,7% dos pacientes no presente estudo. Paralelamente, o registro americano de 2016 aponta uma prevalência de cerca de 20% de *P. aeruginosa* em secreção respiratória nos menores de 2 anos (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY, 2016). Li et al. avaliaram a colonização por *P. aeruginosa* em 56 pacientes acompanhados em dois centros de referência desde o nascimento até 16 anos de idade e identificaram que 29% dos pacientes haviam sido colonizados nos primeiros 6 meses de vida (LI et al., 2005). Na presente avaliação, 6 pacientes (17,1%) evidenciavam isolamento de *P. aeruginosa* (2 pacientes com morfotipo mucóide) no momento do diagnóstico. Em relação ao aspecto microbiológico, esta bactéria sabidamente contribui para a morbidade dos pacientes com FC (CASTELANI et al., 2018; EMERSON et al., 2002).

A doença pulmonar precoce na FC é caracterizada por obstrução e remodelamento das vias aéreas associadas a inflamação e infecção das mesmas. O resultado funcional de todo esse processo se traduz através de redução do fluxo expiratório forçado, aprisionamento de ar, bronquiectasias e ventilação heterogênea e existem métodos diferentes para documentar e acompanhar esses efeitos (GAUTHIER et al., 2017). A TCAR é um método específico de imagem que permite identificar alterações estruturais pulmonares altamente relevantes em FC (LOEVE et al., 2013). Essa detecção pode ser útil para o seguimento da progressão da doença, contribuindo para estudos terapêuticos futuros. O presente estudo destaca o desenvolvimento precoce da doença pulmonar na FC, detectada por TCAR, revelando que esta pode se iniciar já no primeiro ano de vida. Neste cenário, apesar de metade dos pacientes do estudo não mostrarem sinais respiratórios evidentes ao exame físico, mais de 90% deles apresentavam anormalidades na TCAR, sugerindo que a lesão estrutural pulmonar detectada por TC pode preceder os achados clínicos evidentes.

Nesse contexto, o uso da imagem, especialmente através de escores tomográficos, pode quantificar as anormalidades estruturais e, portanto, traduzir a gravidade da doença pulmonar (BRODY et al., 2004; DAVIS et al., 2007; FOLESCU et al., 2012; FUCHS et al.,

1994). O escore de Bhalla modificado, adotado no presente estudo, exhibe critérios de concordância intra e interobservador sugerindo reprodutibilidade e confiabilidade, independentemente da gravidade das lesões encontradas, e sua aplicabilidade na prática clínica para a FC (FOLESCU et al., 2012; LOEVE et al., 2013), inclusive na faixa etária mais jovem (MARCHANT et al., 2001). A TCAR pode ser utilizada tanto em pacientes incapazes de realizar a espirometria quanto para uma análise em conjunto dos dois exames, uma vez que a TCAR mostra alterações precoces em pacientes com espirometrias normais (PEREIRA et al., 2014). Apesar da reconhecida importância de TCAR no acompanhamento de crianças com FC (MARTINEZ et al., 2005; MOTT et al., 2013), poucos estudos fazem referência à aplicação de escores em exames realizados em lactentes jovens. Nesse contexto, os resultados do nosso estudo destacam a importância de escores de TCAR em imagens precoces na FC, contribuindo significativamente para clínicos lidando com estes pacientes.

Tem sido extensamente reconhecido que, em FC, os sistemas de escore enfatizam a importância de algumas anormalidades e seu substrato patológico: tampões mucosos desempenham um papel fundamental na patogênese da bronquiectasia, enquanto o espessamento peribrônquico reflete a presença de inflamação/infecção. Estas duas anormalidades são de grande importância no manejo da FC, já que podem sugerir necessidade de abordagem terapêutica específica (BHALLA et al., 1991; MARCHANT et al., 2001). Paralelamente, a presença de bronquiectasias em FC vem sendo associada à doença brônquica crônica e resulta da inflamação persistente e subsequente enfraquecimento da parede das vias aéreas, levando a dilatação irreversível das paredes brônquicas (TACCONE et al., 1992). A importância dessas considerações se reflete no presente estudo, no qual espessamento peribrônquico esteve presente em quase toda a população (29/32). Este parâmetro esteve frequentemente associado a outros achados que podem estar relacionados à deficiência do *clearance* mucociliar na FC (colapso/consolidação, padrão de atenuação em mosaico) e inflamação, levando a doença estrutural pulmonar mais permanente (bronquiectasias). Além disso, espessamento peribrônquico foi encontrado em padrão difuso na maioria dos pacientes. Tais achados em pacientes com idade tão precoce podem refletir processo inflamatório nas vias aéreas, afetando aleatoriamente ambos os pulmões em lactentes estáveis com FC (SLY et al., 2009). Long et al. demonstraram que vias aéreas de lactentes e crianças jovens minimamente sintomáticos (idade  $2,4 \pm 1,4$  anos) tem mais espessamento e dilatação que os controles normais e que esses achados pioram com a idade (LONG et al., 2004). Em concordância, Martinez et al. avaliaram se 13 lactentes assintomáticos com FC (8-33 meses de

idade) teriam evidências de alterações estruturais das vias aéreas. Na população estudada, quando comparada a controles normais, os lactentes com FC também apresentaram maior espessamento de vias aéreas (MARTINEZ et al., 2005). Tais achados corroboram com nosso estudo, destacando que as alterações das vias aéreas podem levar à doença estrutural pulmonar desde o início da vida.

Paralelamente, colapso/consolidação, padrão de atenuação em mosaico, bronquiectasias e tampões mucosos também se mostraram presentes em nosso estudo, porém em menor frequência (59,4%, 50%, 37,5% e 15,6% respectivamente), comparando a achados de prevalência de outros estudos como Santamaría et al. (1998), Helbich et al. (1999), Jong et al. (2004) e Folescu et al. (2012), que revelaram como anormalidades mais frequentes bronquiectasias (86-90%), espessamento peribrônquico (53-80%) e formação de tampões mucosos (63-79%). Outro estudo realizado por Mott et al. (2013) incluiu 62 crianças entre 1 e 6 anos, previamente diagnosticadas com FC a partir do PTN, submetidos a TCAR, apontou que 85% das imagens foram consideradas anormais, com bronquiectasias detectadas em 61% dos pacientes e tampões mucosos em 47% (MOTT et al., 2013). A presença de bronquiectasias evidenciada em menor frequência nos nossos resultados provavelmente esteve associada à tenra idade dos pacientes, diferentemente dos outros estudos citados anteriormente. Esses achados reforçam a ideia de que a lesão estrutural pulmonar tende a piorar com a idade e, portanto, sua detecção precoce poderia permitir pronta intervenção com o objetivo de prevenir danos estruturais mais graves no futuro.

Nossos resultados ressaltam a importância da *P. aeruginosa* na lesão estrutural pulmonar precoce, uma vez que a colonização por este patógeno esteve associada à média de score de Bhalla modificado maior (score Bhalla modificado: 6) se comparado a lactentes sem colonização bacteriana (score de Bhalla modificado: 3; p-valor 0,048). Em contrapartida, Petrocheilou et al., avaliando 45 crianças de 6-10 anos de idade, cujo diagnóstico de FC foi feito antes de 1 ano de idade, encontraram que *P. aeruginosa* pode não ter associação com anormalidades na TCAR (PETROCHEILOU et al., 2017). Estes autores especulam que a ausência de associação entre infecção precoce por *P. aeruginosa* e anormalidades na TCAR feita posteriormente pode ser atribuída ao tratamento intensivo para erradicação desta bactéria. Outro estudo incluindo o isolamento de patógenos pró-inflamatórios como *P. aeruginosa* e *S. pneumoniae* em lavado broncoalveolar demonstrou haver relação entre infecção por estes patógenos e alterações tomográficas em lactentes (SLY et al., 2009). Estudos incluindo pacientes de faixa etária mais avançada cronicamente colonizados por

MRSA e *P. aeruginosa* identificaram valores maiores de escore de Bhalla, refletindo a presença de mais doença pulmonar estrutural associada ao isolamento crônico destes patógenos (COHEN et al., 2017; FOLESCU et al., 2012). Ainda em consideração ao aspecto microbiológico, sabe-se que a maior parte do conhecimento da composição microbiana do ambiente pulmonar dos pacientes com FC dá-se pelos resultados obtidos das secreções respiratórias pelos métodos dependentes de cultivo (LEITE et al., 2017). Novas tecnologias como a análise do microbioma por sequenciamento de nova geração apontam para alterações significativas na composição do microbioma das vias aéreas em pacientes com FC são observadas com a progressão da doença. Essas mudanças incluem um estreitamento filogenético, associado à redução da riqueza taxonômica e da biodiversidade (FRAYMAN et al., 2018), que podem ser objeto de estudos futuros.

Existem diferentes formas de realização de TCAR, que incluem a ventilação controlada e que se mostram bastante sensíveis na detecção de características da lesão pulmonar em FC. No entanto, esta técnica envolve sedação e não é de fácil aplicação no seguimento de lactentes. Dessa forma, o desenvolvimento de técnicas menos invasivas que permitam avaliar a doença pulmonar em lactentes com FC e contribuir para o seu acompanhamento ainda é um desafio significativo. Um estudo demonstrou a importância da TCAR sem sedação em lactentes com FC quando comparada com prova de função respiratória através da compressão torácica rápida. Dos 39 pacientes com FC diagnosticados a partir da triagem neonatal, submetidos a TCAR em respiração espontânea e a prova de função respiratória através da compressão torácica rápida até a décima semana de vida, 66% já apresentavam alterações tomográficas, enquanto somente 30% evidenciavam alterações no volume expiratório em 0,5 segundo (GAUTHIER et al., 2017). Nosso estudo provê um cenário claro sobre o uso de TCAR sem sedação, evitando não apenas o aumento da morbidade que estaria associado ao seu uso, como também o possível viés que anestesia geral poderia causar nos achados tomográficos. Portanto, nosso protocolo de TCAR permite o uso deste exame como uma importante ferramenta de medida de desfecho em lactentes jovens, cuja falta de cooperação poderia impedir a realização de outros testes (DEMIRKAZIK et al., 2001).

Em nosso estudo buscou-se verificar as associações entre o valor de escore total de Bhalla modificado e variáveis relacionadas ao quadro clínico e microbiológico. Com relação à faixa etária, houve uma variação na idade no momento da realização do exame tomográfico pois tratou-se de estudo transversal. Entretanto, não houve diferença estatisticamente

significativa ao comparar os diferentes estratos etários, sugerindo que este parâmetro não esteve relacionado com o escore Bhalla total. Da mesma forma, foram avaliados outros fatores que poderiam estar associados à lesão estrutural pulmonar (escore de Bhalla total) como genótipo, insuficiência pancreática e presença de sintomas. A literatura disponível afirma ser impossível prever a gravidade da doença pulmonar baseado exclusivamente no genótipo (BOMBIERI et al., 2015). No presente estudo, também não foi evidenciada associação estatisticamente significativa entre genótipo e lesão estrutural pulmonar detectada através do escore de Bhalla. Estudos recentes em FC enfatizam a alta heterogeneidade genética da população brasileira, inclusive com identificação de mutações mundialmente raras (MOTA et al., 2018). Avanços nos conhecimentos do perfil de mutações da população brasileira podem contribuir para maior compreensão da relação genótipo/fenótipo e da possível abordagem terapêutica específica envolvida (DE BOECK; AMARAL, 2016; MOTA et al., 2018). Em FC, a presença de insuficiência pancreática, quando não tratada, compromete o estado nutricional, o qual tem uma conhecida associação positiva com a função pulmonar e a sobrevida (CASTELLANI et al., 2018; STALLINGS et al., 2018). No presente estudo, os valores do escore de Bhalla foram muito semelhantes em pacientes com e sem insuficiência pancreática provavelmente porque a associação entre estado nutricional e dano pulmonar possa demorar mais tempo para se manifestar. Com relação à sintomatologia, já existem evidências de que lactentes assintomáticos podem apresentar alterações pulmonares detectáveis pela TCAR (LINNANE et al., 2008). A pouca sensibilidade dos sintomas como indicadores de doença pulmonar em crianças jovens já foi reportada previamente (STICK et al., 2009). Nesse contexto, em nosso estudo, a presença de sintomas também não esteve associada ao valor de escore total, podendo corroborar esta percepção de que a TCAR detecta lesões estruturais precoces, mesmo antes das manifestações clínicas evidentes.

