

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

Laís Cristina Rizzo Scortegagna

**COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE  
PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA, ANTES E APÓS A  
TRIAGEM NEONATAL NO ESTADO DO RIO GRANDE  
DO SUL**

**Porto Alegre, 2021.**

**Laís Cristina Rizzo Scortegagna**

**COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE  
PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA, ANTES E APÓS A  
TRIAGEM NEONATAL NO ESTADO DO RIO GRANDE  
DO SUL**

Tese para a obtenção do título de Doutor  
apresentada à Universidade Federal do  
Rio Grande Do Sul, Faculdade de  
Medicina, Programa de Pós-Graduação  
em Ciência Pneumológicas.

Orientador: Professor Gilberto Bueno  
Fischer.

**Porto Alegre, 2021.**

CIP - Catalogação na Publicação

SCORTEGAGNA, LAIS CRISTINA RIZZO  
COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM  
FIBROSE CÍSTICA, ANTES E APÓS A TRIAGEM NEONATAL NO  
ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL / LAIS CRISTINA RIZZO  
SCORTEGAGNA. -- 2021.  
82 f.  
Orientador: GILBERTO BUENO FISCHER.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2021.

1. FIBROSE CÍSTICA. 2. TRIAGEM NEONATAL . 3.  
PEDIATRIA. I. FISCHER, GILBERTO BUENO, orient. II.  
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	5
Lista de Tabelas.....	7
Lista de Figuras.....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	11
RESUMO PARA LEIGOS.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
3 JUSTIFICATIVA.....	28
4 OBJETIVOS.....	28
5 MÉTODO.....	29
5.1 Análise de dados .....	32
5.2 Financiamento.....	33
6 RESULTADOS.....	34
7 DISCUSSÃO.....	40
8 CONCLUSÃO.....	48
9 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	50
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS TESE.....	51
11 ARTIGO.....	56
12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ARTIGO.....	74
13 ANEXO.....	78

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AMPc** - adenosina monofosfatase cíclica
- APAE** – Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
- ATT** – adenosina-timina-timina
- CAPES** - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- CBC** - Complexo *Burkholderia cepacia*
- CCEB** – Critérios de Classificação Econômica Brasil
- CFTR** - *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* – Regulador da Condutância Transmembrana na Fibrose Cística
- DB** – Deficiência de Biotinidase
- DNA** – ácido desoxirribonucléico
- EUA** – Estados Unidos da Américas
- FC** – Fibrose Cística
- F508del** – mutação Delta F508 – deleção do códon para o aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína resultante
- g/m<sup>2</sup>/minuto** – grama por metro quadrado por minuto.
- HAC** – Hiperplasia Adrenal Congênita
- hb** – hemoglobina
- MG** – Minas Gerais
- mg** - miligrama
- mmol/l** – milimoles por litro
- MS** – Ministério da Saúde
- NaCl** – cloreto de sódio
- ng/ml** – nanograma por mililitro
- OMS** - Organização Mundial da Saúde
- PNTN** – Programa Nacional de Triagem Neonatal
- PR** – Paraná
- P. aeruginosa** – *Pseudomonas aeruginosa*
- RNA<sub>m</sub>** - ácido ribonucléico mensageiro
- RN** – recém-nascido
- RS** – Rio Grande do Sul
- S. aureus**- *Staphylococcus aureus*

**SC** – Santa Catarina

**SIA-SUS** – Sistema de Informação Ambulatorial do Sistema Único de Saúde

**SP** – São Paulo

**SUS** – Sistema Único de Saúde

**TIR** - tripsinogênio imunorreativo

**TN** – Triagem Neonatal

**VEF<sub>1</sub>** – volume expiratório forçado no primeiro segundo

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Comparação das características demográficas, de diagnósticos e apresentação clínica de crianças do grupo triagem e grupo controle.....35
- Tabela 2** - Comparação entre o Grupo Triagem e Grupo Controle do perfil de identificação bacteriana em secreções respiratórias de crianças com FC nos primeiros 3 anos após o diagnóstico.....38
- Tabela 3** - Comparação da terapêutica prescrita entre o Grupo Triagem e o Grupo Controle.....39

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 – Fluxograma da amostra do estudo.....</b>	<b>34</b>
--	-----------

## RESUMO

**OBJETIVO:** O estudo traçou o perfil dos pacientes diagnosticados com Fibrose Cística (FC) após a implantação da triagem neonatal (TN) para a doença, no estado do Rio Grande do Sul (RS). Além disso, realizou a comparação de três anos de seguimento desses pacientes com os três anos após o diagnóstico dos pacientes anteriores à TN.

**MÉTODO:** Experimento não randomizado observacional com controles históricos, realizado no período de junho de 2012 a junho de 2018, com 153 pacientes com diagnóstico de FC. As variáveis analisadas obtidas através da revisão dos prontuários foram: características demográficas, de diagnóstico e clínicas, identificação bacteriana em secreção respiratória, tratamento medicamentoso, internações e exacerbações.

**RESULTADOS:** Os pacientes submetidos à TN tiveram menor idade ao diagnóstico e na primeira consulta em centro de referência, menor presença de sintomas digestivos e respiratórios antes do diagnóstico, maior percentual de pacientes com mutação F508del em ambos os alelos, cultura bacteriana de secreções respiratórias positiva identificada mais precocemente e menor número de internações no período de acompanhamento. Já os pacientes controles tiveram uma média de cloro no suor mais baixa ao diagnóstico, mais baixo peso no primeiro e segundo ano após o diagnóstico, maior déficit de estatura ao diagnóstico, maior frequência de colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (PSA), maior prescrição de antibiótico inalatório, broncodilatador e dornase-alfa no terceiro ano de seguimento.

**CONCLUSÃO:** Esse trabalho permitiu caracterizar a população com diagnóstico de FC, após a TN, que estão em acompanhamento nos centros de referência

para a doença, no RS. Com o tempo de seguimento desse estudo, foi possível perceber importância da TN no adequado desenvolvimento pômbero-estatural desses pacientes, na diminuição do número de internações, na erradicação da PSA e na necessidade de menores quantidades de uso de medicação, nos 3 primeiros anos após o diagnóstico de FC.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The study outlined the profile of patients diagnosed with Cystic Fibrosis (CF) after the implementation of newborn screening (NS) for the disease in the state of Rio Grande do Sul (RS). In addition, we compared three years of follow-up of these patients with three years after the diagnosis of patients prior to NS.

**METHOD:** Non-randomized observational experiment with historical controls, conducted from June 2012 to June 2018, with 153 patients diagnosed with CF. The variables analyzed obtained through the review of medical records were: demographic, diagnostic and clinical characteristics, bacterial identification in respiratory secretion, drug treatment, hospitalizations and exacerbations.

**RESULTS:** Patients submitted to NS were older at diagnosis and at the first visit at a reference center, lower presence of digestive and respiratory symptoms before diagnosis, higher percentage of patients with F508del mutation in both alleles, lower age in the first bacterial culture of positive in respiratory secretions and lower number of hospitalizations in the follow-up period. On the other hand, the control patients had a lower mean chlorine in sweat at diagnosis, lower weight in the first and second year after diagnosis, greater height deficit at diagnosis, greater chronic colonization by *Pseudomonas aeruginosa* (PSA), higher prescription of inalatory antibiotic, bronchodilator and dornase-alpha in the third year of follow-up.

**CONCLUSION:** This study allowed characterizing the population diagnosed with CF, after NS, who are under follow-up in referral centers for the disease, in RS. With the follow-up time of this study, it was possible to perceive the importance of NS in the adequate weight-height development of these patients, in the decrease in the number of hospitalizations, in the eradication of PSA and in the need for smaller amounts of medication use, in the first 3 years after the diagnosis of CF.

## RESUMO PARA LEIGOS

**INTRODUÇÃO:** A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética que causa manifestações em diversos órgãos do corpo, podendo levar ao óbito caso não receba tratamento. Em 2012, essa doença foi incluída no “teste do pezinho” do sistema público de saúde do estado do Rio Grande do Sul (RS). Por isso esse estudo traçou o perfil dos pacientes diagnosticados com FC após a implantação da triagem neonatal (TN) para a doença, no estado do RS. Além disso, realizou a comparação de três anos de seguimento desses pacientes com os três anos após o diagnóstico dos pacientes que não passaram pela TN.

**MÉTODO:** Foram selecionados 153 pacientes com diagnóstico de FC, no período de junho de 2012 a junho de 2018, e separados em 2 grupos. No grupo triagem foram incluídos os pacientes que passaram pelo “teste do pezinho” do sistema público. No grupo controle foram incluídos os pacientes que estavam em acompanhamento nos centros de referência da doença no estado, mas que nasceram anteriormente ao ano de implantação da TN e que não fizeram o teste no serviço privado . As variáveis analisadas obtidas através da revisão dos prontuários foram: características demográficas, de diagnóstico e clínicas, identificação bacteriana em secreção respiratória, tratamento medicamentoso, internações e exacerbações.

**RESULTADOS:** Os pacientes submetidos à TN tiveram menor idade no momento do diagnóstico e na primeira consulta no centro de referência da doença, menor presença de sintomas digestivos e respiratórios antes do diagnóstico, maior percentual de pacientes com mutação F508del em ambos os alelos, presença bacteriana característica da doença, nas secreções respiratórias, identificada mais precocemente e menor número de internações

hospitalares no período de acompanhamento. Já os pacientes controles tiveram uma média de cloro (elemento avaliado no teste diagnóstico da doença) no suor mais baixa ao diagnóstico, mais baixo peso no primeiro e segundo ano após o diagnóstico, maior déficit de estatura ao diagnóstico, maior frequência da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) em secreções respiratórias de forma crônica, maior prescrição de antibiótico inalatório, broncodilatador e dornase-alfa no terceiro ano de seguimento.

**CONCLUSÃO:** Esse trabalho permitiu caracterizar a população com diagnóstico de FC, após a TN, que estão em acompanhamento nos centros de referência para a doença, no RS. Com o tempo de seguimento desse estudo, foi possível perceber importância da TN no adequado desenvolvimento pômbero-estatural desses pacientes, na diminuição do número de internações, na eliminação da bactéria PSA e na necessidade de menores quantidades de uso de medicação, nos 3 primeiros anos após o diagnóstico de FC.

## 1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, hereditária, mais frequente em caucasianos, iniciando suas manifestações clínicas nos primeiros anos de vida da criança<sup>1</sup>. No Brasil, há mais de 5000 pacientes registrados com FC, embora haja grande variação no número de pacientes nas diferentes regiões<sup>2</sup>. Considerava-se que a região Sul do país teria uma incidência aproximada à população de raça branca centro-europeia, de 1:2.000 a 1:5.000 nascidos vivos, antes da triagem neonatal (TN)<sup>3</sup>. Entretanto, a prevalência de fibrocísticos nessa região, segundo o registro brasileiro publicado em 2018 é de 22,21%, sendo a segunda região mais prevalente do país. Dessa forma, o estado do Rio Grande do Sul (RS) apresenta 10,6% do total de pacientes com FC do país, sendo o terceiro estado em prevalência da doença<sup>2</sup>.

Desde a primeira descrição da doença, em 1938, ela já apresentava desafios no seu diagnóstico<sup>1</sup>. Assim, por muitos anos, o reconhecimento da doença ficou baseado em sinais e sintomas característicos, como desnutrição importante e colonização precoce por germes habituais à FC, que quando percebidos, já comprometiam a sobrevivência do paciente. O advento do teste de eletrólitos do suor proporcionou uma clareza considerável em relação ao diagnóstico. Porém, os pacientes continuavam com baixa expectativa de vida e muitas comorbidades, pois as alterações pulmonares e pancreáticas iniciam ainda na fase de formação do feto<sup>1,4,5</sup>.

