



**Universidade Federal do Pará
Núcleo de Medicina Tropical
Mestrado em Patologia das Doenças Tropicais**

**Função Pulmonar dos Pacientes com Fibrose Cística Colonizados
por *Pseudomonas aeruginosa* no Pará**

Edilene do Socorro Nascimento Falcão

Belém-Pará

2008

EDILENE DO SOCORRO NASCIMENTO FALCÃO

**Função Pulmonar dos Pacientes com Fibrose Cística Colonizados
por *Pseudomonas aeruginosa* no Pará**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Patologia das Doenças Tropicais.

Orientadora: Dr^a. Rita Catarina Medeiros Sousa
Co – orientadora: Dr^a Irna Carla do R. Souza Carneiro

Belém-PA

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca da FEAPA – Belém – Pa – Brasil

F181f Falcão, Edilene do Socorro Nascimento

Função pulmonar dos pacientes com Fibrose Cística colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* no Pará / Edilene do Socorro Nascimento Falcão, Orientadora Prof^ª. Rita Catarina Medeiros Sousa, Co-orientadora Prof^ª. Irna Carla do R. Souza Carneiro - Belém: UFPA, 2008.

Dissertação. Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical.

1. Fibrose Cística 2. Função Pulmonar. 3. *Pseudomonas aeruginosa* I. Souza, Rita Catarina Medeiros. II. Carneiro, Irna Catarina R. Souza. III. Título.

CDD: 616.37

EDILENE DO SOCORRO NASCIMENTO FALCÃO

**Função Pulmonar dos Pacientes com Fibrose Cística Colonizados com
Pseudomonas aeruginosa no Pará**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre no Curso de Mestrado em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, avaliada pela comissão formada pelos professores:

Data de aprovação:

Prof^a. Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa - orientadora

Núcleo de Medicina Tropical, UFPA;

Seção Virologia Geral, Instituto Evandro Chagas, SVS, MS

Dra. Lúcia Helena Messias Sales - membro

Hospital Universitário João de Barros Barreto, UFPA

Dra. Andréa Kely Campos Ribeiro dos Santos - membro

Laboratório de Genética Humana e Médica, UFPA;

Departamento de Patologia

Dra. Rosana Libonati

Núcleo de Medicina Tropical, UFPA

Belém-PA

2008

Aos pacientes com fibrose cística do Hospital Barros Barreto e a todos os profissionais que se dedicam ao tratamento destes indivíduos.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida.

A minha família pelo amor, em especial aos meus pais, Edyr e Marieta.

Ao Mauro pelo companheirismo e paciência.

A Victória e Amanda, por darem alegria aos meus dias.

As minhas orientadoras, Dra. Rita Medeiros e Dra. Irna Carneiro, pela disponibilidade e contribuições.

A Universidade Federal do Pará e a Universidade do Estado do Pará, meus locais de trabalho que me despertaram e me possibilitaram a alcançar mais esta vitória.

A todos os docentes e profissionais do Núcleo de Medicina Tropical pelo papel que desempenham na sociedade.

A Valéria Martins, pela amizade e colaboração na elaboração deste trabalho.

A duas grandes amigas, Flávia Nunes e Nazete Araújo, pelo compartilhamento de ideais.

A Ângela Cristina dos Santos pela normatização do trabalho e Cristina Salim pela elaboração dos mapas do Pará.

Aos profissionais do Programa de Fibrose Cística do Hospital Barros Barreto pela amizade e socialização de conhecimentos.

Aos funcionários da biblioteca do Hospital Universitário João de Barros Barreto, Vera e Glória, e do Núcleo de Medicina Tropical por sua dedicação ao trabalho.

Aos todos meus colegas do mestrado em doenças tropicais pelo companheirismo, em especial Josafá Barreto, Daniele Saraiva e Miguel Pinheiro.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Quadro 1: Tratamento do paciente colonizado ou infectado pela P. Aeruginosa.....	20
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Características gerais dos pacientes com fibrose cística colonizados e não colonizados por <i>P. aeruginosa</i> , no Pará / 1997-2007.....	35
Tabela 02: Distribuição conforme a regional de saúde.....	36
Tabela 03: Distribuição conforme os sintomas iniciais.....	36
Tabela 04: Resultados da espirometria dos grupos colonizados (n=14) e não colonizados (n=30) em dois momentos do estudo.....	37
Tabela 05: Avaliação inicial da espirometria.....	37
Tabela 06: Avaliação final da espirometria.....	37
Tabela 07: Laudo espirométrico final.....	38
Tabela 08: Escore de Shwachman na avaliação inicial e final.....	38
Tabela 09: Colonizados e Não Colonizados em dois momentos individualmente conforme o Escore de Schwachman.....	39
Tabela 10: Colonizados e não colonizados em dois momentos conforme Escore de Schwachman.....	39
Tabela 11: Comparação das categorias do Escore de Schwachman inicial dentro dos grupos.....	40
Tabela 12: Comparação das categorias do escore de Shwachman entre os grupos nos dois momentos individualmente.....	40
Tabela 13: Fatores associados a mortalidade entre os colonizados (n=14).....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

ACH	Ágar chocolate
aGM1	Receptor asialo GM1
APACs	Autorização de procedimentos ambulatoriais de alta complexidade/custo
ASC	Agar sangue de carneiro
ASL	Líquido da superfície das vias aéreas
ASPAM	Associação paraense de mucoviscidose
BAL	Lavado bronco - alveolar
CFTR	Regulador transmembrana da fibrose cística
Cox-2	Ciclooxigenase-2
CVF	Capacidade vital forçada
FEF _{25-75%}	Fluxo expiratório forçado médio entre 25-75% da curva da capacidade vital forçada
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
ICAM-1	Molécula de adesina intracelular 1
IL-8	Interleucina-8
IMC	Índice de massa corpórea
MMP-1	Matrix metaloproteinase 1
NF-kB	Fator de transcrição kB
VEF ₁	Volume expiratório forçado no 1º segundo
VEF ₁ / CVF	Razão entre o volume expiratório forçado no 1º segundo e a capacidade vital forçada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 JUSTIFICATIVA.....	15
3 OBJETIVOS.....	16
3.1 OBJETIVO GERAL	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
4.1 FIBROSE CÍSTICA: CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	17
4.2 ASPECTOS GENÉTICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	18
4.3 ASPECTOS PATOGÊNICOS.....	21
4.4 ALTERAÇÕES PULMONARES.....	22
4.4.1 Fibrose Cística e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.....	23
4.5 MANEJO CLÍNICO DA FIBROSE CÍSTICA.....	27
4.5.1 Antibioticoterapia.....	28
4.5.2 Fisioterapia Respiratória.....	30
4.5.3 Suporte Nutricional.....	32
4.6 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR.....	32
4.6.1 Classificação da Gravidade da Doença.....	33
4.7 CENTROS DE TRATAMENTO.....	34
5 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	36
5.1 DESENHO DO ESTUDO.....	36
5.2 LOCAL DA PESQUISA.....	36
5.3 POPULAÇÃO ALVO	36
5.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	37
5.5 TAMANHO DA AMOSTRA	37
5.6 PROCESSO DE SELEÇÃO	37
5.7 PROCESSO DE OBTENÇÃO DOS DADOS	38
5.8 CULTURAS DE ESCARRO.....	39
5.9 VARIÁVEIS.....	39
5.10 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	39
5.11 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	40
5.12 DEFINIÇÕES.....	40
5.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
6 RESULTADOS	42
7 DISCUSSÃO	50
8 CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE	
ANEXO	

RESUMO

A *Pseudomonas aeruginosa* aparece como um patógeno oportunista na fibrose cística, sendo a maior fonte de infecção pulmonar e é responsável por altas taxas de mortalidade nestes pacientes. O objetivo deste trabalho é de mostrar as características espirométricas e clínicas dos pacientes com fibrose cística atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), no Pará. Foi realizado um estudo retrospectivo nos prontuários de 44 pacientes acompanhados no HUJBB, no período de 1997-2007, que atenderam aos critérios de inclusão, sendo 14 colonizados por *P. aeruginosa*, com a ocorrência de 9 óbitos. Com nível de significância de 5%. No grupo colonizado 10 eram do sexo feminino, a idade média dos sintomas iniciais foi de 0.3 ± 0.6 anos, com diferença significativa quando comparado com pacientes não colonizados ($p < 0.05$). A idade média ao diagnóstico foi de 13.1 ± 10.8 nos colonizados todos apresentavam sintomas respiratórios persistentes ao diagnóstico. A média dos valores percentuais preditos das espirometrias, referentes à avaliação inicial e final, do grupo colonizado foi $VEF_1(60.0 \pm 25.0\%)$ e $(47,82 \pm 16.1\%)$ e $FEF_{25-75\%}(42.5 \pm 22.9\%)$ e $(26,5 \pm 17.9\%)$ e no grupo não colonizado foi $VEF_1(79.2 \pm 21.0\%)$ e $(79,6 \pm 18.0\%)$ e $FEF_{25-75\%}(69.2 \pm 26.7\%)$ e $(68,9 \pm 26.8\%)$, respectivamente ($p < 0.005$). A média do escore de Shwachman inicial nos colonizados foi de 42.9 ± 13.5 e nos não colonizados foi de 68.4 ± 15.1 ($p < 0.0001$) e na avaliação final foi de 36.6 ± 18.7 e 73.6 ± 12.3 ($p < 0.0001$), respectivamente, com diferença significativa entre os grupos. Os fatores relacionados aos óbitos encontrados foram a colonização por *P. aeruginosa*, estado nutricional deficiente e VEF_1 reduzido. Na casuística estudada foi encontrado maior comprometimento da função pulmonar e idade média mais elevada ao diagnóstico do que em outros estados brasileiros. Estes dados reforçam a necessidade de ações para um diagnóstico precoce no estado do Pará, propiciando uma abordagem terapêutica eficaz e direcionada, buscando aumento de sobrevida e melhoria da qualidade de vida destes indivíduos, objetivo principal das ações dos profissionais envolvidos nesta assistência.

Palavras chave: fibrose cística, *P.aeruginosa*, função pulmonar.

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa is an opportunistic pathogen in cystic fibrosis becoming the most frequent cause of lung infection; it is responsible for high mortality rates in patients who present this disease. The goal of this study is to showing spirometric and clinic characteristics of patients who present cystic fibrosis and who are attended at João de Barros Barreto University Hospital (HUJBB), in the State of Pará. A retrospective study was performed with 44 patients' notes record who were attended at HUJBB during the 1997 to 2007 time frame; these patients fit into inclusion criteria, in which 14 presented *P. aeruginosa* bacteria colony, nine patients died. The significance rate presented was of 5%. Within the group who was colonized by *P. aeruginosa*, ten patients were women and the median age for their initial symptoms was of 0.3 ± 0.6 year which was significantly different when compared with patients who didn't present the bacteria colony ($p < 0.05$). The median age for diagnosis was of 13.1 ± 10.8 in colonized patients and all of them presented respiratory symptoms pertaining to the diagnosis. The median of the predicted percentage values of spirometries for initial and final evaluation of the colonized group was VEF_1 ($60.0 \pm 25.0\%$) and ($47,82 \pm 16.1\%$) and $FEF_{25-75\%}$ ($42.5 \pm 22.9\%$) and ($26.5 \pm 17.9\%$), and in the non-colonized group, the median was VEF_1 ($79.2 \pm 21.0\%$) and ($79,6 \pm 18.0\%$) and $FEF_{25-75\%}$ ($69.2 \pm 26.7\%$) and ($68.9 \pm 26.8\%$), respectively ($p < 0.005$). The median initial Shwachman score in the colonized patients was 42.9 ± 13.5 and in the non-colonized patients it was 68.4 ± 15.1 ($p < 0.0001$), and at the final evaluation the median was 36.6 ± 18.7 and 73.6 ± 12.3 ($p < 0.0001$), respectively, showing important difference between the two groups. Factors related to deaths found in the study were related to *P. aeruginosa* colonization, inadequate nutritional status and reduced VEF_1 . In the studied casuistry, a larger damage to respiratory function and older median age for diagnosis were found in the State of Pará when compared to other Brazilian States. These data reinforce the need for action towards precocious diagnosis in the State of Pará so that an efficient and guided therapeutic approach is put into practice guiding to survival increase and quality of life improvement for these individuals, which is the main goal of professionals involved in the assistance practice area.

Key words: cystic fibrosis, *P. aeruginosa*, lung function.

"Há homens que lutam um dia e são bons. Há outros que lutam um ano e são melhores. Há os que lutam muitos anos e são muito bons. Porém, há os que lutam toda a vida. Esses são os imprescindíveis."

(Bertolt Brecht)

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística ou mucoviscidose é um distúrbio hereditário autossômico recessivo, de origem européia, muitas vezes letal. Ela é ocasionada por várias mutações que afetam o gene responsável pela produção da proteína CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) do canal de cloro. Estas mutações levam a uma alteração nas glândulas exócrinas com uma produção anormal de muco espesso, o que determina doença obstrutiva crônica que acomete diferentes órgãos (LIMA et al., 2004; SANTOS et al., 2004).

As principais manifestações clínicas encontradas nessa patologia são a tríade: doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática e concentração anormal de eletrólitos no suor. É irreversível, progressiva e pode ser grave e severa. As alterações pulmonares constituem os principais fatores limitantes para a maior sobrevida dos pacientes. Desta forma, a extensão da doença pulmonar é que vai determinar o grau de independência do paciente no trabalho, na escola, na vida social e familiar (DORNELAS et al., 2000; WHITE; STILLER; HAENSEL, 2007).

A progressão da doença pulmonar, agravada por infecções bacterianas de repetição, é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com fibrose cística. Segundo Béghim et al. (2005), a infecção por *Pseudomonas aeruginosa* é observada em 50% dos casos que apresentam acometimento pulmonar.

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria gram-negativa aeróbica não fermentadora pertencente à família *Pseudomonadaceae*. Na fibrose cística aparece como um patógeno oportunista, sendo o principal agente etiológico do quadro de pneumonia observado nestes pacientes, contribuindo significativamente para morbimortalidade neste grupo (COLLIER et al., 2002; GÓMEZ, PRINCE, 2007).

Segundo Lima et al. (2004), 90% dos pacientes adultos com fibrose cística morrem devido a progressão da doença pulmonar. O déficit no clearance pulmonar permite que a *P. aeruginosa*, da variedade mucóide, infecte os pulmões da maioria dos fibrocísticos jovens. Esta infecção é de difícil tratamento e persiste pela vida do paciente causando dano progressivo no sistema respiratório, podendo evoluir para falência respiratória (COLLIER et al., 2002).

No trabalho de Dornelas et al (2000), com 16 pacientes com fibrose cística atendidos no ambulatório de pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no estado de São Paulo, Brasil, foi demonstrado a associação entre o baixo nível pondero estatural com os sintomas respiratórios e a colonização brônquica na população estudada com fibrose cística.

O Programa de Assistência Multidisciplinar aos Pacientes com Fibrose Cística do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), no Pará, foi implantado em 1997, a partir do diagnóstico de alguns casos, no ambulatório de pediatria desta instituição de saúde. Desde então, várias conquistas foram alcançadas como a dispensação de medicamentos especiais, aquisição de equipamento para realização de testes diagnósticos, como o teste do suor, assim como a fundação da Associação Paraense de Mucoviscidose (ASPAM).

Apesar do uso agressivo de antibióticos, a infecção pulmonar crônica por *P.aeruginosa* ainda é a maior causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com fibrose cística. O estudo das alterações clínico - funcionais contidas na espirometria e no Escore de Shwachman dos pacientes colonizados por *P. aeruginosa*, atendidos no HUJBB, poderá permitir avaliações mais precoces, detalhadas e supervisionadas das evoluções clínicas, radiológicas e funcionais dos pulmões destes indivíduos, contribuindo para o melhor manejo destes pacientes.

2 JUSTIFICATIVA

A fibrose cística pode ser muito limitante ao paciente, dependendo da gravidade da doença, levando a importantes repercussões psicológicas e na vida social, econômica e familiar do paciente.

O desafio frente o aumento da sobrevida dos pacientes no Pará, seguindo a tendência mundial, é melhorar sua qualidade de vida. Dentro desta perspectiva, encontra-se a adequada e vigilante avaliação pulmonar funcional.

