



## Fibrose cística: aspectos clínicos, microbiológicos e funcionais de crianças e adolescentes em um serviço de referência no nordeste do Brasil

Cystic Fibrosis: clinical, microbiological and functional aspects of children and adolescents in a referral service in northeast Brazil

Fibrosis Quística: aspectos clínicos, microbiológicos y funcionales de niños y adolescentes en un servicio de referencia del nordeste de Brasil

Denise Maria Costa Haidar<sup>1</sup>, Rafaela Silva Luna Temoteo Queiroz<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever os aspectos clínicos, microbiológicos e funcionais de crianças e adolescentes atendidos em serviço de referência do Nordeste do Brasil. **Métodos:** Estudo transversal com coleta retrospectiva com variáveis quantitativas. **Resultados:** O estudo foi conduzido com 22 pacientes com média de idade de 9 anos, sendo 81,8% de não brancos. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 6 meses, com predomínio de sintomas gastrointestinais e respiratórios crônicos. A triagem neonatal foi feita em 59% das crianças e a variante F508del foi encontrada em 81,8% dos pacientes genotipados. *P. aeruginosa* e *S. aureus* foram recuperadas em 87,5% e 57,1% dos pacientes, respectivamente, e a função pulmonar foi normal ou com obstrução leve em 80% deles. As internações foram frequentes em menores de 2 anos (58,7%), por exacerbação pulmonar aguda em 71,5% dos casos e em portadores da variante F508del. **Conclusão:** O predomínio de genótipos clássicos, o diagnóstico tardio, o baixo número de consultas, o elevado número de internações nos primeiros anos e a colonização precoce por *P. aeruginosa* sinalizam para a necessidade de melhoras na rede de assistência desde a triagem neonatal, passando pelo acesso regular aos medicamentos até a implementação de políticas públicas que garantam os direitos dos pacientes.

**Palavras-chave:** Fibrose Cística, Crianças, Microbiologia, Função pulmonar, Genética.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the clinical, microbiological and functional aspects of children and adolescents treated at a referral service in the northeast of Brazil. **Methods:** A retrospective cross-sectional study with quantitative variables. **Results:** The study included 22 patients with an average age of 9 years, 81.8% of whom were non-white. The median age at diagnosis was 6 months, with a predominance of gastrointestinal and chronic respiratory symptoms. Neonatal screening was carried out in 59% of the children and the F508del variant was found in 81.8% of the genotyped patients. *P. aeruginosa* and *S. aureus* were recovered in 87.5% and 57.1% of patients, respectively, and lung function was normal or with mild obstruction in 80% of them. Hospitalizations were frequent in children under 2 years of age (58.7%), for acute pulmonary exacerbation in 71.5% of cases and in carriers of the F508del variant. **Conclusion:** The predominance of classic genotypes, late diagnosis,

<sup>1</sup> Universidade Federal do Maranhão - Hospital Universitário Materno Infantil (HU-UFMA). São Luís - MA.

<sup>2</sup> Hospital Universitário Materno Infantil (HU-UFMA). São Luís - MA.

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina Nova esperança (FAMENE). João Pessoa - PB.

the low number of consultations, the high number of hospitalizations in the first few years and early colonization by *P. aeruginosa* point to the need for improvements in the care network from neonatal screening, through regular access to medication to the implementation public policies that guarantee patients' rights.

**Keywords:** Cystic Fibrosis, Children, Microbiology, Pulmonary function, Genetics.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir los aspectos clínicos, microbiológicos y funcionales de niños y adolescentes atendidos en un servicio de referencia del Nordeste de Brasil. **Métodos:** Estudio transversal retrospectivo con variables cuantitativas. **Resultados:** En el estudio participaron 22 pacientes con una edad media de 9 años, de los cuales el 81,8% eran de raza no blanca. La mediana de edad al diagnóstico fue de 6 meses, con predominio de síntomas gastrointestinales y respiratorios crónicos. El cribado neonatal se realizó en el 59% de los niños y la variante F508del se encontró en el 81,8% de los pacientes genotipados. Se recuperaron *P. aeruginosa* y *S. aureus* en el 87,5% y el 57,1% de los pacientes, respectivamente, y la función pulmonar fue normal o con obstrucción leve en el 80% de ellos. Las hospitalizaciones fueron frecuentes en menores de 2 años (58,7%), por exacerbación pulmonar aguda en el 71,5% de los casos y en portadores de la variante F508del. **Conclusión:** El predominio de genotipos clásicos, el diagnóstico tardío, el bajo número de consultas, el elevado número de hospitalizaciones en los primeros años y la colonización precoz por *P. aeruginosa* apuntan a la necesidad de mejoras en la red asistencial desde el cribado neonatal, pasando por el acceso regular a la medicación, hasta la implementación de políticas públicas que garanticen los derechos de los pacientes.

**Palabras clave:** Fibrosis Quística, Niños, Microbiología, Función pulmonar, Genética.

---

## INTRODUÇÃO

Fibrose Cística (FC) é a mais frequente doença monogênica autossômica recessiva. A condição acomete mais de 70000 (setenta mil) pessoas em todo o mundo e, embora afete primariamente descendentes europeus, é relatada em todas as raças e etnicidades (CUTTING GR, 2015). Ela resulta de alterações no gene Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR), que codifica proteína de mesmo nome (HIGGINS CF, 1992), situada no epitélio de órgãos exócrinos.