Na perspectiva de minimizar as complicações da FC e viabilizar um tratamento precoce, foram realizados vários estudos que propuseram a inclusão dessa doença na TN, analisando custo-efetividade para os serviços de saúde<sup>6</sup>. No BR, a TN é uma metodologia de rastreamento específico na população de

zero a 30 dias de vida. A triagem começa a partir de gotas de sangue coletadas do calcanhar do recém-nascido (“Teste do Pezinho”), de preferência entre o terceiro e o quinto dia de vida e, para o diagnóstico de FC, analisa-se a dosagem de tripsinogênio imunorreativo (TIR)<sup>7</sup>. O TIR é um indicador indireto da doença, pois este avalia a integridade da função pancreática<sup>8</sup>. Isso ocorre porque a fibrose pancreática já está presente na vida intra-útero desses pacientes, promovendo um refluxo de enzimas pancreáticas para a circulação, aumentando os níveis de TIR no sangue<sup>8</sup>. A triagem, complementada pelo teste do suor e pesquisa de mutações causadoras de FC, proporciona um diagnóstico precoce e com isso a melhora do estado nutricional, correção do déficit de vitaminas e monitoramento precoce das colonizações bacterianas adquiridas por esses pacientes, possibilitando maior eficácia na erradicação<sup>4</sup>. O diagnóstico precoce, inclusive em pacientes assintomáticos, está associado com melhor função pulmonar<sup>4</sup>. Além disso, o encaminhamento precoce para um centro de referência em FC proporciona melhor controle das infecções pulmonares, higiene brônquica mais eficaz, correção do defeito de má-absorção e adequado suporte nutricional<sup>1</sup>.

Nos Estados Unidos (EUA), a TN para FC demonstrou um valor preditivo positivo de 12,5%, com uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 99%. Resultados falsos-positivos e falsos-negativos relacionados à dosagem do TIR estão associados principalmente, a condições clínicas no período neonatal, como insuficiência respiratória, hipoglicemia e doenças genéticas<sup>1,8</sup>. Além disso, os avanços das pesquisas genéticas em FC podem estar levando a falso-positivos. Isso porque, atualmente, já foram encontradas mais de 2000 variantes para o gene CFTR. Entretanto, algumas destas mutações estão associadas à

manifestações clínicas variáveis, outras não causam doença e há aquelas que ainda não se sabe qual a sua repercussão<sup>1</sup>.

A TN está muito além do diagnóstico. Para que a estratégia seja custo-efetiva, deve contemplar todos os passos, que iniciam na sua introdução em tempo hábil até o encaminhamento para seguimento sistemático e tratamento das crianças diagnosticadas. Todos esses passos são fundamentais para a prevenção das deficiências associadas à doença<sup>9</sup>. Schmidt e colaboradores demonstraram, consistentemente, que a TN é a estratégia com melhor custo-benefício em termos de valor por caso detectado ou em anos de vida ganhos<sup>6</sup>.

Estimava-se, antes da TN, que o estado do RS tivesse a maior prevalência de pacientes com FC do BR<sup>3</sup>. Em junho de 2012, foi incluída na TN do RS a TN para FC, na rede pública de saúde, mediante a dosagem de TIR no Teste do Pezinho. Experiências similares em outros países e estados brasileiros demonstraram uma importante melhora nos indicadores epidemiológicos de morbi-mortalidade<sup>6,10,11</sup>.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Epidemiologia

A FC é uma doença crônica que acomete em torno de 1 em 2500 nascidos vivos caucasianos<sup>12</sup>. Em todo o mundo, a mutação F508del é responsável por cerca de dois terços (66%) de todos os cromossomos da FC, no entanto, há grande heterogeneidade das mutação nos restantes um terço de todos os alelos. Cerca de 2.000 alelos CFTR foram identificados até o momento. Embora estas mutações variem grandemente em sua frequência e distribuição, a grande maioria é restrita ou limitada a um pequeno número de indivíduos. Um grupo de alelos CFTR também existe em populações não-caucasianas, sendo que cerca de 10 a 20 mutações menos comuns ocorrem em 0,1% de todo o mundo<sup>13,14,15</sup>.

No Brasil, a incidência da doença e das suas mutações se comporta de maneira distinta devido à grande miscigenação da sua população. Até a publicação do registro brasileiro de FC de 2018, a região sudeste concentrava cerca de 46,85% dos pacientes, representando 2532 pacientes, e a região sul 22,21% com 1200 pacientes. O estado de São Paulo (SP) é o que apresentava o maior número de fibrocísticos com 25,4% dos pacientes<sup>2</sup>. O RS era o terceiro estado do país em prevalência da doença, se colocando após Minas Gerais, que possuía 11,6% dos pacientes, enquanto o RS possuía 10,6%<sup>2</sup>.

Em relação a faixa etária dos fibrocísticos no BR, a maioria deles tem até 10 anos de idade. A maior prevalência está nos menores de 5 anos (29,58%), porém com pequena diferença para o percentual de pacientes entre 5 e 10 anos (21,66%). Assim, de todos os pacientes contabilizados no Registro Brasileiro de FC do BR até 2018, a mediana de idade ao diagnóstico foi de 0,83 (0,17 – 7,2) anos<sup>2</sup>.

## 2.2 Triagem Neonatal no mundo

No final da década de 50, nos EUA, o biólogo Robert Guthrie (1916-1995) passou a dirigir seus estudos para a prevenção da doença mental e, com este objetivo, adaptou o método de inibição bacteriana em que vinha trabalhando para a realização de identificação de erros inatos do metabolismo. Através desta metodologia poder-se-ia detectar patologias que tardiamente culminaram com o retardo mental dos pacientes. Através da inibição do crescimento da bactéria *Bacillus subtilis*, realizava análises da presença de níveis elevados do aminoácido Fenilalanina no sangue de recém-nascidos (RN) coletados em papel filtro, realizando o diagnóstico precoce de Fenilcetonúria<sup>16</sup>.

Em 1965, 400.000 crianças foram testadas em 29 estados americanos, com 39 casos positivos da doença (incidência de 1: 10.000 RN). Alguns poucos anos após, em todos os 50 estados americanos, seu teste passou a ser obrigatório aos RN<sup>16</sup>. Com o passar dos anos, sua metodologia de detecção de patologias foi sendo substituída por outras metodologias mais precisas e simples, e várias outras doenças puderam ser incluídas nos programas de TN<sup>17</sup>.

Desde a década de 60, a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza a importância da realização dos programas populacionais de TN, especialmente nos países em desenvolvimento, além de determinar critérios para a realização dos mesmos. Assim, quando um programa de triagem já é estabelecido em toda a sua estrutura e logística, não existe custo elevado para a inclusão de outros testes ao protocolo, considerando-se a importância preventiva da doença a ser implantada<sup>17</sup>.

Há critérios para que um defeito metabólico seja considerado importante para ser incorporado a um procedimento de triagem. Dentre eles estão: não

apresentar características clínicas precoces; ser um defeito de fácil detecção; permitir a realização de um teste de identificação com especificidade e sensibilidade altas (confiável); ser um programa economicamente viável; ter um programa logístico para acompanhamento dos casos detectados até o diagnóstico final; estar associado a uma doença cujos sintomas clínicos possam ser reduzidos ou eliminados através de tratamento; ter estabelecido um programa de acompanhamento clínico com disponibilização dos quesitos mínimos necessários ao sucesso do tratamento<sup>17</sup>.

### **2.3 Triagem Neonatal no Brasil**

No BR, a primeira tentativa de TN ocorreu em 1976, na cidade de SP, numa associação dedicada ao atendimento de crianças portadoras de deficiência mental (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais – APAE-SP), numa iniciativa pioneira na América Latina. Inicialmente, realizava-se somente o diagnóstico de Fenilcetonúria, porém a partir de 1980 incorporou-se a detecção precoce do Hipotireoidismo Congênito. Na década de 80, houve o amparo legal para a realização dos programas de TN em poucos estados brasileiros como SP (Lei Estadual n.º 3.914/1983) e Paraná (PR) (Lei Estadual n.º 867/1987)<sup>16</sup>.

Entretanto, somente no ano de 1992 (Portaria GM/MS n.º 22, de 15 de Janeiro de 1992), a TN – Teste do Pezinho – foi incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS) com uma legislação que determinava a obrigatoriedade do teste em todos os recém-nascidos (RN) vivos e incluía a avaliação para Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito. O procedimento foi então incluído na tabela SIA/SUS na seção de Patologia Clínica, podendo ser cobrado por todos os laboratórios credenciados que realizassem o procedimento<sup>16,17</sup>.

No ano de 2001, a publicação da Portaria 822 cria o PNTN. Nesse ano, 19 estados (70%) já estavam executando algum tipo de TN, certamente influenciados pela estrutura diagnóstica e assistencial existente e pela maior experiência adquirida<sup>18</sup>.

Dentre os principais objetivos do programa, destacam-se a ampliação da gama de doenças triadas (incluindo além de Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito, Anemia Falciforme e outras Hemoglobinopatias e FC), busca da cobertura de 100% dos nascidos vivos e a definição de uma abordagem mais ampla da questão, determinando que o processo de TN envolve várias etapas como: a realização do exame laboratorial, a busca ativa dos casos suspeitos, a confirmação diagnóstica, o tratamento e o acompanhamento multidisciplinar especializado dos pacientes. Dessa forma, o PNTN cria a estratégia para que seja alcançada a meta principal, que é a prevenção e redução da morbimortalidade provocada pelas doenças triadas<sup>17,18</sup>.

Em virtude dos diferentes níveis de organização das redes assistenciais nos estados brasileiros, da variação percentual na cobertura da triagem que vinha sendo realizada no país e da diversidade das características populacionais dentro do território brasileiro, optou-se por implantar o PNTN em fases. A fase I incluiu triagem, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento da Fenilcetonúria e do Hipotireoidismo Congênito. Na fase II, foram incluídas as doenças falciformes e outras hemoglobinopatias. Já a fase III, incorporou a FC, que foi instituída no ano de 2012, no RS, e universalizada no território brasileiro em 2014. E na portaria nº 2.829, de 14 de dezembro de 2012, o MS autorizou a ampliação do Teste do Pezinho (fase IV) incluindo mais duas patologias: Deficiência da Biotinidase (DB) e a Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC)<sup>7,17,18,19</sup>.

## 2.4 Triagem Neonatal para Fibrose Cística

A Fibrose Cística é uma doença encontrada em cerca de 5000 pessoas no BR, segundo o último registro publicado em 2018<sup>2</sup> e se acredita que um bom teste de triagem pode identificar cerca de 90% a 95% dos casos de FC<sup>7</sup>.

Em 2001, o MS criou o PNTN, permitindo o diagnóstico precoce para FC, pelo SUS, sendo Santa Catarina (SC) o primeiro estado brasileiro a disponibilizar o serviço na rede pública. As diretrizes do PNTN preconizam que os testes devem ser realizados até o trigésimo dia de vida, preferencialmente entre o terceiro e o quinto dia<sup>7,17,18,19</sup>.

Assim, para o diagnóstico de FC se analisa a dosagem de tripsinogênio imunorreativo (TIR) a partir de gotas de sangue coletadas do calcanhar do RN (“Teste do Pezinho”). A sua concentração geralmente apresenta-se elevada de forma persistente em RN com FC, mesmo nos casos em que ainda haja suficiência pancreática. Isto ocorre porque a fibrose pancreática já está presente na vida intra-útero destes pacientes, promovendo um refluxo de enzimas pancreáticas para a circulação, aumentando os níveis sanguíneos de TIR<sup>7</sup>.

A dosagem do TIR no neonato é realizada de acordo com o protocolo descrito nos Kits AutoDelfia® ou GSP (Perkin Elmer), com imunologia imunofluorométrica<sup>20</sup>.