Diferentes estudos avaliaram a função pulmonar frente à infecção por *P. aeruginosa* para determinar a sua influência na condução da deterioração pulmonar e no prognóstico da doença. No entanto, a avaliação da função pulmonar, a relação entre a doença obstrutiva e os achados clínicos que expressam a extensão do comprometimento pulmonar devido à colonização por esta bactéria, ainda não estão claros nos pacientes atendidos no HUIBB. Como a fisioterapia respiratória constitui um dos principais instrumentos na terapêutica da fibrose cística, ela permite a avaliação da evolução clínica e da função pulmonar e das respostas do paciente frente às condutas terapêuticas adotadas.

O conhecimento da função pulmonar da população de fibrocísticos atendidos no HUIBB, representativa do estado do Pará, justificou o desenvolvimento do presente estudo. Além de proporcionar o conhecimento das alterações funcionais decorrentes da colonização por *P. aeruginosa*, o que contribuirá para uma melhor abordagem terapêutica e conseqüente melhoria da sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Descrever os achados sobre a função pulmonar dos pacientes com diagnóstico de fibrose cística colonizados por *P. aeruginosa* atendidos no Programa de Assistência Multidisciplinar do HUIBB, no período de 1997 a 2007.

3.2 ESPECÍFICOS

- Estabelecer o perfil da função pulmonar dos pacientes fibrocísticos do HUIBB.
- Identificar o início da colonização por *P. aeruginosa* nos pacientes com fibrose cística do HUIBB
- Descrever as alterações clínicas e pulmonares nos pacientes com colonização por *P. aeruginosa*.
- Avaliar a evolução das alterações funcionais dos pacientes com fibrose cística colonizados por *P. aeruginosa*, comparando-as àquelas encontradas em pacientes com fibrose cística não colonizados por *P. aeruginosa* e/ou por outros agentes etiológicos bacterianos.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 FIBROSE CÍSTICA: CONSIDERAÇÕES GERAIS

Nos últimos 70 anos, a fibrose cística ou mucoviscidose foi reconhecida em países industrializados, como a doença hereditária mais comum, crônica, progressiva, letal e de maior incidência em povos de origem européia. Apesar, de ser uma doença genética, suas manifestações clínicas são variáveis, principalmente a nível pulmonar e digestivo (RIBEIRO, J.; RIBEIRO, M.; RIBEIRO, A., 2002).

Um das primeiras observações feitas relacionadas à mortalidade e a presença de suor anormalmente salgado, data de 1857, na Suíça, quando Rolan Busch chama atenção para um folclore europeu que dizia: “ao beijar a fronte de crianças e sentir um sabor salgado, um grande mal virá e que a morte não tardará”. Em 1874, Demme observou a presença de esteatorréia em um recém-nascido relacionando à insuficiência pancreática (DALLALANA, 1997).

A primeira descrição detalhada das alterações pancreáticas foi feita por Dorothy Andersen, em 1938, o que originou a denominação de fibrose cística aos seus achados. Em 1953, Di Sant’Agnese, associaram os teores elevados de eletrólitos de suor à fibrose cística, criando o teste do suor, o qual foi aperfeiçoado por Gibson e Cooke, em 1959, e atualmente, é o exame imprescindível para o diagnóstico (ANTUNES IN: LUDWIG NETO, 2008).

Em 1989, foi identificado o gene da proteína CFTR e da mutação mais comum, a $\Delta F508$, por um grupo de pesquisadores, dentre eles, Lap-Chee Tsui, John Riordan e Collins que auxiliou o melhor entendimento da fisiopatologia desta doença (ANTUNES IN: LUDWIG NETO, 2008; RIBEIRO, J.; RIBEIRO, M.; RIBEIRO, A., 2002).

Hoje sabe-se que a fibrose cística é uma doença autossômica recessiva que acomete as glândulas exócrinas, principalmente dos pulmões, pâncreas, órgão reprodutor e glândulas sudoríparas, sendo o pulmão o órgão mais gravemente afetado e que geralmente leva à morte (KOCH, 2002; DAMAS; AMORIM; GOMES, 2008).

A doença caracteriza-se por um defeito no transporte de eletrólitos através das membranas celulares epiteliais das glândulas exócrinas, resultando em secreções espessas que causam obstrução nos ductos e canalículos glandulares, levando à tríade clínica de doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática com má absorção e digestão, acarretando em desnutrição e níveis anormais de eletrólitos no suor (ROZOV, 1999).

Em 1938, 70% das crianças acometidas com fibrose cística morriam no primeiro ano de vida. Nos Estados Unidos, a expectativa de vida, nas décadas de 30 e 40, era de no máximo cinco anos de vida (HODSON, 2000)

Com a melhoria do conhecimento desta doença, assim como do seu manejo mais adequado houve um aumento da expectativa de vida e da proporção de pacientes com mais de 18 anos, no período de 1969-1990, de 8% para 32%, com elevação da sobrevida mediana de 14 anos para 27,6 anos de vida (LIMA et al., 2004).

No estado brasileiro de Minas Gerais, no início da década de 90, a sobrevida média dos pacientes com fibrose cística era de 12,6 anos (CAMARGO, 2004).

Em 2000, segundo o registro de casos de fibrose cística na *Cystic Fibrosis Foundation*, pacientes acima de 18 anos de vida atingiam 38,7% do total de casos registrados e uma sobrevida de cerca de 32 anos de idade (YANKASKAS et al., 2004).

O aumento da expectativa de vida destes pacientes está intimamente ligada ao melhor conhecimento da doença, o progresso da medicina, à criação de programas de assistência multidisciplinar, à fisioterapia diária e intensiva, com o uso de métodos terapêuticos mais eficazes e ao acompanhamento nutricional, além do surgimento das associações de fibrocísticos. Com isso, o que era uma doença exclusiva de crianças, passou a ser também encontrada na população de adolescentes e adultos, reforçando a necessidade do fortalecimento das ações de prevenção, vigilância e assistência terapêutica.

4.2 ASPECTOS GENÉTICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

O gene causador da fibrose cística está localizado no braço longo do cromossomo 7, locus q3.1, composto por 250.000 pares de base que contém 27 éxons, que codifica uma

proteína de 1480 aminoácidos, denominada CFTR, a qual é responsável pelo transporte de íons (DAMAS; AMORIM; GOMES, 2008; DAMASCENO; KIERTSMAN, 1995)

Atualmente estão descritas 1521 mutações para o gene codificador da CFTR (DAMAS; AMORIM; GOMES, 2008). A mutação $\Delta F508$ é a mais freqüente e corresponde a uma deleção de três pares de bases no éxon 10, que resulta na perda de um aminoácido, a fenilalanina na posição 508 da proteína CFTR. Essa deleção ocorre em 66% das pessoas de origem européia (LEMOS et al., 2004; NGIAM et al., 2006). Muitas outras mutações são raras e, freqüentemente, compõe a forma heterozigótica de muitos pacientes com fibrose cística conjuntamente com o alelo $\Delta F508$ (BRAUN et al., 2006)

Estudos sugerem que a mutação $\Delta F508$ e outras mutações também comuns foram originadas entre 11.000 e 34.000 anos atrás, em uma população geneticamente diferente de algum grupo europeu, espalhando-se pelo continente. A incidência da doença e a freqüência das mutações em uma determinada população espelha os seus antepassados migratórios e processos de expansão demográfica (PÈREZ et al., 2007).

Na Europa e na América do Norte, a fibrose cística aparece como um dos principais problemas de saúde pública, entre as doenças genéticas, com freqüência de cerca de 1: 2.500 nascidos vivos (ARAÚJO et al., 2005). Esta freqüência é menor entre negros (1:17.000), rara em orientais (1:90.000) e em índios (1:100.000) (SILVA; PALOMBINI, 1993).

Os países latino-americanos apresentam como ascendência européia, contribuições principalmente das populações espanholas e portuguesas, além das italianas, alemãs, francesas e inglesas. Dentro deste contexto a fibrose cística apresenta pouca informação, mas acredita-se que existam mutações específicas para grupos de origem africana e/ ou indígena. Há cerca de 30 anos surgiram os primeiros estudos na Argentina e no Brasil, despertando o interesse em outros países da América do Sul (PÈREZ et al., 2007).

Raskin et al. (1999) estabeleceram a freqüência da mutação genética $\Delta F508$ nos estados do Rio Grande do Sul (49%), Santa Catarina (50%), São Paulo (52%), Paraná (35%) e Minas Gerais (53%), além da observação de 10% de outras mutações: G542X, G551D, R553X e W1282X. Em outro estudo (RASKIN; FAUEZ, 2001) envolvendo cinco estados brasileiros, da região sul e sudeste, foi encontrado uma estimativa média de prevalência para fibrose cística de 1:9.600 nascidos vivos. Na Argentina e Uruguai, onde existe uma contribuição elevada de

genes europeus, as mutações $\Delta F508$, G542X, N1303K, R1162X as mais comuns na Europa, correspondem a 67% e 71% das mutações encontradas nesses dois países, nos pacientes com fibrose cística, respectivamente (PÈREZ et al., 2007)

O primeiro estudo da região norte do Brasil realizado por Araújo et al. (2005), foram investigadas as mutações mais comuns em pacientes do HUIBB, procedentes do estado do Pará. Os resultados mostravam a presença de apenas duas mutações: $\Delta F508$ e G551D. A mutação $\Delta F508$, foi encontrada com uma frequência de 22,7%, ou seja, menor do que a encontrada na Europa e outros estados brasileiros.

É importante lembrar que a colonização do estado do Pará, na região norte do Brasil, começou em 1616, por meio de disputas entre portugueses (donos legais através do Tratado de Tordesilhas) contra holandeses, franceses e ingleses, que já se encontravam na região. Desta forma, o processo de miscigenação ocorreu inicialmente entre a população indígena, especificamente entre mulheres indígenas, com homens europeus. A partir do século XVIII, com a importação do trabalho escravo, os negros africanos são introduzidos nesse processo, o que justifica a grande quantidade de mestiços, caboclos, mulatos, mamelucos e tapuios como produto desta miscigenação (MONTEIRO, 2006).

Atualmente, o caboclo amazônico descende diretamente de nordestinos, principalmente cearenses, que migraram para a região na época áurea da borracha, assim como os grupos do sudeste e sul que migraram de outras regiões do Brasil na época da construção das rodovias Belém-Brasília e a Transamazônica (MONTEIRO, 2006).

De um modo geral, o Brasil apresenta uma população miscigenada, de tal forma que foram descritas cerca de 41 mutações genéticas diferentes nos estudos envolvendo pacientes fibrocísticos brasileiros, sendo que as seis mutações mais frequentes correspondem a 53% de todos os cromossomos analisados ($\Delta F508$, G542X, R1162X, W1282X, N1303K e R334W) (PÈREZ et al., 2007).

Vale ressaltar que a busca das possíveis influências das diversas mutações genéticas da fibrose cística nas manifestações clínicas e a verdadeira relação entre genótipo e fenótipo não estão bem esclarecidas na literatura (ARAÚJO et al., 2005; BRAUN et al., 2006).

Segundo Braun et al. (2006), a observação do fenótipo pancreático tem evoluído possibilitando a sua classificação na presença ou ausência de insuficiência pancreática, que

ocorre em cerca de 75% dos pacientes com fibrose cística. Assim como para íleo meconial, que ocorre em 20% dos casos da América do Norte.

No entanto, o estabelecimento de uma relação entre genótipo e fenótipo da função pulmonar tem sido difícil devido à grande diversidade genética, evolução e gravidade das alterações pulmonares que estão associados a fatores intrínsecos e extrínsecos do paciente. Tal fato dificulta o estabelecimento de um prognóstico de risco para uma doença pulmonar obstrutiva crônica (BRAUN et al., 2006).

4.3 ASPECTOS PATOGÊNICOS

O principal aspecto patogênico da fibrose cística é a disfunção da CFTR que ocorre devido à diminuição, ausência de produção, falência da proteína em estender seu sítio de ação na membrana apical da célula epitelial ou por defeito na sua função. Isso tudo leva a um transporte do cloro prejudicado na superfície apical das células epiteliais, em resposta a sinais mediados pelo AMPc, ocasionando a absorção excessiva de sódio (BOAT, 2002).

As mutações no gene CFTR podem ser agrupadas em cinco classes funcionais: (1) supressão da síntese de proteína; (2) bloqueio no processamento da proteína; (3) redução na regulação do canal de cloro; (4) redução na condução do canal de cloro; e (5) redução na quantidade da proteína normal de CFTR (DAMAS; AMORIM; GOMES, 2008).

A perda da inibição do canal de sódio acarreta em uma grande absorção deste íon nas vias aéreas dos pacientes com fibrose cística, determinando a produção de secreções viscosas, as quais levam à obstrução da luz dos ductos, destruição de suas paredes e fibrose dos órgãos acometidos (DAVIES, 2002).

Na fibrose cística, o fluxo de sódio e de água para dentro da célula epitelial respiratória é duas vezes maior que o normal, levando a desidratação do meio extracelular, dentro da luz das vias aéreas. Além disso, a membrana apical das células epiteliais se torna impermeável ao cloro pela não abertura do canal de cloro, impedindo a reidratação da camada sol do muco brônquico (ROZOV, 1999).

O sistema respiratório geralmente é bastante acometido, onde manifestações respiratórias são os principais obstáculos à sobrevivência e qualidade de vida do fibrocístico. São observadas variações quanto à época de aparecimento, quadro clínico, evolução e gravidade da moléstia, no concernente às alterações pulmonares (HODSON; GEDDES, 1995).

4.4 ALTERAÇÕES PULMONARES

As principais alterações pulmonares encontradas são: a produção de muco espesso nos brônquios que propicia infecções respiratórias de repetição (bronquiolite, broncopneumonias), evoluindo para doença obstrutiva crônica com enfisema, hiperinsuflação pulmonar, bronquiectasias e lesões císticas. Na radiografia podem ser encontrados infiltrados difusos, atelectasias e bolhas enfisematosas. O acometimento do aparelho respiratório é progressivo e de intensidade variável, levando a um quadro de limitação crônica do fluxo aéreo expiratório (RIBEIRO, J.; RIBEIRO, M.; RIBEIRO, A., 2002; JONG et al., 2006).

Estas alterações se iniciam logo após o nascimento, ao contrário dos outros órgãos, com a instalação de um processo inflamatório persistente nas pequenas vias aéreas com a presença de neutrófilos, mesmo na ausência de cultura de escarro positiva. Ocorrem níveis elevados de interleucina-8 (IL-8) e neutrófilo elastase, considerados responsáveis pelo dano e comprometimento pulmonar (HEIJERMAN, 2005).

A idéia de que a inflamação parece preceder a infecção é baseada na detecção de sinais inflamatórios em amostras de lavagem bronco-alveolares (BAL), nos quais não houve isolamento de agentes infecciosos. Acredita-se que a inflamação pode ser uma parte integral do defeito da proteína CFTR, que resultaria na produção de citocinas pró-inflamatórias, as quais ativariam o fator de transcrição NF-kB (BALFOUR-LYNN, 1999).

Verhaeghe et al. (2007) realizaram estudos imunohistoquímicos no pulmão de um feto com 24 semanas com fibrose cística, homozigoto para $\Delta F508$ e encontraram um aumento da expressão da matrix metaloproteinase 1 (MMP-1), da Gro γ , da molécula de adesina intercelular 1 (ICAM-1) e Cox-2 (maior enzima pró-inflamatória). Essas quatro moléculas são reguladas pela NF-kB que apresenta papel importante na regulação da resposta inflamatória e

imune, e sua ativação prolongada parece contribuir para a persistência da doença inflamatória crônica. Estes achados sugerem que a disfunção da CFTR resulta na ativação da NF- κ B, acentuando a expressão de proteínas pró-inflamatórias.

Existem mais duas hipóteses que parecem favorecer o início da infecção e da inflamação pulmonar nestes pacientes decorrentes do defeito da CFTR: a primeira diz respeito ao aumento da concentração de sal no líquido da superfície das vias aéreas (ASL), resultando *in vitro* na inativação de peptídeos antibacterianos neste meio; a segunda é a depleção do volume de água no ASL, tornando o meio isotônico e aumentando a viscosidade do líquido e fluido periciliar, prejudicando a clearance mucociliar e aprisionando a bactéria neste muco espesso. Tais mecanismos proporcionariam a infecção crônica (HEIJERMAN, 2005). Ademais, haveria o aumento da disponibilidade de receptores bacterianos, ingestão defeituosa de bactérias por células epiteliais e baixos níveis de moléculas de defesa, tais como óxido nítrico e glutathione (DAVIES, 2002).