O presente estudo é inédito no Brasil, empregando escores tomográficos em imagens precoces e sem sedação de lactentes com FC diagnosticados a partir do PTN. Ressalta-se a sua relevância, tanto do ponto de vista epidemiológico quanto clínico, pela possibilidade de descrever a população de pacientes com FC advinda do PTN no Estado do Rio de Janeiro nos primeiros quatro anos da implementação da triagem neonatal na rede pública deste estado. Todos os pacientes com FC a partir do PTN foram inseridos nesta coorte e serão acompanhados até a idade adulta na mesma unidade. Apesar das limitações do presente estudo, devido ao seu desenho transversal, como este é parte de uma coorte, espera-se, no futuro, aprofundar o conhecimento sobre a evolução da doença a partir de avaliação

longitudinal prospectiva. Além disso, uma vez que havia um único avaliador, pode-se questionar o potencial de um viés de aferição do escore, porém, o erro entre-observadores foi eliminado e, este sistema de escore já foi previamente testado pelo mesmo avaliador na mesma instituição e mostrou-se uma ferramenta reprodutível e confiável (FOLESCU et al., 2012). Pode-se ainda propor um estudo multicêntrico com o objetivo de conhecer as possíveis diferenças regionais envolvendo um maior número de pacientes.

## CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce da fibrose cística permite a oportunidade de instituir monitoramento e intervenção apropriada sobre as consequências da doença. No presente estudo, apesar da média e mediana de idade ao diagnóstico ter sido estabelecido antes de um ano de idade, a evidência de manifestações respiratórias, digestivas e suas consequências nutricionais coloca em destaque a necessidade de investimento de logística mais eficaz na precocidade do diagnóstico da doença.

A compreensão dos fatores responsáveis pelo início e progressão da doença pulmonar em lactentes jovens com FC é de extrema importância. Destaca-se no presente estudo, a presença de lesão estrutural pulmonar nesta população, detectável por TCAR e quantificável por escore de Bhalla, havendo associação entre a presença de *P. aeruginosa* na secreção respiratória e escores de maior gravidade.

Uma vez que PTN permite diagnóstico precoce de FC, é fundamental dispor de ferramentas para avaliar a existência e a progressão da doença nesses pacientes para, assim, manter a alta qualidade do acompanhamento terapêutico desta nova população. Desta forma, a detecção precoce da lesão estrutural pulmonar e sua avaliação através de sistemas de escore tomográficos podem contribuir substancialmente para o conhecimento da doença pulmonar minimamente sintomática, permitindo intervenções que possam melhorar o prognóstico de pacientes com FC diagnosticados a partir do PTN.

## REFERÊNCIAS

- ACCURSO, F.J.; SONTAG, M.S.; WAGENER, J.S. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.*, v. 147, n. 3 (Suppl), p. S37-41, Sep. 2005. doi:10.1016/j.jpeds.2005.08.034.
- ACCURSO, F. J. Update in Cystic Fibrosis 2006. *Am J Respir Crit Care Med.*, v. 175, n. 8, p. 754-757, Abr. 2007. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200701-160up>.
- ADDE, F.V. et al. Recommendations for long-term home oxygen therapy in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J.)*, v. 89, n. 1, p. 6-17, Jan. 2013. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.003.
- American Association of Physics in Medicine. The Alliance for Quality Computed Tomography. Routine Pediatric Chest CT Protocol 07/21/2017. Disponível em: <<https://www.aapm.org/pubs/CTProtocols/?tab=5#CTabbedPanels>>. Acesso em 12/10/2018.
- ANDERSEN, D.H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child.*, v. 56, n. 2, p. 344-399, 1938. doi:10.1001/archpedi.1938.01980140114013.
- ASSIS, D.N.; FREEDMAN, S.D. Gastrointestinal Disorders in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med.*, v. 37, n. 1, p. 109-117, Mar. 2016. doi:10.1016/j.ccm.2015.11.004.
- ATHANAZIO, R.A. et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.*, v. 43, n. 3, p. 219-245, May-Jun. 2017. doi:10.1590/S1806-37562017000000065.
- BHALLA, M. et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology.*, v. 179, n. 3, p. 783-788, 1991; doi: 10.1148/radiology.179.3.2027992.
- BELL, S.C.; DE BOECK, K.; AMARAL, M.D. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. *Pharmacol Ther.*, v.145, p. 19-34, Jan. 2015. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.06.005.
- BILTON, D. et al. Pulmonary exacerbation: towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cyst Fibros.*, v. 10, n. Suppl 2, p. S79-81, Jun. 2011. doi:10.1016/S1569-1993(11)60012-X.
- BOBADILLA, J.L. et al. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.*, v. 19, n. 6, p. 575-606, Jun. 2002. doi:10.1002/humu.10041.
- DE BOECK, K., AMARAL MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.*, v. 4, n. 8, p. 662-674, Ago. 2016. doi:10.1016/S2213-2600(16)00023-0.

BOMBIERI, C.; SEIA, M.; CASTELLANI, C. Genotypes and phenotypes in cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane regulator-related disorders. *Semin Respir Crit Care Med.*, v. 36, n. 2, p. 180-193, Apr. 2015. doi: 10.1055/s-0035-1547318.

BOROWITZ, D. et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.*, v. 155, n. 6 (Suppl), p. S73-93, Dec. 2009. doi:10.1016/j.jpeds.2009.09.001.

BRASIL. Portaria Nº 822, de 6 de junho de 2001 - Programa Nacional de Triagem Neonatal / PTN. Ministério da Saúde, Brasília, DF. 2001. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822\\_06\\_06\\_2001.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html)> Acesso em: 03 de janeiro de 2017.

BRASIL. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Brasília, DF. 2002. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\\_neonatal.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf)>. Acesso em: 03 de janeiro de 2017.

BRASIL. Dados sobre o Programa Nacional de Triagem Neonatal, de 28 de Junho de 2017. Ministério da Saúde. Brasília, DF. 2002. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/dados-sobre-o-programa-nacional-de-triagem-neonatal>>. Acesso em: 01 de setembro de 2018.

BRODY, A.S. et al. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr.*, v. 145, n. 1, p. 32-38, Jul. 2004. doi:10.1016/j.jpeds.2004.02.038.

CARLYLE, B.E.; BOROWITZ, D.S.; GLICK, P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg.*, v. 47, n. 4, p. 772-781, Apr. 2012. doi:10.1016/j.jpedsurg.2012.02.019.

CASTELLANI, C. et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros.*, v. 8, p. 153-173, May. 2009. doi:10.1016/j.jcf.2009.01.004.

COHEN, R.W.F. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients: do we need to care? A cohort study. *Sao Paulo Med J.*, v. 135, n. 5, p. 420-427, Sep. 2017. doi:10.1590/1516-3180.2016.0350240317.

COREY, M. et al. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.*, v. 41, n. 6, p. 583-591. 1988.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION. 2016 Annual Data Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Disponível em: <<https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>>. Acesso em 01 de outubro de 2018.

CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE: Disponível em: <<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>>. Acesso em 19 de abril de 2017.

DAVIS, P.B. Cystic Fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.*, v. 173, n. 5, p. 475-482, Mar. 2006. doi:10.1164/rccm.200505-840OE.

DASENBROOK, E.C. et al. Association between respiratory tract methicillin-resistant staphylococcus aureus and survival in cystic fibrosis. *JAMA.*, v. 303, n. 23, p. 2386-2392, Jun. 2010. doi: 10.1001/jama.2010.791.

DASENBROOK , E.C. Update on methicillin-resistant Staphylococcus aureus in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.*, v. 17, n.6, p. 437-441, Nov. 2011.

DEMIRKAZIK, F.B. et al. High resolution CT in children with cystic fibrosis: correlation with pulmonary functions and radiographic scores. *Eur J Radiol.*, v. 37, n.1, p. 54-59. Jan. 2001. doi.org/10.1016/S0720-048X(00)00236-9.

DORNELLES, C.C, et al. Doença gastrintestinal. In: LUDWIG NETO, N. Fibrose cística enfoque multidisciplinar. 2. ed. Florianópolis: Hospital Infantil Joana de Gusmão Centro de Estudos Miguel Salles Cavalcanti, 2008. Cap. 10. p. 212-213.

EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY PATIENT REGISTRY. ECFSPR Annual Report 2016, Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al, 2018. Disponível em: <[https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report2016\\_06062018.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2016_06062018.pdf)>. Acesso em 01 de outubro de 2018.

ELBORN, J.S. Cystic fibrosis. *Lancet.*, v. 19, n. 388(10059), p. 2519-2531, Nov. 2016. doi:10.1016/S0140-6736(16)00576-6.

EMERSON, J. et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.*, v. 34, n. 2, p. 91-100, Aug. 2002. doi:10.1002/ppul.10127.

FARRELL, P.M. et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus guidelines from the cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.*, v. 181, p. 4-15, Fev. 2017. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.064.

FOLESCU, T.W, et al. High-resolution computed tomography scores in cystic fibrosis patients colonized with Pseudomonas aeruginosa or Staphylococcus aureus. *J Bras Pneumol.*, v. 38, n. 1, p. 41-49, Jan-Feb; 2012.

FOLESCU, T.W. et al. Burkholderia cepacia complex: clinical course in cystic fibrosis patients. *Pulm Med.*, v. 15, p. 158, Dec. 2015. doi: 10.1186/s12890-015-0148-2.

FRAYMAN, K.B. et al. Differences in the lower airway microbiota of infants with and without cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.*, s. l., p. 1-7, Dez. 2018. doi.org/10.1016/j.jcf.2018.12.003.

FUCHS, H.J. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.*, v. 331, n. 10, p. 637-642, Sep. 1994. doi:10.1056/NEJM199409083311003.

GAUTHIER et al. Early follow-up of lung disease in infants with cystic fibrosis using the raised volume rapid thoracic compression technique and computed tomography during quiet breathing. *Pediatr Pulmonol.*, v. 52, n.10, p. 1283-1290, Oct. 2017. doi: 10.1002/ppul.23786.

GIBSON, L.E. COOKE, R.E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.*, v. 23, n. 5, p. 45-49.1959.

GIBSON, R.L.; BURNS, J.L.; RAMSEY, B.W. Pathophysiology and management of pulmonary infections in Cystic Fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med.*, v. 168, n. 8, p. 918-951, Oct. 2003. doi:10.1164/rccm.200304-505SO.

GILLIGAN, P.H.; KISKA, D.L.; APLEMAN, M.D. Cumitech 43: Cystic Fibrosis Microbiology. Washington, DC: ASN Press, 2006. 36 p.

GOSS, C.H; MUHLEBACH, M.S. Review: Staphylococcus aureus and MRSA in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.*, v. 10, n. 5, p. 298–306, Sep. 2011. doi: 10.1016/j.jcf.2011.06.002.

GROSSE S.D. et al. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep.*, v. 53, p. 1-36. Oct. 2004. Disponível em:  
<<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5313a1.htm>> Acesso em: 01 de outubro de 2018.

HANSELL, D.M. et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology.*, v. 246, n. 3, p. 697-722, Mar. 2008. doi:10.1148/radiol.2462070712.

HOEGGER M.J. et al. Impaired mucus detachment disrupts mucociliary transport in a piglet model of cystic fibrosis. *Science.*, v. 345, n. 6198, p. 818-822, Aug. 2014. doi:10.1126/science.1255825.