Para o diagnóstico de FC é considerado ponto de corte o valor de TIR de 70ng/mL em sangue total, em até trinta dias de vida. Se a primeira dosagem apresentar um resultado acima do ponto de corte (TIR > 70 ng/mL), coleta-se uma nova amostra de sangue em papel filtro até o trigésimo dia de vida do RN<sup>7</sup>.

Se a segunda amostra de sangue também identificar níveis de TIR > 70 ng/mL, a triagem é considerada positiva e o paciente deve ser encaminhado para a

realização de testes como Teste de Eletrólitos no Suor e/ou análise de DNA, para a confirmação diagnóstica<sup>1,8,11</sup>.

No caso do TIR apresentar-se com níveis normais, porém a criança possuir manifestações clínicas sugestivas da doença (baixo ganho pondero-estatural ou desnutrição, desidratação, hiponatremia, esteatorréia, tosse crônica, pneumonia e/ou bronquite recorrente, suor salgado, polipose nasal, íleo meconial, irmãos com FC), a criança também deve ser encaminhada para a realização do teste do suor<sup>1,8,11</sup>.

Outra escolha para confirmar o diagnóstico de FC após ter encontrado testes com valores de TIR elevados, é a realização da análise do DNA<sup>8,11,21</sup>. Quanto mais mutações forem analisadas no teste genético, maiores espectros da doença o programa identifica. Isso pode levar a um grande número de pacientes que não vão apresentar sintomas de FC ou apenas sintomas leves em uma fase tardia.

O diagnóstico de pacientes com mutações relacionadas à doença com sintomas muito leves pode levar a uma falsa percepção da doença, gerando transtornos desnecessários para a família<sup>21</sup>.

Favoravelmente a TN, encontram-se a melhoria do estado nutricional e a correção precoce do déficit de vitaminas. O monitoramento das colonizações bacterianas adquiridas por esse paciente possibilita a sua erradicação precoce. O diagnóstico precoce também em pacientes assintomáticos está associado com melhor função pulmonar quando comparado aos não diagnosticados<sup>4,22,23,24</sup>.

Assim, a TN permite que os pacientes diagnosticados com FC sejam encaminhados para centros de referência. Dessa forma, pode-se evitar condutas

inadequadas e complicações da doença, prevenindo algumas mortes precoces e diminuindo o estresse psicológico do diagnóstico tardio<sup>4,23,24</sup>.

## **2.5 Genética**

A FC possui um padrão de herança autossômico recessivo, na qual ambos os pais são portadores do gene e a cada gestação existem 25% de chance da criança nascer com a doença, 50% de ser saudável, mas portadora de 1 gene da FC e 25% de chance de ser saudável e não portadora do gene. Dessa forma, homens e mulheres são afetados em proporções iguais<sup>25</sup>.

Em 1989, foi isolado e mapeado o gene da FC, no meio do braço longo do cromossomo 7, região 31, por meio da clonagem posicional, ou seja, através do mapeamento genético. O locus específico do gene da FC tem 250 quilobases de DNA genômico, com 27 exons, e codifica um RNAm de 6,5 quilobases. Esse RNAm é transcrito em uma proteína transmembrana com 1.480 aminoácidos, denominada CFTR (*Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator*), funcionando como um canal de íon cloro regulado pela adenosina monofosfatase cíclica (AMPc), presente na superfície apical das células epiteliais. Sua função principal é regular o transporte iônico no epitélio dos órgãos, dentre eles, vias aéreas, intestinos, glândulas sudoríparas e pancreática<sup>16</sup>.

Mutações no gene da FC, que codifica a CFTR, levam a alterações na seletividade do íon cloro. Atualmente, as mutações desse gene são divididas em 6 classes. As classes de mutações I, II e III estão associadas a alterações graves, já as classes IV, V e VI possuem o gene CFTR suficientemente funcional. As mutações de classes I a III são as mais comuns e associadas à insuficiência pancreática, enquanto pacientes com as classes IV a VI não costumam ter

insuficiência pancreática e os valores do cloro no suor podem estar em valores limítrofes ou até normais<sup>16,25</sup>.

A mutação mais frequente pertence à classe II, e é a deleção de 3 pares de base, adenosina-timina-timina (ATT), no gene CFTR, exon 10, que se constitui em uma deleção do códon para o aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína resultante, deleção Phe508 ou F508del<sup>16</sup>.

No BR, há um considerável nível de miscigenação e, portanto, a mutação F508del, que aqui é encontrada em 43,75% dos pacientes<sup>2</sup>, é muito menos comum que na Europa (onde atinge valores entre 70 e 90%)<sup>3</sup>. Além da F508del, as mutações mais comumente encontradas em nosso país são a G542X (6,69%), 3120 +1G>A (2,79%), R334W (2,19%)<sup>2</sup>.

As anormalidades moleculares possuem efeitos variáveis na proteína CFTR e em suas funções, podendo resultar em diferentes fenótipos. Assim, os indivíduos com F508del geralmente apresentam a forma clássica da doença, ou seja, insuficiência pancreática, obstrução crônica de vias aéreas e eletrólitos no suor alterados<sup>3,16</sup>.

## **2.6 Teste do Suor**

Em 1953, di Sant`Agnese descreveu a concentração anormal de sódio e cloro no suor de pacientes com FC. Desde então até os dias atuais, o teste do suor continua sendo o teste específico mais confiável para o diagnóstico da doença. Tal afirmação embasa-se no fato de possuir elevada sensibilidade e especificidade (>95), baixo custo e ser um teste não invasivo. O método de coleta de suor aprovado pela Fundação Americana de Fibrose Cística (*Cystic Fibrosis*

*Foundation*) é o desenvolvido por Gibson-Cooke, denominado teste quantitativo de iontoforese por pilocarpina<sup>26</sup>.

Difícilmente este teste é normal em pacientes com um genótipo de FC. Assim, pacientes com FC teriam proporcionalmente altos valores para ambos eletrólitos, sódio e cloro, com uma diferença que não excede 15mmol/L. A concentração de sódio no suor é usualmente menor que a de cloro nestes pacientes e inversamente nos indivíduos sem esta doença<sup>26</sup>.

Na maioria dos pacientes fibrocísticos com quadro típico e mutações identificadas para FC, o teste do suor é diagnóstico. Em alguns pacientes a apresentação clínica não é clássica, nos quais a mutação ainda não foi identificada, o teste do suor pode identificar valores de cloro intermediários. Portanto, o diagnóstico pode ser incerto em pacientes com quadro clínico sugestivo, e teste do suor intermediário e nenhuma mutação identificada<sup>1,8,11</sup>.

Assim, as indicações para a realização do exame incluem o fenótipo sugestivo de FC, história familiar de FC, teste de triagem neonatal positivo e/ou suspeita de fenótipo atípico<sup>1,8,11</sup>. Entretanto, no RN o teste deve ser realizado somente após a segunda semana de vida, e este deve pesar mais que 3 Kg, ter hidratação normal e não ter doença sistêmica significativa<sup>26</sup>.

As contraindicações para o exame são desidratação, quadro clínico instável, eczema afetando o local de estimulação do suor (superfície flexora do antebraço), paciente edematosos, em uso de corticoide sistêmico e que esteja recebendo oxigênio por sistema de distribuição aberta<sup>26</sup>.

A precisão do teste do suor pode ser comprometida por métodos que não quantificam (peso/volume) o suor coletado, podendo gerar resultados falso-negativos. Assim a taxa média de sudorese deve exceder 1g/m<sup>2</sup>/minuto, pois em

baixas doses de sudorese a concentração de eletrólitos diminui. Portanto, a amostra de suor mínima aceitável é de 75 mg, coletados em 30 minutos<sup>26</sup>.

#### Interpretação dos Eletrólitos no Suor

1. A concentração de cloro no suor acima de 60 mmol/l suporta o diagnóstico de FC;
2. Concentrações de cloro entre 30 – 60 mmol/l são sugestivas, mas não diagnósticas, nestes casos, recomenda-se repetir o teste;
3. Valores de cloro menores de 30 mmol/l demonstram uma baixa probabilidade de FC;
4. O sódio não deve ser interpretado sem um resultado de cloro.<sup>26</sup>

Outro método utilizado para a análise do suor é por meio da medida da condutividade. Este teste qualitativo mede a capacidade do suor conduzir corrente elétrica, o que depende da concentração de eletrólitos, e como os eletrólitos predominantes no suor são cloro e sódio, este método transforma a corrente medida em equivalentes de cloreto de sódio. As vantagens desse sistema são a eliminação da pesagem e do risco de evaporação da amostra. Além disso, pode ser analisado através de técnicas bioquímicas habituais ou ser imediatamente colocado no analisador da condutividade. Então, rapidamente serão obtidos os valores de NaCl no suor expressos em mmol/L<sup>26,27</sup>.

Usando o método de condutividade um valor abaixo de 60 mmol/L é improvável estar associado com FC, valores entre 60 - 80 mmol/L são considerados limítrofes e valores acima de 90 mmol/L são sugestivos de um

diagnóstico de FC. De acordo com a Cystic Fibrosis Foundation, recomenda-se que ao encontrar um valor acima de 50 mmol/L solicite que o paciente realize o teste quantitativo<sup>26,27,28</sup>.

### **3. JUSTIFICATIVA**

Até o momento, não foram localizados estudos brasileiros com esse desenho metodológico que apresentem o perfil clínico e os dados epidemiológicos da FC desde a sua inclusão no Programa de Triagem Neonatal (PNTN) do RS, nem a comparação dos indicadores com aqueles prévios ao início da triagem.

### **4. OBJETIVOS**

O presente estudo traçou o perfil dos pacientes diagnosticados com FC, após a inclusão da TN do sistema público, no estado do RS. Além disso, realizou a comparação de três anos de seguimento desses pacientes com os três primeiros anos após o diagnóstico dos pacientes diagnosticados anteriormente

## 5. MÉTODO

**Delineamento:** Realizou-se um experimento não randomizado, observacional com controles históricos.

**Crítérios de inclusão:** Foram selecionados pacientes na faixa etária pediátrica em acompanhamento nos centros de referência para FC no RS.

Para a inclusão no estudo o paciente com o diagnóstico de FC foi definido como: crianças que apresentavam teste do suor com amostra de no mínimo 100mg e dosagem de cloreto por métodos quantitativos  $\geq 60$  mmol/l, e uma segunda amostra confirmatória e/ou a identificação de duas mutações conhecidas como causadoras FC e/ou os testes de função da proteína CFTR para concluir o diagnóstico<sup>14</sup>. Os pacientes com íleo meconial realizaram teste de suor e/ou análise de mutações, independentemente, dos valores do TIR.

Para fins de comparação, os pacientes foram distribuídos em dois grupos: Grupo Triagem e Grupo controle ou pré-triagem.

**Grupo triagem:** pacientes que foram diagnosticados com FC a partir da TNN positiva para FC através do PNTN público do estado do RS, entre junho de 2012 a junho de 2018. Foram considerados triagem positiva aqueles RN identificados com níveis de TIR acima de 70 ng/mL, em duas amostras coletadas em papel filtro, sendo a primeira entre o 3º e o 5º dia de vida e a segunda coletada antes de 30 dias de vida<sup>17,29</sup>.

**Grupo controle ou pré-triagem:** pacientes com FC diagnosticados no período anterior à inclusão da FC na TN do sistema público.

**Crítérios de exclusão:** Foram excluídos deste estudo pacientes falso-positivos da TN, pacientes que estavam acompanhando nos centros de referência do RS, mas que tinham sido triados em outros estados, pacientes do

grupo controle que realizaram o teste de TN pelo sistema privado e aqueles com diagnóstico inconclusivo.