A CFTR tem função de canal de cloro, além de ação reguladora sobre outros canais, e sua ausência ou disfunção implica desequilíbrio hidreletrolítico, aumento da viscosidade das secreções, acarretando perdas salinas e obstrução intraluminal. Prevalente em populações caucasianas, no Brasil, a FC apresenta incidência variável conforme a origem da colonização. Estudo realizado em 5 (cinco) estados do Sul e Sudeste do Brasil sugere que a incidência da FC pode diferir em até 20 (vinte) vezes, com quase metade dos alelos com a mutação F508del.

A estimativa de incidência da doença para descendentes de europeus brasileiros foi de 1:7.576 (um em sete mil quinhentos e setenta e seis) nascidos vivos (RASKIN S, et al. (2008). No Nordeste, a incidência é estimada em 1:10.000 (um em dez mil), mas o subdiagnóstico e a escassez de estudos epidemiológicos dificultam o cálculo desse índice.

A implantação da Triagem Neonatal (TNN) para FC em 2001 e a genotipagem dos diagnosticados possibilitaram o diagnóstico precoce; ademais, permitiram a obtenção de conhecimento acerca da incidência da FC no país, bem como sobre o perfil genético da população.

Segundo dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (2020), de 2009 a 2021, 7.192 (sete mil cento e noventa e dois) pacientes foram registrados. No Maranhão, 31 (trinta e um) pacientes foram inseridos até 2021. Desde a clonagem do gene em 1989 (KEREM BS, et al., 1989), mais de 2000 (duas mil) variantes foram descritas no CFTR, segundo o Cystic Fibrosis Mutation Data Base CFTR 1 (CYSTIC FIBROSIS CENTER, 1989).

Destas, aproximadamente 15% (quinze por cento) são patogênicas e estão listadas no Clinical and Functional Translation of CFTR (2011). A variante Phe508del, de Classe II, está presente em aproximadamente 40% (quarenta por cento) das variantes CFTR em todo o mundo (BRENNAN MSI, 2016; CUTTING GR, 2015) e resulta em sintomas clássicos da doença.

Os critérios diagnósticos para FC foram descritos pela Cystic Fibrosis Foundation (CFF) (FARRELL PM, et al., 2017). Crianças com TNN positiva em duas coletas são encaminhadas para a dosagem do cloro no suor, que, com valores iguais ou maiores que 60 Mmol/L, confirma o diagnóstico. A análise genética de todos os casos é recomendada, e o achado de 2 (duas) variantes patogênicas confirma FC.

Os sintomas clássicos da FC incluem doença sinopulmonar crônica, distúrbios gastrointestinais e nutricionais e síndromes de depleção salina (ROSENSTEIN BJ e CUTTING GR, 1998). Íleo meconial é a manifestação mais precoce da FC e acomete aproximadamente 20% (vinte por cento) das crianças. De modo similar, colestase neonatal prolongada está presente em alguns pacientes.

Sinais de insuficiência pancreática exócrina estão presentes desde os primeiros dias – esteatorreia, ganho ponderal insatisfatório e diarreia – e resultam em desnutrição e anemia. Perdas salinas pelo suor, em condições adversas, resultam em desidratação e alcalose hipoclorêmicas. Nas variantes genéticas em que há função residual da proteína, pacientes adultos podem ser oligossintomáticos ou apresentar sintomas atípicos.

Pneumonias e sinusites recorrentes, sibilância, tosse crônica e expectoração mucopurulenta abundante são manifestações comuns a todos os pacientes e responsáveis pela maior morbidade da FC. Com a evolução da doença, danos estruturais irreversíveis resultam em disfunção ventilatória importante, cor pulmonale e óbito. Infecções bacterianas, virais, fúngicas e por micobactérias são frequentes na FC. *Staphylococcus aureus sensível* (MSSA) ou resistente à meticilina (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), espécies do Complexo *Burkholderia cepacea* (CBc), *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *Achromobacter xylosoxidans* (*A. Xylosoxidans*) e outras espécies são frequentemente identificadas e ocasionam exacerbações pulmonares agudas (EPA) com gravidade variável que requerem manejo específico. Em particular, EPA por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) são mais graves.

Fatores intrínsecos ao hospedeiro, bem como os relacionados às características das colônias, são determinantes da virulência e da severidade dos sintomas. Fácil transmissibilidade e mecanismos adaptativos, como produção de biofilme, hipermutabilidade e elevada adesividade, resultam em colonização crônica por cepas multirresistentes e evasão da resposta imune (PARKINS MD, et al., 2018).

Critérios para definir a colonização crônica por PA foram previamente descritos (HØIBY N et al., 1977; LEE TWR, et al., 2003). Esta condição é considerada a maior causa de elevadas morbidade e mortalidade (HØIBY N, et al., 1977; NIXON GM, et al., 2001; KOCH C, 2002). Em particular, EPA por *P. Aeruginosa* levam ao declínio progressivo da função pulmonar e da qualidade de vida (GOVAN J e NELSON JW, 1992). Nesse sentido, o conhecimento do microbioma das vias aéreas pacientes é imprescindível para a melhor estratégia de tratamento (VOLPATO FCZ, 2022).

Na última década, a aprovação e disponibilização dos moduladores da proteína CFTR foi um divisor de águas no tratamento da FC. A restauração do fluxo iônico em portadores de variantes específicas promove, em nível celular, hidratação das secreções e recomposição do líquido da superfície epitelial (LSE). Isto resulta em melhora clínica, funcional e da qualidade de vida, nunca alcançada previamente (LOPES-PACHECO M, 2019). Assim, o entendimento da epidemiologia da microbiologia na FC e dos fatores envolvidos na resposta do paciente FC serão determinantes para o sucesso das intervenções e o aumento da sobrevida na era dos moduladores CFTR (THORNTON CS e PARKINS MD, 2023).