As manifestações clínicas são variáveis conforme o grau de comprometimento pulmonar, podendo ocorrer tosse seca ou produtiva, a expectoração costuma ser purulenta, sibilos e roncocal torácicos freqüentes, assim como, dispnéia aos esforços ou ao repouso, atraso do ganho ponderal e de crescimento. Algumas complicações podem ocorrer como: hemoptise, pneumotórax e insuficiência cardíaca direita e podem culminar em morte (DAMAS; AMORIM; GOMES, 2008).

4.4.1 Fibrose Cística e *Pseudomonas aeruginosa*

A *P. aeruginosa* é cosmopolita na sua distribuição. Ela é isolada do solo, água, plantas e animais, incluindo humanos. A sua habilidade para crescer na água destilada e sua tolerância para uma larga variedade de condições físicas, incluindo temperatura, contribuem para o seu sucesso ecológico e seu papel como patógeno oportunista (PIÉR, 1997).

A *P. aeruginosa* é um patógeno que possui um dos mais largos genomas entre os organismos procariotas, codificando uma grande quantidade de proteínas envolvidas em funções de regulação, transporte e virulência, que pode explicar a alta capacidade adaptativa desta espécie ao hospedeiro (KIPNIS; SAWA; WIENER-KRONISH, 2006; MESAROS et al., 2007).

P. aeruginosa é uma bactéria bem adaptada ao ambiente do trato respiratório, especialmente em pacientes com doenças broncopulmonares obstrutivas crônicas, imunocomprometidos e aqueles internados em unidades de terapia intensiva. De forma semelhante, constitui-se a causa predominante de pneumonia nosocomial associada a ventilação mecânica e nas infecções pulmonares em fibrocísticos (MESAROS et al., 2007). A exposição ao ambiente hospitalar, ventilação mecânica, equipamentos de inalação, antibioticoterapia prévia aumentam o risco desta infecção (POLLACK, 1995).

Na fibrose cística, *P. aeruginosa* é comumente isolada no escarro, com índices de 80%-83%, havendo um aumento na prevalência com a idade. Sua presença leva ao declínio da função pulmonar e ao aumento no risco de morte em 2.6 vezes (HEIJERMAN, 2005; LI et al., 2005).

As manifestações clínicas frente à presença da *P. aeruginosa* no trato respiratório do paciente com fibrose cística vai depender da severidade da doença pulmonar e agudizações. Eles podem apresentar tosse prolongada, após infecção das vias aéreas superiores, ou pneumonias recorrentes. As exacerbações cursam com tosse crônica, perda de apetite e de peso e diminuição da atividade geral. Além de dispnéia, taquipnéia, irritabilidade, febre. Posteriormente, podem apresentar desnutrição, aumento do diâmetro antero-posterior do tórax, cianose, retrações torácicas, roncocal, distensão abdominal, estertores úmidos generalizados ou localizados e baqueteamento digital (FERKOL; ROSENFELD; MILLA, 2006; POLLACK, 1995).

Importante lembrar que todo o processo da doença pulmonar acarreta no aumento do gasto energético, agravando o estado nutricional na fibrose cística, principalmente frente a um processo infeccioso crônico, como no caso da *P. aeruginosa*, e da progressiva doença obstrutiva do fluxo aéreo. Assim, o estado nutricional é considerado fator importante na sobrevida e qualidade de vida destes pacientes (SIMON, 2007).

Dornelas et al. (2000) encontraram cultura positiva para *P. aeruginosa* em 81,25% dos exames de escarro de 16 casos de fibrose cística acompanhados pelo ambulatório de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (SP) e valores alterados dos dados espirométricos em 56,25% dos indivíduos estudados evidenciando disfunção ventilatória obstrutiva ou mista.

Na literatura, ainda não está bem definido a relação entre a aquisição da *P. aeruginosa* e a deterioração pulmonar, apesar de três décadas de pesquisas sobre o assunto, havendo lacunas referentes aos fatores de risco para aquisição, o tempo e o significado clínico da infecção por *P. aeruginosa*, mecanismos de resistência do hospedeiro, tratamento do paciente com infecção e a suscetibilidade precoce do paciente com fibrose cística a este patógeno (KOSOROK et al., 2001).

No estudo de Nixon et al. (2001), em Victória, na Austrália, foram acompanhadas 53 crianças com diagnóstico de fibrose cística, por sete anos. Foi detectado que até os cinco anos de idade, 45% já estavam infectadas por *P. aeruginosa* e a primeira cepa isolada em treze amostras foi o fenótipo mucóide. Nos resultados finais, dos quatro casos que evoluíram ao óbito, houve deterioração da função pulmonar e morte dentro de 3 a 40 meses do isolamento da bactéria. Os sobreviventes com infecção com *P. aeruginosa* apresentavam menor média do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁) e maior tempo de hospitalização.

Parece haver uma clara relação entre a colonização por *P. aeruginosa* no trato respiratório e sua aderência nas células epiteliais, com a disposição de proteínas na superfície da bactéria denominadas de pili e fimbria, além da sua resistência às defesas inatas do organismo do hospedeiro (POLLACK, 1995). Desde 1996, há evidências que sugerem o papel do epitélio respiratório na internalização e quantidade de *P. aeruginosa* nas vias aéreas, além da ligação entre o defeito da CFTR e a diminuição da clearance mucociliar (GOVAN, 1996).

As células respiratórias do paciente com fibrose cística expressam mais receptores asialoGMI (aGMI) em resposta à disfunção da CFTR que diminui a atividade de sialotransferase. Estes receptores se ligam ao pili da *P. aeruginosa* contribuindo no seu mecanismo de aderência nas células epiteliais do trato respiratório (DAVIES, 2002; DRISCOLL; BRODY; KOLLEF, 2007).

A hipótese da aderência sustenta a noção que a *P. aeruginosa*, após ser inalada, tem um nicho natural na superfície da via aérea na fibrose cística, o que explicaria a alta prevalência deste organismo (DAVIES, 2002).

A *P. aeruginosa* aderida, produz uma cápsula de polissacarídeo, onde este exopolissacarídeo mucóide, o alginato, forma uma matrix ao redor da bactéria, fixando-a e protegendo-a dos fatores imunes do hospedeiro, tais como mecanismo mucociliar do pulmão,

fagocitose celular, anticorpos e complemento. Além disso, devido à presença de alginato são observadas as formações de microcolônias encapsuladas. Esta estrutura complexa constitui o biofilme que contribui para a habilidade da espécie mucóide persistir nas vias aéreas dos pacientes com fibrose cística (GÓMEZ; PRINCE, 2007; LEVIN; ARRUDA, 2004).

A formação de biofilme no pulmão provavelmente ocorre sob condições de anaerobiose e é controlada pelos mecanismos do “quorum-sensing” bacteriano. As condições das vias aéreas na fibrose cística e a resposta inflamatória do hospedeiro aumentam a síntese de alginato e favorece a conversão para o alginato de fenótipo mucóide, comum no curso da doença (KIPNIS, SAWA; WIENER-KRONISH, 2006; MURRAY; EGAN; KAZMIERCZAK, 2007).

A maioria das cepas de *P. aeruginosa* isoladas de infecções clínicas produzem enzimas extracelulares, como elastases, proteases e duas hemolisinas, a fosfolipase C termolábil e um glicolípido termoestável. A produção de exoprodutos pela *P. aeruginosa* parecem possuir propriedades que favorecem a sobrevivência no hospedeiro. A elastase e protease alcalina protegem contra a ação imune por fragmentar as imunoglobulinas, componentes de complemento e citocinas. A exotoxina A inibe a fagocitose e suprime a resposta imune celular (DAVIES, 2002).

Segundo MacEachran et al. (2007), a *P. aeruginosa* secreta um fator que reduz a expressão da CFTR, conhecido como fator inibitório da CFTR (Cif), contribuindo para exacerbação do quadro pulmonar.

No estudo de West et al. (2002) foi demonstrado que os títulos de anticorpos contra *P. aeruginosa* se elevam primeiro, cerca de 5,6 a 11,9 meses antes que seja possível a detecção do microorganismo na cultura de escarro ou swab de orofaringe.

Li et al. (2005) demonstraram uma elevação significativa dos títulos de anticorpos, como exotoxina A e elastase, com a transição da condição de paciente não infectado por *P. aeruginosa* para infectado pela bactéria não-mucóide, sendo sua elevação maior quando transitam para a forma mucóide.

Quando os pacientes não são adequadamente tratados no início do processo infeccioso por cepas não mucóides de *P. aeruginosa*, muitos deles tornam – se infectados cronicamente com cepas mucóides cobertas com alginato, tornando a sua erradicação impossível, mesmo com o uso de terapia antibiótica agressiva. Isto ocorre devido a não penetração de antibióticos nas

rolhas de secreção e o desenvolvimento de cepas mutantes com resistência a eles, além da proteção bacteriana da fagocitose pelo alginato (HEIJERMAN, 2005).

Na infecção com cepas mucóides, há o aumento da resposta inflamatória endobrônquica, com aumento da produção de citocinas pró – inflamatórias e diminuição dos níveis de interleucina-10, que é antiinflamatória, resultando em persistência da inflamação e maior deterioração na função pulmonar destes pacientes (EMERSON et al., 2002).

No estudo de Pamukcu, Bush e Buchdahl (1995) comparando as alterações dos dados espirométricos em crianças da mesma idade foi encontrado uma média de VEF₁ 16% menor em colonizados por *P. aeruginosa* que em não colonizados. Segundo Lemos et al. (2004) no estudo realizado no Centro de Referência de Fibrose Cística da Bahia, os valores percentuais para VEF₁ e CVF em relação ao previsto foram menores nos pacientes colonizados, evidenciando um maior prejuízo à função pulmonar.

Li et al. (2005) verificaram a espirometria de 56 pacientes com fibrose cística diagnosticados através do Projeto de Screening Neonatal de Wisconsin, nos Estados Unidos, encontrando pouca influência nos dados espirométricos na passagem da condição de não infectado por *P. aeruginosa* para a condição de infectado por cepa não-mucóide. Entretanto, na mudança para o fenótipo mucóide houve queda significativa nos percentuais dos valores preditos para VEF₁ e CVF e declínio gradual do VEF₁/CVF e FEF_{25-75%}.

Logo, existem três problemas relacionados diretamente com a presença da *P. aeruginosa* na fibrose cística que são: a alta incidência, severidade e persistente resistência, fazendo-se necessário o seu acompanhamento (KIPNIS; SAWA; WIENER-KRONISH, 2006).

A persistência da *P. aeruginosa* no pulmão do fibrocístico ocorre em decorrência da:

- 1) liberação de exoprodutos que protegem a bactéria da resposta imune do hospedeiro;
- 2) resistência antibiótica devido a pobre permeabilidade da membrana externa, deficiência da eficácia de múltiplas drogas e a liberação de β lactamases;
- 3) mudança fenotípica, frente a sua grande flexibilidade genética e metabólica, apresentando um grande número de eventos de mutação dentro do genoma, como a conversão para o fenótipo mucóide e formação de biofilme;
- 4) repressão da expressão de flagelos (imunoestimuladores) evitando o reconhecimento imune.

Esta repressão genética deve ser em resposta as mutações ocorridas e que resultam em permanente adaptação (DAVIES, 2002; GÓMEZ; PRINCE, 2007).

Estes dados indicam que o curso da infecção crônica por *P. aeruginosa* varia de indivíduo para indivíduo. Alguns toleram este patógeno por 15 a 20 anos com pouca progressão da doença pulmonar. Enquanto outros exibem uma rápida deterioração da função pulmonar. No entanto os motivos ainda são desconhecidos (PAMUKCU; BUSH; BUCHDAHL, 1995).

4.5 MANEJO CLÍNICO DA FIBROSE CÍSTICA

A evolução e a gravidade da doença estão ligadas a um diagnóstico precoce, pois espera-se uma evolução mais favorável com a adoção de condutas terapêuticas que retardem a progressão das lesões pulmonares e déficit nutricional, favorecendo uma melhor qualidade de vida e sobrevida a estes pacientes. (DAMASCENO; KIERTSMAN, 1995).

O manejo clínico da doença respiratória é sintomático e empírico, ao invés de ser específico e apresenta como objetivo impedir ou retardar alterações pulmonares irreversíveis, sendo o tratamento da infecção e a realização da fisioterapia respiratória pontos primordiais no controle da destruição progressiva do pulmão (SILVA; PALOMBINI, 1993).

O tratamento da fibrose cística consiste na melhora do clearance da secreção brônquica, a correção do defeito da má absorção e um suporte nutricional adequado, contando com uma abordagem multidisciplinar. No entanto, apesar de não existir um consenso mundial, o controle das complicações infecciosas pulmonares constitui uma peça fundamental no seu manejo (SANTOS et al., 2004).

4.5.1 Antibioticoterapia

A sobrevida dos pacientes com fibrose cística aumentou, provavelmente em função da melhor compreensão da doença, diagnóstico precoce e o emprego de antibioticoterapia mais específica contra *P. aeruginosa*. A administração dos antibióticos nos pacientes com fibrose cística ocorre pela via inalatória, intravenosa e oral. (RIBEIRO, J.; RIBEIRO, M.; RIBEIRO, A., 2002)

A indicação da antibioticoterapia está baseada no resultado das culturas das secreções respiratórias e antibiogramas, mas também é indicada nos quadros de exacerbação pulmonar com aumento da tosse e do escarro, febre, dispnéia, perda de peso, redução do VEF₁ e novos achados radiológicos e na ausculta pulmonar (DALLALANA, 1997).

A infecção por *P. aeruginosa*, quando estabelecida nas vias aéreas, não pode ser erradicada apenas pelo emprego de antibióticos, que apenas reduzem o número de colônias destas bactérias (DRISCOLL; BRODY; KOLLEF, 2007).

As doses recomendadas, muitas vezes, são o dobro ou o triplo das quantidades ministradas pra infecções pequenas, porque na fibrose cística o paciente possui mais massa corporal magra e taxas de depuração mais altas de muitos antibióticos do que outros indivíduos. Ademais, é difícil atingir níveis adequados de antimicrobianos nas secreções viscosas do trato respiratório (BOAT, 2002).

A antibioticoterapia oral tem duração de duas ou mais semanas, com doses máximas e é indicada na presença de microorganismos comuns como *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenza* não tipável, porém a *P. aeruginosa* é mais difícil de ser erradicada, apesar dos pacientes apresentarem melhora na função pulmonar. A antibioticoterapia intravenosa é iniciada no hospital, completando-se o tratamento em nível ambulatorial por 14 dias com o uso de ciprofloxacina. Em geral, o tratamento da *P. aeruginosa* é feito com o uso de duas drogas e pode ser associada com antimicrobianos no aerossol para aumentar as concentrações endobrônquicas (BOAT, 2002; RIBEIRO, J.; RIBEIRO, M.; RIBEIRO, A., 2002).

QUADRO 1 Tratamento do paciente colonizado ou infectado pela *P. aeruginosa*

BATERIOSCOPIA	ANTIBIOTICOTERAPIA	DOSE	DURAÇÃO
<i>P. aeruginosa</i> pela 1ª vez	Colistina/colistimetato de sódio 1MU inalatório Ciprofloxacina oral 25-50 mg/Kg/dia	2 vezes/dia 2 tomadas	3 semanas
<i>P. aeruginosa</i> mais de uma vez	Colistina/colistimetato de sódio 2MU inalatório Ciprofloxacina oral 25-50 mg/Kg/dia	3 vezes/dia 2 doses/dia	3 semanas
<i>P. aeruginosa</i> pela 3ª vez em 6 meses	Colistina/colistimetato de sódio 1MU inalatório Ciprofloxacina oral 25-50 mg/Kg/dia	3 vezes/dia 2 doses/dia	3 meses

* Fonte: Modificado de MARQUES; LUDWIG NETO; VELASCO IN: LUDWIG NETO, 2008.

A tobramicina inalatória pode ser utilizada em dose de 300 mg, duas vezes ao dia, em meses alternados, em crianças maiores de seis meses de vida.