Todas as informações foram coletadas dos prontuários dos pacientes. As variáveis de inclusão foram:

- idade ao diagnóstico: em dias.
- Sexo: feminino ou masculino
- peso ao nascimento: em gramas
- região de nascimento: noroeste, nordeste, centro-ocidental, centro-oriental, metropolitana, sudoeste e sudeste.
- pais consanguíneos: sim ou não.
- familiares em até segundo grau de parentesco com FC: sim ou não.
- idade (em dias) na primeira e segunda dosagem de TIR e seu valor em ng/mL na primeira e segunda amostra.
- idade (em dias) na primeira e na segunda dosagem dos cloretos no suor e seu valores em mmol/l.
- mutações identificadas e relacionadas à FC: identificada em teste genético.
- sinais e sintomas antes do diagnóstico (digestivos, respiratórios, nutricional, íleo meconial): sim ou não.
- dosagem de hemoglobina (Hb) na primeira consulta no centro de referência: em g/dL.
- dosagem de albumina na primeira consulta no centro de referência: em g/dL.

As variáveis que fizeram parte da comparação evolutiva entre os dois grupos após o diagnóstico foram:

- peso e estatura ao diagnóstico, aos 12, 24 e 36 meses após o diagnóstico: em z score.
- idade na primeira cultura bacteriana positiva: em dias.
- idade na primeira cultura bacteriana de *Staphylococcus Aureus*: em dias.
- idade da primeira cultura positiva de *Pseudomonas aeruginosa* (PSA): em dias.
- idade da primeira cultura positiva de *Burkholderia cepacea*: em dias.
- Cultura Bacteriana aos 12 meses, aos 24 meses e aos 36 meses após o diagnóstico: as colonizações coletadas foram *Staphylococcus Aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacea*, *Haemophilus Influenza*, *Stenotrophomonas Maltophila*, *Achromobacter SP*, *Klebsiella SP*, *E coli*, *Serratia SP*, *Candida SP*, *Aspergillus SP*, *Micobacterium Tuberculosis*, *Micobacterium não Tuberculosis*.
- Uso de enzimas pancreáticas aos 12 meses, aos 24 meses e aos 36 meses após o diagnóstico: sim ou não;
- Uso de Dornase Alfa aos 12 meses, aos 24 meses e os 36 meses após o diagnóstico: sim ou não.
- Uso de broncodilatadores aos 12 meses, aos 24 meses e aos 36 meses após o diagnóstico: sim ou não
- Uso de antibióticos inalatórios aos 12 meses, aos 24 meses e aos 36 meses após o diagnóstico: sim ou não
- Uso de solução salina aos 12 meses, aos 24 meses e aos 36 meses após o diagnóstico: sim ou não
- Fisioterapia Respiratória: sim ou não.

- número de internações no primeiro, segundo e terceiro ano após diagnóstico: em número absoluto.
- número de exacerbações nos 3 anos seguintes ao diagnóstico: em número absoluto. Exacerbação respiratória foi definida como a ocasião em que o paciente apresentou deterioração do quadro respiratório e foi administrado tratamento com antibioticoterapia sistêmica<sup>11</sup>.

### **5.1 Análise dos Dados**

A avaliação da distribuição das variáveis foi realizada por meio do teste de Shapiro Wilk. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão e, as variáveis com distribuição assimétrica, por mediana e amplitude interquartílica (p25-p75). Enquanto as variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas.

O estudo visou incluir todos os pacientes com diagnóstico de FC que tivessem sido triados pelo sistema público de saúde no período da pesquisa. Da mesma maneira, também incluiu todos os pacientes que estavam em acompanhamento nos centros de referência da doença, mas não haviam passado pela TN e obedeciam aos critérios de inclusão do estudo. Portanto, não foi realizado cálculo amostral.

Para as comparações foi utilizado o teste *t* de Student, para as variáveis paramétricas. Para as comparações com distribuição não paramétrica, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para a análise de proporções foi utilizado o teste Quiquadrado com teste de resíduos ajustados e teste exato de Fisher. Para a comparação de três ou mais amostras independentes foi utilizado o teste de

Kruskal-Wallis. Foi considerado significativo p menor ou igual a 5%. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição proponente (CAAE (63323816810015683), sob o número de parecer 2.078.274, e de todas as instituições participantes.

## **5.2 Financiamento**

Esse estudo recebeu bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), além do custeio da autora da pesquisa.

## 6. RESULTADOS

Preencheram os critérios de inclusão para este estudo 246 pacientes. Onze pacientes foram excluídos por terem iniciado o rastreamento ou terem feito o diagnóstico em outro estado e cinco não confirmando a doença após o início do acompanhamento no centro de referência. Do grupo de pacientes controle foram excluídos vinte pacientes que seguiam em acompanhamento no centro, porém com testes diagnósticos negativos e/ou diagnóstico inconclusivo. Ainda, foram excluídos 57 pacientes do grupo controle que haviam realizado teste de triagem no sistema privado. A amostra totalizou 153 pacientes, 82 constituindo o grupo de casos e 71 do grupo controle, como se visualiza na figura 1. Dessa amostra 46 pacientes são do Hospital da Criança Santo Antônio, 74 pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e 33 pacientes do Hospital São Lucas.

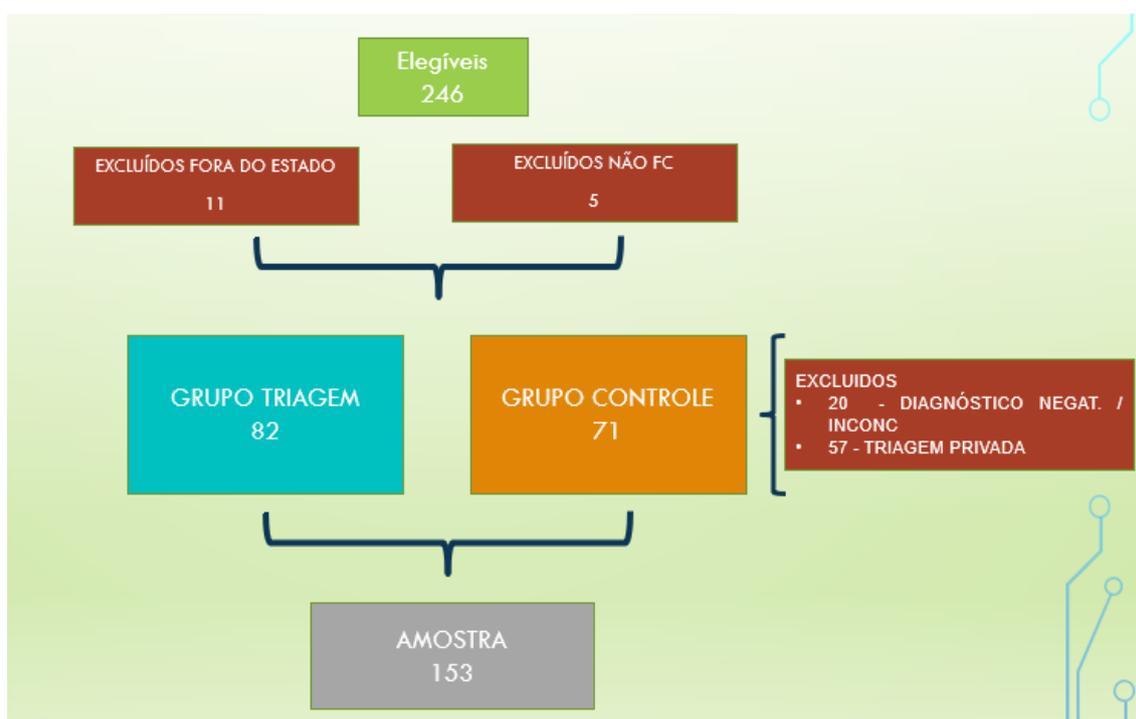


Figura 1 : Fluxograma da amostra do estudo.

As características dos pacientes de ambos os grupos se encontram na tabela 1.

Tabela 1 – Comparação das características demográficas, de diagnósticos e apresentação clínica de crianças do grupo triagem e grupo controle.

Variáveis	Amostra total (n=153)	Grupo Triagem (n=82)	Grupo Controle (n=71)	p
<b>Sexo – n(%)</b>				0,959
Feminino	74 (48,4)	39 (47,6)	35 (49,3)	
Masculino	79 (51,6)	43 (52,4)	36 (50,7)	
<b>Idade ao diagnóstico (dias) – mediana (P25-P75)</b>	90 (42 – 485)	48 (33 – 90)	330 (120 – 2220)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Idade 1ª consulta (dias) no centro – mediana (P25-P75)</b>	128 (60 – 584)	74 (54 – 124)	415 (150 – 2400)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tempo até 1ª consulta (dias) – mediana (P25-P75)</b>	22 (0 – 60)	21 (2 – 49)	28 (0 – 78)	0,748
<b>Peso ao nascer (g) – média ± DP</b>	3061 ± 513	3121 ± 446	2954 ± 608	0,188
<b>Consanguinidade – n(%)</b>	5 (3,3)	0 (0,0)	5 (7,0)	<b>0,020</b>
<b>História familiar de FC – n(%)</b>	14 (9,2)	5 (6,1)	9 (12,7)	0,260
<b>Regiões do estado onde nasceu– n(%)</b>				0,244
Centro Oriental	19 (13,1)	11 (13,9)	8 (12,1)	
Metropolitana	73 (50,3)	40 (50,6)	33 (50,0)	
Nordeste	11 (7,6)	6 (7,6)	5 (7,6)	
Noroeste	32 (22,1)	16 (20,3)	16 (24,2)	
Sudeste	7 (4,8)	6 (7,6)	1 (1,5)	
Sudoeste	3 (2,1)	0 (0,0)	3 (4,5)	
<b>Sintomas ao diagnóstico– n(%)</b>				
Digestivos	61 (50,0)	30 (41,1)	31 (63,3)	<b>0,027</b>
Respiratórios	43 (35,2)	19 (26,0)	24 (49,0)	<b>0,016</b>
Baixo ganho de peso	31 (33,6)	22 (30,1)	19 (38,8)	0,427
Ileo meconial	30 (22,7)	14 (19,2)	16 (27,1)	0,382
<b>Cloro no suor (mEq/L) – média ± DP</b>	85,2 ± 28,7	93,3 ± 25,9	75,4 ± 29,1	<b>&lt;0,001</b>
<b>F508del em homozigose</b>	52 (33,9)	36 (45)	16 (26,7)	<b>0,041</b>
<b>F508del em heterozigose</b>	49 (32)	28 (34,1)	21 (29,6)	0,106
<b>Hemoglobina ao diagnóstico (mg/ dL) – média ± DP</b>	10,5 ± 1,9	10,1 ± 1,6	10,9 ± 2,1	<b>0,032</b>
<b>Albumina ao diagnóstico (mg/dL) – média ± DP</b>	3,63 ± 0,71	3,57 ± 0,69	3,75 ± 0,75	0,263

Teste t de Student, teste U de Mann Whitney, teste Qui Quadrado, significativo \*p≤0,05.

Nos pacientes diagnosticados a partir da TN a mediana de idade do primeiro TIR foi de 6 dias (5-9) e do segundo a média foi de 16 dias ± 5. A mediana do valor do primeiro TIR coletado foi de 171 (133,6 – 251,5) e a da segunda amostra foi de 161 (127,5 – 281).

Foram encontradas mais de 60 mutações diferentes relacionadas à disfunção da CFTR, não se observou diferença estatística entre os grupos ( $p=0,194$ ). Em 15 pacientes não foram encontradas as mutações pesquisadas, em nenhum alelo, no painel disponível para a análise. As mutações com maior frequência nesse estudo, além da F508del foram: G542X presente em 22 pacientes, N1303K em 9 pacientes e G85E presente em 6 pacientes.