A função pulmonar na FC evolui com declínio significativo ao longo da vida e com desestruturação estrutural irreversível (KRAEMER R, et al., 2006). Na avaliação pela espirometria, o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) é um importante preditor de morbi-mortalidade (COREY M e FAREWELL V, 1996).

Ele é utilizado para avaliar a severidade da doença e a resposta terapêutica (MAYER-HAMBLETT N, et al., 2007; MOGAYZEL JPJ, et al., 2013), além de critério para a indicação de transplante pulmonar (YANKASKAS JR e MALLORY JR GB, 1998). A aferição do VEF1 no seguimento dos pacientes constitui-se em importante ferramenta de monitoramento da doença.

No estado do Maranhão, a genética da FC foi objeto do estudo de Mesquita LER, et al. (2000), mas os aspectos clínicos microbiológicos e funcionais dos pacientes são desconhecidos. De 1999 a 2012, pacientes triados da Ilha de São Luís-MA, e não triados sintomáticos, foram encaminhados ao Hospital Universitário.

A partir da implantação da fase III da TNN em 2012, pacientes de todo o estado são atendidos no mesmo serviço. Consultas ambulatoriais e internações são realizadas nessa Unidade, bem como o registro e a inserção dos seguimentos no REBRAFC.

Diante dos dados apresentados, neste estudo, tem-se como questão norteadora: qual o grau de conhecimento, por parte dos pediatras e das famílias, das características clínicas, funcionais, microbiológicas, bem como da genética dos pacientes acometidos por tal patologia? Buscando-se responder a essa inquietação e com vistas a promover o manejo adequado dos pacientes por parte dos profissionais, tem-se como objetivo: descrever os aspectos clínicos, microbiológicos e funcionais de crianças e adolescentes atendidos em serviço de referência do nordeste do Brasil, com identificação das características demográficas, das condições de diagnóstico, do genótipo, da função pulmonar, da microbiologia das secreções respiratórias e do perfil de pacientes internados.

## MÉTODOS

Os procedimentos metodológicos do estudo submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) com CAEE: 66556523.8.0000.5086, seguem os pressupostos de um estudo transversal com coleta retrospectiva, sendo realizado após o envio, análise e aprovação com o parecer de nº 5.950.157.

Dado o início à coleta de dados com crianças e adolescentes com fibrose cística, o número amostral foi de 22 (vinte e duas) crianças e adolescentes com média de idade de 9 (nove) anos com Desvio Padrão (DP) = 5 (cinco), predomínio de não brancos – 81,8% (oitenta e um vírgula oito por cento); do sexo feminino – 63,6% (sessenta e três vírgula seis por cento); e pacientes com frequências similares entre capital – 54,4% (cinquenta e quatro vírgula quatro por cento) e interior 45,6% (quarenta e cinco vírgula seis por cento). Em metade dos pacientes, o diagnóstico foi feito com idade inferior a 6 (seis) meses e, em 1 (um) paciente, aos 17 (dezessete) anos.

Foram incluídos pacientes admitidos e acompanhados no ambulatório de pneumologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil de São Luís-MA de 1999 a 2021 e inseridos no REBRAFC desde 2014. Foram excluídos pacientes transferidos para outros Centros ou aqueles com menos de 3 (três) consultas no último ano do seguimento.

O processo deu-se através da coleta retrospectiva dos dados de prontuários. Variáveis quantitativas foram expressas por média e DP quando apresentaram distribuição normal ou por mediana (Md) e intervalo interquartil (IQR) quando não-normais.

Variáveis categóricas foram reportadas por frequência absoluta (n) e relativa (%). As informações coletadas foram posteriormente analisadas pelo programa GraphPad Prism 8.4.2 for Windows (GraphPad Software, USA). Nas seções posteriores, pode-se observar os resultados do estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período analisado, 31 (trinta e uma) crianças foram inseridas no REBRAFC. Destas, 9 (nove) foram excluídas por transferência (n = 3), número de consultas inferior a três (n = 5) e duplicidade de registro (n = 1). Portanto, a amostra final foi constituída por 22 (vinte e dois) pacientes com média de idade de 9,1 (nove vírgula um) anos, com DP = 5,2 (cinco vírgula dois), predomínio de não-brancos – 81,8% (oitenta e um por

cento) do sexo feminino – 63,6% (sessenta e três vírgula seis por cento) – e com distribuição geográfica similar entre capital – 54,4% (cinquenta e quatro vírgula quatro por cento) e interior – 45,6% (quarenta e cinco vírgula seis por cento).

A mediana de idade ao diagnóstico foi de 6 (seis) meses, com IQR = 42 (quarenta e dois). O diagnóstico foi confirmado em idade inferior a 6 (seis) meses em metade dos pacientes. Destes, 5 (cinco) foram diagnosticados nas primeiras 4 (quatro) semanas de vida. Em 7 (sete) pacientes, a FC foi confirmada em idade superior a 3 (três) anos e, em um paciente, procedente de outro estado, foi diagnosticada aos 17 (dezesete) anos.

Quanto aos critérios de diagnóstico, os principais sinais e sintomas foram: déficit de crescimento/desnutrição – 90,9% (noventa vírgula nove por cento), esteatorreia – 90,9% (noventa vírgula nove por cento) e sintomas respiratórios persistentes – 68,2% (sessenta e oito vírgula dois por cento). Por sua vez, íleo meconial esteve presente em 18,2% (dezoito vírgula dois por cento) dos casos.