Não há um consenso quanto à dose antimicrobiana a ser administrada nos pacientes e o tempo de duração, mas na maioria dos centros que tratam fibrose cística, é um consenso que os pacientes com infecção ou colonização crônica por *P. aeruginosa*, com deterioração da função pulmonar, devam ser internados para antibioticoterapia intravenosa por 2 semanas a cada 3 meses, utilizando a associação de um β lactâmico (ceftazidina, meropenem, piperacilina-tazobactam ou aztreonam) e um aminoglicosídeo (tobramicina ou ampicacina) somado ao antibioticoterapia inalatório (DRISCOLL; BRODY; KOLLEF, 2007; RIBEIRO, J.; RIBEIRO, M.; RIBEIRO,A., 2002).

Wood e Smyth (2008) encontraram que a combinação de antibióticos inalatório e oral leva a erradicação da infecção precoce por *P. aeruginosa*, porém por um período curto de tempo.

Os macrolídeos apresentam ação antiinflamatória interferindo sobre a migração, fagocitose, degranulação e apoptose dos neutrófilos. Além de suprimir as citocinas pró - inflamatórias e reduzir a viscosidade das secreções das vias aéreas. Esses mecanismos prejudicam a aderência local da *P. aeruginosa*, alterando a formação de biofilmes o que favorece o efeito dos antibióticos (SCHULTZ, 2004).

Crianças e adultos infectados por *P. aeruginosa* evoluíram com melhora da função pulmonar, do peso corporal e diminuição dos episódios de exacerbação com a utilização de azitromicina (HANSEN et al., 2005).

Evidências epidemiológicas indicam que o contato direto entre os pacientes infectados é um fator importante na disseminação de cepas da *P. aeruginosa* durante internação, consultas ambulatoriais, encontros sociais e reuniões, o que deve ser evitado na rotina de atendimento (SAIMAN; SIEGEL, 2004).

4.5.2 Fisioterapia Respiratória

A fisioterapia pneumofuncional é parte preponderante no manejo clínico destes pacientes, visto que o acúmulo de secreções ocorre antes do início dos sintomas.

Segundo Boat (2002), a não realização da fisioterapia por 3 semanas, em crianças maiores, com limitação leve a moderada do fluxo expiratório, resulta em deterioração da função pulmonar, a qual melhora com o retorno das manobras fisioterapêuticas.

Um dos principais objetivos da fisioterapia é a remoção das secreções brônquicas com a utilização de técnicas convencionais como, percussão, vibração e drenagem postural, técnica de expiração forçada e tosse, ou pelo emprego das técnicas não convencionais como a ventilação não invasiva, oscilação oral de alta frequência, drenagem autógena, ciclo ativo da respiração, pressão positiva expiratória, reequilíbrio toracoabdominal e compressão torácica de alta frequência (TECKLIN, 2002; ZANCHET et al., 2006).

Para Tecklin (2002) as técnicas convencionais são consideradas como padrão ouro no tratamento da fibrose cística, mundialmente aplicadas nos fibrocísticos. É recomendado a realização de 1 a 4 sessões por dia dependendo da situação clínica e da tolerância do paciente, trabalhando as áreas pulmonares afetadas e respeitando as indicações e contra-indicações de cada técnica (BOAT, 2002).

A atividade física complementa a fisioterapia pneumofuncional, podendo o paciente desenvolver o exercício que preferir dentro da sua capacidade funcional (marcha, natação, ciclismo, etc). O exercício melhora a função dos músculos respiratórios e pode também ter ação na limpeza brônquica (BRADLEY; MORAN; ELBORN, 2006).

A oxigenioterapia pode ser usada durante a realização das atividades físicas e da fisioterapia quando houver dessaturação e a nível domiciliar ou hospitalar para diminuir o desconforto respiratório, diminuir o risco de desenvolvimento da hipertensão pulmonar e instalação da insuficiência cardíaca direita aguda ou crônica, fatores que agravam o prognóstico e limitam a indicação de transplante pulmonar (DAMAS; AMORIM; GOMES, 2008; SILVA; PALOMBINI, 1993).

A ventilação não - invasiva deve ser considerada em casos de $\text{PaCO}_2 > 45$, com $\text{pH} < 7,35$ ou $\text{PO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ associados com taquipnéia, uso de músculos acessórios da respiração, movimentos paradoxais e agravamento da dispnéia (DAMAS; AMORIM; GOMES, 2008).

O fisioterapeuta, como membro da equipe multidisciplinar de assistência aos pacientes com fibrose cística, deve encorajar a participação ativa do paciente e/ou seus responsáveis na adesão e na realização das técnicas fisioterapêuticas e das outras terapias instituídas, visto que a soma dos resultados das terapias empregadas é que darão uma maior sobrevida e qualidade de vida a estes doentes. No entanto, adesão ao tratamento é de difícil quantificação e baseada muitas vezes por informações diretas do paciente e/ou responsável que não expressam a realidade.

Assim, se faz necessário à adoção de instrumentos que possam mensurar a gravidade da doença e fornecer uma melhor avaliação e acompanhamento destes pacientes, onde a prova de função pulmonar ou espirometria e o escore de Shwachman – Kulczycki se apresentam como instrumentos de eleição, visto seu largo emprego nos centros de referência de fibrose cística, além de se apresentarem como reguladores da adesão ao tratamento.

Outra conduta terapêutica, mais invasiva, inclui o transplante pulmonar, onde, segundo Hodson (2000) muitos pacientes sobrevivem mais de 10 anos após transplante. No entanto, uma das dificuldades da sua indicação está na disponibilidade e compatibilidade de doadores.

4.5.3 Suporte Nutricional

A desnutrição na fibrose cística aparece como resultado de um aumento das necessidades energéticas (doença pulmonar), pela diminuição da ingestão (estresse, anorexia, depressão), pelo aumento das perdas com queda da massa magra (esteatorréia, diabetes *mellitus*, insuficiência pancreática) e redução da função imunológica (SIMON, 2007).

A literatura tem demonstrado a correlação entre desnutrição e severidade da doença pulmonar, visto que a perda de massa magra compromete a força contrátil do diafragma e de sua resistência. Além, da diminuição da atividade física e da tolerância ao esforço, criando um ciclo vicioso (SINAASAPPEL et al., 2002).

Os cuidados nutricionais incluem uma indicação de 120-150% da ingestão recomendada para saudáveis, com ingestão de alimentos hipercalóricos, hiperproteicos e de suplementos nutricionais, quando necessário (GASPAR et al., 2002; SIMON, 2007). A indicação de enzimas pancreáticas é feita na presença de esteatorréia que acomete cerca de 85% dos pacientes, além do uso de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K (YANKASKAS et al., 2004).

4.6 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR

Nos pacientes com fibrose cística pode ocorrer a limitação do fluxo expiratório forçado devido ao processo inflamatório crônico das paredes brônquicas, perda da retração elástica pulmonar e broncoespasmo. O fluxo expiratório forçado depende da pressão gerada pelos músculos expiratórios e da retração elástica dos pulmões e da caixa torácica e da resistência das vias aéreas (RETA et al., 1992).

Adicionalmente, um processo ventilatório restritivo pode estar presente com a ocorrência de atelectasias e fibrose pulmonar.

4.6.1 Classificação da Gravidade da Doença

A espirometria é um método não invasivo, com a melhor relação entre custo e benefício que fornece informações valiosas sobre a função pulmonar do paciente. Na literatura, ela é consagrada como parâmetro de avaliação da função pulmonar, através do estudo do VEF₁ (volume expiratório forçado no 1º segundo), FEF_{25-75%} (fluxo expiratório forçado 25-75%), CVF (capacidade vital forçada) e a relação entre VEF₁/CVF. Além de ser usada como ferramenta de análise da resposta clínica e fisioterapêutica frente à terapêutica adotada e também como fator prognóstico (DALCIN et al., 2004; KOSOROK et al., 2001; LIMA et al., 2004; NIXON et al., 2001).

Os valores espirométricos dependem da idade, gênero, altura e são mensurados através de uma manobra de expiração forçada após uma inspiração máxima. Os resultados são expressos em percentagem dos valores preditos (PEREIRA, 2002). Na fibrose cística valores do VEF₁ menores que 30% estão relacionados com as taxas de mortalidade, sendo indicativo de transplante pulmonar (DAVIS, 1997).

Geralmente o VEF₁, variável que melhor reflete o status da função pulmonar, tem curso descendente nos pacientes com fibrose cística, sendo útil para mensurar alterações no curso da doença pulmonar. O FEF_{25-75%} detecta as limitações precoces no fluxo das pequenas vias aéreas e a CVF reflete a redução no volume funcional pulmonar com a evolução da doença pulmonar obstrutiva (DAVIS, 1997).

A variabilidade dos achados clínicos neste grupo de pacientes e o aumento do número de diagnósticos, culminaram no desenvolvimento de escores de avaliação de gravidade que contribuem para caracterizar e avaliar o curso da doença, principalmente frente às condutas terapêuticas adotadas, assim, estimando o prognóstico. Os escores são elaborados pela análise e comparação dos sinais e sintomas dos pacientes. Existindo 3 tipos de escores citados na literatura: clínico, radiográfico e tomográfico (SANTOS et al., 2004).

Um destes sistemas de avaliação de gravidade do paciente fibrocístico é o sistema de escore de Shwachman – Kulczycki, desenvolvido no Centro de Fibrose Cística de Birmingham, em 1958, e utilizado por vários centros de atendimento a estes pacientes. Tal escore foi difundido a partir de um estudo com 105 pacientes com diagnóstico de fibrose cística atendidos

no Departamento de Pediatria, da Escola Médica de Harvard, nos Estados Unidos da América (LEE et al, 2003; MARIANELLI et al., 1994; SANTOS et al., 2004; TACCONE et al., 1991).

Este escore tem como objetivo a avaliação clínica usando dados para comparação entre um paciente e outro ou para acompanhamento clínico de um mesmo paciente. Além disso, este escore auxilia no diagnóstico clínico da doença, visto se tratar de uma patologia relativamente rara, com uma grande variabilidade de manifestações e, até hoje, de pouco conhecimento de muitos profissionais de saúde, o que retarda o seu diagnóstico (SHWACHMAN; KULCZYCKI, 1958; SANTOS et al., 2004).

Tal escore foi empregado na pesquisa, a fim de quantificar a gravidade das alterações encontradas frente à colonização por *P. aeruginosa*. Sua escolha ocorre em função do mesmo englobar parâmetros referentes à clínica como atividade geral, exame físico e estado nutricional, além dos achados radiológicos, este último, geralmente pouco modificados num curto período de tempo de acompanhamento. Ademais, será possível monitorar a evolução e resposta do paciente frente às condutas adotadas.

Para Shwachman e Kulczycki (1958) os critérios de maior validade para avaliar a gravidade da doença seria o emprego de uma ferramenta de apreciação da função pulmonar e suas desordens. No entanto, desenvolveram um escore que não contempla os parâmetros da prova de função respiratória ou espirometria atualmente empregada em vários serviços e sendo alvo de pesquisas de diversos autores (DALCIN et al., 2004; LEE et al., 2003).

4.7 CENTROS DE TRATAMENTO

Até 2007, 20 estados brasileiros apresentavam Centros de Tratamento aos pacientes com fibrose cística, segundo a Associação Brasileira de Mucoviscidose, sendo que na região norte, só existem dois cadastrados o do estado do Pará e Amazonas. No Pará, o HUIBB, trabalha para seu reconhecimento como centro de referência.

O Programa de Assistência Multidisciplinar aos Pacientes com Fibrose Cística do HUIBB já atendeu, desde a sua criação em 1997, 66 casos confirmados de fibrose cística, com 10 evoluções ao óbito devido insuficiência respiratória.

A organização do Programa de Assistência Multidisciplinar aos pacientes com fibrose cística do HUIBB acarretou na elevação da expectativa de vida e o aumento do número de diagnósticos da doença em adultos, obrigando os profissionais de saúde que trabalham com esta clientela a buscarem desenvolver condutas de avaliação das alterações funcionais, como os exames espirométricos e o emprego de escores de acompanhamento clínico, a fim de estabelecerem protocolos de atendimento de curto e longo prazo, para que medidas mais agressivas sejam instituídas quando necessárias.

A doença não apresenta cura, mas muitos conhecimentos sobre a etiologia e fisiopatologia têm sido acumulados nas duas últimas décadas, que propiciaram uma melhor abordagem no tratamento da fibrose cística. Tais evoluções têm sido a chave para o aumento da sobrevida e a melhoria da qualidade de vida destes indivíduos, os quais figuram como objetivos primordiais das ações dos profissionais de saúde envolvidos nesta assistência, enquanto aguardam a terapia gênica.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliados 66 prontuários referentes a todos os pacientes cadastrados no Programa de Assistência Multidisciplinar aos Pacientes com Fibrose Cística do HUIBB, no período de 1997 a 2007. Atenderam aos critérios de inclusão, 44 pacientes, sendo 14 pacientes colonizados por *P. aeruginosa* (grupo 1) e 30 pacientes não colonizados por *P. aeruginosa*, que constituíram o grupo controle (grupo2).

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo de coorte histórica, retrospectivo, para avaliar a função pulmonar dos pacientes com fibrose cística atendidos no período de janeiro/1997 a dezembro/2007.

5.2 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada no ambulatório do Programa de Assistência Multidisciplinar aos Pacientes de Fibrose Cística do HUIBB, instituição de referência regional para pneumologia na região norte do Brasil, no período de maio a dezembro de 2007. O programa atua através de uma equipe multidisciplinar composta por médico, fisioterapeutas, enfermeira, assistente social, nutricionista, psicóloga, biomédica e farmacêutica-bioquímica.

5.3 POPULAÇÃO ALVO

Pacientes com fibrose cística referenciados da rede pública particular de saúde e atendidos no Programa de Assistência Multidisciplinar do HUIBB.

5.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Todos os pacientes com diagnóstico confirmado da doença no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2007.

5.5 TIPO DA AMOSTRA

O tipo de amostra foi por conveniência, e foram estudados todos os pacientes acompanhados no Programa de Assistência Multidisciplinar aos Pacientes com Fibrose Cística no HUIBB desde 1997.

5.6 PROCESSO DE SELEÇÃO

O processo de seleção se deu durante as consultas regulares do paciente no ambulatório de Fibrose Cística do HUIBB, onde o pesquisador responsável convidou todos os pacientes a participarem da pesquisa. Eles foram informados pelo próprio pesquisador sobre a metodologia a ser empregada, e este se colocou a disposição para outros esclarecimentos que se fizeram necessários durante a coleta dos dados.

Os pacientes que atenderam os critérios de inclusão e que aceitaram participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para os casos que evoluíram ao óbito, foi feito ou tentado contato com os responsáveis dos pacientes, através do telefone e endereço contidos no prontuário. Os responsáveis foram então informados sobre a pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Caso não tenha sido possível encontrar o responsável, um representante da instituição foi consultado para liberação dos dados.

Após a amostra selecionada, baseado nas últimas culturas quantitativas de escarro, os indivíduos foram divididos em grupos: colonizados por *P. aeruginosa* (grupo 1), não colonizados por *P. aeruginosa* (grupo 2).

5.7 PROCESSO DE OBTENÇÃO DE DADOS

A coleta dos dados se deu nos prontuários dos pacientes para registro das seguintes variáveis: sexo, idade, procedência, início dos sintomas, sintomas iniciais, data do diagnóstico, número de hospitalizações, adesão ao tratamento e data do início da colonização por *P. aeruginosa* (Apêndice A).

Foram coletados os dados espirométricos referentes ao VEF₁, CVF, VEF₁/CVF e FEF_{25-75%}, com o laudo do serviço de espiromeria, conforme Knudson (1983) para adultos e Polgar (1971) para menores de 18 anos. Os testes de função pulmonar foram realizados dentro das normas estabelecidas para aceitabilidade e reprodutibilidade técnica de acordo com as diretrizes para testes de função pulmonar do protocolo do serviço de espirometria do HUIBB, que utiliza o espirômetro da marca Vitalograph, modelo IV 2170, os quais foram registrados na ficha de avaliação e acompanhamento (Apêndice A). Foram colhidos os dados da espirometria do ingresso do pacientes no programa e da última avaliação realizada.

Foi realizado um levantamento dos dados relativos ao escore de Shwachman – Kulczycki, contidos nas folhas de seguimento individual ambulatorial do HUIBB (Anexo A), levando-se em consideração a avaliação da atividade geral (0-25), achados radiológicos (0-25), exame físico (0-25) e nutrição (0-25). Um total entre 86-100 pontos expressará uma clínica excelente, de 71-85 uma clínica boa, de 70-56 leve, de 55-41 moderado e, grave quando abaixo de 40 pontos. Tais categorias foram quantificadas conforme escala de graduação anexa (Anexo B). O dado nutricional foi modificado para os pacientes adultos com o uso do índice de massa corpórea (IMC), conforme Yankaskas et al (2004).