Houve diferença estatisticamente significativa na estatura ao diagnóstico entre os grupos. Os pacientes que não realizaram o rastreamento da doença apresentaram uma maior taxa de baixa estatura, na qual o escore z de estatura para a idade ficou entre -3 z escores e -2 z escores ( $p<0,001$ ). Entretanto, esta diferença não se manteve ao longo dos três anos de seguimento, na qual ambos os grupos tiveram o maior número de crianças entre -2 z escores e +2 z escores, denotando comprimento adequado para a idade ( $p=0,104$ ,  $p=0,292$  e  $p=0,307$ ). O peso no momento do diagnóstico não foi diferente estatisticamente entre os grupos ( $p=0,728$ ), mostrando um equilíbrio entre pacientes com baixo peso, 31,6% no grupo triagem e 38,5% nos controles. Todavia, aos 12 meses e aos 24, houve significativamente maior percentual de paciente com baixo peso no grupo sem triagem, 23% e 14,3%, respectivamente ( $p=0,026$  e  $p=0,034$ ). Já aos 36 meses após o diagnóstico, ambos os grupos tiveram um maior percentual de pacientes com peso adequado, 100% no grupo TN e 91,9% no grupo controle ( $p=0,331$ ).

Na tabela 2 está representado o perfil de colonização bacteriana de cada grupo. A idade da primeira identificação bacteriana nas secreções respiratórias por SA, PSA e CBc foi estatisticamente menor no Grupo Triagem assim como, a idade na primeira cultura bacteriana positiva. Aos 12 meses após o diagnóstico,

o Grupo Controle apresentou maior percentual de colonização simultânea por CBc e PSA, sendo essa diferença estatisticamente significativa. Além disso, o Grupo Controle apresentou significativamente maior percentual de pacientes colonizados cronicamente por PSA ao final do período de acompanhamento ( $p=0,034$ ).

Tabela 2 – Comparação entre o Grupo Triagem e Grupo Controle do perfil de identificação bacteriana em secreções respiratórias de crianças com FC nos primeiros 3 anos após o diagnóstico.

Variáveis	Grupo Triagem	Grupo Controle	P
<b>Idade da 1ª identificação bacteriana em secreções respiratórias (dias) – mediana (P25-P75)</b>	124 (65 – 249) (n=78)	302 (106 – 2366) (n=68)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Idade da 1ª identificação de SA em secreções respiratórias (dias) – mediana (P25-P75)</b>	122 (59 – 418) (n=52)	745 (167 – 2427) (n=42)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Idade da 1ª identificação de PSA em secreções respiratórias (dias) – mediana (P25-P75)</b>	293 (149 – 426) (n=50)	506 (180 – 2130) (n=47)	<b>0,002</b>
<b>Idade da 1ª identificação de CBc em secreções respiratórias (dias) – mediana (P25-P75)</b>	511 (274 – 665) (n=11)	2130 (346 – 2510) (n=17)	<b>0,047</b>
<b>Identificação bacteriana em secreções respiratórias aos 12 meses após o diagnóstico – n(%)</b>	<b>n=82</b>	<b>n=70</b>	<b>0,049</b>
PSA	37 (45,1)	25 (35,7)	
SA	21 (25,6)	14 (20,0)	
PSA + CBc	5 (6,1)	16 (22,9)*	
SA + ST	5 (6,1)	7 (10,0)	
CBc	2 (2,4)	3 (4,3)	
Outras	7 (8,5)	4 (5,7)	
Sem identificação	5 (6,1)	1 (1,4)	
<b>Identificação bacteriana em secreções respiratórias aos 24 meses após o diagnóstico – n(%)</b>			0,246
<b>Identificação bacteriana em secreções respiratórias aos 36 meses após o diagnóstico – n(%)</b>			0,267
<b>Identificação de PSA Cronicamente em secreções respiratórias após o diagnóstico – n(%)</b>	13 (18,8)	19 (38,0)	<b>0,034</b>

PSA – *Pseudomonas aeruginosa*; SA- *Staphylococcus aureus*; CBc – Complexo *Burkholderia cepacia*, ST - *Stenotrophomonas maltophilia*. Teste U de Mann Whitney, teste Qui Quadrado, significativo \* $p \leq 0,05$ .

A terapia medicamentosa prescrita para manejo da doença respiratória mostrou diferença estatística entre os grupos, como mostra a tabela 3. O uso de enzimas pancreáticas, solução salina hipertônica e fisioterapia não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 3 – Comparação da terapêutica prescrita entre o Grupo Triagem e o Grupo Controle.

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo Triagem n/total (%)</b>	<b>Grupo Controle n/total (%)</b>	<b>P</b>
<b>Enzimas Pancreáticas</b>	75/80 (93,8)	49/55 (89,1)	0,354
<b>Dornase</b>	5/80 (6,3)	23/55 (41,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Broncodilatador</b>	12/80 (15,0)	20/55 (36,4)	<b>0,008</b>
<b>Antibiótico inalatório</b>	24/80 (30,0)	30/55 (54,5)	<b>0,007</b>
<b>Solução Salina Hipertônica</b>	37/80 (46,3%)	27/55 (49,1)	0,861
<b>Fisioterapia</b>	78/79 (98,7)	48/51 (94,1)	0,299

Os dados são apresentados em % (n absoluto). Teste Qui Quadrado com teste de resíduos ajustados e Teste Exato de Fischer., significativo \*p<0,05.

## 7. DISCUSSÃO

Essa amostra representa todos os pacientes que passaram pelo rastreamento de FC no RS, pelo sistema público, nos seis primeiros anos de implantação do programa. Comparativamente aos cinco primeiros anos de TN da Holanda na qual o diagnóstico foi finalizado em um intervalo de 0 a 50 dias de vida dos pacientes, com uma média de 21,8 dias, sendo que dois pacientes tiveram diagnóstico pré-natal e um concluiu com 213 dias de vida<sup>30</sup>, o presente estudo demonstrou um diagnóstico mais tardio com uma mediana de 48 (33 – 90) dias. Além disso, na Holanda, encontrou-se que de 192 triados positivos de um grupo, 7 foram falsos positivos<sup>30</sup> o que se assemelha a essa amostra na qual ocorreram 5 falsos positivos.

Apesar de por muitos anos ter se acreditado que a FC era mais prevalente em meninos, na atualidade, muitos estudos já demonstraram uma homogeneidade entre os sexos, assim como foi visto nessa amostra<sup>4,10,31</sup>. A mediana de idade de diagnóstico encontrada no presente estudo se assemelha a outros países latino-americanos<sup>31</sup>. No BR, nos estado do PR e em SP, tantos os valores médios do TIR quanto as idades nas duas coletas se assemelham ao encontrado nesse estudo<sup>32,33</sup>, no qual os valores superaram o ponto de corte para o rastreio positivo da doença. Já as idades para a finalização da TN foram similares à pesquisa de Santos e colaboradores e mais precoce que o trabalho de Rodrigues e colaboradores<sup>32,33</sup>, pois no presente estudo o processo foi concluído com uma mediana de 48 dias de vida da criança, atingindo os objetivos da TN.

As diretrizes do teste do pezinho no BR recomendam que a primeira amostra seja coletada do 3<sup>o</sup> ao quinto dia de vida da criança<sup>17</sup>. Contudo, a

mediana, nesse estudo, foi no sexto dia de vida. Comparando com um estudo nos EUA, realizado no mesmo período que foi feito esse, o qual comparou os registros de 25 serviços de TN, percebe-se 97% das coletas foram realizadas em até 48h após o nascimento<sup>34</sup>. Entretanto, uma coleta tão precoce pode comprometer o diagnóstico de crianças com fenilcetonúria.

Os valores de cloro nos testes do suor encontradas nesse estudo sustentam o diagnóstico de FC<sup>1,8,11</sup> e foram maiores no grupo da TN. Esse resultado, aparentemente, não se traduz em alguma interpretação clínica, pois Rosenfeld e colaboradores afirmaram que mesmo em pacientes com o diagnóstico de FC a concentração dos íons cloreto no suor não foi um preditor de manifestação clínicas futuras<sup>35</sup>.

Sabe-se que um dos motivos da implantação da TN é um diagnóstico precoce, o que aumenta a expectativa de vida desses indivíduos<sup>10</sup>. Esse dado sustenta a importância de a idade de diagnóstico ter sido significativamente menor no grupo em que foi realizada a triagem do que no grupo não triado dessa pesquisa. Por outro lado, um estudo que analisou os resultados dos seus 40 anos de TN demonstrou que pacientes que não foram diagnosticados através do programa de rastreamento possuem a idade de diagnóstico relacionada com a gravidade da sua doença<sup>36</sup>. Dessa forma, pode-se entender a variabilidade da amplitude interquartis nessa variável do grupo controle (120-2220) como sendo atribuída a pacientes com perfis de maior gravidade apresentarem sintomas precocemente e, por isso, permitirem o diagnóstico nos primeiros meses de vida, mesmo sem rastreio para FC.

A idade da primeira consulta em centro de referência observada nessa pesquisa, 74 dias, também foi semelhante a outro estudo no qual obtiveram uma

média de idade de 2,58 meses no grupo de TN<sup>37</sup>. Cabe destacar, que faz parte do programa de TN do SUS, no RS, uma consulta com pneumologista pediátrico após 2 testes do suor positivos para FC. Esse médico fornece as primeiras orientações e tratamento medicamentoso, quando indicado, antes do paciente chegar ao centro de referência que seguirá em acompanhamento.

A presença de íleo meconial em RN é um dos sinais que leva à suspeita de FC, mesmo sem a TN, facilitando o diagnóstico precoce. Portanto, como o esperado, nesse estudo a presença de íleo meconial não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,382$ ), sendo que o percentual foi maior no grupo controle 27,1% e menor no grupo triagem 19,2%. Entretanto, no estudo de Vernooij-van e colaboradores esse sinal foi visto em 10% das crianças do grupo controle e 17% do grupo TN<sup>38</sup>. Na mesma pesquisa, encontrou-se significativamente mais pacientes no grupo controle que no diagnóstico já apresentavam déficit de crescimento, esteatorreia, tosse crônica, dificuldade ventilatória<sup>38</sup>, o que se assemelha ao presente estudo que encontrou diferença significativa entre os grupos nos sintomas digestivos e respiratórios ao diagnóstico.

A distribuição dos pacientes no RS não foi estatisticamente diferente nos dois grupos, mostrando uma prevalência dos pacientes em ambos os grupos, na região metropolitana. No grupo controle esse dado poderia se correlacionar ao fato dos centros de referência para a doença também estarem na região metropolitana. Entretanto, a estratégia de TN inclui a desde a monitoração da coleta, a identificação dos pacientes com triagem positiva para FC (TIR positivo em duas amostras) até o encaminhamento para a primeira consulta em centro

de referência. Inclui, também, uma busca ativa dessas crianças para que o diagnóstico não seja perdido, independentemente da cidade de nascimento.

De uma forma geral, neste estudo encontrou-se mais de 60 mutações diferentes que integram o painel relacionado ao gene da FC. Como descreveu Castellani e colaboradores, a análise do DNA como etapa integrante do diagnóstico melhora o valor preditivo positivo do processo, mas aumenta o número de diagnósticos inconclusivos e ao longo prazo se traduzirá em pacientes sem achados fenotípicos<sup>8</sup>.

A variante F508del confere um fenótipo de maior gravidade clínica aos pacientes, mas é a mais frequente no mundo e, também, foi a mais encontrada nesse estudo<sup>2</sup>. A sua prevalência foi menor que em um estudo holandês que mostrou uma frequência de 85% dessa mutação<sup>38</sup>. Em um estudo realizado nos EUA, a prevalência de homozigotos para F508del foi próxima ao encontrado no grupo TN desse estudo, em cerca de 50% dos pacientes<sup>37</sup>. Um valor, também, semelhante foi encontrado em um grupo de TN com 40 pacientes, todavia no grupo controle de 80 pacientes, a taxa de homozigotos foi de 71%, bem superior à encontrada no presente estudo<sup>38</sup>. Dessa forma, como nessa pesquisa encontramos um percentual significativamente maior de pacientes da TN com a homozigose da F508del (45%) e sendo a expressão em heterozigose semelhante entre os grupos, 35,4% na TN e 28,2% nos controles, pode-se pensar que nesse estudo o perfil de gravidade dos pacientes da TN seja maior. Assim, uma homogeneidade dessa variável entre os grupos talvez não fosse possível devido à alta morbi-mortalidade da doença sem tratamento.