IBM Corp. IBM SPSS Statistics Base for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp. 2013.

JONG P.A. et al. Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. *Radiology.*, v. 231, n. 2, p. 434-439, May. 2004. doi:10.1148/radiol.2312021393.

JUDGE, E.P. et al. Pulmonary abnormalities on high-resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Chest.*, v. 130, n. 5, p. 1424-1432, Nov. 2006. doi:10.1378/chest.130.5.1424.

KEREM, E. et al. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr.*, v.116, n. 5, p. 714-719, May. 1990.

KEREM, B. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.*, v. 245, n. 4922, p. 1073-1080, Sep. 1989.

KIM, J.E.; NEWMAN, B. Evaluation of a Radiation Dose Reduction Strategy for Pediatric Chest CT. *AJR Am J Roentgenol.*, v. 194, n. 5, p. 1188-1193, May. 2010. doi:10.2214/AJR.09.3726.

LEÃO, L.L.; AGUIAR, M.J.B. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *J Pediatr (Rio J.)*, v. 84, n. 4, p. 80-90, Set. 2008. doi:10.2223/JPED.1790.

LEE, T.W.R. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cystic Fibros.*, v. 2, n. 1, p. 29-34, Mar. 2003. doi:10.1016/S1569-1993(02)00141-8.

LEGRYS, V.A. et al. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis; approved guideline. 2nd ed, US National Committee for Clinical Laboratory Standards Document C34-A2 (ISBN 1- 56238-407-4) 2000. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA.

LEITE, C. C. F., et al. Monitoring clinical and microbiological evolution of a cystic fibrosis patient over 26 years: experience of a Brazilian CF Centre. *BMC Pulm Med.*, v.17, n. 1, p.100, Jul. 2017. doi: 10.1186/s12890-017-0442-2.

LI, Z. et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA.*, v. 293, n. 5, p. 581-588, Feb. 2005. doi:10.1001/jama.293.5.581.

LINNANE, B. et al. Role of high-resolution tomography in the detection of early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Respir Rev.*, v. 9, n. 3, p. 168-175, Sep. 2008. doi:10.1016/j.prrv.2008.05.009.

LOEVE, M. et al. Chest computed tomography: a validated surrogate endpoint of cystic fibrosis lung disease? *Eur Respir J.*, v. 42, n. 3, p. 844-857, Sep. 2013. doi:10.1183/09031936.00051512.

LONG, F.R.; WILLIAMS, R.S.; CASTILE, R.G. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr.*, v. 144, n. 2, p. 154-161, Feb. 2004. doi:10.1016/j.jpeds.2003.09.026.

LONG, F.R. et al. Comparison of quiet breathing and controlled ventilation in the high-resolution CT assessment of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol.*, v. 35, n. 11, p. 1075-1080, Nov. 2005. doi:10.1007/s00247-005-1541-4.

LUCZAK, J.B.; CANNON, C.L.; PIER, G.B. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.*, v. 15, n. 2, p. 194-222, Apr. 2002. doi:10.1128/CMR.15.2.194-222.2002.

LUSMAN, S.; SULLIVAN, J. Nutrition and Growth in Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am.*, v. 63, n. 4, p. 661-78, Aug. 2016. doi:10.1016/j.pcl.2016.04.005.

MARCHANT, J.M. et al. Application of chest high-resolution computer tomography in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.*, v. 31, n. 1, p. 24-29, Jan. 2001. doi.org/10.1002/1099-0496(200101)31:1<24::AID-PPUL1003>3.0.CO;2-D.

MARQUES, E. A. Perfil Microbiológico na Fibrose Cística. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto.*, v. 10, n. 4, p. 23-35, Out. 2011.

MARTINEZ, T.M. et al. High-Resolution Computed Tomography Imaging of Airway Disease in Infants with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.*, v. 172, n. 9, p. 1133-1138, Nov. 2005. doi: 10.1164/rccm.200412-1665OC.

MOSKOWITZ, S.M.; GIBSON, R.L.; EFFMAN, E.L. Cystic fibrosis lung disease: genetic influences, microbial interactions, and radiological assessment. *Pediatr Radiol.*, v. 35, n. 8, p. 739-757, May. 2005. doi:10.1007/s00247-005-1445-3.

MOTA, L.R. et al. Cystic fibrosis: Identification and frequency of mutations in a mixed population from a low-income region in Northeastern Brazil. *Pediatr Pulmonol.*, v. 53, n. 8, p. 1006-1008, Aug. 2018. doi:10.1002/ppul.24026.

MOTA, L.R. et al. Description of rare mutations and a novel variant in Brazilian patients with Cystic Fibrosis: a case series from a referral center in the Bahia State. *Mol Biol Rep.*, epub 19 Sep. 2018. doi: 10.1007/s11033-018-4361-y.

MOTT, L.S. et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax.*, v. 67, n. 6, p. 509-516, Jun. 2012. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200912.

MOTT L.S. et al. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis Study Group. Distribution of early structural lung changes due to cystic fibrosis detected with chest computed tomography. *J Pediatr.*, v. 163, n. 1, p. 243-288, Jul. 2013. doi:10.1016/j.jpeds.2012.12.042.

NISSIM-RAFINIA, M.; KEREM, B.; KEREM, E. Molecular biology of cystic fibrosis: CFTR processing and functions, and classes of mutation. In: HODSON, M.; GEDDES, D.; BUSH, A. Cystic Fibrosis. 3rd ed. Florida - USA. CRC Press – Taylor and Francis Group, 2007. Cap. 3. p. 49-58.

NIXON, G.M. et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr.*, v. 138, n. 5, p. 699-704, May. 2001. doi:10.1067/mpd.2001.112897.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. O uso clínico do sangue na medicina: obstetrícia, pediatria e neonatologia, cirurgia e anestesia, traumas e queimaduras. Genebra. Organização Mundial de Saúde. 2001. p. 44. Disponível em: <[http://www.who.int/bloodsafety/clinical\\_use/en/Module\\_P.pdf](http://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Module_P.pdf)>. Acesso em: 20 de janeiro de 2017.

ORENSTEIN, D.M.; ROSENSTEIN, B.J.; STERN, R.C. The cystic fibrosis gene and the molecular bases of cystic fibrosis. In: Cystic Fibrosis Medical Care. Philadelphia, USA: Lippincott, Williams&Williams. 2000. p. 5-19.

PEREIRA, F.L.L. et al. Correlation between Bhalla score and spirometry in children and adolescents with Cystic Fibrosis. *Rev Assoc Med Bras.*, v. 60, n. 3, p. 216-221, May. 2014. doi: 10.1590/1806-9282.60.03.009.

PETROCHEILOU, A. et al. Early-life *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and lung disease progression. *Glob Pediatr Health.*, v. 4, p. 1-5, 2017. doi:10.1177/2333794X17738465.

RASKIN, S. et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros.*, v. 7, n. 1, p. 15-22, Jan. 2008. doi:10.1016/j.jcf.2007.03.006.

REBRAFC. REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA 2015. Disponível em: <[http://www.gbefc.org.br/gbefc/Registro2011\\_Portugues\\_site.pdf](http://www.gbefc.org.br/gbefc/Registro2011_Portugues_site.pdf)> Acesso em: 15 de setembro de 2018.

REBRAFC. REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA 2016. Disponível em: <<http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2018/10/Registro2016.pdf>> Acesso em: 01 de outubro de 2018.

RODRIGUES, R. et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in São Paulo State, Brazil: a pilot study. *Braz J Med Biol Res.*, v. 42, n. 10, p. 973-978, Oct. 2009. doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000017.

ROSENFELD, M.; RAMSEY, B.W.; GIBSON, R.L. Pseudomonas acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathology, diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med.*, v. 9, n. 6, p. 492-497, Nov. 2003.

ROSENSTEIN, B.J.; CUTTING, G.R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.*, v. 132, n. 4, p. 589-595, Apr. 1998.

SAWICKI et al. 2008. The impact of incident methicillin resistant Staphylococcus aureus detection on pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.*, v. 43, n. 11, p. 1117-1123, Nov. 2008. doi: 10.1002/ppul.20914.

SLY P.D. et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.*, v. 180, n. 2, p. 146-152, 2009. doi:10.1164/rccm.200901-0069OC.

SOLOMON, M.; BOZIC, M.; MASCARENHAS, M.R. Nutritional Issues in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med.*, v. 37, n. 1, p. 97-107, Mar. 2016. doi: 10.1016/j.ccm.2015.11.009.

SOSNAY, P.R.; FARRELL, P. Challenges in Cystic Fibrosis Newborn Screening and Recommendations for Primary Care Physicians. *Pediatrics.*, v. 136, n. 6, p. 1181-1184, Dec. 2015. doi: 10.1542/peds.2015-3490. Epub 2015 Nov 16.

STALLINGS, V.A. et al. Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.*, v. 108, n. 5, p. 832-839, May. 2008. doi: 10.1016/j.jada.2008.02.020.

STICK, S.M. et al. Bronchiectasis in Infants and Preschool Children Diagnosed with Cystic Fibrosis after Newborn Screening. *J Pediatr.*, v. 155, n. 5, p. 623-628, Nov. 2009. doi:10.1016/j.jpeds.2009.05.005.

STOLTZ, D.A.; MEYERHOLZ, D.K.; WELSH, M.J. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med.*, v. 372, n. 16, p. 1574-1575, Apr. 2015. doi:10.1056/NEJMc1502191.

TIDDENS, H.A. et al. Novel outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.*, v. 50, n. 3, p. 302-315, Mar. 2015. doi:10.1002/ppul.23146.

TIDDENS, H.A.W.M. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.*, v. 7, n. 3, p. 202-208, Sep. 2006. doi:10.1016/j.prrv.2006.04.002.

TURCK, D. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.*, v. 35, n. 3, p. 557-577. Jun. 2016. doi:10.1016/j.clnu.2016.03.004.

VERNOOIJ-VAN LANGEN, A.M. et al. Differences in clinical condition and genotype at time of diagnosis of cystic fibrosis by newborn screening or by symptoms. *Mol Genet Metab.*, v. 113, n. 1-2, p. 100-104, Sep. 2014. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.07.012.

World Health Organization – WHO. WHO Anthro version 3.2.2: Child growth standards [online]. 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>>. Acesso em: 26 de fevereiro de 2018.

WHO - World Health Organization. Multicentre Growth Reference Study Group. The WHO child growth standards. 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/childgrowth/en/>>. Acesso em: 20 de julho de 2018.

ZEMANICK E.T. et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy. *J Cyst Fibros.*, v. 9, n. 1, p. 1-16, Jan. 2010. doi: 10.1016/j.jcf.2009.09.003. Epub 2009 Oct 14.

APÊNDICE A - Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients: do we need to care/ A cohort study (Artigo publicado)

ORIGINAL ARTICLE

DOI: 10.1590/1516-3180.2016.0350240317

## Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients: do we need to care? A cohort study

Renata Wrobel Folescu Cohen<sup>1</sup>, Tânia Wrobel Folescu<sup>2</sup>, Pedro Daltro<sup>3</sup>, Marcia Cristina Bastos Boechat<sup>4</sup>, Danielle Ferreira Lima<sup>5</sup>, Elizabeth Andrade Marques<sup>6</sup>, Robson Souza Leão<sup>7</sup>

Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Instituto Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), Rio de Janeiro (RJ), Brazil

<sup>1</sup>Assistant Professor of Pediatrics, School of Medical Sciences, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), and Pediatric Pulmonologist, Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Instituto Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

<sup>2</sup>Head of Pediatric Pulmonology, Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Instituto Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

<sup>3</sup>Radiologist, Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Instituto Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

<sup>4</sup>Head of Radiology, Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Instituto Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

<sup>5</sup>Fellow, Department of Microbiology, Immunology and Parasitology, School of Medical Sciences, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

<sup>6</sup>Professor, Department of Microbiology, Immunology and Parasitology, School of Medical Sciences, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

### KEY WORDS:

Cystic fibrosis.  
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.  
Tomography.  
Spirometry.  
Body mass index.