Foi feito um estudo dos exames de escarro realizados para identificação dos germes presentes e definição dos grupos. As culturas de escarro eram acompanhadas pelo médico assistente e iniciada a terapia antimicrobiana adequada, conforme protocolo de atendimento ao paciente fibrocístico do Programa do HUIBB, fundamentado no Consenso Europeu de Assistência a Fibrose Cística.

5.8 CULTURAS DE ESCARRO

Os exames bacteriológicos do escarro (bacterioscopia pela coloração do Gram e cultura quantitativa) foram realizados a partir de aproximadamente 0,5 mL da porção purulenta do escarro adicionada a 1 mL de solução salina estéril, em tubo de ensaio, e homogeneizada em agitador durante 30s. Apenas os escarros que ao exame microscópico, após coloração de Gram, mostraram pelo menos 75% de leucócitos polimorfonucleares em relação a células epiteliais pavimentosas foram considerados.

O homogeneizado foi então inoculado consecutivamente com a ajuda de uma alça de aço-níquel de 1µL em duas placas de Petri contendo ágar sangue de carneiro (ASC), uma placa contendo ágar chocolate (ACH). Suplementado e meio de cultura MacConkey. As placas foram incubadas em aerobiose a 35°C, examinadas após 48h, mantidas à temperatura ambiente, e reexaminadas após outras 48h. As colônias bacterianas crescidas nos meios acima descritos foram identificadas (MURRAY et al. 1999) e testadas quanto a sensibilidade, segundo as normas da NCCLS (2005). As cepas mucosas de *Pseudomonas aeruginosa* foram identificadas visualmente pela morfologia característica (presença de muco líquido).

5.9 VARIÁVEIS

Foram estudadas as seguintes variáveis: Idade, sexo, procedência, início dos sintomas, sintomas iniciais, idade ao diagnóstico, número de hospitalizações, adesão ao tratamento, duração da colonização, valores da prova de função respiratória considerando as seguintes variáveis: de VEF₁, CVF, VEF₁/CVF, FEF_{25-75%}, com o laudo espirométrico e o grau de gravidade clínica dos pacientes em relação ao Escore de Shwachman – Kulkycki.

5.10 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram dos pacientes tratados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, com diagnóstico de fibrose cística, atendidos no período entre janeiro de

1997 a dezembro de 2007, independente da idade, de ambos os sexos, que foram capazes de realizar a espirometria e que tinham exames radiológicos de tórax em posição pósterior e perfil e bacteriológicos do escarro. Além de aceitarem participar da pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pelo paciente ou por seu responsável (Apêndice B) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do HUJBB, conforme protocolo nº 3680/06 (ANEXO C).

5.11 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo pacientes que não conseguiram realizar a espirometria; que não apresentavam bacterioscopia e radiografia do tórax ou que se negaram a participar da pesquisa ou a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5.12 DEFINIÇÕES

Foi considerado **caso confirmado** os pacientes com clínica sugestiva de fibrose cística, teste do suor positivo através da iontoforese com pilocarpina (>60mE/l) e /ou teste genético positivo para fibrose cística, realizado no Laboratório de Genética Humana e Médica da Universidade Federal do Pará.

Foi definido **colonizado por *P. aeruginosa*** o paciente que apresentou persistência de cultura de escarro positiva para esta bactéria por duas ou mais ocasiões por mais de seis meses. Paciente **infectado por *P. aeruginosa*** foi considerado aquele que apresente a bactéria na árvore brônquica por menos de seis meses ou de forma intermitente (LEE et al, 2003).

Adesão ao tratamento foi considerada quando o paciente apresentasse 80% de frequência nas consultas previamente agendadas com o médico assistente e demais profissionais de saúde, desde o ingresso no Programa, o comparecimento trimestral à farmácia do Hospital Barros Barreto para dispensação dos medicamentos, através do controle das APACs.

5.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise estatística aplicaram-se estatísticas descritivas e inferenciais. Foi realizado o resumo com as principais medidas numéricas entre as quais: média aritmética, desvio-padrão, mínimo/ máximo e mediana.

Nas estatísticas inferenciais aplicaram-se os seguintes testes estatísticos:

Para as variáveis categóricas (sexo, adesão, óbitos, sintomas iniciais, regional de saúde e laudo espirométrico), o teste Binomial foi aplicado para comparar as duas amostras independentes (Grupo Colonizados e Não Colonizados) (AYRES et al., 2008).

O teste t de Student (AYRES et al., 2008) foi aplicado para comparar as diferenças entre as médias de variáveis quantitativas dos dois grupos, neste caso, as variáveis analisadas foram: idade, idade dos sintomas iniciais, idade ao diagnóstico, número de internações, VEF₁, CVF, VEF₁/CVF e FEF_{25-75%}.

Para uma avaliação interna em cada grupo (colonizados e não-colonizados), onde a pontuação obtida nas 4 categorias do Escore de Shwachman foram comparadas pela análise de variância (ANOVA) observando os pressupostos estabelecidos em Ayres et al. (2008).

A avaliação dos fatores que interferem na mortalidade, dentro do grupo Colonizados, foram avaliadas pelo teste U de Mann-Whitney, visto não apresentarem características de normalidade conforme recomenda Ayres et al. (2008).

O nível de significância adotado foi de 5% para rejeição da hipótese de nulidade. Os valores significativos ($p < 0,05$) foram assinalados com asteriscos. Os softwares utilizados para os resultados do estudo foram o Bioestat 5.0 (AYRES et al., 2008), MS-Excel e o Prism 4.

6 RESULTADOS

Foram avaliados 66 prontuários de pacientes atendidos no programa de assistência multidisciplinar do HUIBB, no período de 1997 a 2007. Vinte e dois casos foram excluídos por não apresentarem avaliação espirométrica, por terem abandonado o tratamento, por não terem exames de escarro ou por não aceitarem participar do estudo.

Assim, a população de estudo foi constituída de 44 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão. Destes, 14 (31,8%) eram colonizados por *P. aeruginosa* (grupo 1) e 30 (68,2%) eram não colonizados pela bactéria (grupo 2). As taxas de colonização por faixa etária foram de seis (42,9%) casos com até de 12 anos de idade, três (21,42%) entre 12 e até 18 anos e cinco (35,7%) pacientes com mais de 18 anos.

Ao diagnóstico, 10 pacientes já se apresentaram colonizados por *P. aeruginosa*, sendo oito com a variedade mucóide, impossibilitando a determinação da idade do início da colonização. Os outros quatro casos tornaram-se colonizados dentro de um a dois anos após o ingresso no programa.

Quanto ao sexo, os grupos não se apresentaram igualmente distribuídos, a proporção do sexo feminino entre os colonizados (71,4%) foi significativamente maior que nos não colonizados (33,4%) ($p= 0.0181$).

A maioria dos colonizados era procedente do interior (57,1%), sendo que os Pólos Regionais 5, 6 e 7, referentes às regionais Tocantins, Carajás e Xingú, respectivamente, não apresentaram casos diagnosticados de fibrose cística relacionadas às regiões geográficas do sul e sudoeste do estado do Pará (Tabela 1 e 2).

A idade média ao diagnóstico não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p=0.8454$). No grupo de colonizados, 12 (85,7%) pacientes foram diagnosticados com menos de 18 anos, sendo oito (66,6%) até 12 anos de idade, e dois (14,3) na idade adulta. 25 (83,3%) casos que pertenciam ao grupo controle foram diagnosticados antes dos 18 anos, 22 (88%) antes de 12 anos e cinco (16,7%) na fase adulta, não havendo diferença estatística entre os grupos. No entanto, os sintomas iniciais foram mais precoces no grupo colonizado com idade média de 0.3 ± 0.6 anos ($p=0.0273$).

Na comparação do número médio de internações, observou-se que o grupo de colonizados apresentou maior número de internações do que o grupo de não colonizados ($p=0,0173$).

Nove casos, do grupo de colonizados, da casuística estudada evoluíram ao óbito no período, apresentando um tempo médio de acompanhamento no programa de fibrose cística do HUIBB de 4,3 anos até o óbito. A ocorrência de óbito por faixa etária foi de quatro eventos até 12 anos, dois entre 12 e 18 anos e três casos na idade adulta, com idade média de 14.8 anos. As características gerais dos pacientes estudados encontram-se na tabela 1.

Tabela 1: Características gerais dos pacientes com fibrose cística colonizados e não colonizados por *P. aeruginosa*, no Pará / 1997-2007.

Variáveis	Colonizados(n=14)		Não Colonizados(n=30)		Total	p-valor
	n	%	n	%		
Sexo						
Masculino (%)	4	28.6	20	66.6	24	0.0181*
Feminino (%)	10	71.4	10	33.4	20	0.0181*
Idade (média±dp)	17.5±10.0		18.7±13.2		44	0.3863
Região Metropolitana (%)	6	42.9	27	90.0	44	0.0008*
Interior (%)	8	57.1	3	10.0		0.0008*
Idade Média dos Sintomas Iniciais (anos)	0.3 ± 0.6		1.4 ± 2.4			0.0273*
Idade Média ao Diagnóstico (anos)	13.1 ±10.8		12.3 ±15.0			0.8454
Tempo total médio de sintomas (anos)	(17.3 ±10.1)		(15.0 ±7.2)		44	0.3817
Adesão (n, %)	7	50	23	52.3	44	0.0769
Número Médio de Internações	10.6 ±6.5		5.2 ±7.0			0.0173*
Óbitos (n, %)	9	35.7	0	0.0	44	-
Idade média óbito	(14.8 ±5.3)		(0)			-
Tempo médio entre espirometrias (meses)	(38.1 ±24.5)		(46.7 ±27.4)			0.3185

Fonte: Pesquisa de campo, 2007

Anterior ao diagnóstico de fibrose cística seis (42,8%) casos realizaram tratamento para tuberculose pulmonar, no grupo de colonizados, onde cinco como prova terapêutica e apenas um caso com diagnóstico confirmado. Destes, quatro eram procedentes do interior do estado.

No grupo 2, um paciente realizou tratamento para tuberculose pulmonar multiresistente, e um havia realizado lobectomia superior esquerda, devido bronquiectasia com hemoptise.

Tabela 2: Distribuição conforme a sede regional de saúde, no Estado do Pará.

Regional de Saúde	Colonizados (n=14)		Não Colonizados (n=30)		p-valor
	n	%	n	%	
Regional 1	6	42.9	27	90.0	0.0008*
Regional 2	3	21.4	0	0.0	-
Regional 3	2	14.3	1	3.3	0.1794
Regional 4	1	7.1	0	0.0	-
Regional 5	0	0.0	0	0.0	-
Regional 6	0	0.0	0	0.0	-
Regional 7	0	0.0	0	0.0	-
Regional 8	0	0.0	1	3.3	-
Regional 9	2	14.3	1	3.3	0.1794
Total	14	100.0	30	100.0	-

Fonte: Pesquisa de campo, 2007

Todos os 14 pacientes colonizados por *P. aeruginosa* apresentavam sintomas respiratórios persistentes ao diagnóstico. Em 64,3% dos casos, tais sintomas estavam associados com história de pneumonia de repetição e /ou déficit pondero-estatural (Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição conforme os sintomas iniciais dos pacientes com fibrose cística investigados

Sintomas Iniciais	Colonizados (n=14)		Não Colonizados (n=30)		Total	p-valor
	n	%	n	%		
Sintomas Respiratórios Persistentes	14	100.0	27	90.0	44	0.2203
Pneumonia de Repetição	9	64.3	9	30.0	44	0.0312*
Ileomeconial	0	0.0	3	10.0	44	-
Esteatorréia	4	28.6	6	20.0	44	0.5274
Déficit Pondero-Estatural	9	64.3	8	26.7	44	0.0170*
Cristalização do suor	0	0.0	1	3.3	44	-
História Familiar	3	21.4	2	6.7	44	0.1507

Fonte: Pesquisa de campo, 2007

O tempo médio, em meses, entre as espirometrias avaliadas foi de 38.1±24.5, para colonizados, e 46.7±27.4, para não colonizados, sem diferença estatística entre os grupos.

A avaliação do declínio da função pulmonar dentro dos grupos, nos dois momentos estudados, não mostrou alteração significativa dos dados espirométricos VEF₁, CVF, VEF₁/CVF, apesar de mostrar uma redução das médias. No entanto, houve uma redução significativa do FEF_{25-75%} dos pacientes colonizados, mostrando as alterações mais precoces neste parâmetro (Tabela 4).

Tabela 4: Resultados da espirometria dos grupos colonizados (n=14) e não colonizados (n=30) em dois momentos do estudo.

Variável	Colonizados			Não Colonizados		
	Inicial	Final	p-valor	Inicial	Final	p-valor
VEF ₁ (média,dp)	60.0 ±25.0	47.8 ±16.1	0.1350	79.2 ±21.0	79.6 ±18.0	0.9476
CVF (média,dp)	65.9 ±21.7	62.1 ±21.2	0.6451	83.2 ±19.4	85.9 ±15.4	0.5590
VEF ₁ /CVF (média,dp)	83.4 ±12.7	74.7 ±10.4	0.0563	90.1 ±11.4	89.6 ±9.4	0.8312
FEF _{25-75%} (média,dp)	42.5 ±22.9	26.5 ±17.9	0.0493*	69.2 ±26.7	68.9 ±26.8	0.9716

Fonte: Pesquisa de campo, 2007

Quando comparado os dados da espirometria entre os dois grupos nos dois momentos, observou-se que no grupo 1 os dados iniciais do VEF₁, CVF e FEF_{25-75%} tiveram médias menores que o grupo controle. Na avaliação final, as médias de todos os valores percentuais previstos na espirometria mostraram um maior comprometimento da função pulmonar neste grupo (p<0.005) (Tabela 5 e 6).

Tabela 5: Avaliação inicial da espirometria.

Avaliação Inicial	Colonizados (n=14)	Não Colonizados (n=30)	p-valor
VEF ₁ (média, dp)	60.0 ± 25.0	79.2 ± 21.0	0.0191*
CVF (média, dp)	65.9 ± 21.7	83.2 ± 19.4	0.0249*
VEF ₁ /CVF (média, dp)	83.4 ± 12.7	90.1 ± 11.4	0.0989
FEF _{25-75%} (média, dp)	42.5 ± 22.9	69.2 ± 26.7	0.0050*

Fonte: Pesquisa de campo, 2007

Tabela 6: Avaliação final da espirometria.

Avaliação Final	Colonizados	Não Colonizados	p-valor
	n=14	n=30	
VEF ₁ (média, dp)	47.8 ± 16.1	79.6 ± 18.0	< 0.0001*
CVF (média, dp)	62.1 ± 21.2	85.9 ± 15.4	0.0006*
VEF ₁ /CVF (média, dp)	74.7 ± 10.4	89.6 ± 9.4	0.0003*
FEF _{25-75%} (média, dp)	26.5 ± 17.9	68.9 ± 26.8	< 0.0001*

Fonte: Pesquisa de campo, 2007

O laudo espirométrico final mostrou que 10 (71,4%) casos do grupo colonizado apresentaram disfunção ventilatória obstrutiva moderada ou grave acompanhada ou não com algum grau de disfunção restritiva. Já no grupo de não colonizados, 23 (77,6%) tinha apenas disfunção ventilatória obstrutiva leve ou ausente (Tabela 7).

Tabela 7: Laudo espirométrico final

Obstrutivo	Restrição	Colonizados		Não Colonizados	
		n	%	n	%
Grave	Ausente	0	0.0	1	3.3
	Grave	1	7.1	1	3.3
	Moderado	2	14.3	0	0.0
	Leve	1	7.1	0	0.0
Moderado	Ausente	2	14.3	2	6.7
	Grave	1	7.1	0	0.0
	Moderado	1	7.1	2	6.7
	Leve	2	14.3	1	3.3
Leve	Ausente	1	7.1	7	23.3
	Grave	2	14.3	0	0.0
	Moderado	0	0.0	0	0.0
	Leve	0	0.0	1	3.3
Ausente	Ausente	1	7.1	14	46.7
Ausente	Leve	0	0	1	3.3
	Total	14	100.0	30	100.0

Fonte: Pesquisa de campo, 2007

O grupo colonizado apresentou uma média inicial do grau de gravidade da doença classificada como moderada (42.8) e final como grave (36.5). O grupo de não colonizados apresentou grau leve na avaliação inicial (68.4) e grau bom na final (73.6) (Tabela 8).