O estudo de Leung, que acompanhou 231 bebês no seu primeiro ano de vida após a TN, descreveu que os pacientes da TN atingiram o peso normal

para a idade mais rapidamente que uma coorte de pacientes do mesmo serviço que não haviam realizado rastreamento<sup>37</sup>. Esse dado também foi percebido no presente estudo, no qual o baixo peso predominou em ambos os grupos no diagnóstico, mas após os 12 meses e 24 meses de diagnóstico o baixo ganho de peso só foi prevalente nos pacientes controles. O estudo americano também relatou piora na estatura de pacientes não triados no momento do diagnóstico, mas concluiu que a melhora do peso foi mais responsiva que o crescimento à reposição de enzimas e suplementação nutricional<sup>37</sup>, fato que não se percebeu na presente pesquisa, pois ambos os grupos demonstraram estatura adequada para a idade após o diagnóstico. Além de Leung, Munck e colaboradores também encontraram que o déficit estatural foi mais frequente que a desnutrição, em crianças com até dois anos após TN que apresentavam insuficiência pancreática<sup>39</sup>. Ainda no trabalho dos EUA, o peso ao nascimento dos pacientes da TN foi significativamente menor que em crianças saudáveis<sup>37</sup>, o que não ocorreu com os dados aqui relatados nos quais não somente os bebês nasceram com peso adequado, como também, não houve diferença dessa variável para o grupo sem o rastreio.

Nesse estudo, foi observada a presença de valores baixos de Hb, em ambos os grupos, sendo significativamente menor no grupo da TN. Segundo *Sismanlar et al*, um valor médio de Hb menor que sete pode ser considerado o primeiro sinal de comprometimento respiratório<sup>40</sup>, por isso valores médios de Hb em torno de 10, como encontrado nesse estudo, deve ser um sinal de alerta para a avaliação clínica quando ainda não há sintomas manifestados. Além disso, a albumina no diagnóstico não apresentou diferença entre os grupos, estando, em ambos os grupos, dentro dos valores da normalidade. Entretanto, essa proteína

já foi relatada como possível marcador inflamatório em pacientes com FC e o estudo de Simon e colaboradores demonstrou que o aumento de 0,1 mg na albumina estava associado a um aumento de 2,72% no VEF1% predito, mesmo em pacientes com níveis normais<sup>41</sup>.

A idade da primeira identificação bacteriana em escarro foi mais precoce nos pacientes da TN, nesse estudo, pois esse exame já faz parte da rotina dos pacientes a partir do diagnóstico. Quanto à idade da primeira identificação bacteriana de PSA, também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em um estudo argentino<sup>42</sup>. Ambos os estudos se assemelham na idade da primeira PSA, sendo 373 dias no grupo TN e 392 no grupo de controles. Já, na Argentina, os valores são 430,7 dias na TN e 602 dias no grupo controle<sup>42</sup>, permanecendo um pouco mais altos no grupo controle em ambos os centros. Ao comparar fibrocísticos provenientes da TN na Austrália e nos EUA, foi verificado que 26,2% dos australianos menores de 18 anos, ainda não são colonizados e nos estadunidenses, essa frequência foi reduzida a 5,2%<sup>43</sup>, a qual foi similar à deste estudo, na qual encontrou-se 5,5% dos pacientes sem bactérias no escarro, em até 3 anos de seguimento. Na mesma pesquisa, a identificação bacteriana no escarro do CBc foi de 2,3% na Austrália e 1,7% nos EUA<sup>43</sup>, valores muito inferiores ao encontrado em RS de 16,6%. O que já foi relatado em outros estudos realizados no RS que demonstraram alta prevalência do CBc, mesmo em pacientes não triados comparando com outros estados do BR<sup>44</sup>.

Cuthbertson e colaboradores confirmaram que a diminuição da diversidade da microbiota no escarro de pacientes com FC está diretamente relacionada com a diminuição da função pulmonar<sup>45</sup>. Dessa forma, ter

significativamente maior número de paciente com PSA crônica no grupo controle sugere maiores prejuízos em morbidade e mortalidade para esses pacientes.

Os resultados desse trabalho demonstram maior necessidade de terapêutica nos pacientes do grupo controle. O uso de broncodilatadores, antibióticos inalatórios e de dornase  $\alpha$  foram estatisticamente maiores nos pacientes não triados. Este achado pode ser explicado pelo fato desses pacientes possuírem estatisticamente mais identificação crônica no escarro de PSA, necessitando maior uso de medicações para clearance mucociliar e erradicação bacteriana. Em relação ao alto percentual de pacientes em uso de enzimas pancreáticas, já foi relatado, em muitos centros, que o uso de enzimas supera os 80% da população, assim como no presente estudo<sup>42,43,44</sup>. A alta prevalência de pacientes com mutação F508del, conhecida como causadora de manifestações digestivas, deve contribuir para a alta frequência de reposição enzimática nesse grupo de pacientes.

Em relação aos desfechos, as exacerbações respiratórias, que são marcadores para doença pulmonar progressiva<sup>46</sup>, tiveram uma mediana de uma nos pacientes desse estudo. Já a pesquisa de Byrnes encontrou uma média de 3,66 exacerbações ao ano, sendo que em menos de 20% das vezes elas necessitaram de internação hospitalar, porém com um aumento médio de 9% para cada ano de idade<sup>46</sup>. Talvez, encontrou-se uma mediana baixa de exacerbações porque muitos pacientes quando exacerbam já realizam internação hospitalar e a frequência de exacerbações e internações foram quantificadas separadamente e não contadas em duplicidade, nesse estudo.

Já as internações hospitalares demonstraram ser de frequência significativamente menor nos pacientes da TN em todos os anos de

acompanhamento desse estudo. Um estudo que avaliou crianças com FC após 5 anos de TN encontrou que a identificação de PSA no escarro foi o único fator claramente associado ao aumento do risco de internação hospitalar por exacerbação respiratória<sup>46</sup>. Assim, pode-se inferir que o fato dos pacientes do grupo controle terem estatisticamente mais PSA crônica, esteve associado com maior número de internações ao longo do tempo. Além disso, Byrnes relatou que a necessidade de internação hospitalar foi associada a bronquiectasias na tomografia de tórax e a menor escore z de peso aos 5 anos de idade<sup>46</sup>. Assim, compreende-se que o fato do grupo sem triagem ter mais internações ao longo do seguimento favorece a estarem sujeitos a maiores comorbidades a curto prazo.

As limitações deste estudo incluem a dependência de dados contidos nos prontuários, as limitações relacionadas a estudos retrospectivos e a grande variabilidade na distribuição de algumas variáveis.

## 8. CONCLUSÃO

Esse trabalho permitiu caracterizar a população com diagnóstico de FC, após a TN, que estão em acompanhamento nos centros de referência para a doença, no RS, <sup>12,14</sup>. Foi encontrado 82 pacientes com FC após TN do sistema público, no RS, no decorrer de 6 anos de acompanhamento. Essa prevalência demonstra que mesmo o estado não tendo o número de pacientes de FC que foi estimado em estudos anteriores, pelo elevado número de descendentes europeus, se faz necessário um adequado processo de TN. Porque ao serem rastreados receberão tratamento adequado, o que impacta em suas sobrevidas.

A idade dos RN no momento da coleta dos teste de TN até o momento do diagnóstico ainda não se compara ao tempo verificado em países desenvolvidos, mas está muito próximo e, ainda assim, se considera um tempo adequado para a finalização do diagnóstico sem causar malefícios aos pacientes.

Com o tempo de seguimento desse estudo, foi possível perceber importância da TN no adequado desenvolvimento pômdero-estatural desses pacientes, na diminuição do número de internações, na erradicação da PSA e na necessidade de menores quantidades de uso de medicação, nos 3 primeiros anos após o diagnóstico de FC. Benefícios esses que foram vistos no grupo TN mesmo na presença de percentual significativamente maior de pacientes com homozigose da variante F508del, portanto, com possivelmente maior gravidade clínica. Isso implica que o caminho do processo de diagnóstico precoce, provavelmente, resultará nos baixos indicadores de morbi-mortalidade encontrados em seguimento de décadas de outros países.

Dessa forma, sugere-se um maior tempo de acompanhamento da população de pacientes com FC do estado. Assim, poderão ser encontrados

fatores que se relacionem com a sobrevida dos pacientes pós TN e que façam a diferença nos desfechos que são encontrados nos pacientes que não puderam participar do rastreamento, permitindo intervenções específicas.

## **9. PERSPECTIVAS FUTURAS**

A expertise nos processos de TN, que abrange o rastreamento até a primeira consulta em centro de referência, tornará o tempo de diagnóstico da doença mais precoce do que o visualizado nesse estudo.

O acompanhamento em centro de referência de forma precoce poderá promover uma expectativa de vida maior pelo manejo adequado das deficiências nutricionais e da colonização bacteriana em secreções respiratórias. Fatores que possivelmente se relacionam com menor número de exacerbações respiratórias e internações hospitalares, melhorando, também, a qualidade de vida dos pacientes.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA TESE

1. Wiencek JR, Lo SF. Advances in the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis in the Genomic Era. *Clin Chem*. 2018; 64 (6).
2. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística. Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2018. Disponível em: [portalgbefc.org.br](http://portalgbefc.org.br). Acessado em: 06 de dez. de 2020.
3. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008; 7:15–22.
4. Wang SS et al. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr*. 2002;141:804-10.
5. Lai HJ et al. Association between initial disease presentation lung disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 537-46.
6. Schmidt M, Werbrouck A, Verhaeghe N. Strategies for newborn screening for cystic fibrosis: A systematic review of health economic evaluations. *J Cyst Fibros*. 2018; 17(3):306-315.
7. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Programa de Triagem Neonatal 2ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde;2006.
8. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern K. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4: 653–61.
9. Lefterova MI, Shen P, Odegaard JI, et al. Next-Generation Molecular Testing of Newborn Dried Blood Spots for Cystic Fibrosis. *J Mol Diag*. 2016; 18(2): 267-182.
10. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child*. 2011; 96: 1118–1123.
11. Athanazio RA, Silva-Filho LVR, Vergara AA, Ribeiro AF, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(3):219-245

12. Pinto, I.C.S.; Silva, C.P.; Britto, M.C.A. Perfil nutricional, clínico e socioeconômico de pacientes com fibrose cística atendidos em um centro de referência no nordeste do Brasil. *J. bras. pneumol.* 2009; 35(2): 137-143.
13. Farrell PM, Sommerburg O. Toward quality improvement in cystic fibrosis newborn screening: progress and continuing challenges. *J Cyst Fibros.* 2016;15:267-269.
14. Bernardino AL, Ferri A, Passos-Bueno MR, Kim CE, Nakaie CM, Gomes CE, Damasceno N, Zatz M. Molecular analysis in Brazilian cystic fibrosis patients reveals five novel mutations. *Genet Test.* 2000; 4:69-74.
15. Raskin S, Philips III, Kaplan G, McClure M, et al. Geographic heterogeneity of 4 common worldwide cystic fibrosis non-DF508 mutations in Brazil. *Hum Biol.* 1999; 71:103-113.
16. Raskin S, Faucz F. Aspectos Genéticos da Fibrose Cística. In: Carakushansky, G. Doença Genéticas em Pediatria. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001: 227-241.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Portaria GM/MS nº 822/GM, de 06 de junho de 2001. Diário Oficial da União de 07 de junho de 2001, seção 1, p. 162.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Portaria GM/MS nº 2829/GM, de 14 de dezembro de 2012.
20. PerkinElmer® Precisely. AutoDEFFIA> neonatal IRT: BOO5-112. Time-Resolved fluoroimmunoassay. Turku, Finland: *PerkinElmer Life and Analytical Sciences*; 2005.