A história familiar de FC foi observada em 23,0% (vinte e três por cento) dos pacientes e, em 4 (quatro) deles, os irmãos faleceram pela doença nos primeiros meses de vida.

A triagem neonatal foi realizada em 59,0% (cinquenta e nove por cento) dos pacientes, e nos 40,9% (quarenta vírgula nove por cento) restantes não foi efetuada ou estava indisponível. O teste do suor foi realizado em 95,5% (noventa e cinco vírgula cinco por cento) dos pacientes; em apenas 1 (um) e, após várias tentativas, o exame não foi executado.

A condutividade foi o método mais empregado – 63,6% (sessenta e três vírgula seis por cento), cujos valores médios de concentração foram de 110,2 (cento e dez vírgula dois) mmol/L, com DP = 14,3 (quatorze vírgula três). Os demais pacientes foram diagnosticados pela dosagem de cloro, com média na primeira coleta de 99,7 (noventa e nove vírgula sete) mmol/L, com DP = 31,4 (trinta e um vírgula quatro).

A genotipagem foi realizada em 95,5% (noventa e cinco vírgula cinco por cento) dos pacientes; em que 9 (nove) variantes genéticas, foram observadas em frequências variáveis. As variantes e os genótipos estão sumarizados nas (Tabela 1 e 2), respectivamente.

A variante F508del de classe II foi identificada em 81,8% (oitenta e um vírgula oito por cento) dos pacientes. Em 36,4% (trinta e seis vírgula quatro por cento) dos casos, ela estava presente nos dois alelos e, nos demais, em um dos alelos. A variante G542X em homozigose foi identificada em um paciente.

Em dois irmãos com F508del em um dos alelos, a segunda variante não foi identificada pela metodologia utilizada. Variante rara (p.205S, n = 1) foi encontrada em um paciente e variantes não descritas no CFTR2 (c.487delA, n = 1; c.100\_117del, n = 1; 2908G>A, n = 1; c.3874-1G>A, n = 1) foram identificadas em 4 (quatro) pacientes.

**Tabela 1** – Frequência absoluta (n) e relativa (%) de variantes genéticas encontradas em crianças e adolescentes com fibrose cística (n = 22).

Variante genética	n (%)
F508del	18 (81,8)
G542X	4 (18,2)
A559T	1 (4,6)
c.487delA	1 (4,6)
P205S	1 (4,6)
c.100_117del	1 (4,6)
3120 +1G>A	1 (4,6)
2908G>A	1 (4,6)
c.3874-1G>A	1 (4,6)

Fonte: Haidar DMC e Queiroz RSLT, 2024.

**Tabela 2** – Frequência absoluta (n) e relativa (%) de genótipos e relação alélica encontradas em crianças e adolescentes com fibrose cística (n = 22).

Genótipo (relação alelo)	n (%)
F508del/F508del (Homozigoto)	8 (36,4)
F508del/G542X (Heterozigoto)	3 (13,6)
F508del/A559T	1 (4,6)
F508del/P205S	1 (4,6)
F508del/c.100_117del	1 (4,6)
F508del/3120+1G>A	1 (4,6)
F508del/2908G>A	1 (4,6)
F508del/desconhecida	2 (9,1)
G542X/G542X	1 (4,6)
c.487del A/c.487del A	1 (4,6)
c.3874-1G>A/c.3874-1G>A	1 (4,6)
Não realizada	1 (4,6)

Fonte: Haidar DMC e Queiroz RSLT, 2024.

Foram realizadas culturas de secreção respiratória (swab faríngeo e escarro), cuja média de coletas dos últimos 3 (três) anos e no último ano do seguimento foram 3 (três) e 3,4 (três vírgula quatro), respectivamente. Na maioria dos pacientes, as culturas evidenciaram colonização polimicrobiana. Quanto aos micro-organismos encontrados em culturas de secreção respiratória (**Tabela 3**), a bactéria mais frequente foi a *P. aeruginosa* sensível – 72,7% (setenta e dois vírgula sete por cento), seguida por *S. aureus* sensível à metilicina – 63,6% (sessenta e três vírgula seis por cento).

Não foram recuperadas *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aspergillus fumigatus* ou micobactérias de quaisquer espécies. A primocolonização por *Pseudomonas aeruginosa* foi diagnosticada em 15 (quinze) dos 22 (vinte e dois) pacientes e a mediana de idade foi de 9 (nove) meses, com IQR = 5 (cinco). Em 5 (cinco) pacientes, o diagnóstico de FC e a admissão foram tardias, não sendo possível este reconhecimento. Por seu turno, a colonização crônica, conforme os critérios de Leeds (LEE TWR, et al., 2003), foi diagnosticada em 5 (cinco) pacientes – 22,7% (vinte e dois vírgula sete por cento), com média de idade de 6 (seis) anos, com DP = 3 (três), em 4 (quatro) deles.

**Tabela 3** – Frequência absoluta (n) e relativa (%) de micro-organismos encontrados em culturas de secreção respiratória de crianças e adolescentes com fibrose cística (n = 22).