### ABSTRACT

**CONTEXT AND OBJECTIVE:** The prevalence of a variety of potentially pathogenic microorganisms in cystic fibrosis patients, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), has increased over the past decade. Given the increasing prevalence of MRSA and the few data available in the literature, better understanding of the clinical repercussions of colonization by this bacterium in cystic fibrosis patients becomes essential. This study aimed to evaluate the repercussions of chronic colonization by MRSA in cystic fibrosis patients.

**DESIGN AND SETTING:** Retrospective cohort study from January 2004 to December 2013 in a cystic fibrosis reference center.

**METHODS:** Each patient with cystic fibrosis was evaluated for nutritional status (body mass index, BMI, and BMI percentile), pulmonary function and tomographic abnormalities (modified Bhalla scores) at the time of chronic colonization by MRSA or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and throughout the study period.

**RESULTS:** Twenty pairs of patients were included. There were no significant differences between the groups regarding nutritional characteristics. Spirometric data showed a trend towards greater obstruction of the airways in patients with MRSA. Patients with MRSA presented greater structural damage to their lungs, demonstrated not only by the total Bhalla score but also by its parameters individually.

**CONCLUSIONS:** Patients colonized by MRSA presented greater functional and structural respiratory impairment at the time of chronic colonization. Disease progression was also faster in patients chronically colonized by MRSA than in those with MSSA. This was shown through comparisons that avoided possible confounding variables.

### INTRODUCTION

Bacterial respiratory infection starts early in cystic fibrosis (CF) patients and *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and *Haemophilus influenzae* are the main pathogens in young patients.<sup>1</sup> Increasing life expectancy has led to higher prevalence of new pathogens in these patients,<sup>2</sup> especially methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA).<sup>3</sup> The prevalence of MRSA infection in CF patients in the United States rose from 2% in 2001 to 26.5% in 2014.<sup>4</sup> While *Pseudomonas aeruginosa* and the *Burkholderia cepacia* complex are classically associated with respiratory deterioration and worsening of life expectancy, the clinical impact of MRSA colonization is not so clear.<sup>5</sup>

Since the clinical course of CF respiratory disease varies between patients, information that clearly depicts the conditions of the respiratory system and progression of pulmonary structural lesions is needed, especially among patients infected by MRSA. Nutritional status directly influences multisystemic involvement among CF patients and it has been considered that body mass index (BMI) is the most important parameter to be monitored. The association of better nutritional status with improved lung function is well documented and poor nutritional status with lower BMI is a risk factor for accelerated decline in lung function.<sup>6</sup>

Premature deaths continue to result directly or indirectly from loss of lung function. Therefore, spirometric measurements are important surrogate measures of disease progression, particularly forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>%) and predicted forced vital capacity (FVC%).<sup>6</sup>

High-resolution computed tomography (HRCT) of the chest is a specific imaging method that can be used to evaluate early airway disease and parenchymal lesions. Furthermore, it has high

regression for each patient. The Wilcoxon nonparametric test was used to determine the statistical significance of differences between the MRSA and MSSA groups and between two moments. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 17.0 for Windows) was used.

## RESULTS

Out of 170 CF patients who were followed up at this CF center, 20 (11.76%) fulfilled the criteria for chronic MRSA colonization. The comparison group was selected from among 70 CF patients who presented chronic colonization with MSSA. Twenty pairs of patients were included: 40% were female (8 pairs); 95% had pancreatic insufficiency (19 pairs); and 25% had *P. aeruginosa* coinfection (5 pairs).

The mean age at the time when cystic fibrosis was diagnosed was 2.5 years in the MRSA group and 2.1 years in the MSSA group. Seven patients were diagnosed through newborn screening test and the others through clinical features compatible with cystic fibrosis, with confirmation using sweat test. The mean follow-up time at the CF center was similar in the two groups (6.7 years for MRSA versus 7 years for MSSA). Other sociodemographic data are available as supplementary material (Annex).

In relation to nutritional status, the mean BMI values at the time of chronic colonization were similar: 15.5 (standard deviation, SD  $\pm$  2.2) in the MRSA group and 15.6 (SD  $\pm$  3.6) in the MSSA group, without significant statistical difference (P-value 0.823). The same trend was found for the mean BMI annual rate of change: 0.22 (SD  $\pm$  0.49) in the MRSA group and 0.19 (SD  $\pm$  0.44) in the MSSA group (P-value 0.852). Correspondingly, there was no statistically significant difference in BMI percentile between the time of chronic colonization (39.6 (SD  $\pm$  32.3) in MRSA; 39.8 in MSSA (SD  $\pm$  33.1); P-value 0.823) and thereafter: the mean annual rate of change in BMI percentile was 2 (SD  $\pm$  8) in MRSA and 1.1 (SD  $\pm$  6) in MSSA (P-value 0.852).

Spirometric data were available for 10 pairs of patients (who were older than six years of age). The mean values for FEV<sub>1</sub>% and FVC% were lower in the MRSA group at the time of chronic colonization. After chronic colonization, the mean annual rate of

decline in FEV<sub>1</sub>% for the MRSA group was 3.2% (SD  $\pm$  1.8), while in MSSA it was 2.3% (SD  $\pm$  1.8), but there was no statistically significant difference between the groups (P-value 0.374). Meanwhile, the mean annual rate of decline in FVC% was also higher for the MRSA group (3.2% per year, SD  $\pm$  1.9) than for the MSSA group (1.8% per year (SD  $\pm$  1.7), with a statistically significant difference (P-value 0.038) (Table 1).

The modified Bhalla score results from HRCT at the time of chronic colonization are described in Table 2. Evaluation of each pair at the time of chronic colonization showed that the Bhalla scores were higher in 16 patients with MRSA. At this time, the mean Bhalla score in the MRSA group was twice the score in the MSSA group (6.5 and 3.3, respectively), with a statistically significant difference (P-value 0.002) (Table 2). The annual rate of change of the Bhalla score was higher in 19 patients with MRSA, thus showing that there was faster progression of lung injury in the MRSA group. The mean annual rate of change in Bhalla score was four times higher in the MRSA group (1.7 points per year in MRSA and 0.4 points per year in MSSA), with a statistically significant difference (P-value < 0.001) (Table 2).

Regarding the scores for each Bhalla parameter at the time of chronic colonization, only the findings of bronchiectasis and mucous plugging were more severe in the MRSA group. There were no statistically significant differences between the groups for the other parameters (Table 3). However, the HRCT performed after chronic colonization (mean time elapsed of 4.5 years) showed that all the Bhalla scores were significantly worse in the MRSA group (Table 4). At this time, all the MRSA patients presented air trapping, mosaic attenuation/perfusion pattern, bronchial wall thickening and mucous plugging. Bronchiectasis was found in 90% of the MRSA patients.

## DISCUSSION

In the present study, careful pairing was done, considering age, gender and chronic colonization with *P. aeruginosa*, in order to eliminate confounding factors and effectively measure the impact of MRSA colonization in cystic fibrosis. It is known that there is a female survival disadvantage in CF cases<sup>20</sup> and that chronic *P. aeruginosa* infection results in a prolonged inflammatory response. The

**Table 1.** Spirometric data from patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA): at the time of chronic colonization and mean annual rate of change after chronic colonization (n = 10 pairs)

	FEV <sub>1</sub> % at the time of chronic colonization		Mean annual rate of change in FEV <sub>1</sub> % after chronic colonization		FVC% at the time of chronic colonization		Mean annual rate of change in FVC% after chronic colonization	
	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA
Mean	68.6	91.1	-3.2	-2.3	81.6	95.4	-3.2	-1.8
Standard deviation	22.7	11.6	1.8	1.8	20.4	14.0	1.9	1.7
P-value (Wilcoxon test)	0.005		0.374		0.047		0.038	

FEV<sub>1</sub>% = predicted percentage forced expiratory volume in first second; FVC% = predicted percentage forced vital capacity.

latter is believed to cause respiratory tissue injury, which leads to progressive loss of lung function and adversely affects survival.<sup>21</sup>

Despite increasing prevalence of and morbidity associated with MRSA colonization in CF patients worldwide, little is known so far about its effects on lung damage. It is not clear whether MRSA colonization is simply a marker of greater severity of lung disease<sup>5</sup> or is an independent contributor towards lung function decline.<sup>15</sup> In our study, the lung function data (FEV<sub>1</sub>% and FVC%) were worse at the time of chronic MRSA colonization. From then on, the annual decline in FEV<sub>1</sub>% was 39% higher in the MRSA group. These findings showed a trend towards worse outcomes, although without statistical significance, probably due to the sample size. They highlight the impact of chronic MRSA colonization on airflow obstruction in CF patients, compared with those who only had MSSA. These results are consistent with those from other studies in which MRSA was shown to have a negative impact on lung function.<sup>15,22</sup> In a 10-year longitudinal cohort study that included 17,357 patients in the United States, it was reported that the decline in lung function was faster among patients with chronic MRSA colonization, after adjustment for

possible confounding variables. In that cohort, the decline in predicted FEV<sub>1</sub> of 2.06%/year was 43% more rapid than the 1.44% predicted/year among those without MRSA (P-value < 0.001).<sup>15</sup> Ren et al., using a large database of CF patients, showed that out of 1834 patients presenting *S. aureus* in respiratory tract cultures, those who were less than 18 years of age and had MRSA showed significantly greater airflow obstruction (FEV<sub>1</sub>), compared with

**Table 2.** Bhalla score among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA): at the time of chronic colonization and mean annual rate of change after chronic colonization (n = 20 pairs)

Pair	Bhalla score at time of chronic colonization		Annual rate of change in Bhalla score	
	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA
1	14	4	1.4	0.3
2	4	2	0.8	0.1
3	8	10	3.0	0.0
4	5	5	0.6	0.2
5	4	6	2.4	-0.6
6	9	8	0.4	0.5
7	3	1	2.8	0.7
8	10	4	1.2	0.7
9	8	1	1.7	0.0
10	4	3	1.8	0.2
11	7	6	2.0	0.6
12	3	0	2.0	1.1
13	4	0	0.8	0.2
14	4	2	0.8	0.3
15	5	6	1.8	0.6
16	4	0	2.4	1.0
17	4	0	2.5	0.4
18	4	0	1.9	0.5
19	14	4	1.1	0.5
20	12	3	2.4	0.6
Mean	6.5	3.3	1.7	0.4
Standard deviation	3.6	2.9	0.8	0.4
P-value (Wilcoxon test)	0.002		< 0.001	

**Table 3.** Number of patients with each score for the different parameters at the time of chronic colonization in the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) groups (n = 20 pairs)

Parameter	MRSA group score	MSSA group score				P-value*	
		Total	0	1	2		3
Severity of bronchiectasis	0	10	10	0	0	0.063	
	1	8	3	5	0		0
	2	2	2	0	0		0
	3	0	0	0	0		0
	Total	20	15	5	0		0
Peribronchial thickening	0	2	1	1	0	0.092	
	1	16	6	9	1		0
	2	2	1	1	0		0
	3	0	0	0	0		0
Total	20	8	11	1	0		
Extent of bronchiectasis	0	10	10	0	0	0.031	
	1	5	1	4	0		0
	2	4	3	1	0		0
	3	1	1	0	0		0
Total	20	15	5	0	0		
Extent of mucous plugging	0	10	9	1	0	0.035	
	1	7	5	2	0		0
	2	3	1	2	0		0
	3	0	0	0	0		0
Total	20	15	5	0	0		
Generation of bronchial divisions	0	10	10	0	0	0.063	
	1	6	2	4	0		0
	2	3	2	0	1		0
	3	1	1	0	0		0
Total	20	15	4	1	0		
Collapse/consolidation	0	8	5	0	3	0.212	
	1	9	9	0	0		
	2	3	2	1	0		
	Total	20	16	1	3		
Mosaic perfusion	0	4	2	2	0	0.146	
	1	14	7	6	1		
	2	2	0	2	0		
Total	20	9	10	1			
Air trapping	0	0	2	2	0	0.146	
	1	14	7	6	1		
	2	2	0	2	0		
	Total	20	9	10	1		

\*P-value obtained via Wilcoxon test.