Tabela 8: Escore de Shwachman na avaliação inicial e final

	Colonizados (n=14)			Não Colonizados (n=30)			
		Inicial	Final	p-valor	Inicial	Final	p-valor
Escore de Schwachman	Média	42.8	36.5	0.3177	68.4	73.6	0.1487
	dp	13.5	18.7		15.1	12.3	
	Min - Máx	20 - 66	20 - 73		35 - 95	44 - 95	
	Mediana	39	29.5		70.5	75	

Fonte: Pesquisa de campo, 2007

A Tabela 9 mostra a comparação das diferenças entre as médias de variáveis numéricas dos dois grupos referentes ao escore de Shwachman inicial e final, sendo observado que o grupo de colonizados apresentou média significativamente menor que os não colonizados na avaliação inicial e final ($p < 0,0001$).

Tabela 9: Colonizados e Não Colonizados em dois momentos individualmente conforme o Escore de Schwachman

	Colonizados n=14	Não Colonizados n=30	p-valor
	Inicial		
Escore de Schwachman (Média, dp)	42.9 ± 13.5	68.4 ± 15.1	< 0.0001*
	Final		
	36.6 ± 18.7	73.6 ± 12.3	< 0.0001*

Fonte: Pesquisa de campo, 2007

O estudo isolado das diversas categorias que compõem o escore de Shwachman observou ganho significativo na categoria referente o estado nutricional do grupo de não colonizados (Tabela 10).

Tabela 10: Colonizados e não colonizados em dois momentos conforme Escore de Schwachman.

Categoria	Colonizados (n=14)		p-valor	Não Colonizados (n=30)		p-valor
	Inicial	Final		Inicial	Final	
Atividade Geral (média, dp)	13.6 ± 4.8	11.5 ± 7.1	0.3575	20.9 ± 5.0	22.8 ± 3.5	0.0859
Exame Físico (média, dp)	9.9 ± 3.4	7.5 ± 3.9	0.0988	15.6 ± 4.2	17.7 ± 4.2	0.0537
Estado Nutricional (média, dp)	12.1 ± 5.3	11.5 ± 6.9	0.7853	17.8 ± 5.6	20.6 ± 4.8	0.0415*
Raio X (média, dp)	7.5 ± 3.0	6.1 ± 1.8	0.1386	14.3 ± 4.7	12.8 ± 4.2	0.1873

Fonte: Pesquisa de campo, 2007

Na comparação das categorias do escore de Shwachman dentro dos grupos, na avaliação inicial, encontrou-se, entre os colonizados, diferença significativa entre as médias de atividade geral e raio X (p-valor<0.01), estado nutricional e raio X (p-valor<0.05). Nos não colonizados houve diferença significativa entre atividade geral e exame físico (p-valor<0.01), atividade geral e raio X (p-valor<0.01) e estado nutricional e raio X (p-valor<0.05). Não houve diferenças significativas entre as médias das categorias no momento final (Tabela 11).

Tabela 11: Comparação das categorias do Escore de Schwachman inicial dentro dos grupos

Categoria	Colonizados (n=14)	Não Colonizados (n=30)
	Inicial	
Atividade Geral (média, dp)	13.6 ± 4.8	20.9 ± 5.0
Exame Físico (média, dp)	9.9 ± 3.4	15.6 ± 4.2
Estado Nutricional (média, dp)	12.1 ± 5.3	17.8 ± 5.6
Raio X (média, dp)	7.5 ± 3.0	14.3 ± 4.7

Fonte: Pesquisa de Campo, 2007

Quando consideradas todas as categorias do escore de Shwachman e comparadas entre os grupos, nos dois momentos do estudo, os colonizados mostraram diferenças médias significativamente menores que os não colonizados (p<0.0001), conforme a tabela 12.

Tabela 12: Comparação das categorias do escore de Shwachman entre os grupos nos dois momentos individualmente.

Categoria	Inicial	Final
-----------	---------	-------

	Colonizados (n=14)	Não Colonizados (n=30)	p-valor	Colonizados (n=14)	Não Colonizados (n=30)	p-valor
Atividade Geral (média, dp)	13.6 ± 4.8	20.9 ± 5.0	< 0.0001*	11.5 ± 7.1	22.8 ± 3.5	< 0.0001*
Exame Físico (média, dp)	9.9 ± 3.4	15.6 ± 4.2	< 0.0001*	7.5 ± 3.9	17.7 ± 4.2	< 0.0001*
Estado Nutricional (média, dp)	12.1 ± 5.3	17.8 ± 5.6	0.0029*	11.5 ± 6.9	20.6 ± 4.8	< 0.0001*
Raio X (média, dp)	7.5 ± 3.0	14.3 ± 4.7	< 0.0001*	6.1 ± 1.8	12.8 ± 4.2	< 0.0001*

Fonte: Pesquisa de campo, 2007

A avaliação dos fatores associados à mortalidade dentro do grupo colonizado foi realizada pela comparação das variáveis VEF₁, estado nutricional, idade ao diagnóstico e idade do início dos sintomas, nessas variáveis foi aplicado o teste U de Mann-Whitney onde os escores dos indivíduos que evoluíram a óbito (n=9) foram comparados com os sobreviventes (n=5). As variáveis VEF₁ (p=0.0089) e estado nutricional do escore de Shwachman (p=0.0013) obtiveram diferenças altamente significantes.

Tabela 13: Fatores associados a mortalidade entre os colonizados (n=14)

	Mortos	Sobreviventes	p-valor
VEF ₁	39.9±8.4	62.0±17.4	0.0098*
Estado Nutricional	6.7±8.4	20.0±3.1	0.0013*
Idade Sintomas	0.33±0.7	0.2±0.4	0.4420
Idade ao Diagnóstico	10.8±5.2	17.2±16.9	0.4207

Fonte: Pesquisa de campo, 2007

7 DISCUSSÃO

O programa de assistência multidisciplinar aos pacientes com fibrose cística do Hospital Universitário João de Barros Barreto foi estruturado, em 1997, a partir de casos suspeitos atendidos no ambulatório de pediatria, sem diagnóstico confirmado da doença. Para tal foi adquirido o aparelho para realização do teste do suor, adotado a aquisição de medicamentos especiais para o tratamento e da disponibilidade de profissionais para compor a equipe multidisciplinar. Posteriormente, foi fundada a Associação de Mucoviscidose do Estado do Pará. Até dezembro de 2007, 66 pacientes foram assistidos pelo programa.

O presente estudo descreve a função pulmonar dos pacientes com fibrose cística colonizados por *P. aeruginosa*, atendidos no HUIBB, no Pará, baseado nos achados espirométricos e do escore de Shwachman-Kulczycki a partir da criação do programa em 1997.

Apesar de se saber que uma vez adquirida a colonização por *P. aeruginosa* esta não pode mais ser erradicada, a prevenção deste evento é difícil, visto que as infecções iniciais se dão por cepas ambientais, mais sensíveis à terapia com antibióticos, ou através da infecção cruzada, com cepas, geralmente, mais resistentes. A melhor maneira de se minimizar os riscos da aquisição de colonização por este patógeno é realizar um monitoramento das culturas de espécimes respiratórias para introdução de terapia agressiva na detecção da infecção inicial e intermitente, além de se prevenir a infecção cruzada (HØIBY; FREDERIKSEN; PRESSLER, 2005).

A taxa de colonização por *P. aeruginosa* em fibrocísticos apresenta uma distribuição variada na dependência do centro estudado, com tendência a ser elevada (LIMA et al., 2004; DALCIN et al., 2004).

A taxa de pacientes colonizados por *P. aeruginosa* neste estudo (31,8%) foi menor que as taxas encontradas em um centro no Canadá (58%), na Dinamarca (57%), em crianças na Austrália (43%) e em outras regiões brasileiras: Paraná (80%), Rio de Janeiro (63,3%), Campinas (76%) e em adolescentes e adultos nos centros de referência da Bahia (43%) e de Porto Alegre (71,8%). Nestes dois últimos pode ser explicado visto que a prevalência desta bactéria aumenta com a idade (ALVAREZ et al., 2004; DALCIN et al., 2004; JOHANSEN et al., 1998; LEMOS et al., 2004; LIMA et al., 2004; NIXON et al., 2001).

Um fator importante que pode explicar as taxas menores de infecção foi a adoção, pela equipe do HUIBB, de dias diferenciados de atendimento para os pacientes colonizados a fim de evitar a infecção cruzada, aspecto de difícil controle levando-se em consideração o contato

social que alguns pacientes mantêm entre si. Além disso, a mutação genética que define diferentes graus de comprometimento da CFTR, favorecendo mais ou menos a deterioração pulmonar e possível adesão bacteriana não é totalmente definida nos pacientes do Pará e nem foi objetivo deste estudo.

Um dado preocupante é que a maioria dos pacientes colonizados por *P. aeruginosa* é procedente do interior do estado, e na casuística apresentada, seis (42,8%) deles haviam realizado tratamento para tuberculose, sem investigação prévia de fibrose cística. Indicativo que outros casos, com sintomas respiratórios persistentes, podem estar sendo conduzidos equivocadamente, antes de terem a chance de um diagnóstico adequado. Realidade reforçada pelas condições sócio-econômicas, de saneamento e ambientais da região, aliado a grande incidência de tuberculose pulmonar no Pará.

Em relação à procedência é interessante a não existência de casos diagnosticados e registrados no HUIBB das regiões do sudoeste e, pouquíssimos casos da região sudeste do estado do Pará, frente a grande imigração que estas regiões sofreram dos estados do sul do Brasil, onde há o maior número de descendentes de populações européias, onde acredita-se ser a origem das principais mutações genéticas da fibrose cística (PÉREZ et al., 2007).

Segundo Lemos (2004), do Centro de Referência de fibrose cística do estado da Bahia, cerca de 8% dos casos de fibrose cística são diagnosticados após 10 anos de idade. No estado do Pará, esta realidade foi diferente. A idade média ao diagnóstico encontrada nos pacientes do HUIBB foi de $13,1 \pm 10,8$, para colonizados, e de $12,3 \pm 15$, para não colonizados, sem diferença estatística entre os grupos. Estas médias se apresentam mais elevadas que em outros estados brasileiros como Paraná (1,6 ano), Santa Catarina (3,7 anos) e da cidade de Campinas (4,2 anos). Entretanto, nossos achados aproximaram-se do Rio de Janeiro (11 anos), sugerindo algum fator predisponente comum. Nos locais com triagem neonatal, como Wisconsin, nos Estados Unidos, a idade média cai para 13,9 semanas de vida e em Cuba com 16 meses de vida (ALVAREZ et al., 2004; FARIAS et al., 1997; LUDWIG NETO; TEODÓSIO, 1993; LIMA et al., 2004; LI et al., 2005; CASTELLÓ et al., 1996).

A idade média do diagnóstico no Pará se mostra elevada, levantando a necessidade de ações que propiciem um diagnóstico mais precoce, o que possibilitaria um monitoramento mais adequado da função pulmonar e das infecções pulmonares, para intervenção no início da

infecção por *P. aeruginosa*, ocasionando mudanças no cenário estadual, assim como no impacto da doença pulmonar na ocorrência de óbitos.

O atraso no diagnóstico da fibrose cística é, provavelmente, decorrente da superposição de sinais e sintomas de patologias comuns na realidade paraense, como diarreias crônicas, desnutrição e infecções pulmonares. Além da desinformação sobre a doença, entre os profissionais de saúde e população em geral, a distribuição de mutações menos agressivas e ausência de outros centros especializados em fibrose cística.

No estudo de Camargos, Guimarães e Reis (2000) foi encontrada diferença significativa entre o diagnóstico precoce, dos pacientes ainda vivos e o diagnóstico mais tardio nos que evoluíram ao óbito, em dezembro de 1994. Também deve ser considerada a detecção tardia da doença em adultos que apresentam um fenótipo leve da fibrose cística retardando o diagnóstico.

No HUIBB dois pacientes do grupo colonizado e cinco do grupo não colonizado foram diagnosticados na idade adulta. Entretanto, no grupo de colonizados, o diagnóstico tardio não veio acompanhado de um fenótipo leve, frente à gravidade dos casos ao diagnóstico, reforçando a necessidade de divulgação maior da doença para uma investigação diagnóstica precoce.

Para Camargos, Guimarães e Reis (2000) a irreversibilidade e progressão da doença pulmonar no 1º ano após o diagnóstico seria mais importante fator prognóstico. Tal teoria justificaria a grande ocorrência de óbitos no grupo colonizado, visto que os pacientes já chegaram com deterioração da função pulmonar ao diagnóstico, expressa pela diminuição dos valores do VEF_1 , CVP, VEF_1/CVF , $FEF_{25-75\%}$, e do escore de Shwachman, além da associação, em 64,3% dos casos, com déficit pondero estatural e pneumonias de repetição.

O VEF_1 é um dos melhores preditores de taxa de mortalidade em pacientes com fibrose cística, avaliando o grau de obstrução das vias aéreas, mostrando-se descendente por toda a vida destes pacientes, com diferentes taxas para cada paciente. As taxas de declínio no percentual dos valores preditos de VEF_1 varia de 1,79% ao ano no paciente que permanece vivo a um extremo de 9,16% ao ano no paciente que sucumbe ao óbito na 1ª década de vida (DAVIS, 1997).

No Pará foi observada queda nos dados espirométricos do grupo de colonizados, ao longo do tempo, quando comparados às avaliações iniciais e finais, sendo significativos os valores referentes aos $FEF_{25-75\%}$. Tal achado pode refletir o acometimento inicial das pequenas vias aéreas nestes pacientes. Não sendo mais significativo nos outros parâmetros, podendo

expressar a resposta terapêutica frente à terapia adotada. O grupo de não colonizados mostrou uma redução menor no VEF₁, CVF, porém sem significância estatística.

Na avaliação final da espirometria, quando 71,4% dos pacientes colonizados apresentavam disfunção ventilatória obstrutiva moderada a grave, com algum grau de disfunção ventilatória restritiva, o percentual de 85,71% deles não apresentaram melhora após broncodilatador, o que não significa que em outro momento a resposta broncodilatadora não possa estar presente. Por outro lado, pode ser compatível com as alterações brônquicas associadas a processos onde o comprometimento inflamação/ reparação é importante.

Segundo Li et al. (2005) o declínio abrupto da função pulmonar após a aquisição da *P. aeruginosa* se dá, principalmente, após a transição para a variedade mucóide. Neste estudo não foi possível estabelecer esta correlação com a mudança fenotípica, visto a pequena casuística e por oito pacientes já chegarem colonizados por *P. aeruginosa* mucóide, onde cinco evoluíram ao óbito.

A gravidade do quadro clínico apresentado pelos pacientes colonizados, expresso pelo escore de Shwachman, mostrou diferença altamente significativa no curso da doença pulmonar, com um total geral menor em todas as categorias estudadas quando comparadas com o grupo de não colonizados.

O grupo colonizado evolui com perda progressiva no escore, diferentemente do grupo controle, que apresentou melhora significativa na categoria referente ao estado nutricional, provavelmente como resultado da intervenção nutricional, reposição enzimática e controle das infecções pulmonares. No entanto, a redução na média dos achados radiológicos, em ambos, é concordante com os relatos da literatura, onde as alterações estruturais no pulmão são mais precoces do que a deterioração das demais categorias.

As alterações radiológicas são seguidas, respectivamente, de maiores alterações no exame físico, expressando os sinais e sintomas decorrentes das alterações estruturais do pulmão, e do estado nutricional, resultado do maior gasto energético frente, principalmente, a um processo infeccioso crônico. A última repercussão maior foi na atividade geral do indivíduo. Seqüência observada nos dois grupos estudados.

Os pacientes atendidos com fibrose cística em um hospital de referência brasileiro (Hospital de Clínicas de Porto Alegre), também apresentaram escore de Shwachman menor nos

achados radiológicos e exame físico, com pontuação média igual a 15 pontos em ambos, superior aos dados do Pará (DALCIN et al., 2004).

Em outro centro nacional, na Universidade de Campinas, apenas 15,7% dos pacientes apresentavam escore de Shwachman com grau de gravidade moderado a grave (ALVAREZ et al., 2004). O grupo colonizado apresentou grau de gravidade inicial classificado como moderado e final como grave, representando 31,8% do total de indivíduos estudados.