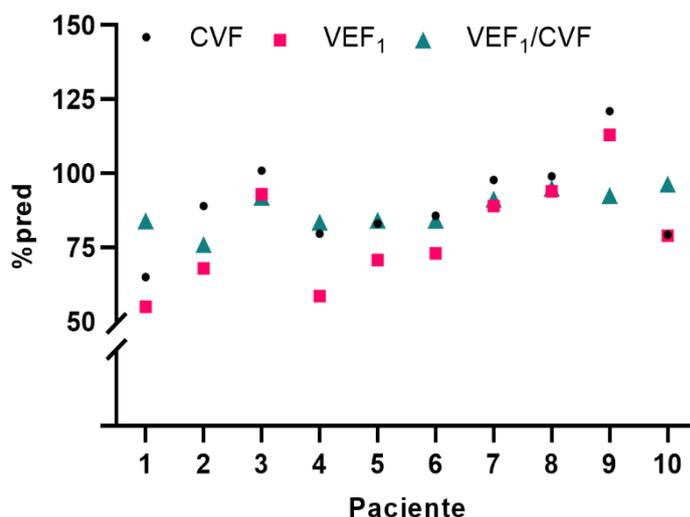
Micro-organismo	n (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensível (PASS)	16 (72,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à metilicina (MSSA)	14 (63,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucóide (PAm)	8 (36,4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (31,8)
Outras <i>pseudomonas</i>	3 (13,6)
<i>Achromobacter</i> sp	3 (13,6)
<i>C. Burkholderia cepacea</i> (CBc)	2 (9,1)
<i>Staphylococcus metilicina resistente</i> (MRSA)	1 (4,6)
<i>Serratia marscenses</i>	1 (4,6)

Fonte: Haidar DMC e Queiroz RSLT, 2024.

A avaliação funcional, por espirometria, foi realizada em 10 (dez) pacientes – 45,6% (quarenta e cinco vírgula seis por cento), com idade acima de 6 (seis) anos, totalizando 41 (quarenta e um) exames (Md= 3 exames anuais/paciente). Em 2 (dois) pacientes de menor idade e em 1 (um) com diagnóstico tardio em 2021, o exame foi o único realizado. Para pacientes com mais de um exame anual, foram considerados os maiores escores preditos de Capacidade Vital Forçada (CVF) e VEF<sub>1</sub>. Do total, 54,6% (cinquenta e quatro vírgula seis

por cento) não realizaram espirometria, por fatores diversos. A evolução funcional é apresentada na (Figura 1). Em 2021, esses pacientes apresentaram as seguintes classificações funcionais: normal – 40,0% (quarenta por cento), obstrução leve (DVOL) – 40,0% (quarenta por cento) e obstrução moderada (DVOM) – 10,0% (dez por cento). Apenas 1 (um) paciente não realizou o exame nesse ano – 10,0% (dez por cento).

**Figura 1** – Evolução funcional: médias de CVF, VEF<sub>1</sub> e VEF<sub>1</sub>/CVF por paciente, 2021 (n = 10).



**Legenda:** CVF, capacidade vital forçada. VEF<sub>1</sub>, volume expiratório forçado no primeiro segundo. VEF<sub>1</sub>/CVF, razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada.

**Fonte:** Haidar DMC e Queiroz RSLT, 2024.

Por fim, os registros evidenciaram um total de 49 (quarenta e nove) internações em 14 (quatorze) dos pacientes. Nestes pacientes, a faixa etária de maior ocorrência foi de 0 (zero) a 2 (dois) anos – 58,7% (cinquenta e oito vírgula sete por cento), com parte expressiva no primeiro ano de vida – 47,8% (quarenta e sete vírgula oito por cento).

Além disso, os diagnósticos na admissão foram de exacerbações pulmonares – 71,5% (setenta e um vírgula cinco por cento), íleo meconial – 21,4% (vinte e um vírgula quatro por cento) e distúrbios hidroeletrólíticos e desnutrição – 7,1% (sete vírgula um por cento).

A mediana do número de internações de todos os pacientes foi equivalente a 2 (dois) em toda a evolução, e a média de consultas anuais de toda a amostra foi equivalente a 5 (cinco). Os genótipos mais prevalentes foram F508del/F508del – 35,7% (trinta e cinco vírgula sete por cento) e F508del/G542X – 14,3% (quatorze vírgula três por cento), e os micro-organismos mais recuperados no ano da internação foram: *Pseudomonas aeruginosa* sensível – 87,5% (oitenta e sete vírgula cinco por cento), *Staphylococcus aureus* (OSSA) e *Klebsiella pneumoniae* – 57,1% (cinquenta e sete vírgula um por cento); seguidos por *Serratia marcescens* e *Achromobacter xylosoxidans* em 7,1% (sete vírgula um por cento) dos pacientes.

Em 12 (doze) pacientes, a cultura de escarro recuperou de 2 (duas) a 3 (três) bactérias. *Pseudomonas aeruginosa* sensível foi recuperada nos primeiros 2 (dois) anos em 10 (dez) dos 14 (quatorze) pacientes internados, e as associações mais frequentes foram com *Staphylococcus aureus* (OSSA) – 42,9% (quarenta e dois vírgula nove por cento) e com *Klebsiella pneumoniae* – 42,9% (quarenta e dois vírgula nove por cento).

O estudo apresenta características de pacientes da Unidade Materno Infantil do Hospital Universitário, que, embora seja pioneiro no atendimento da FC, não se constitui em Centro de Referência Estadual. A reduzida amostra é impactada pelo subdiagnóstico, pela cobertura variável da TNN desde a implantação

(HAIDAR DMC, 2019) e pelos obstáculos de acessibilidade à assistência. A predominância do gênero feminino alerta para o aspecto evolutivo, por sua associação aos piores desfechos e à menor sobrevida (ROSENFELD M, 1997; REID DW, et al., 2011).

Apenas 4 (quatro) dos 22 (vinte e dois) pacientes tiveram diagnóstico precoce, tal como recomendado no Guideline da CFF (FARRELL PM, et al., 2017). Em outro extremo, um paciente de 17 (dezessete) anos foi diagnosticado a partir do diagnóstico da irmã. Ele apresentava sintomatologia respiratória crônica com baixo impacto na qualidade de vida e com função pulmonar preservada, apesar de nenhum tratamento. Estes dados, entre outros tantos, refletem a condição insatisfatória de diagnóstico encontrada nos Centros de Referência para FC do país (PROCIANOY EDFA, et al., 2023).