Note: The items "sacculations/abscesses"; "emphysema"; "acinar nodule"; "thickening of intralobular septa" and "ground glass" were not analyzed individually because almost all scores were zero.

MSSA patients.<sup>22</sup> However, their study did not match patients according to age and gender, which are significant confounders and could have influenced the outcome. Despite the knowledge that the rate of transient infection with MRSA can reach up to 69%,<sup>15</sup> patients with only one positive culture could still be included in the MRSA group in their study.<sup>22</sup> Our study provides

consistent data, in that it only included patients with chronic MRSA colonization, so as to provide better understanding of the lung function repercussions of this bacterium.

Lung function data (especially FEV<sub>1</sub>%) and the respiratory exacerbation rate have been widely used as sensitive markers. However, since advances in CF treatment have been able to delay the loss of lung function, other measurements have been revealed to be important for monitoring CF patients, including nutritional indices such as BMI.<sup>6</sup> The association of better nutritional status with improved lung function is well documented, and poor nutrition is a risk factor for accelerated decline in lung function. Data from 6,835 CF patients in the German CF Registry (1995-2005) found that low BMI (< 19 kg/m<sup>2</sup>) and low FEV<sub>1</sub> (< 80%) correlated with mortality.<sup>6</sup> Identifying risk factors that may contribute to the rate of decline of lung function and BMI may help in focusing interventions.<sup>6</sup> Few studies have discussed the effects of MRSA colonization on nutritional status. A retrospective study (2003-2007) identified 12 pediatric patients presenting MRSA colonization. After one year of MRSA colonization, only one patient showed a decrease in BMI percentile.<sup>23</sup> In our study, there were no significant differences between the groups regarding BMI or BMI percentile at the time of chronic MRSA colonization, or in the annual rate of decline of BMI.

With the recent advances in therapeutic approaches towards CF, it is essential to identify tools that can monitor lung disease progression and response to treatment.<sup>7</sup> Imaging examinations are able to detect early disease progression, thereby contributing to treatment effectiveness and quality of life among CF patients. Furthermore, HRCT can be used both for patients who are unable to undergo spirometry and for analysis on the two tests, since HRCT shows early changes in patients with normal spirometry.<sup>24</sup> Several studies have shown that despite stable spirometric parameters, HRCT scores show annual progression in total CT score.<sup>7</sup> Despite the well-established importance of HRCT scores for CF, few studies have made reference to these scores in different microbiological groups,<sup>11</sup> with no published data regarding MRSA colonized patients. In this context, our study highlights the importance of HRCT scores in CF patients with chronic colonization with MRSA, thus making a significant contribution towards aiding clinicians who deal with this group of patients.

The importance of certain lung morphological abnormalities is emphasized in the modified Bhalla scoring system. The parameter "mucous plugs", for example, is scored separately because of their crucial role in the pathogenesis of bronchiectasis. Likewise, peribronchial thickening reflects the presence of recurrent chronic infection that results in bronchial and peribronchial inflammation and/or fibrosis, which should be scored separately. These two abnormalities are of great importance in managing CF, since they might suggest

**Table 4.** Number of patients with each score for the different parameters after\* chronic colonization in the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) groups (n = 20 pairs)

Parameter	MRSA group score	MSSA group score					P-value**
		Total	0	1	2	3	
Severity of bronchiectasis	0	2	2	0	0	0	< 0.001
	1	8	5	2	1	0	
	2	3	2	0	1	0	
	3	7	2	4	1	0	
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>11</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	
Peribronchial thickening	0	0	0	0	0	0	0.004
	1	8	0	7	1	0	
	2	9	1	7	1	0	
	3	3	0	3	0	0	
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	
Extent of bronchiectasis	0	2	2	0	0	0	0.001
	1	7	5	1	1	0	
	2	4	1	0	3	0	
	3	7	3	3	1	0	
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	
Extent of mucous plugging	0	0	0	0	0	0	0.001
	1	12	6	5	1	0	
	2	4	4	0	0	0	
	3	4	1	2	1	0	
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	
Generation of bronchial divisions	0	3	3	0	0	0	< 0.001
	1	4	2	2	0	0	
	2	5	4	0	1	0	
	3	8	3	3	2	0	
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	
Collapse/consolidation	0	4	4	0	0	0	< 0.001
	1	12	10	2	0	0	
	2	4	2	2	0	0	
	3	0	0	0	0	0	
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
Mosaic perfusion	0	0	0	0	0	0	< 0.001
	1	10	3	7	0	0	
	2	10	3	6	1	0	
	3	0	0	0	0	0	
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>6</b>	<b>13</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	
Air trapping	0	0	0	0	0	0	< 0.001
	1	10	3	7	0	0	
	2	10	3	6	1	0	
	3	0	0	0	0	0	
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>6</b>	<b>13</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	

\*Mean time elapsed of 4.5 years; \*\*P-value obtained via Wilcoxon test.

Note: The items "sacculations/abscesses"; "emphysema"; "acinar nodule"; "thickening of intralobular septa" and "ground glass" were not analyzed individually because almost all scores were zero.

the need for a specific therapeutic approach.<sup>9</sup> Simultaneously, presence of bronchiectasis in CF cases has been correlated with chronic bronchial disease, consequent to persistent inflammation and subsequent weakening of the airway wall, thereby resulting in irreversible distension of the bronchial walls.<sup>25</sup>

The importance of these considerations stood out in the present study, from which it was evident that abnormalities such as bronchiectasis, peribronchial thickening and mucous plug formation were present in almost all patients with chronic MRSA colonization. These results are concordant with analyses from other studies in which the three most prevalent abnormalities were bronchiectasis (86-90%), peribronchial thickening (53-80%) and mucous plugging (63-79%).<sup>11,26-28</sup>

In the present study, the modified Bhalla score values demonstrated that MRSA patients showed greater structural lung damage at the time of chronic colonization. At that time, detailed analysis on each parameter of the Bhalla score showed that for two of them, there were statistically significant differences between the groups (extent of bronchiectasis and mucous plugging). After chronic MRSA colonization, there was marked progression of structural lung damage, as demonstrated through the total modified Bhalla score and all its parameters individually. The presence of bronchiectasis in all patients with chronic MRSA colonization highlights the severity of injuries in this group and confirms the association of MRSA colonization with progression of structural lung injury in CF patients.

Although the other more prevalent injuries, such as peribronchial thickening, mucous plugging and mosaic perfusion, are known to be reversible, these were also more frequent in the MRSA group. This evidence supports the hypothesis that chronic MRSA colonization leads to a more prominent inflammatory response and earlier structural lesions. The mechanisms proposed for this effect may be similar to those proposed for MRSA pneumonia in non-CF patients. It is possible that MRSA remains in the respiratory tract for longer times because of its resistance to commonly used antibiotics. Moreover, presence of toxins and virulence factors may mediate greater degrees of airway inflammation.<sup>29,30</sup>

The present study is unprecedented in Brazil. It determined the relationship between clinical data and chronic colonization with MRSA, an emergent bacterium in CF cases for which greater understanding of the impact of chronic infection is needed. However, the present study has limitations because of its retrospective nature and small sample size, especially in relation to lung function tests, and these may have interfered with the statistical significance of the results. Despite these limitations, the implications of our findings strengthen the argument for development of possible evidence-based MRSA eradication measures and serve as a starting point for future studies on CF patients with chronic MRSA colonization.

## CONCLUSION

These MRSA-colonized CF patients presented greater degrees of functional and structural lung disease at the time of chronic colonization, and disease progression seemed to be faster. This was shown through comparisons in which potential confounding variables were controlled for.

## REFERENCES

- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2003;168(8):918-51.
- Dasenbrook EC. Update on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(6):437-41.
- Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, et al. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *JAMA.* 2010;303(23):2386-92.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2014 Annual Data Report. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2015. Available from: [https://www.cff.org/2014\\_CFF\\_Annual\\_Data\\_Report\\_to\\_the\\_Center\\_Directors.pdf/](https://www.cff.org/2014_CFF_Annual_Data_Report_to_the_Center_Directors.pdf/). Accessed in 2017 (May 2).
- Sawicki GS, Rasouliyan L, Pasta DJ, et al. The impact of incident methicillin resistant *Staphylococcus aureus* detection on pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(11):1117-23.
- Zemanick ET, Harris JK, Conway S, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy. *J Cyst Fibros.* 2010;9(1):1-16.
- Loeve M, Krestin GP, Rosenfeld M, et al. Chest computed tomography: a validated surrogate endpoint of cystic fibrosis lung disease? *Eur Respir J.* 2013;42(3):844-57.
- Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7(3):202-8.
- Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology.* 1991;179(3):783-8.
- 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.
- Folescu TW, Marques EA, Boechat MC, et al. Escore tomográfico em pacientes com fibrose cística colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* [High-resolution computed tomography scores in cystic fibrosis patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa* or *Staphylococcus aureus*]. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):41-9.
- Gilligan PH, Kiska DL, Appleman MD. *Cumitech 43: Cystic fibrosis microbiology.* Washington: ASM Press; 2006.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132(4):589-95.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008;153(2):S4-S14.

15. Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, Lechtzin N, Boyle MP. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(8):814-21.
16. Cox DW, Kelly C, Rush R, et al. The impact of MRSA infection in the airways of children with cystic fibrosis; a case-control study. *Ir Med J*. 2011;104(10):305-8.
17. Vanderhelst E, De Meirleir L, Verbanck S, et al. Prevalence and impact on FEV(1) decline of chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization in patients with cystic fibrosis. A single-center, case control study of 165 patients. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):2-7.
18. Centers for Disease Control and Prevention. BMI Percentile Calculator for Child and Teen. Available from: <https://nccd.cdc.gov/dnpabmi/calculator.aspx>. Accessed in 2017 (May 2).
19. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):725-34.
20. Mehta G, Macek M Jr, Mehta A; European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros*. 2010;9 Suppl 2:S5-S21.
21. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(2):91-100.
22. Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, et al. Presence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lower lung function. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(6):513-8.
23. Fermeiro J, Reis P, Castanhinha S, Pereira L, Barreto C. The impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation on paediatric cystic fibrosis patients' morbidity. *Rev Port Pneumol*. 2010;16(4):527-42.
24. Pereira FFL, Camargos PAM, Ibiapina CC, et al. Correlação entre escore de Bhalla e espirometria em crianças e adolescentes com fibrose cística [Correlation between Bhalla score and spirometry in children and adolescents with Cystic Fibrosis]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2014;60(3):216-21.
25. Taccone A, Romano L, Marzoli A, et al. High-resolution computed tomography in cystic fibrosis. *Eur J Radiol*. 1992;15(2):125-9.
26. Santamaria F, Grillo G, Guidi G, et al. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics*. 1998;101(5):908-13.
27. Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I, et al. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. *Radiology*. 1999;213(2):537-44.
28. de Jong PA, Ottink MD, Robben SG, 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.
29. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(5):275-86.
30. Gonzalez BE, Hulten KG, Dishop MK, et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):583-90.