21. Comeau AM, Accurso White TB, Campbell PW, Hoffman G, Parad RB et al. Guidelines for implementation of Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatr.* 2007; 119(2): 495-518.
22. Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM. Implications of Carrier identification of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88:467-471.
23. Lai HJ et al. Association between initial disease presentation lung disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2004;159: 537-546.
24. Farrel PM. Improving the health of patients with cystic fibrosis through newborn screening. *Adv Pediatr.* 2000; 47:79-115.
25. Lewis R. Genética humana-conceitos e aplicações. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
26. Guideline for the performance of the sweat test for the investigation of Cystic Fibrosis in the UK; 2002.
27. Legrys VA, Burrit MF, Gibson LE, et al. Sweat Testing: sample collection and quantitative analysis: aroved guideline. National committee for Clinical laboratory Standards. Publication No C34-A2. 1994. Villanova, Pa.
28. Macroduct sweat collection system and sweat conductive analyser. Instruction/ Service Manual. 1999. Wescor, Inc. Biomedical. Utah, USA.
29. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014; 13(1):23-42.
30. Dankert-Roelse J.E., Bouva M.J., Jacobs B.S. Newborn blood spot screening for cystic fibrosis with a four-step screening strategy in the Netherlands. *J Cystic Fibros.* 2019; 18(1): 54-63.

31. Ibarra-González I, Felix J, Campos Garcia, *et al.* Newborn cystic fibrosis screening in southeastern Mexico: Birth prevalence and novel CFTR gene variants. *J Med Screen.* 2017; (3) 1–7.
32. Santos GPC, Domingos M, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *J Ped.* 2005; 3 (81).
33. Rodrigues R, Magalhães PKR, Fernandes MIM, *et al.* Neonatal screening for cystic fibrosis in São Paulo State, Brazil: a pilot study. *Braz J Med Biol Res.* 2009; 42(10) 973-978.
34. Sontag MK, Miller JI, McKasson S, Sheller R, Edelman S, Yusuf C, *et al.* Newborn screening timeliness quality improvement initiative: Impact of national recommendation and data repository. *Plos ONE.* 2020; 15(4): 0231050.
35. Rosenfeld M, Sontag MK, Ren CL. Cystic Fibrosis Diagnosis and newborn screening. *Pediatr Clin N Am.* 2016; 63: 599–615.
36. Tridello G, Castellani C, Meneghelli I, *et al.* Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2018; 4(2) 109-201.
37. Leung DH, Heltshe SL, Borowitz D, *et al.* Effects of Diagnosis by Newborn Screening for Cystic Fibrosis on Weight and Length in the First Year of Life. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(6): 546-554.
38. Vernooij-van AMM, Langen A, Gerzon B, *et al.* Differences in clinical condition and genotype at time of diagnosis of cystic fibrosis by newborn screening or by symptoms. / *Molec Genet Metabol.* 2014; 113 (2): 100-104.
39. Munck A, Boukedi R, Weiss L, *et al.* Nutritional status the first two years of life in cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(1): 123-130.

40. Sismanlar T, Aslan AT, Köse M. Early severe anemia as the first sign of cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2016;175(9):1157-1163.
41. Simon MISS, Forte GC, Maróstica PJC. Índice de massa corporal e níveis de albumina estão associados a parâmetros de função pulmonar em paciente pediátricos com Fibrose Cística. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37(4):414-418.
42. D'Alessandro V, Rentería F, Fernández A, Martínez M.I, Segala E. Comparación del estado clínico-funcional en niños con fibrosis quística detectados por pesquisa neonatal o por síntomas clínicos. *Arch Argent Pediatr.* 2009; 107(5): 430-435.
43. Bradley M, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Scott C., *et al.* Comparison of the US and Australian Cystic Fibrosis Registries: The Impact of Newborn Screening. *Pediatr.* 2012; 129(2): 348-355.
44. Rizzo LC, Fischer GB, Marostica PJC, Mocelin HT. Profile of cystic fibrosis in two reference centers in southern Brazil. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2015; 61(2): 150-155.
45. Cuthbertson L, Walker A.L, Oliver A.E, *et al.* Lung function and microbiota diversity in cystic fibrosis. *BMC.* 2020; 8(1):45.
46. Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax.* 2013; 68:643–651.

## 11.ARTIGO

# **Comparação da evolução clínica de pacientes com Fibrose Cística, antes e após a triagem neonatal no estado do Rio Grande do Sul**

### **RESUMO**

**OBJETIVO:** O estudo traçou o perfil dos pacientes diagnosticados com Fibrose Cística (FC) após a implantação da triagem neonatal (TN) para a doença, no estado do Rio Grande do Sul (RS). Além disso, realizou a comparação de três anos de seguimento desses pacientes com os três anos após o diagnóstico dos pacientes anteriores à TN.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo de caso-controle, realizado no período de junho de 2012 a junho de 2018, com 153 pacientes com diagnóstico de FC. As variáveis analisadas obtidas através da revisão dos prontuários foram: características demográficas, de diagnóstico e clínicas, identificação bacteriana em secreção respiratória, tratamento medicamentoso, internações e exacerbações.

**RESULTADOS:** Os pacientes submetidos à TN tiveram menor idade ao diagnóstico e na primeira consulta em centro de referência, menor presença de sintomas digestivos e respiratórios antes do diagnóstico, maior percentual de pacientes com mutação F508del em ambos os alelos, cultura bacteriana de secreções respiratórias positiva identificada mais precocemente e menor número

de internações no período de acompanhamento. Já os pacientes controles tiveram uma média de cloro no suor mais baixa ao diagnóstico, mais baixo peso no primeiro e segundo ano após o diagnóstico, maior déficit de estatura ao diagnóstico, maior frequência de colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) ao terceiro ano de seguimento e maior prescrição de antibiótico inalatório, broncodilatador e dornase-alfa no terceiro ano de seguimento.

**CONCLUSÃO:** Esse trabalho permitiu caracterizar a população com diagnóstico de FC, após a TN, que estão em acompanhamento nos centros de referência para a doença, no RS. Com o tempo de seguimento desse estudo, foi possível perceber importância da TN no adequado desenvolvimento pômbero-estatural desses pacientes, na diminuição do número de internações, na erradicação da PSA e na necessidade de menores quantidades de uso de medicação, nos 3 primeiros anos após o diagnóstico de FC.

## **1. INTRODUÇÃO**

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, hereditária, mais frequente em caucasianos, iniciando suas manifestações clínicas nos primeiros anos de vida da criança<sup>1</sup>. No Brasil (BR), há mais de 5000 pacientes registrados com FC, embora haja grande variação no número de pacientes nas diferentes regiões<sup>2</sup>. Considerava-se que a região Sul do país teria uma incidência aproximada à população de raça branca centro-europeia, de 1:2.000 a 1:5.000 nascidos vivos, antes da triagem neonatal (TN)<sup>3</sup>. Entretanto, a prevalência de fibrocísticos nessa região, segundo o registro brasileiro publicado em 2018 é de 22,21%, sendo a segunda região mais prevalente do país. Dessa forma, o estado do Rio Grande

do Sul (RS) apresenta 10,6% do total de pacientes com FC do país, sendo o terceiro estado em prevalência da doença<sup>2</sup>.

Desde a primeira descrição da doença, em 1938, ela já apresentava desafios no seu diagnóstico<sup>1</sup>. Assim, por muitos anos, o reconhecimento da doença ficou baseado em sinais e sintomas característicos, como desnutrição importante e colonização precoce por germes habituais à FC, que quando percebidos, já comprometiam a sobrevivência do paciente. O advento do teste de eletrólitos do suor proporcionou uma clareza considerável em relação ao diagnóstico. Porém, os pacientes continuavam com baixa expectativa de vida e muitas comorbidades, pois as alterações pulmonares e pancreáticas iniciam ainda na fase de formação do feto<sup>1,4,5</sup>.

Na perspectiva de minimizar as complicações da FC e viabilizar um tratamento precoce, foram realizados vários estudos que propuseram a inclusão dessa doença na TN, analisando custo-efetividade para os serviços de saúde<sup>6</sup>. No BR, a TN é uma metodologia de rastreamento específico na população de zero a 30 dias de vida. A triagem começa a partir de gotas de sangue coletadas do calcanhar do recém-nascido (“Teste do Pezinho”), de preferência entre o terceiro e o quinto dia de vida e, para o diagnóstico de FC, analisa-se a dosagem de tripsinogênio imunorreativo (TIR)<sup>7</sup>. O TIR é um indicador indireto da doença, pois este avalia a integridade da função pancreática<sup>8</sup>. Isso ocorre porque a fibrose pancreática já está presente na vida intra-útero desses pacientes, promovendo um refluxo de enzimas pancreáticas para a circulação, aumentando os níveis de TIR no sangue<sup>8</sup>. A triagem, complementada pelo teste do suor e pesquisa de mutações causadoras de FC, proporciona um diagnóstico precoce e com isso a melhora do estado nutricional, correção do déficit de vitaminas e

monitoramento precoce das colonizações bacterianas adquiridas por esses pacientes, possibilitando maior eficácia na erradicação<sup>4</sup>. O diagnóstico precoce, inclusive em pacientes assintomáticos, está associado com melhor função pulmonar<sup>4</sup>. Além disso, o encaminhamento precoce para um centro de referência em FC proporciona melhor controle das infecções pulmonares, higiene brônquica mais eficaz, correção do defeito de má-absorção e adequado suporte nutricional<sup>1</sup>.

Nos Estados Unidos (EUA), a TN para FC demonstrou um valor preditivo positivo de 12,5%, com uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 99%. Resultados falsos-positivos e falsos-negativos relacionados à dosagem do TIR estão associados principalmente, a condições clínicas no período neonatal, como insuficiência respiratória, hipoglicemia e doenças genéticas<sup>1,8</sup>. Além disso, os avanços das pesquisas genéticas em FC podem estar levando a falsos-positivos. Isso porque, atualmente, já foram encontradas mais de 2000 variantes para o gene CFTR. Entretanto, algumas destas mutações estão associadas à manifestações clínicas variáveis, outras não causam doença e há aquelas que ainda não se sabe qual a sua repercussão<sup>1</sup>.

A TN está muito além do diagnóstico. Para que a estratégia seja custo-efetiva, deve contemplar todos os passos, que iniciam na sua introdução em tempo hábil até o encaminhamento para seguimento sistemático e tratamento das crianças diagnosticadas. Todos esses passos são fundamentais para a prevenção das deficiências associadas à doença<sup>9</sup>. Schmidt e colaboradores demonstraram, consistentemente, que a TN é a estratégia com melhor custo-benefício em termos de valor por caso detectado ou em anos de vida ganhos<sup>6</sup>.

Estimava-se, antes da TN, que o estado do RS tivesse a maior prevalência de pacientes com FC do BR<sup>3</sup>. Em junho de 2012, foi incluída na TN do RS a TN para FC, na rede pública de saúde, mediante a dosagem de TIR no Teste do Pezinho. Experiências similares em outros países e estados brasileiros demonstraram uma importante melhora nos indicadores epidemiológicos de morbi-mortalidade<sup>6,10,11,12,13</sup>.

Até o momento, não há estudos com esse desenho que apresentem o perfil clínico e os dados epidemiológicos da FC desde a sua inclusão no Programa de Triagem Neonatal (PNTN) do RS, nem a comparação dos indicadores com aqueles prévios ao início da triagem. Portanto, o presente estudo teve como objetivo traçar o perfil dos pacientes diagnosticados com FC, após a inclusão da TN do sistema público, no estado do RS. Além disso, realizou a comparação de três anos de seguimento desses pacientes com os três primeiros anos após o diagnóstico dos pacientes diagnosticados anteriormente à TN.