A descrição de sinais e sintomas ao diagnóstico foi geral e não estratificada por idade ou entre triados, ou não triados. Sintomas respiratórios persistentes, déficit de crescimento/desnutrição e esteatorreia foram os mais frequentes, similar ao que foi encontrado em outros estados brasileiros conforme o relatório do REBRAFC de 2020 (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA, 2020) e estudos internacionais (ROSENSTEIN BJ, 1998; ZIYAE F, et al., 2020). A ocorrência de íleo meconial – 18% (dezoito por cento) – esteve dentro do esperado (SATHE M. e HOUWEN, R., 2017).

A história familiar de FC foi presente em 5 (cinco) pacientes, 4 (quatro) deles com óbito em baixa idade e sem receberem diagnóstico ou tratamento adequado. Em 1 (uma) família, 2 (duas) crianças falecidas foram conduzidas com diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca (APLV); em 2 (duas) outras, a segunda gravidez foi não planejada. Os 2 (dois) irmãos vivos seguem em acompanhamento irregular e com baixa adesão. Dos 5 (cinco) pacientes, 3 (três) não fizeram a TNN ou foi extraviada; em outros 2 (dois), houve gravidez acidental. Novamente, estes números sinalizam para as deficiências do Programa de TNN local ou de outros estados – 1 (um) paciente de Pernambuco – e para a necessidade de atenção continuada às famílias em Centros de Referência. Ressalta-se a importância do teste do suor em pacientes com quadros gastrintestinais e respiratórios crônicos, os quais frequentemente são erroneamente diagnosticados como alergia alimentar ou asma.

Os recursos laboratoriais para o diagnóstico apresentaram flutuações na disponibilidade e variabilidade do método. A baixa cobertura da triagem – 59% (cinquenta e nove por cento) – pode ser explicada pelo início da implantação da fase III (final de 2012), pelos obstáculos logísticos e de acessibilidade, além dos relacionados à gestão dos recursos destinados à TNN. Esse percentual é similar ao de outros estados em pesquisa recente (SILVA FILHO LVRF, 2021). As mesmas dificuldades foram encontradas no teste do suor, que embora realizado na maioria dos pacientes, teve metodologia variável, prevalecendo a da condutividade. Em 7 (sete) pacientes que fizeram análise quantitativa, os exames foram feitos, em sua maioria, fora do estado. A problemática do teste do suor continua para pacientes internados com sintomas em Unidades hospitalares fora da gestão estadual, pela indisponibilidade do exame nessas unidades.

A análise genética foi feita pela metodologia Next Generation Sequencing (NGS) em 21 (vinte e um) pacientes, graças à parceria do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) com a indústria farmacêutica. Além da importância da identificação das variantes alélicas nos já diagnosticados, ela contribuiu para a confirmação diagnóstica naqueles com TNN positiva que não conseguiram realizar o teste do suor. Os resultados evidenciaram variante rara em heterozigose (F508del/P205S) em 1 (um) paciente e 4 (quatro) variantes não descritas no CFTR2, sendo 2 (duas) delas em heterozigose (F508del/c.100\_117del e F508del/2908G>A) e 2 (duas) em homozigose (c.487delA / c.487delA e c.3874-1G>A / c.3874-1G>A).

As últimas passaram a integrar a lista de variantes patogênicas e contribuirão para os avanços no desenvolvimento de novas drogas moduladoras da CFTR. Os dados analisados neste estudo, contemplados no REBRAFC, foram incluídos em estudo nacional que apresenta a caracterização genética dos pacientes dos Centros e Serviços de referência em FC de todo o país (FILHO LVRF, 2021). Os exames microbiológicos, em sua maioria, foram realizados no Serviço onde ocorrem os atendimentos e em menor número na rede privada. Recomendações para realização desses exames na FC existem de longa data e foram recentemente revisados (BURNS JL e ROLAIN J-M, 2013; CYSTIC FIBROSIS TRUST, 2022).

A falta de padronização dos métodos de coleta e análise e o uso de meios de cultura não seletivos podem se constituir em vieses nos resultados encontrados. A maior prevalência de *P. aeruginosa* não mucoide diverge dos resultados encontrados na maior parte dos estudos (BRASILEIRO ARR, 2017; ALVAREZ AE, et al., 2004; ABDULKHAIR WM e ALGHUTHAYMI MA, 2019; CYSTIC FIBROSIS TRUST, 2022), em que o *S. aureus* (MSSA) é o microorganismo mais recuperado nos exames. Também discrepante foi a ausência de recuperação de *Haemophilus influenzae* e micobactérias não tuberculosas (MNT) em qualquer um dos pacientes.

As possíveis explicações são: o uso de swab orofaríngeo nos menores ou com dificuldade para expectoração, em cujas culturas a microbiota das vias aéreas inferiores (VAI) pode não ser isolada (ARMSTRONG DS, et al., 1996); a falta de meios seletivos para cultura; e, por fim, as técnicas para isolamento de MNT, que, embora sejam eficientes pelo meio tradicional de Lowstein Jensen, poderiam ter os resultados otimizados pela utilização de outras técnicas (WHITTIER S, 1997; CHARLES RE, et al., 2011).