**Acknowledgements:** We would like to thank Ronir Raggio, who helped with statistical analysis

**Sources of funding:** This research did not receive any funding

**Conflict of interest:** The authors declare that they did not have any conflict of interests

**Date of first submission:** December 22, 2016

**Last received:** March 10, 2017

**Accepted:** March 24, 2017

**Address for correspondence:**

Renata Wrobel Folescu Cohen  
 Departamento de Pneumologia Pediátrica, Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde  
 Av. Rui Barbosa, 716 — 2ª andar  
 Flamengo — Rio de Janeiro (RJ) — Brasil  
 CEP 22250-020  
 Tel. (+55 21) 2554-1770  
 E-mail: renatawfc@gmail.com

APÊNDICE B - High resolution computed tomography findings in young infants with cystic fibrosis detected by newborn screening (manuscrito)

**TITLE: “High resolution computed tomography findings in young infants with cystic fibrosis detected by newborn screening”**

**RUNNING TITLE: “HRCT in newborn screened cystic fibrosis infants”**

**Authors:** Renata Wrobel Folescu Cohen MSc<sup>a,b\*</sup>; Tânia Wrobel Folescu PhD<sup>b</sup>; Márcia Cristina Bastos Boëchat PhD<sup>b</sup>; Vânia Matos Fonseca PhD<sup>b</sup>; Elizabeth A. Marques PhD<sup>a</sup>; Robson S. Leão PhD<sup>a</sup>

Affiliation:

<sup>a</sup> Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

<sup>b</sup> Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

\* **Corresponding author: Renata Wrobel Folescu Cohen** - [renatawfc@gmail.com](mailto:renatawfc@gmail.com); Department of Pediatric Pulmonology, Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde), Av. Rui Barbosa, 716, 2nd floor, Flamengo, Zip Code: 22250-020 Rio de Janeiro, RJ, Brazil; tel: 55(21) 25541770

## **Summary**

### **Background**

High resolution computed tomography (HRCT) allows early detection of pathological changes in lung structure and reproducible scoring systems can be used to quantify chest computed tomography (CT) findings in cystic fibrosis (CF) patients.

### **Aim of the study**

The aim of the study was to describe early HRCT findings according to a validated score system in cystic fibrosis infants diagnosed through newborn screening (NBS).

### **Methods**

This is a cross-sectional study including NBS infants with CF born between January 2013-January 2017, submitted HRCT scans within the first year after diagnosis, when clinically stable. The CT scans were evaluated through the modified Bhalla score.

### **Results**

32 subjects were submitted to HRCT scans. The mean total modified Bhalla score was  $3.6 \pm 2.1$  and 93.8% scans were abnormal. *P. aeruginosa* airway colonization was associated with higher modified Bhalla score values. Bronchial wall thickening was the most common parameter (90.6%), followed by collapse/consolidation (59.4%), mosaic attenuation/perfusion (50%), bronchiectasis (37.5%) and mucus plugging (15.6%). Bronchial wall thickening was diffuse in most patients.

### **Conclusions**

A substantial proportion of infants diagnosed with CF after detection by NBS already have evidence of lung disease. *P. aeruginosa* colonization was associated to higher Bhalla scores, highlighting the importance of this CF pathogen in early structural lung disease. The presence of bronchial wall thickening in most subjects in such early age patients may already reflect the presence of airway inflammatory process. Detection and quantification of structural abnormalities through modified Bhalla score may contribute to acknowledgment lung disease before clinically apparent.

**Keywords:** Radiology. Lung diseases. Tomography. Cystic fibrosis. Microbiology.

## **Introduction**

Newborn screening (NBS) for Cystic Fibrosis (CF) has been introduced in many parts of the world with the aim to allow CF diagnosis as early as possible (Grosse et al., 2004; Massie et al., 2012; Farrell et al. 2017). Prognosis for lung health has improved dramatically with the advent of NBS for CF. Since respiratory disease is well established as the major cause of morbidity and mortality in children with CF (Kerem, 2017), understanding the factors responsible for initiation and progression of lung disease in early life is of utmost importance (Bush et al., 2015). Dysfunction of CFTR leads to a wide and variable array of presenting manifestations and complications. As a general rule, mutations categorized as severe are associated almost uniformly with high sweat chloride values, pancreatic insufficiency, but pulmonary phenotype is greatly influenced by other factors yet (Egan, 2016). Patients develop initially transient *Pseudomonas aeruginosa* infection, that can be eradicated, but later chronic infection with this and other pathogens as *Burkholderia cepacia* complex are usually associated with impaired lung function (Folescu et al., 2015), nutritional status and decreased survival in CF (Gibson et al., 2003; Petrocheilou et al., 2017).

Although respiratory manifestations can be defined clinically by history and physical examination along with assessment of growth parameters, these indicators are relatively insensitive for lung disease evaluation (Ramsey et al., 1994). It is well known that pulmonary function tests and chest X-ray are relatively insensitive indicators of lung disease, mainly for early and localized lesions, specially for young children (Marchant et al., 2001). Several studies have found that chest computed tomography (CT) images are more sensitive than chest X-ray in detecting lung disease in CF patients (Demirkazik et al., 2001; Carpio et al. 2015).

The advent of high-resolution computed tomography (HRCT) has allowed early detection of pathological changes in lung parenchyma as well as of the proximal and distal airways (bronchial wall thickening, bronchiectasis, mucoid impaction and lung hyperinflation) (Marchant et al., 2001). Reproducible scoring systems can be used in order to quantify CT findings (Folescu et al., 2012; Cohen et al., 2017). Furthermore, some studies using scoring systems in HRCT in CF children and adults with well-established lung disease demonstrated more severe bronchiectasis in upper lobes (Brody et al., 2004; Davis et al., 2007; Mott et al., 2013). Although there have been studies investigating the application of various CT scoring systems, a formal recommendation for the routine use of such systems has yet to be made for CF patients (Linnane et al., 2008). In this scenario, the modified Bhalla CT

scoring system was proved to be reproducible and reliable for use in the evaluation of HRCT scans, even in mild CF lung disease (Folescu et al., 2012).

The frequency and distribution of HRCT findings of CF lung disease in NBS-CF infants has not been fully understood yet. Since therapies for CF are being increasingly tried in young children, objective measures that allow easy quantification and distribution of lung damage will be useful not only for this purpose but also for prompt intervention when needed.

The aim of the study was to describe early HRCT findings according to a validated score system in young children with CF diagnosed by NBS.

### **Materials and Methods**

This is a cross-sectional study as a part of a cohort evaluation conducted in the National Institute of Women, Children and Adolescents Health Fernandes Figueira (IFF), which is a technical-scientific unit of Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz) focused on education, research, service, technological development and extension in the health of women, children and adolescents. IFF/FIOCRUZ is the main pediatric CF center located in the city of Rio de Janeiro, Brazil. The study was approved by the Research Ethics Committee of the National Institute of Women, Children and Adolescents Health Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ) (CAAE 58291616.7.0000.5269).

All patients with positive CF NBS tests in Rio de Janeiro State are referred to this CF center to confirm or exclude the diagnosis. Once CF is confirmed, subjects are followed up to 18yo by the multidisciplinary team. All NBS infants with CF born between January 2013-January 2017 were included in this study. Medical records of those infants were reviewed.

At our CF center, the current follow up strategy consists of HRCT examinations, beginning at the first year after diagnosis, when the patients are clinically stable from respiratory standpoint, defined by the absence of exacerbations criteria (Fuchs et al., 1994; Bilton et al., 2011). All HRCT scans were performed with a 16-MDCT scanner (Bright Speed Elite™, General Electric, Milwaukee, WI, USA), as follows: 100 kV, 60-80mA, gantry rotation time 0.8 seconds per slice and collimation 0.63 mm. This protocol routinely used in the radiology department of the institution is in accordance with the literature (Kim et al., 2010; Carpio et al, 2015; American Association of Physics in Medicine, 2017). All patients were scanned without sedation, at spontaneous breathing. All CT images were evaluated with the lung window settings (level, -700 HU; window, 1500 HU) and assessed by an experienced pediatric radiologist who was blinded to children's clinical data without knowledge of clinical

history and microbiology data. The HRCT scoring system used in the present study was modified Bhalla CT score (Judge et al., 2006). Regarding the distribution, each scan was divided into 6 lobes, with the lingula considered as a separate lobe. The total score for each patient was obtained by summing the scores for each morphological change, which were attributed based on the severity/extent of the abnormality. Scores from 0–3 were assigned to each of the following categories: severity of bronchiectasis, peribronchial thickening, extent of bronchiectasis, extent of mucous plugging, sacculations, generations of bronchial involved, number of bullae, intralobular septal thickening and ground-glass infiltrate. Scores from 0–2 were assigned for emphysema, collapse/consolidation, mosaic attenuation/ perfusion pattern, air trapping and acinar nodule (24). The total score may range from zero (absence of abnormalities) to 37 (all abnormalities present and severe). The modified Bhalla score has been previously validated for CF patients at another study at this institution (Folescu et al., 2012) and subsequently established not only for clinical studies but also for patient's follow up (Cohen et al., 2017, Da Costa et al., 2017).

On descriptive analysis mean values and their standard deviation data were presented for continuous variables. Categorical variables were described using absolute and percentage frequencies. T student test and analysis of variance (ANOVA) were used to compare variables with normal distribution. Non-parametric Mann–Whitney and Kruskal-Wallis tests were used to compare numerical and categorical variables with 2 or 3 categories respectively. The normality assumption was verified through the Shapiro-Wilk test. These analyzes were conducted using SPSS software (version 22) (IBM Corp, 2013) and the significance level adopted was 5%.

## **Results**

Out of 200 patients who were followed up in this CF center, 37 patients fulfilled the inclusion criteria (diagnoses aroused from NBS) and 35 were included in the study (2 subjects moved to another state).

The majority of patients were male (n=23; 65.7%) and mean age at diagnosis was 3.8 months. Evaluation of z-score for weight-for-length at the moment of CF diagnosis was -0.86 (SD±1.5). Regarding prenatal and newborn data, mean gestational age was 38.6 weeks (SD ± 1.1) and only one patient had a premature delivery (35weeks). Mean weight at birth was 3056.6g (SD ± 456g). Genotype of thirty-one patients was available and F508del was present in 61.2% of the patients included (32.2% homozygous/ 29% heterozygous), while 38.7%

presented other CFTR mutations. Regarding colonization, 51.4% were free of CF pathogens, while *P. aeruginosa* was present in 6 infants (17.1%). Seven patients (20%) were completely asymptomatic at the moment of CF diagnosis. Respiratory signs (defined as tachypnea, abnormal auscultation, cyanosis or digital clubbing) were found in 45.7%. Cyanosis and digital clubbing were absent among all patients. Twenty-three patients (65.7%) presented gastrointestinal signs/symptoms, including diarrhea, pallor or jaundice. After initial laboratorial evaluation, which included faecal elastase dosage, pancreatic insufficiency was detected in 27 patients (77.1%) (**Table 1**).

From 35 patients, 32 (91.4%) were submitted to HRCT and 3 died before the exam (2 from CF complications and 1 from an accident). HRCT exam was obtained, in average, at 8.9 months old.

The mean total modified Bhalla score was  $3.6 \pm 2.1$ . Overall, 93.8% were abnormal. Only two patients (6.3%) presented HRCT scans with normal parameters (score 0).

There were no statistically significant association between mean modified Bhalla score and age at the moment of the CT, genotype, pancreatic sufficiency or even overall symptoms. When comparing subgroups including colonized with *P. aeruginosa* and non-colonized patients, the former presented higher modified Bhalla score, with statistically significant difference (p-value 0.048) (**Table 2**).

Regarding the frequency of HRCT findings (**Figure 1**), bronchial wall thickening was the most common parameter (29 patients; 90.6%). The parameter collapse/consolidation was identified in 19 patients (59.4%), being subsegmental in the majority and segmental/lobar in only one patient. Mosaic attenuation/perfusion pattern was detected in 16 patients (50%). Bronchiectasis was identified in 12 patients (37.5%), all with mild severity (score 1) and extent up to five bronchopulmonary segments (score 1). Other parameters were less frequent as mucus plugging (5 patients; 15.6%) and ground-glass infiltrate (3 patients; 9.4%). Meanwhile, abnormalities such as sacculations/abscesses, bullae, emphysema, acinar nodule and intralobular septal thickening were absent in these patients.