O valor inicial das espirometrias e do escore de Shwachman, do grupo colonizado, demonstra o grau de comprometimento que estes pacientes chegam ao programa sem mudança do quadro após instituição terapêutica, comprovado com os valores finais, revelando alterações irreversíveis da função pulmonar. A diferença nos percentuais dos preditos da espirometria e do grau de gravidade, entre os grupos, reforça os achados de estudos realizados que há um maior comprometimento pulmonar perante a colonização por *P. aeruginosa*, com maior índice de morbidade e mortalidade.

A idade média dos pacientes colonizados por *P. aeruginosa* do HUIBB, não difere estatisticamente do grupo de não colonizados ($17,5 \pm 10,0$ e $18,7 \pm 13,2$, respectivamente), assim como, a mediana (15 anos para ambos). No entanto, foi maior que os estudos realizados em centros como Ribeirão Preto (mediana de 9,5 anos), Porto Alegre (média de $13,04 \pm 4,82$) e Bahia ($10,8 \pm 13,5$ anos), espelhando um grupo mais velho que o descrito em algumas pesquisas brasileiras, mas foi semelhante a idade média em Toronto, no Canadá (15,8 anos) e em Copenhagem, na Dinamarca (15,5 anos) (ANDRADE et al., 2001; DORNELAS et al., 2000; JOHANSEN et al., 1998; SANTANA et al., 2003).

Se faz necessário estudos referentes a correlação genótipo e fenótipo na população acompanhada no HUIBB para se conhecer se a mutação genética possa estar influenciando no fator idade. Outro fator importante é a resposta dos pacientes frente as medidas terapêuticas adotadas pela equipe multidisciplinar do HUIBB e das conquistas adquiridas nestes anos de atuação.

Bellis et al. (2007) observaram média de idade dos pacientes semelhante na França (14 anos), conforme os casos registrados no Observatório Nacional de Mucoviscidose. Segundo dados da *Cystic Fibrosis Foundation*, em 2004, a sobrevida mediana, nos Estados Unidos da América, foi de 35,1 anos, e na Europa, em 1998, era de 32 anos. Esses fatos demonstram que

no Pará a idade média ainda se encontra abaixo da expectativa de vida do que nos países desenvolvidos.

Os dados acima levantam a necessidade de um estudo dos fatores de risco para óbito da população paraense limitado neste estudo frente à casuística apresentada. Além disso, deve ser levado em consideração que nos últimos anos tem aumentado o número de diagnóstico em pacientes adultos e que talvez em um levantamento mais recente, nessas localidades brasileiras, houvesse elevação da idade média.

A predominância do sexo feminino no grupo de colonizados (71,4%) concorda com a observação de Demko, Byard e Davis (1995) que as mulheres são mais infectadas com *P. aeruginosa* que o sexo masculino, apesar de não haver evidências que justifiquem esta observação. No estudo de Parad et al. (1999), em Boston, a taxa de declínio do VEF₁ foi maior em mulheres infectadas por *P. aeruginosa*. Lai et al. (2002) refere que estudos no Canadá e nos Estados Unidos têm mostrado uma menor expectativa de vida no sexo feminino. Neste estudo não foram evidenciados índices de mortalidade diferentes entre os sexos.

Camargos, Guimarães e Reis (2000) relatam que os maiores preditores de mortalidade considerados na literatura são o status nutricional, função pulmonar e colonização por *P. aeruginosa*, fatores principais de limitação à longevidade destes pacientes. Aqui reforçados, visto que os fatores relacionados aos óbitos ocorridos no HUIBB, foram a maior deterioração da função pulmonar, através de menores valores percentuais do VEF₁, a desnutrição grave, conforme o escore de Shwachman, e colonização por *P. aeruginosa*, indicando que a alteração do estado nutricional e a redução do VEF₁ são características que diferem os indivíduos sobreviventes dos que evoluíram a óbito.

Os dados acima reforçam a necessidade de implantação da triagem neonatal, através da dosagem da tripsina imunoreativa, no Pará, para um diagnóstico mais precoce e a ampliação da assistência a outras regiões do estado, frente a sua dimensão territorial, para assistir as regiões mais distantes da capital, que exigem maior deslocamento, o que interfere na adesão, agravado por aspectos de desenvolvimento de algumas localidades do estado, onde não existe nem energia elétrica.

A triagem neonatal visa um melhor controle do estado nutricional, adoção de medidas preventivas e terapêuticas para menor severidade da doença pulmonar e aconselhamento

genético. Embora nenhum dado convincente demonstre que o diagnóstico precoce seja um fator de risco independente para a mortalidade e progressão da doença pulmonar (LAI et al., 2002).

O impacto do diagnóstico precoce nesta população é discutível, visto não haver diferença significativa na idade ao diagnóstico entre os dois grupos, embora o início dos sintomas seja mais precoce no grupo 1, o que poderia indicar um fator de risco para um pior prognóstico, frente a ocorrência de nove óbitos neste grupo.

A idade média ao óbito no Pará foi maior do que em Campinas (9 anos e 5 meses) e Paraná ($5,9 \pm 7,2$ anos). Não foi possível neste estudo determinar se houve influência do genótipo neste desfecho, assim como o tempo de colonização, decorrente do grande número de pacientes que já chegaram colonizados ao HUIBB (ALVAREZ et al, 2004; FARIAS et al, 1997).

Os sintomas iniciais no grupo colonizado ($0,3 \pm 0,6$ ano) foram mais precoces do que no grupo não colonizados ($1,4 \pm 2,4$). Na literatura encontram-se relatos de 16 meses, em Campinas, e no 1º ano de vida, em Santa Catarina, podendo atingir a idade adulta. O grupo 1 apresentou sintomas respiratórios persistentes, em 100% dos casos, e muitas vezes estava associado com déficit pondero estatural e pneumonias de repetição, expondo as vias aéreas a um processo inflamatório por mais tempo. Achado comum nos estudos Balfour-Lynn (1999), com lavado bronco alveolar, com a presença de células inflamatórias antes mesmo de cultura de escarro positiva para a identificação de algum patógeno.

A persistência da inflamação nas vias respiratórias dos fibrocísticos colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* no Pará cursa com a instalação de um quadro obstrutivo ao fluxo aéreo, aprisionamento de ar, doença pulmonar supurativa e ventilação inadequada. No estudo esses dados foram traduzidos pelos achados da espirometria com redução dos valores preditos de VEF₁, CVF, VEF₁/CVF e FEF_{25-75%} até a insuficiência respiratória.

Não houve diferença em relação à adesão ao tratamento entre os grupos. No entanto, a adesão aqui considerada levou em consideração a frequência nas consultas ambulatoriais de 80%, dispensação de medicamentos pela farmácia e de relatos quanto a tomada dos medicamentos e realização da fisioterapia domiciliar, o que não reflete a verdadeira adesão requerida na assistência aos pacientes com fibrose cística, que envolve fatores sócio econômicos, de envolvimento do paciente e sua família e controle ambiental dentre outros.

O número de internações maior nos pacientes colonizados é esperado, não só pelas complicações prévias ao diagnóstico, como as exacerbações advindas da presença da *P. aeruginosa* e a necessidade de realizações de terapia antibiótica endovenosa. É importante registrar que no grupo de não colonizados ocorreram 11 episódios de infecção por *P. aeruginosa*, sendo os pacientes submetidos à terapia antibiótica precocemente.

Apesar de ser uma preocupação real o perfil de sensibilidade das cepas de *P. aeruginosa*, isto não constituiu como objetivo deste trabalho. É importante lembrar que os mecanismos de persistência da bactéria nas vias aéreas dos pacientes são variados apesar das estratégias de defesa do hospedeiro e os repetidos ciclos de antibióticos sistêmicos e tópicos.

A fibrose cística apesar de ser uma doença genética ela envolve vários tipos de mutações que ocorrem no braço longo do cromossomo 7 e que levam a um defeito da proteína CFTR, além de receber influência do ambiente como condições sócio-econômicas, de saneamento, ambientais e de acesso a um centro de referência com equipe multidisciplinar. Outro fator importante que influencia no curso da doença é o da adesão ao tratamento e da disponibilidade de medicamentos especiais, que apresentam custo elevado quando não dispensados pelos centros.

É primordial estudos para identificação das necessidades regionais de cada população, por acreditar-se que haja uma incidência diferenciada nas mutações genéticas em cada região brasileira, frente seus processos de colonização e miscigenação.

O programa multidisciplinar do Hospital Barros Barreto vem se estruturando para melhor acompanhamento clínico, radiológico e bacteriológico destes pacientes, o que possibilitará maiores estudos da progressão da função pulmonar. A busca pela excelência no tratamento desses pacientes só poderá ser almejada com a implantação da triagem neonatal e ampliação dos centros de assistência a outras regiões do estado, visto suas dimensões geográficas e suas particularidades econômicas, culturais e de acessibilidade. Além de um programa de divulgação aos profissionais de saúde que atendem a população paraense, inclusive nos locais de difícil acesso, enquanto aguarda-se a terapia gênica.

8 CONCLUSÃO

1. Os pacientes com fibrose cística, colonizados por *P. aeruginosa*, no Pará, apresentaram maior comprometimento da função pulmonar quando comparado aos pacientes com fibrose cística, não colonizados por essa bactéria, não sendo possível determinar o início da colonização por *P. aeruginosa* nos pacientes com fibrose cística estudados, visto a maioria já chegarem colonizados ao diagnóstico.
2. A avaliação pelo escore de Shwachman mostrou maior deterioração clínica dos pacientes colonizados por *P. aeruginosa*, com início dos sintomas mais precoces e maior número de internações hospitalares. A idade média ao diagnóstico dos pacientes com fibrose cística no estado do Pará é maior do que em outros centros de referência no Brasil.
3. Há maior taxa de morbidade e mortalidade nos pacientes colonizados por *P. aeruginosa* no Pará.
4. Pacientes pneumopatas crônicos, com colonização /infecção com agentes típicos da fibrose cística, com alterações digestivas (prolapso retal, insuficiência pancreática, etc), com sintomas de perdas salinas (alcalose metabólica, deficiência aguda de sal) e azoospermia obstrutiva, sem diagnóstico esclarecido, devem ser encaminhados para diagnóstico diferencial de fibrose cística.
5. A instituição da triagem neonatal e a ampliação de centros de referência em fibrose cística para outras cidades, do estado do Pará, poderiam diminuir a idade média ao diagnóstico, propiciar tratamento adequado e reduzir ou retardar a deterioração da função pulmonar.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ, A.E., RIBEIRO, A.F., HESSEL, G., BERTUZZO, C.S., RIBEIRO, J.D. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. **Jornal de Pediatria**, v.80, n.5, p. 371-379, 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE MUCOVISCIDOSE. **Centros de fibrose cística**. Disponível em: <<http://www.abram.org.br/novo/centrosnovo.htm>> Acesso em 22 Abr 2008.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. **American Review of Respiratory Disease**, v. 144, p.1202-1208, 1991.

ANDRADE, E.F., FONSECA, D.L.O., SILVA, F.A.A., BARRETO, S.S.M. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. **Jornal de Pneumologia**, v.27, n.3, p. 130-136, Mai-Jun., 2001.

ANTUNES, E.T. Epidemiologia. IN: LUDWIG NETO, N. **Fibrose Cística: enfoque multidisciplinar**. Florianópolis: Secretaria do Estado de Saúde, 2008. p.23-40.

ARAÚJO, F.G., NOVAES, F.C., SANTOS, N.P.C., MARTINS, V.C., SOUZA, S.M., SANTOS, S.E.B., RIBEIRO-DOS-SANTOS, A.K.C. Prevalence of $\Delta F508$, G551D, G542K and R553X mutations among cystic fibrosis patients in the north of Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.38, n.1, p.11-15, 2005.

ARMSTRONG, D.S., GRIMWOOD, K., CARLIN, J., CARZINO, R., OLINSKY, A., PHELAN, P.D. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. **British Medical Journal**, v.310, 1571-1572, 1995.

AYRES, M; AYRES JÚNIOR, M; AYRES, D. L; SANTOS, A.A. S. **BioEstat 5: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**. 5. ed. Belém: Publicações Avulsas do Mamirauá, 2008.

BALFOUR - LYNN, I.M. The protease-antiprotease battle in the cystic fibrosis lung. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v.92, suppl.37, p.23-30, 1999.

BÉGHIN, L., GOTTRAND, F., MICHAUD, L., VODOUGNON, H., WIZLA-DERAMBURE, N., HANGARD, R., HUSSON, M.O., TURCK, D. Energetic cost of physical activity in cystic fibrosis children during *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary exacerbation. **Critical Nutrition**, v.24, p.88-96, 2005.

BELLIS, G., CAZES, M., PARANT, A., GAIMARD, M., TRAVERS, C., ROUX, E., RAVILLY, S., RAULT, G. Cystic fibrosis mortality trends in France. **Journal of Cystic Fibrosis**, v.6, p. 179-186, 2007.

BOAT, T.F. Fibrose Cística. IN: BEHRMAN, R.E., KLIEGMAN, R.M., JENSON, H.B. **Tratado de Pediatria**. 16 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2002, p.1297-1308.

BRADLEY, M.J. MORAN, F.M. ELBORN, J.S. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. **Respiratory Medicine**, v.100, p.191-201, 2006.

BRASFIEL D., HICKS G., SOONG, S., TILLER, R.E. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. **Pediatrics**, v.63, p.24 -29, 1979.

_____. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. **American Journal Roentgenology**, v.134, p.1195-1198, 1980.

BRAUN, A.T., FARRELL, P.M., FEREC C., AUDREZET M.P., LAXOVA A., LI Z., KOSOROK M.R., ROSENBERG M.A., GERSHAN W.M. Cystic fibrosis mutations and genotype-pulmonary phenotype analysis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v.5, p.33-41, 2006.

CAMARGO, P.A.M. Fibrose cística no Brasil: o resgate (ou a hora e a vez) do pediatra. **Jornal de Pediatria**, v.80, n.5, p.344-346, 2004.

CAMARGOS, P.A.M., GUIMARÃES, M.D.C., REIS, F.J.C. Prognostic aspects of cystic fibrosis in Brazil. **Annals of Tropical Paediatrics**, v.20, p. 287-291, 2000.

CARDIERE, J. M A. Fibrose cística: fisiopatologia mais conhecida. **Informe Criança – Associação Paulista de Assistência à Mucoviscidose**. v.2, n.26, p.1, 1997

CASTELLÓ, E.M; VIVANCO, M.V.D; IZQUIERDO, A.M; CONCEPCIÓN, M.R; RODRÍGUEZ, D.S; ROBLEDO, E.H. Correlación clínico-microbiológica en 9 pacientes con fibrosis quística. **Revista Cubana Pediatría**, v.68, n.2, Mai-Ago, 1996. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311996000200004&ing=es&nrm=iso&tl...> Acesso em: 9 Set.2006

CASTELO BRANCO, B.P., ARAÚJO, L.R.F., MARIZ JÚNIOR, A.A., DREBES, A.C.A., ROCHA, F. Fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v.80, n.5, p.58-75, Mai. 2001.

COLLIER, D.N. ANDERSEN, L., McKNIGHT, S.L., NOAH, T.L., KNOWLES, M., BOUCHER, R., SCHWAB, U., GILLIGAN, P., PESCI, E.C. A bacterial cell to cell signal in the lungs of cystic fibrosis patients. **Federation of European Microbiological Societies Microbiology Letters**, v.215, p.41-46, 2002.

DALCIN, P. T. R., KANG, S.H., PIOVESAN, D.M., HOFFMANN, C.F., FRANCISCATTO, E., MILLAN, T., LACERDA, C., COELHO, T., BAGLIO, P., XAVIER, R. Características dos pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística do Hospital de Clínicas de porto Alegre. **Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul**. v. 48, n. 3, p.162-170, Jul-Set. 2004.

DALLALANA, L.T. Fibrose cística. In: TARANTINO, A.B. **Doenças Pulmonares**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p. 589-604

DAMAS, C. AMORIM, A. GOMES, I. Fibrose quística: revisão. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 14, n.1, p. 89-112, Jan-Feb, 2008.

DAMASCENO, N. KIERTSMAN, B. Fibrose cística. **Revista Pediatria**. v.23, ed. Especial, Jul, 1995

DAVIES, J.C. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: pathogenesis and persistence. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 3, p.128-134, 2002.