A primocolonização e a colonização crônica ocorreram em baixa idade. Fatores, como predisposição individual, condições de moradia, assepsia de nebulizadores, contaminação cruzada e interrupção no fornecimento de antibióticos inalatórios, são possíveis explicações. A avaliação funcional apresentou dificuldades em sua realização, seja por indisponibilidade de equipamentos ou de profissional habilitado para essa faixa etária, o que resultou em número reduzido de exames e/ou fora dos critérios recomendados pela American Thoracic Society (MILLER J, et al., 2005). Esses fatores podem constituir-se em vieses na interpretação dos resultados.

Dos 42 (quarenta e dois) exames realizados no último ano da avaliação, 80% (oitenta por cento) apresentaram-se normais ou com obstrução leve. Declínios transitórios no VEF1 foram observados nas exacerbações, mas com retorno aos valores prévios após a resolução. De modo similar, a relação VEF1/CVF apresentou média acima de 76% (setenta e seis por cento) e não apresentou declínio com a idade. A baixa casuística, entretanto, pode não inferir a realidade observada em outros estudos (ANDRADE EF, et al., 2001), em que foi observado declínio progressivo desse parâmetro.

A análise dos pacientes internados evidenciou elevada frequência desse desfecho – 63% (sessenta e três por cento) – nos primeiros 2 (dois) anos, com mediana de 2 (duas) internações por paciente/período, achados similares ao do Serviço do Sul do país no período de 2007 a 2008 (ABARNO P, et al., 2011). Ao contrário, os pacientes tiveram menor média do número de consultas anuais quando comparados aos pacientes do mesmo estudo supracitado (4,05 X 6,9 consultas/ano).

A frequência de internações por faixa etária mostrou-se mais elevada nos primeiros 2 (dois) anos, embora este achado tenha interpretação limitada, considerando-se o reduzido tamanho da amostra, em que os adolescentes estão em menor número.

Estudo realizado com dados do registro americano de FC no período de 2003 a 2013 (AGRAWALA, et al., 2017) e com amostra correspondente a 20% (vinte por cento) de todos os registros concluiu que as internações foram mais frequentes em faixa etária ampla de 0 (zero) a 17 (dezessete) anos, com tendência de aumento em 10 (dez) anos. O aumento refletiu a melhora da assistência e o aumento da sobrevivência dos pacientes. Em sintonia com a maioria dos estudos, a variante F508del foi a mais encontrada, e os germes mais prevalentes nas culturas respiratórias foram *P. aeruginosa* e *S. aureus* reconhecidamente os mais implicados nas exacerbações pulmonares agudas.

## CONCLUSÃO

A pesquisa evidencia as condições insatisfatórias locais de diagnóstico e tratamento. Perspectivas atuais e futuras giram em torno da estruturação do Centro de Referência Estadual e do fornecimento pelo SUS dos moduladores da proteína CFTR. Estudos com tamanho amostral representativo são necessários para melhor caracterizar os aspectos epidemiológicos da FC no estado do Maranhão e propor soluções que viabilizem assistência adequada à população afetada pela FC.

**REFERÊNCIAS**

1. ABARNO P, et al. Caracterização das crianças e adolescentes com fibrose cística atendidos em um Centro de Referência no Sul do Brasil. *Rev. HCPA*, 2011; 31(2): 145-150.
2. ABDULKHAIR WM e ALGHUTHAYMI MA. Microbial Cystic Fibrosis. In: *Cystic Fibrosis-Facts, Management and Advances*. London: Intech Open, 2019.
3. AGRAWAL A, et al. Nationwide trends of hospitalizations for cystic fibrosis in the United States from 2003 to 2013. *Intractable & Rare Diseases Research*, 2017; 6(3): 191-198.
4. ALVAREZ AE, et al. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. *J Pediatr*, 2004; 80: 371-379.
5. ANDRADE EF, et al. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. *J Pneu*, 2001; 27(3): 130-136.
6. ARMSTRONG DS, et al. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 1996; 21: 267-275.
7. BRASILEIRO ARR. Infecção do trato respiratório de pacientes com Fibrose Cística assistidos em ambulatório multidisciplinar de um hospital universitário. TCC (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2017; 44 p. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/36839>. Acessado em: 1 de dezembro de 2023.
8. BRENNAN MSI. Cystic fibrosis: A review of associated phenotypes, use of molecular diagnostic approaches, genetic characteristics, progress, and dilemmas. *J Mol Diagnostics*, 2016; 18(1): 3-14.
9. BURNS JL e JM ROLAIN J-M. Culture-based diagnostic microbiology in cystic fibrosis: can we simplify the complexity? *Journal of Cystic Fibrosis*, 2014; 13(1): 1-9.
10. CHARLES RE, et al. Detection of Rapidly Growing Mycobacteria in Routine Cultures of Samples from Patients with Cystic Fibrosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2011; 49: 1421-1425.
11. COREY M e FAREWELL V. Determinants of mortality from Cystic Fibrosis in Canada, 1970- 1989. *Am J Epidemiol.*, 1996; 10(143): 1007-1017.
12. CUTTING GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*, 2015; 16: 45-56.
13. CYSTIC FIBROSIS CANADA. The Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2017 Annual Data Report. [www.cysticfibrosis.ca/blog/2017-registry-annual-data-report/](http://www.cysticfibrosis.ca/blog/2017-registry-annual-data-report/). Date last accessed: July 2020. Date last updated: December 2018.
14. CYSTIC FIBROSIS CENTRE. Cystic Fibrosis Mutation Data Base (CFTR1). Cystic Fibrosis Centre, The Hospital for Sick Children, Toronto, 1989. Disponível em: <https://www.re3data.org/repository/r3d100012093>. Acessado em: 10 de março de 2024.
15. CLINICAL AND FUNCTIONAL TRANSLATION OF CFTR. Cystic Fibrosis Mutation Database. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2), US CF Foundation, Johns Hopkins University, The Hospital for Sick Children, Baltimore, US, 2011. Disponível em: <https://cftr2.org>. Acessado em: 10 de março de 2024.
16. CYSTIC FIBROSIS TRUST. Laboratory Standards for Processing Microbiological Samples from People with Cystic Fibrosis. 2. ed. England; Wales; Scotland: UK Cystic Fibrosis Trust, Dec. 2022. Disponível em: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2023-01/CF%20Lab%20Standards%20FINAL.pdf>. Acessado em: 1 de dezembro de 2023.
17. FARRELL PM, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics*, 2017; 181S: 4-52.
18. GOVAN J, NELSON JW. Microbiology of lung infection in cystic fibrosis. *Br Med Bull*, 1992; 48(4): 912-930.
19. GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA. Registro Brasileiro de Fibrose Cística – REBRAFC: Relatório Anual de 2020. São Paulo: GBEFC, 2020. Disponível em: <http://portalgbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=128&id=15>. Acessado em: 28 de novembro de 2023.
20. HAIDAR, DMC. Triagem Neonatal para Fibrose Cística no Estado do Maranhão: evolução em 5 anos. In: CONGRESSO BRASILEIRO MULTIDISCIPLINAR DE FIBROSE CÍSTICA, 7., 2019, Campinas. Anais [...]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2019; 45: p. R1-R97.
21. HIGGINS CF. ABC Transporters: From microorganisms to man. vol. 8. Oxford Engl: Annual Review of Cell Biology, 1992; 8: 67-113.
22. HØIBY N, et al. Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. Diagnostic and prognostic significance of Pseudomonas aeruginosa precipitins determined by means of crossed immunoelectrophoresis. *Scand J Respir Dis.*, 1977; 58(2): 65-79.
23. JANE LB, JEAN-MARC R. Culture-based diagnostic microbiology in cystic fibrosis: Can we simplify the complexity? *Journal of Cystic Fibrosis*. Volume 13, Issue 1, January 2014, Pages 1-9 Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.09.004>
24. KEREM BS et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*, 1989; 245(4922): 1073-1080.
25. KOCH C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulm*, 2002; 34(3): 232-236.
26. KRAEMER R, et al. Progression of pulmonary hyperinflation and trapped gas associated with genetic and environmental factors in children with cystic fibrosis. *Respiratory Research*, 2006, 7(138).