Diffuse pattern defined as 3 lobes or more impairment was found for some parameters: bronchial wall thickening in 24/29 patients; mosaic attenuation/perfusion pattern in 6/16 patients; collapse/consolidation in 4/19 and bronchiectasis in 4/12 patients. Furthermore, an assessment in the 29 patients with bronchial wall thickening revealed that 7 patients presented only bronchial wall thickening without any other abnormality in the HRCT. Meanwhile, 62%

(18/29) had also collapse/consolidation, 51.7% (15/29) mosaic attenuation/perfusion pattern and 41.4% (12/29) bronchiectasis.

## Discussion

This study's results provide an outstanding insight into the early development of CF lung disease, detected by HRCT, revealing that it might begin in the first year of life. Most infants (93.8%) presented abnormal CT scans, highlighting the precocity of the structural lung disease. In our study, bronchial wall thickening was present in almost all population. This parameter was frequently associated to other findings that might be related to impairment of airway clearance (collapse/consolidation, mosaic attenuation/perfusion pattern) and inflammation, leading to more permanent structural lung disease (bronchiectasis). Furthermore, bronchial wall thickening was found in a diffuse pattern in most patients. These findings in such early age may already reflect airway inflammatory process, affecting randomly both lungs in stable infants with CF (28).

Moreover, this research provides a clear picture of the use of CT scans with no sedation, avoiding not only increase morbidity but also the possible bias that general anesthesia could cause in exams' findings such as atelectasis in posterior basal lung areas. Therefore, our HRCT protocols enables CT use as an important outcome measurement tool for young infants whose lack of cooperation may preclude other tests (Demirkazik et al., 2001).

It is well known that, in CF, scoring systems emphasize the importance of some abnormalities and their pathological substrate: mucus plugging plays a crucial role on the pathogenesis of bronchiectasis, while bronchial wall thickening reflects the presence of inflammation/ infection (Marchant et al, 2001; Bilton et al, 2011). Long et al. (2003) demonstrated that airways of minimally symptomatic infants and young children (age  $2.4 \pm 1.4$ yo) are thicker and more dilated than those of normal control infants and these findings increased with age. Our study also found evidence of bronchial wall thickening in most patients. This corroborates with other studies highlighting that airways changes that might lead to widespread structural lung disease in CF begin early in life.

Our results also highlight the importance of *P. aeruginosa* in early structural lung disease, as colonization with this CF pathogen was associated to higher mean Bhalla scores when compared to infants without bacterial colonization. In contrast, Petrocheilou and colleagues, evaluating 45 CF children from 6–10 years old whose diagnosis was made before

1 year of age, found that *P. aeruginosa* might not have association with abnormal CT scan (Petrocheilou et al., 2017). These authors speculate that the absence of association between early *P. aeruginosa* infection and abnormal chest CT findings later in life may be attributed to the aggressive treatment for eradication. Other studies including older patients chronically colonized with methicillin resistant *S. aureus* and *P. aeruginosa* identified higher total modified Bhalla scores, reflecting the presence of more structural lung disease (Folescu et al., 2012; Cohen et al., 2017). Another study including isolation of proinflammatory pathogens (*P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* and *Aspergillus* species) in bronchoalveolar lavage showed relationship of infection with these pathogens and CT findings in infants (Sly et al., 2009).

Furthermore, although quantitative assessment of HRCT findings in CF allows for an accurate and reproducible analysis, they may be cumbersome and time-consuming. Therefore, Oikonomou and colleagues evaluated five scoring systems and selected parameters that had significant correlation to pulmonary function test analysis. Severity of bronchiectasis and bronchial wall thickening were found to worsen significantly from baseline and follow-up and might be the leading causes of clinical deterioration (Oikonomou et al., 2008). Another study from our group, using modified Bhalla score on HRCT from 41 patients found that bronchiectasis, bronchial wall thickening, and mucus plugging were present 70% of analyzed images (Folescu et al., 2012). In our study, including younger children and infants, bronchiectasis, bronchial wall thickening, collapse/consolidation and mosaic attenuation/perfusion were found in more than 50% of the patients. These parameters might be included as early signs of structural lung disease and might be used in future possible “simplified scores” for young patients. “Simplified scores” including frequent and early abnormalities seem faster than complete scores and could be easily adopted in clinical practice.

Once NBS allows early diagnosis, evaluation of outcome measurements is a crucial step to maintaining high quality CF care for this new population (Comeau et al., 2007).

In this scenario, despite half of our subjects presenting no respiratory symptoms, more than 90% presented abnormal HRCT, suggesting that structural lung disease detectable through HRCT might precede appearance of evident clinical symptoms.

In this context, the use of imaging, specially CT scoring systems, may quantify structural lung abnormalities and therefore translate the severity of lung disease (Fuchs et al., 1994; Brody et al., 2004; Davis et al, 2007; Folescu et al. 2012). A cross-sectional study by Mott et al included 62 children aged one to six years, previously diagnosed with CF by NBS

and submitted to HRCT scans (Mott et al., 2013). Overall, 85% of scans were considered abnormal, with bronchiectasis detected 61% of subjects, mucus plugging in 47% and air trapping in 74%. Otherwise, our study showed a high prevalence of bronchial wall thickening (more than 90%) and less frequent bronchiectasis, probably due to different subjects' age range. These findings reinforce the idea that structural lung disease worsens with age, thus its early detection might allow prompt interventions that prevent more severe structural damage.

The present study is unprecedented in Brazil, using early tomographic scores for NBS CF patients. All NBS CF patients referred to this center were enrolled in this cohort and will be followed up until adult life in the same unit. Despite the present study limitations due to the cross-sectional design, as it is part of a cohort, we expect to address this issue including longitudinal prospective evaluation of disease evolution. Furthermore, as we used a single scorer to assess all scans, this may raise the potential for a scoring bias. Nevertheless, we think this is unlikely since this scoring system has been previously tested with the same scorer in the same institution and presented as a reproducible and reliable tool (Intraobserver correlation coefficient for total Bhalla score 0.892 and interobserver correlation coefficient 0.814 (Folescu et al., 2012). We could also propose a multicentric study in order to acknowledge possible regional differences involving a great number of patients.

### **Conclusions**

Both in young children and patients with mild disease, lung pathology is frequently underestimated. Thus, early detection of structural abnormalities and its assessment through scoring systems may contribute to acknowledgment of minimally symptomatic lung disease and allow interventions that can improve prognosis for NBS-diagnosed CF patients.

**Acknowledgements:** We would like to thank Ana Carolina Costa for kindly providing statistical advice for this manuscript. No funding was received neither to conduct this research nor to write and submit this manuscript.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest.

### **References**

American Association of Physics in Medicine. The Alliance for Quality Computed Tomography. Routine Pediatric Chest CT Protocol 07/21/2017. Available in <https://www.aapm.org/pubs/CTProtocols/?tab=5#CTabbedPanels>

Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, Naidich DP. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* (1991); **179**: 783-788; doi: 10.1148/radiology.179.3.2027992

Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Proesmans M, Tümmler B, Vavrova V, De Boeck K. Pulmonary exacerbation: towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cyst Fibros* (2011); **10**: S79-S81. doi:10.1016/S1569-1993(11)60012-X.

Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr* (2004); **145**: 32-38. doi:10.1016/j.jpeds.2004.02.038.

Bush A, Sly PD. Evolution of cystic fibrosis lung function in the early years. *Curr Opin Pulm Med* (2015); **21**: 602-608; doi:10.1097/MCP.0000000000000209.

Carpio C, Albi G, Rayón-Aledo JC, Álvarez-Sala R, Girón R, Prados C, Caballero P. Changes in structural lung disease in cystic fibrosis children over 4 years as evaluated by high-resolution computed tomography. *Eur Radiol* (2015); **25**: 3577-3585. doi:10.1007/s00330-015-3782-4.

Cohen RWF, Folescu TW, Daltro P, Boechat MCB, Lima DF, Marques EA, Leão RS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients: do we need to care? A cohort study. *Sao Paulo Med J* (2017); **135**: 420-427; doi:10.1590/1516-3180.2016.0350240317.

Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW 3rd, Hoffman G, Parad RB, Wilfond BS, Rosenfeld M, Sontag MK, Massie J, Farrell PM, O'Sullivan BP; Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics* (2007); **119**: e495-518. doi:10.1542/peds.2006-1993.

Da Costa FLC, Folescu TW, de Cássia Firmida M, Cohen RWF, Leão RS, de Freitas FAD, Albano RM, da Costa CH, Marques EA. Monitoring clinical and microbiological evolution of a cystic fibrosis patient over 26 years: experience of a Brazilian CF Centre. *BMC Pulm Med* (2017); **17**: 100. doi:10.1186/s12890-017-0442-2.

Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Qaqish BF, Yankaskas BC, Johnson RC, Leigh MW. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* (2007); **175**: 943-950. doi.org/10.1164/rccm.200603-343OC.

Demirkazik FB, Ariyürek OM, Özçelik U, Göçmen A, Hassanabad HK, Kiper N. High resolution CT in children with cystic fibrosis: correlation with pulmonary functions and radiographic scores. *Eur J Radiol* (2001); **37**: 54-59.

Egan ME. Genetics of cystic fibrosis clinical implications. *Clin Chest Med* (2016); **37**: 9-16. doi:10.1016/j.ccm.2015.11.002.

Farrell PM, White TB, Derichs N, Castellani C, Rosenstein BJ. Cystic fibrosis diagnostic challenges over 4 decades: historical perspectives and lessons learned. *J Pediatr* (2017); **181**: S16-S26. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.067.

Folescu TW, Marques EA, Boechat MC, Daltro P, Higa LY, Cohen RW. High-resolution computed tomography scores in cystic fibrosis patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa* or *Staphylococcus aureus*. *J Bras Pneumol* (2012); **38**: 41-49. doi.org/10.1590/S1806-37132012000100007.

Folescu TW, da Costa CH, Cohen RW, da Conceição Neto OC, Albano RM, Marques EA. *Burkholderia cepacia* complex: clinical course in cystic fibrosis patients. *BMC Pulm Med* (2015); **15**: 158; doi:10.1186/s12890-015-0148-2.

Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, Rosenstein BJ, Smith AL, Wohl ME. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* (1994); **331**: 637-642.

Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* (2003); **168**: 918-951; doi:10.1164/rccm.200304-505SO.

Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, Wilfond BS; CDC. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep* (2004); **53**: 1-36.

IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.

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**: 1424-1432. doi:10.1378/chest.130.5.1424.

Kerem E. Cystic Fibrosis: priorities and progress for future therapies. *Paediatr Respir Rev* (2017); **24**: 14-16. doi:10.1016/j.prrv.2017.06.004.

Kim JE, Newman B. Evaluation of a Radiation Dose Reduction Strategy for Pediatric Chest CT. *AJR Am J Roentgenol* (2010); **194**: 1188-1193. doi:10.2214/AJR.09.3726.

Linnane B, Robinson P, Ranganathan S, Stick S, Murray C. Role of high-resolution computed tomography in the detection of early cystic fibrosis lung disease. *Paediatr Respir Rev* (2008); **9**: 168-174; quiz 174-175; doi:10.1016/j.prrv.2008.05.009.

Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* (2004); **144**: 154-161. doi:10.1016/j.jpeds.2003.09.026.

Marchant JM, Masel JP, Dickinson FL, Masters IB, Chang AB. Application of chest high-resolution computer tomography in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* (2001); **31**: 24-29.

Massie RJ, Curnow L, Glazner J, Armstrong DS, Francis I. Lessons learned from 20 years of newborn screening for cystic fibrosis. *Med J Aust* (2012); **196**: 67-70. doi:10.5694/mja11.10686.