DAVIS, P.B. The decline and fall of pulmonary function in cystic fibrosis: new models, new lessons. **The Journal of Pediatrics**, v.131, n.6, p.789-790, Dec. 1997.

DEMKO, C.A., BYARD, P.J., DAVIS, P.B. Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 48, p. 1041-1049, 1995.

DORNELAS, E.C., FERNANDES, M.L.M., GALVÃO, L.C., SILVA, G.A. Estudo do quadro pulmonar de pacientes com fibrose cística. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro v.76, n.4, p.295-299, 2000.

DRISCOLL, J.A., BRODY, S.L., KOLLEF, M.H. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. **Drugs**, v.67, n.3, p.351-368, 2007.

EMERSON, J. ROSENFELD, M., McNAMARA, S., RAMSEY, B., GIBSON, R.L.. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 34, p.91-100, 2002.

EQUI, A., BALFOUR-LYNN, I.M., BUSH, A., et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized, placebo controlled crossover trial. **Lancet**, v.360, p. 978-984, 2002.

FARIAS, L., ROSÁRIO FILHO, N.A., KOVALHUK, L., MIASAKI, N., CHAVES, S.M., RECCO, R.A.C., PADILHA, T.M. Aspectos clínicos da fibrose cística. Experiência no Hospital de Clínicas da UFPR, 1980-1996. **Pediatria**, v.19, n.4, p.241 -248, 1997.

FERKOL, T., ROSENFELD, M., MILLA, C.E. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. **The Journal Pediatrics**, v.148, p. 259-264, 2006.

FERNANDES, A.K., MALLMANN, F., JOHN, A.B., FACCIN, C.S., DALCIN, P.T.R., BARRETO, S.S.M. Relationship between functional and X-ray alterations in patients with cystic fibrosis. **Jornal de Pneumologia**, v.29, n.4, Jul-Ago. 2003.

GASPAR, M.C.A., CHIBA, S.M., GOMES, C.E.T., JULIANO, Y., NOVO, N.F., ANCONA-LOPEZ, F. Resultado da Intervenção nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística. **Jornal de Pediatria**, v.78, n.2, Mar-Apr. 2002.

GRIESE, M., ESSL, R. SCHMIDT, R., BALLMANN, M., PAUL, K., RIETSCHHEL, E., RATJEN, F. Sequential analysis of surfactant, lung function and inflammation in cystic fibrosis patients. **Respiratory Research**, v.6, n.133, Nov., 2005.

GOVAN, J.R.W., DERETIC, V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. **Microbiological Reviews**, v.60,n.3, p.539-574, Sep., 1996.

GÓMEZ, M.I., PRINCE, A. A opportunistic infections in lung disease: *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. **Curr Opin Pediatr**, v. 7, n.3, p.244-251, Jun, 2007.

HANSEN, C.R., PRESSLER, T., KOCH, C., HØIBY, N. Long term azithromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection: an observational cohort study. **Journal Cystic Fibrosis**, v.4, p.35-40, 2005.

HEIJERMAN, H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: a short review. **Journal Cystic Fibrosis**, v. 4, p.3-5, 2005.

HODSON, M.E. GEDDES, D.M. **Cystic fibrosis**. London: Chapman & Hall Medical, 1995.

HODSON, M.E. Treatment of cystic fibrosis in the adults. **Respiration**. v.67, n.6, p.595-607, 2000.

HØIBY, N.; FREDERIKSEN, B.; PRESSLER, T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. **Journal of Cystic Fibrosis**, v.4, p.49-54, 2005.

JACQUES, I., DERELLE, J., WEBER, M., VIDAILHET, M. Pulmonary evolution of cystic fibrosis patients colonized by *Pseudomonas aeruginosa* and /or *Burkholderia cepacia*. **European Journal of Pediatric**. v.157, p.427-431, 1998.

JOHANSEN, H.K., KOVESI, T.A., KOCH, C., COREY, M., HOIBY, N., LEVISON, H. *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* infection in cystic fibrosis patients treated in Toronto and Copenhagen. **Pediatric Pulmonology**, v.26, p.89-96, 1998.

JONG, P.A., LINDBLAD, A., RUBIN, L., HOP, W.C.J., JONGSTE, J.C., BRINK, M., TIDDENS, H.A.W.M. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 61, p. 80-85, 2006.

KANG, S.H. et al. Características dos pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul**, v.48, n.3, p.162-170, Jul-Set. 2004.

KEREM, B. ROMMENS, J.M., BUCHANAN, J.A., MARKIEWICZ, D., COX, T.K., CHAKRAVARTI, A., BUCHWALD, M., TSUI, L.C. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. **Science**, v. 245, p.1073-1080, 1989.

KEREM, E. The role of *Pseudomonas aeruginosa* in the pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis: more questions than answers. **Pediatric Pulmonology**, supplement, v.10, p.265-266, 1997.

KIPNIS, E., SAWA, T., WIENER-KRONISH, J. Targeting mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 36, p.78-91, 2006.

KNUDSON, R.J. LEBOWITZ, M.D., HOLBERG, C.J. BURROWS, B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. **American Review Respiratory Disease**, v. 127, p.725-734, 1983.

KOCH, C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. **Pediatric Pulmonology**. n.34, p.232-236, 2002

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

LAI, H., KOSOROK, M.R., LAXOVA, A., MAKHOLM, L.M., FARREL, P.M. Delayed diagnosis of US females with cystic fibrosis. **American Journal of Epidemiology**, v. 156, p. 165-173, 2002.

LEE, T.W.R., BROWNLEE, K.G., CONWAY, S.P., DENTON, M., LITTLEWOOD, J.M. Evaluation of a new definition for chronic *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. **Journal of Cystic Fibrosis**, v.2, p.29-34, 2003.

LEMOS, A.C.M. MATOS, E., FRANCO, R., SANTANA, P., SANTANA, M.A. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.30, n.1, p.9-13, 2004.

LEVIN, A.S.S.; ARRUDA, E.A.G. Infecções por *Pseudomonas*. IN: VERONESI, R. et al. **Tratado de Infectologia**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2004.p.761-767.

LI, Z., KOSOROK, M.R., FARRELL, P.M., LAXOVA, A., WEST, S.E.H., GREEN, C.G., COLLINS, J., ROCK, M.J., SPLAINGARD, M.L. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. **Journal of the American Medical Association**, v.293, n.05, p.581-588, Feb., 2005.

LIMA, A.N., LOPES, A.J., JANSEN, U., CAPONE, D., JANSEN, J.M. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos, funcionais e tomográficos. **Pulmão**, v.13, n.2, p.90-97, Abr-Mai. 2004.

LUDWIG NETO, N., TEODÓSIO, S.M. Fibrose cística em Santa Catarina: perfil clínico dos pacientes. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v.22, n.1-2, p. 9-12, Jan-Jun., 1993.

MARQUES, C., LUDWIG NETO, N.; VELASCO, T.S.A. Doença pulmonar. IN: LUDWIG NETO, N. **Fibrose Cística: enfoque multidisciplinar**. Florianópolis: Secretaria de Estado de Saúde, 2008, p.189-210.

MACEACHRAN, D.P., YE, S., BOMBERGER, J.M., HOGAN, D.A., SWIATECKA-URBAN, A., STANTON, B.A., O'TOOLE, G.A. The *Pseudomonas aeruginosa* secreted protein PA2934 decreases apical membrane expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. **Infection and Immunity**, v.75, n.8, p.3902-3912, Aug. 2007.

MARIANELLI, L., CAMPANA, S., TACCETI, G., GABBRIELLI, M., DEI, R. *Pseudomonas aeruginosa* antibodies in patients with cystic fibrosis: clinical implications. **La Pediatria Medica e Chirurgic**, v.16, n.6, p.551-554, 1994.

MESAROS N, NORDMANN P, PLÉSIAT P et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. **Clin Microbiol Infect**, v. 13, p560-578, 2007.

MONTEIRO, B. **História do Pará**. Belém: Amazônia, 2006, 264p.

MORRIS, J.F. KOSKI, A., JOHNSON, L.C. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. **American Review Respiratory Disease**, v.103, p.57-67, 1971.

MURRAY, T.S., EGAN, M., KAZMIERCZAK B.I. *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. **Curr Opin Pediatr**, v.19, n.1, p.83-88, Feb, 2007.

NIXON, G.M., ARMSTRONG, D.S., CARZINO, R., CARLIN, J., OLINSKY, A., ROBERTSON, C.F., GRIMWOOD, K. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v.138, n.5, p.699-704, Mai. 2001.

NGIAM, N.S.P., CHONG, S.S., SHEK, L.P.C., GOH, D.L.M., ONG, K.C., CHNG, S.Y., YEO, G.H., GOH, D.Y.T. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in Asians with chronic pulmonary disease: A pilot study. **Journal of Cystic Fibrosis**, v.5, p.159-164, 2006.

PAMUKCU, A. BUSH, A., BUCHDAHL, R. Effects of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v.19, p.10-15,1995.

PARAD, R.B., GERARD, C.J., ZURAKOWSKI, D. NICHOLS, D.P. Pulmonary outcome in cystic fibrosis is influenced primarily by mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and immune status and only modestly by genotype. **Infection and Immunity**, v.67, n.9, p. 4744-4750, Sep., 1999.

PEREIRA, C.A.C. Espirometria. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.28, S1-S82, 2002.

PÈREZ, M.M., LUNA, M.C., PIVETTA, O.H., KEYEUX, G. CFTR gene analysis in Latin American CF patients: heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. **Journal Cystic Fibrosis**, v. 6, p.194-208, 2007.

PIER, G.B. Rationale for development of immunotherapies that target mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. **Behring Institute Mitteilunger**, v.98, p.350-360, 1997.

POLGAR, G., PROMADILIST, U. **Pulmonary function testing in children: techniques and standards**. Philadelphia: W.B. Saunders and Co, 1971

POLLACK, M. *Pseudomonas aeruginosa*. **IN: Principles and Practice of Infectious Diseases**. 4.ed. 1995. p.1980-2003.

RAGA, S., JULIÀ, M.R., CRESPI, C., FIGUEROLA, J., MARTÍNEZ, N., MILÀ, J., MATAMOROS, N. $\gamma\delta$ T lymphocytes from cystic fibrosis patients and healthy donors are high TNF- α and IFN- γ -producers in response to *Pseudomonas aeruginosa*. **Respiratory Research**, v.4, n.9, 2003.

RASKIN, S. FAUEZ, F.R. Aspectos genéticos da fibrose cística. In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**. São Paulo: Guanabara, 2001. p.227-238

RASKIN, S., PHILLIPS, J.A., KAPLAN, G., MCCLURE, M., VNENCAK-JONES, C., ROZOV, T., CARDIERI, P.M., ABREU, F., GIUGLIANI, R., REIS, F., ROSARIO, N.A., LUDWIG, N., PEREIRA, L., FAUCZ, F., GABARDO, J., CULPI, L. Geographic Heterogeneity of 4 common worldwide cystic fibrosis non-DF508 mutations in Brazil. **Human Biology**, v.71, n.1, p.111-121, Fev. 1999

RETA, G., RIVA, J., ARCOS, J.P., CEDRÉS, G., ALVAREZ, M., MEEROVICH, E., PÍRIZ, H. Estudio de la mecánica ventilatoria em pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **Revista Médica Del Uruguay**, v.8, n.2, p.131-140, 1992.

RIBEIRO, J.D., RIBEIRO, M.A.G.O., RIBEIRO, A.F. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. **Jornal de Pediatria**, v.78, supl.2, S171-S186, 2002.

ROSEMBERG, S.M., HOWATT, W.F., GRUM, C.M. Spirometry and chest roentgenographic appearance in adults with cystic fibrosis. **Chest**, v. 101, p.961-964, 1992.

ROZOV, T. Mucoviscidose (fibrose cística do pâncreas) **IN: Doenças Pulmonares em Pediatria: diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro: Atheneu, n.55, 1999. p.443-459.

SAIMAN, L. SIEGEL, J. Infection control in cystic fibrosis. **Clinical Microbiology Review**, v.17, n.1, 57-71, Jan. 2004.

SANTANA, M.A., MATOS, E., FONTOURA, M.S., FRANCO, R., BARRETO, D., LEMOS, A.C.M. Prevalence of pathogens in cystic fibrosis patients in Bahia, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.7, n.1, p. 69-72, 2003.

SANTOS, C.I.S., RIBEIRO, J.D., RIBEIRO, A.F., HESSEL, G. Análise crítica dos escores de avaliação de gravidade da fibrose cística: estado de arte. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.30, n.3, 286-298, 2004.

SCHULTZ, M.J. Macrolides activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. **J Antimicrob Chemother**, v. 54, p.21-28, 2004.

SHWACHMAN, H. KULCZYCKI, L.L. Long- term study of 105 patients with cystic fibrosis: studies made over a 5- 14 year period. **American Journal Disease Children**, v. 96, 6-15, 1958.

SILVA, F. PALOMBINI, B.C. Fibrose Cística (Mucoviscidose) In: SILVA, L.C.C. **Compêndio de Pneumologia**. 2 ed. São Paulo: BVK, 1993. p. 977-984.

SIMON, M.I.S.S. **Nutrição em fibrose cística**. Disponível em: http://www.gbefc.org.br/noticias_20070402.asp> Acesso em: 27 Set. 2007.

SIMS, E.J., GREEN, M.W., MEHTA, A. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis – related diabetes. **Diabetes Care**, v.28, n.7, 1581-1587, Jul. 2005.

SINAASAPPEL, M., STERN, M., LITTLEWOOD, J., WOLFE, S., STEINKAMP, G., HEIJERMAN, H.G.M., ROBBERECHT, E., DÖRING, G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. **Journal of Cystic Fibrosis**, v.1, p.51-75, 2002.

TACCONE, A., ROMANO, L., MARZOLI, A., GIROSI, D. Computerized tomography in pulmonary cystic fibrosis. **Radiology Medicine**, v.82, n.1-2, p. 79-83, Jul-Aug., 1991.

TECKLIN, J.S. Doenças pulmonares em bebês e em crianças e tratamento fisioterapêutico. In: _____ . **Fisioterapia pediátrica**. 3ed. Porto Alegre: Artmed, 2002. p 448-456.

TRAMPER-STRANDERS, G.A., VAN DER ENT, C.K., WOLFS, T.F.W. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v.4, p.37-43, Oct. 2005.

VARLOTA, L., SCHIDLOW, D.V. Doença pulmonar na fibrose cística FC: a sua participação na terapêutica. **Journal Respiratory Disease**, v.18, n.2, p.168-180, Ago. 1997.

VERHAEGHE, C., DELBECQUE K., DE LEVAL, L., OURY, C., BOURS, V. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus. **Journal of Cystic Fibrosis**, v.6, p.304-308, 2007.

WEST, S.E.H., ZENG, L., LEE, B.L., KOSOROK, M.R., LAXOVA, A., ROCK, M.J., SPLAINGARD, M.J., FARRELL, P.M. Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. **Journal of the American Medical Association**, v.287, n.22, p.2958-2967, Jun, 2002.

WHITE, D., STILLER, K., HAENSEL, N. Adherence of adults cystic fibrosis patients with airway clearance and exercise regimens. **Journal of Cystic Fibrosis**, v.6, p. 163-170, 2007.

WOOD, D.M., SMYTH A.R. **Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis.** Disponível em: <<http://mail.google.com/mail/h/13hxa6do3zegy/?attid=0.5&disp=attd&view=att&th=11> a...> Acesso em: 3 Jun. 2008

YANKASKAS, J.R., MARSHALL, B.C., SUFIAN, B., SIMON, R.H., RODMAN, D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. **Chest**, v. 125, n. 1, 1S-39S, Jan, 2004.

ZANCHET, R.C., CHAGAS, A.M.A., MELO, J.S., WATANABE, P.Y., SIMÕES-BARBOSA, A. FEIJÓ, G. Influência do método reequilíbrio toracoabdominal sobre a força muscular respiratória de pacientes com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.32. n.2, p.123-129, 2006.

ZAR, H.J.; MOORE, B.; ARGENT, A.; IRELAND, J.; WESTWOOD, A.T.R. Lung function in South African children with cystic fibrosis. **South African Medical Journal**, v.88, n.8, p.994-997, 1998.

ZAR, H., SAIMAN, L., QUITTELL, L., PRINCE, A. Binding of *Pseudomonas aeruginosa* to respiratory epithelial cells from patients with various mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator. **The Journal of Pediatric**, v.126, n.2, p.230-233, 1995.