27. LEE TWR, et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*, 2003; 2(1): 29-34.
28. LOPES-PACHECO M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front. Farmacol.*, 2019; 10: e01662.
29. MAYER-HAMBLETT N, et al. Advancing Outcome Measures for the New Era of Drug Development in Cystic Fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.*, 2007; 4: 370-377.
30. MESQUITA LER, et al. Análise molecular do gene RTFC em indivíduos nascidos no Maranhão e Pará com sinais clínicos sugestivos da síndrome da fibrose cística. *Genetics and Molecular Biology.*, 2000; 23(3).
31. MILLER J. Standardisation. spirometry. Series “ATS/ERS Task Force: standardisation of lung function testing”. *Eur Respir J*, 2005; 26: 319-338.
32. MOGAYZEL JPJ, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2013; 187(7): 680-689.
33. NIXON GM, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr.*, 2001; 138(5): 699-704.
34. PARKINS MD, et al. Epidemiology, Biology, and Impact of Clonal *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Cystic Fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 2018; 31(4): p. 1-38.
35. PROCIANOY EDFA, et al. Patient care in cystic fibrosis centers: a realworld analysis in Brazil. *J Bras Pneumol.*, 2023; 49(1): e20220306.
36. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2008; 7: 15-22.
37. REID DW, et al. Changes in cystic fibrosis mortality in Australia, 1979–2005. *Med J Aust*, 2011; 195: 392-395.
38. ROSENFELD M. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol*, 1997; 145: 794-803.
39. ROSENSTEIN BJ. What is a Cystic Fibrosis diagnostic? *Clinics in Chest Medicine*, 1998: 19(3): 423-441.
40. ROSENSTEIN BJ, CUTTING GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement Consenso da Cystic Fibrosis Foundation, 1998. Disponível em: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/the-diagnosis-of-cystic-fibrosis-a-consensus-statement-4>. Acesso em: 10 março de 2024.
41. SATHE M, HOUWEN, R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2017; 16(2): S32-S39.
42. SILVA FILHO LVRF. Extensive CFTR sequencing through NGS in Brazilian individuals with cystic fibrosis: unravelling regional discrepancies in the country. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2021; 20(3): 473-484.
43. THORNTON CS, PARKINS MD. Microbial Epidemiology of the Cystic Fibrosis Airways: Past, Present, and Future. *Semin Respir Crit Care Med*, 2023; 44(2):269-286.
44. VOLPATO FCZ. Avaliação do microbioma de amostras de escarro de pacientes com doença pulmonar crônica na fibrose cística. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2022; 195 p.
45. WHITTIER S. Proficiency testing of clinical microbiology laboratories using modified decontamination procedures for detection of nontuberculous mycobacteria in sputum samples from cystic fibrosis patients. The Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997; 35(10).
46. YANKASKAS JR, MALLORY JR GB. Lung Transplantation in Cystic Fibrosis: Consensus Conference Statement. *Chest.*, 1998; 113(1): 217-226.
47. ZIYAE F, et al. Clinical manifestation, laboratory findings, and outcome of children with cystic fibrosis over a 10-year period in So.