Mott LS, Park J, Gangell CL, de Klerk NH, Sly PD, Murray CP, Stick SM; Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis Study Group. Distribution of early structural lung changes due to cystic fibrosis detected with chest computed tomography. *J Pediatr* (2013); **163**: 243-288. e3; doi:10.1016/j.jpeds.2012.12.042.

Oikonomou A, Tsanakas J, Hatziaorou E, Kirvassilis F, Efremidis S, Prassopoulos P. High resolution computed tomography of the chest in cystic fibrosis (CF): is simplification of scoring systems feasible? *Eur Radiol* (2008); **18**: 538-547. doi:10.1007/s00330-007-0810-z.

Petrocheilou A, Papagrighoriou-Theodoridou M, Michos A, Doudounakis SE, Loukou I, Kaditis A. Early-life *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and lung disease progression. *Glob Pediatr Health* (2017); **4**:2333794X17738465; doi:10.1177/2333794X17738465.

Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *J Pediatr* (1994); **124**: 177-192.

Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, Stick SM, Robinson PJ, Robertson CF, Ranganathan SC; 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); **180**: 146-152. doi:10.1164/rccm.200901-0069OC.

World Health Organization – WHO. WHO Anthro version 3.2.2: Child growth standards [online]. 2011. Available in: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/> accessed 26 Feb 2018.

**Table 1- Anthropometric and clinical information on subjects (Rio de Janeiro, Brazil, 2013-2017)**

Features	Value
Gender (% male)	65.7% (23/35)
Birth weight (g) <sup>a</sup>	3056.6 (SD ± 456)
Gestacional weeks at birth (weeks) <sup>a</sup>	38.6 (SD ± 1.2)
Age at CF diagnosis (months) <sup>a</sup>	3.8 (SD ± 1.9)
Weight-for-length (z-score) <sup>a, b</sup>	-0.86 (SD ± 1.5)
Genotype <sup>c</sup>	
F508del homozygous	32.2% (10/31)
F508del heterozygous	29% (9/31)
Other mutations	38.7% (12/31)
Colonization <sup>d</sup>	
No growth <sup>e</sup>	51.4% (18/35)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17.1% (6/35)
Other significant bacterial growth <sup>f</sup>	31.4% (11/35)
Symptoms	
No symptoms	20% (7/35)
Respiratory symptoms	45.7% (16/35)
Gastrointestinal symptoms	65.7% (23/35)
Pancreatic insufficiency <sup>g</sup>	77.1% (27/35)
Modified Bhalla score	3.6 (SD ± 2.1)

## Legend:

Results expressed as mean (SD) or % (n) unless otherwise stated

a Mean

b According to World Health Organization Child Growth Standards (2011)

c Complete data of genotype was not available for four children

d Based on the presence of bacteria ever isolated before HRCT performance  
e No bacterial growth consisted of those with isolation of coliforms and upper respiratory tract flora only

f Significant bacterial growth consisted of those who had methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, never presenting *P. aeruginosa* growth

g Pancreatic insufficiency was considered as a single assessment of low faecal pancreatic elastase levels at diagnosis if available or by requirement for pancreatic enzyme replacement therapy at this time.

**Table 2- Correlation between subjects' clinical/laboratorial features and modified Bhalla score (Rio de Janeiro, Brazil, 2013-2017)**

	Modified Bhalla score (mean/SD or median/min-max)	p-value
<b>Age at HRCT</b>		
0-6 months	3.5 (1-7)	
7-12 months	3 (2-7)	0.893 <sup>b</sup>
>12 months	3 (0-8)	
<b>Colonization</b>		
No growth	3 (0-7) <sup>a</sup>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (2-7) <sup>a</sup>	0.097 <sup>b</sup>
Other significant bacterial growth	3 (2-8)	
<b>Genotype</b>		
F508del homozygous	4.20 (SD ± 1.93)	
F508del heterozygous	2.78 (SD ± 1.64)	0.346 <sup>c</sup>
Other mutations	3.58 (SD ± 2.47)	
<b>Pancreatic insufficiency</b>		
Present	3.72 (SD ± 2.11)	0.637 <sup>d</sup>
Absent	3.29 (SD ± 2.21)	
<b>Symptoms</b>		
Absent	3.5 (0-8)	0.837 <sup>e</sup>
Present	3 (0-7)	

Legend:

a p-value (Mann-Whitney test) comparing these 2 categories (No pathogens and *P. aeruginosa*) was 0.048

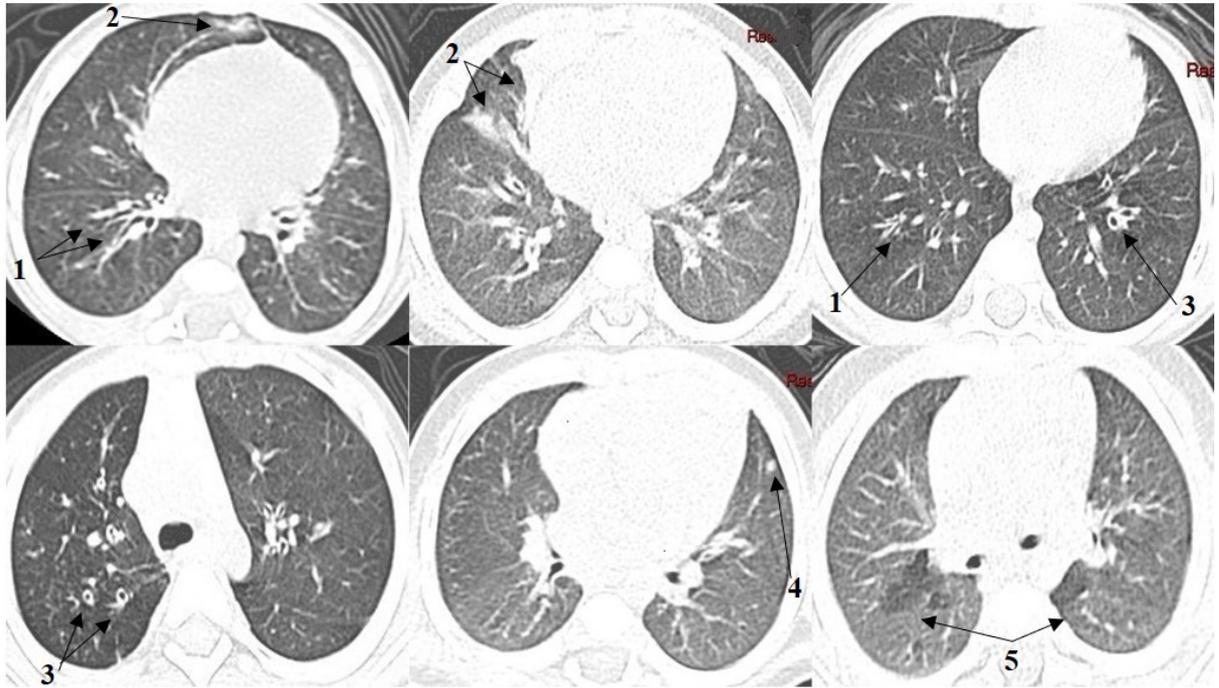
b Obtained by Kruskal-Wallis;

c Obtained by ANOVA;

d Obtained by T de Student

e Obtained by Mann-Whitney test

Figure 1 – High resolution computed tomography findings



Legend:

Bronchial wall thickening (1); Collapse/consolidation (2); Bronchiectasis (3); Mucus plugging (4), Mosaic attenuation/perfusion pattern (5)

## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Lactentes com fibrose cística do programa de triagem neonatal do Rio de Janeiro: evolução clínica, microbiológica e radiológica

**Pesquisador:** Renata Wrobel Folescu Cohen

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 58291616.7.0000.5269

**Instituição Proponente:** Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.676.712

**Apresentação do Projeto:**

O estudo propõe conhecer o grau de lesão estrutural pulmonar de lactentes com fibrose Cística (FC) oriundos do programa de triagem neonatal (PTN), monitorar sua evolução e correlacionar com dados clínicos, nutricionais e microbiológicos, permitindo compreender e propor intervenções mais eficazes e precoces.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar a evolução da lesão estrutural pulmonar em lactentes com diagnóstico de FC a partir do programa de triagem neonatal vinculados ao Instituto Nacional da mulher da criança e do adolescente Fernandes Figueira.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Possíveis riscos:** Os riscos relacionados ao estudo estão relacionados a eventual violação da confidencialidade.

**Possíveis benefícios:** Geração de conhecimento sobre o entendimento da doença fibrose cística, visando melhorar a qualidade do acompanhamento dos pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa apresenta pertinência e relevância. A descrição dos procedimentos está clara e apenas

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2564-1730

Fax: (21)2562-8401

E-mail: cep@ff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS**



Continuação do Parecer: 1.878.712

um equívoco foi identificado. No resumo do projeto ao descrever o tipo de estudo: "Trata-se de um estudo observacional prospectivo no qual, para cada paciente oriundo do PTN para FC do Estado do Rio de Janeiro de 2013 a 2016, serão avaliados dados clínicos, nutricionais e microbiológicos no momento do diagnóstico". A coleta de informações e dados retroativos torna o estudo observacional retrospectivo.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O TCLE contém os requisitos necessários ao entendimento do projeto e as informações relacionadas à ética estão descritas – responsáveis pela pesquisa, riscos e desconfortos, eventuais benefícios, direito de desistência, informações sobre confidencialidade dos dados, direito a eventual indenização. Na área relacionada às assinaturas falta um campo para a data na parte do Investigador que obteve o TCLE. No campo de rubrica onde refere-se a rubrica do paciente, deve-se caracterizar como rubrica do responsável. Os demais termos obrigatórios contemplam as normas requeridas.

**Recomendações:**

No TCLE, a área relacionada às assinaturas deve conter um campo para a data na parte do Investigador que obteve o TCLE. No campo de rubrica do paciente, deve-se caracterizar como rubrica do responsável. O TCLE só será carimbado e assinado pelo CEP após atendimento das recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto necessita de pequenas mudanças no TCLE, acima descritas.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	FB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P PROJETO_766828.pdf	02/08/2016 15:28:17		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	02/08/2016 15:28:03	Renata Wrobel Folescu Cohen	Aceito
Outros	autorizacaodepto.jpg	31/07/2016 11:34:23	Renata Wrobel Folescu Cohen	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	ProjetoCEP.doc	31/07/2016 11:23:20	Renata Wrobel Folescu Cohen	Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716  
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.260-020  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-9491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS**



Continuação do Parecer: 1.676.712

Investigador	ProjetoCEP.doc	31/07/2016 11:23:20	Renata Wrobel Folescu Cohen	Aceito
Outros	Pesquisa.pdf	31/07/2016 11:10:42	Renata Wrobel Folescu Cohen	Aceito
Folha de Rosto	Rost.pdf	31/07/2016 11:09:12	Renata Wrobel Folescu Cohen	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 12 de Agosto de 2016

Assinado por:

**Ana Maria Aranha Magalhães Costa**  
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2553-8401

E-mail: cepff@ff.fiocruz.br

ANEXO B - Comprovação de submissão do 2<sup>o</sup> artigo científico

<b>Clinical Physiology and Functional Imaging</b> <small>Published for the Scandinavian Society of Clinical Physiology and Nuclear Medicine</small>	
<b>High resolution computed tomography findings in young infants with cystic fibrosis detected by newborn screening</b>	
Journal:	<i>Clinical Physiology and Functional Imaging</i>
Manuscript ID	CPF-2018-0246
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	12-Nov-2018
Complete List of Authors:	Cohen, Renata; Instituto Fernandes Figueira, Pediatric Pulmology Folescu, Tania; Instituto Fernandes Figueira, Pediatric Pulmology Boechat, Marcia; Instituto Fernandes Figueira, Radiology Fonseca, Vania ; Instituto Fernandes Figueira, Clinical Research Marques, Elizabeth; Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas Leão, Robson; Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas
Key Words:	Radiology, Lung diseases, Tomography, Cystic fibrosis, Microbiology, Neonatal Screening
	