## MÉTODO

Realizou-se um estudo de caso-controle, retrospectivo, com pacientes com FC que realizaram acompanhamento nos centros de referência pediátricos para a doença, no estado do RS, no período de junho de 2012 a junho de 2018. Os critérios de inclusão no estudo foram pacientes na faixa etária pediátrica em acompanhamento nos centros de referência para FC no RS.

Foi definido como de caso de FC: crianças que apresentavam teste do suor com amostra de no mínimo 100mg e dosagem de cloreto por métodos

quantitativos  $\geq 60$  mmol/l, e uma segunda amostra confirmatória e/ou a identificação de duas mutações conhecidas como causadoras FC e/ou os testes de função da proteína CFTR para concluir o diagnóstico<sup>14</sup>. Os pacientes com íleo meconial realizaram teste de suor e/ou análise de mutações, independentemente, dos valores do TIR.

Para fins de comparação, os pacientes foram distribuídos em dois grupos: Grupo Triagem e Grupo controle ou pré-triagem. O Grupo triagem eram pacientes que foram diagnosticados com FC a partir da TN positiva para FC após a implementação do PNTN do estado do RS. Foram considerados triagem positiva aqueles RN identificados com níveis de TIR acima de 70 ng/mL, em duas amostras coletadas em papel filtro, sendo a primeira entre o 3º e o 5º dia de vida e a segunda coletada antes de 30 dias de vida<sup>15,16</sup>. O Grupo controle ou pré-triagem eram pacientes com FC diagnosticados no período anterior à inclusão da FC na TN.

Foram excluídos deste estudo pacientes falso-positivos da TN, pacientes que estavam acompanhando nos centros de referência do RS, mas que tinham sido triados em outros estados, pacientes do grupo controle que realizaram o teste de TN pelo sistema privado e aqueles com diagnóstico inconclusivo.

Todas as informações foram coletadas dos prontuários dos pacientes. As variáveis de inclusão foram: idade ao diagnóstico (em dias), sexo, peso ao nascimento (em gramas), cidade de nascimento, familiares em até segundo grau de parentesco com FC, idade (em dias) na primeira e segunda dosagem de TIR e seu valor, idade (em dias) na primeira e na segunda dosagem dos cloretos no suor e seu valores, mutações identificadas e relacionadas à FC, sinais e sintomas antes do diagnóstico (digestivos, respiratórios, nutricional, íleo

meconial), dosagem de hemoglobina (Hb) e albumina na primeira consulta no centro de referência.

As variáveis que fizeram parte da comparação evolutiva entre os dois grupos após o diagnóstico foram: peso e estatura ao diagnóstico (em z score), aos 12, 24 e 36 meses, idade (em dias) na primeira cultura bacteriana positiva, idade (em dias) da primeira cultura positiva de *Pseudomonas aeruginosa* (PSA), tratamentos realizados, número de internações no primeiro, segundo e terceiro ano após diagnóstico e, número de exacerbações nos 3 anos seguintes ao diagnóstico. Exacerbação respiratória foi definida como a ocasião em que o paciente apresentou deterioração do quadro respiratório e foi administrado tratamento com antibioticoterapia sistêmica<sup>11</sup>.

A avaliação da distribuição das variáveis foi realizada por meio do teste de Shapiro Wilk. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão e, as variáveis com distribuição assimétrica, por mediana e amplitude interquartílica (p25-p75). Enquanto as variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas.

Para o cálculo amostral realizado foi considerado possíveis perdas de até um máximo de 15%. Assim, o estudo deveria incluir no mínimo 140 sujeitos.

Para as comparações foi utilizado o teste *t* de Student, para as variáveis paramétricas. Para as comparações com distribuição não paramétrica, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para a análise de proporções foi utilizado o teste Quiquadrado com teste de resíduos ajustados e teste exato de Fisher. Para a comparação de três ou mais amostras independentes foi utilizado o teste de Kruscal-Wallis. Foi considerado significativo *p* menor ou igual a 5%. A pesquisa

foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição proponente e de todas as instituições participantes.

## RESULTADOS

Preencheram os critérios de inclusão para este estudo 250 pacientes. Onze pacientes foram excluídos por terem iniciado o rastreamento ou terem feito o diagnóstico em outro estado e cinco não confirmando a doença após o início do acompanhamento no centro de referência. Do grupo de pacientes controle foram excluídos vinte pacientes que seguiam em acompanhamento no centro, porém com testes diagnósticos negativos e/ou diagnóstico inconclusivo. Ainda, foram excluídos 57 pacientes do grupo controle que haviam realizado teste de triagem no sistema privado. A amostra totalizou 153 pacientes, 82 constituindo o grupo de casos e 71 do grupo controle. As características dos pacientes de ambos os grupos se encontram na tabela 1.

Nos pacientes diagnosticados a partir da TN a mediana de idade do primeiro TIR foi de 6 dias (5-9) e do segundo a média foi de 16 dias  $\pm$  5. A mediana do valor do primeiro TIR coletado foi de 171 (133,6 – 251,5) e a da segunda amostra foi de 161 (127,5 – 281).

Foram encontradas mais de 60 mutações diferentes relacionadas à disfunção da CFTR, não se observou diferença estatística entre os grupos ( $p=0,194$ ). Em 15 pacientes não foram encontradas as mutações pesquisadas, em nenhum alelo, no painel disponível para a análise. Em 70,9% da amostra foi encontrada a mutação F508del, sendo em homozigose em 36 pacientes do Grupo Triagem (45%), e em 16 do Grupo Controle (26,7%), evidenciando diferença estatística entre os grupos ( $p=0,041$ ). As mutações com maior

frequência nesse estudo, além da F508del foram: G542X presente em 22 pacientes, N1303K em 9 pacientes e G85E presente em 6 pacientes.

Houve diferença estatisticamente significativa na estatura ao diagnóstico entre os grupos. Os pacientes que não realizaram o rastreamento da doença apresentaram uma maior taxa de baixa estatura, na qual o escore z de estatura para a idade ficou entre -3 z escores e -2 z escores ( $p < 0,001$ ). Entretanto, esta diferença não se manteve ao longo dos três anos de seguimento, na qual ambos os grupos tiveram o maior número de crianças entre -2 z escores e +2 z escores, denotando comprimento adequado para a idade ( $p = 0,104$ ,  $p = 0,292$  e  $p = 0,307$ ). O peso no momento do diagnóstico não foi diferente estatisticamente entre os grupos ( $p = 0,728$ ), mostrando um equilíbrio entre pacientes com baixo peso, 31,6% no grupo triagem e 38,5% nos controles. Todavia, aos 12 meses e aos 24, houve significativamente maior percentual de paciente com baixo peso no grupo sem triagem, 23% e 14,3%, respectivamente ( $p = 0,026$  e  $p = 0,034$ ). Já aos 36 meses após o diagnóstico, ambos os grupos tiveram um maior percentual de pacientes com peso adequado, 100% no grupo TN e 91,9% no grupo controle ( $p = 0,331$ ).

Na tabela 2 está representado o perfil de colonização bacteriana de cada grupo. A idade da primeira identificação bacteriana nas secreções respiratórias por SA, PSA e CBc foi estatisticamente menor no Grupo Triagem assim como, a idade na primeira cultura bacteriana positiva. Aos 12 meses após o diagnóstico, o Grupo Controle apresentou maior percentual de colonização simultânea por CBc e PSA, sendo essa diferença estatisticamente significativa. Além disso, o Grupo Controle apresentou significativamente maior percentual de pacientes

colonizados cronicamente por PSA ao final do período de acompanhamento (p=0,034).

A terapia medicamentosa prescrita para manejo da doença respiratória mostrou diferença estatística entre os grupos, como mostra a tabela 3. O uso de enzimas pancreáticas, solução salina hipertônica e fisioterapia não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

## DISCUSSÃO

Essa amostra representa todos os pacientes que passaram pelo rastreamento de FC no RS, pelo sistema público, nos seis primeiros anos de implantação do programa. Comparativamente aos cinco primeiros anos de TN da Holanda na qual o diagnóstico foi finalizado em um intervalo de 0 a 50 dias de vida dos pacientes, com uma média de 21,8 dias, sendo que dois pacientes tiveram diagnóstico pré-natal e um concluiu com 213 dias de vida<sup>17</sup>, o presente estudo demonstrou um diagnóstico mais tardio com uma mediana de 48 (33 – 90) dias. Além disso, na Holanda, encontrou-se que de 192 triados positivos de um grupo, 7 foram falsos positivos<sup>17</sup> o que se assemelha a essa amostra na qual ocorreram 5 falsos positivos.

Apesar de por muitos anos ter se acreditado que a FC era mais prevalente em meninos, na atualidade, muitos estudos já demonstraram uma homogeneidade entre os sexos, assim como foi visto nessa amostra<sup>4,10,18</sup>. A mediana de idade de diagnóstico encontrada no presente estudo se assemelha a outros países latino-americanos<sup>18</sup>. No BR, nos estado do PR e em SP, tantos os valores médios do TIR quanto as idades nas duas coletas se assemelham ao encontrado nesse estudo<sup>19,20</sup>, no qual os valores superaram o ponto de corte

para o rastreio positivo da doença. Já as idades para a finalização da TN foram similares à pesquisa de Santos e colaboradores e mais precoce que o trabalho de Rodrigues e colaboradores<sup>19,20</sup>, pois no presente estudo o processo foi concluído com uma mediana de 48 dias de vida da criança, atingindo os objetivos da TN.

As diretrizes do teste do pezinho no BR recomendam que a primeira amostra seja coletada do 3<sup>o</sup> ao quinto dia de vida da criança<sup>15</sup>. Contudo, a mediana, nesse estudo, foi no sexto dia de vida. Comparando com um estudo nos EUA, realizado no mesmo período que foi feito esse, o qual comparou os registros de 25 serviços de TN, percebe-se 97% das coletas foram realizadas em até 48h após o nascimento<sup>21</sup>. Entretanto, uma coleta tão precoce pode comprometer o diagnóstico de crianças com fenilcetonúria.

Os valores de cloro nos testes do suor encontradas nesse estudo sustentam o diagnóstico de FC<sup>1,8,11</sup> e foram maiores no grupo da TN. Esse resultado, aparentemente, não se traduz em alguma interpretação clínica, pois Rosenfeld e colaboradores afirmaram que mesmo em pacientes com o diagnóstico de FC a concentração dos íons cloreto no suor não foi um preditor de manifestação clínicas futuras<sup>22</sup>.

Sabe-se que um dos motivos da implantação da TN é um diagnóstico precoce, o que aumenta a expectativa de vida desses indivíduos<sup>10</sup>. Esse dado sustenta a importância de a idade de diagnóstico ter sido significativamente menor no grupo em que foi realizada a triagem do que no grupo não triado dessa pesquisa. Por outro lado, um estudo que analisou os resultados dos seus 40 anos de TN demonstrou que pacientes que não foram diagnosticados através do programa de rastreamento possuem a idade de diagnóstico relacionada com a

gravidade da sua doença<sup>23</sup>. Dessa forma, pode-se entender a variabilidade da amplitude interquartis nessa variável do grupo controle (120-2220) como sendo atribuída a pacientes com perfis de maior gravidade apresentarem sintomas precocemente e, por isso, permitirem o diagnóstico nos primeiros meses de vida, mesmo sem rastreio para FC.

A idade da primeira consulta em centro de referência observada nessa pesquisa, 74 dias, também foi semelhante a outro estudo no qual obtiveram uma média de idade de 2,58 meses no grupo de TN<sup>24</sup>. Já a presença de íleo meconial foi visto em 10% das crianças do grupo controle e 17% do grupo TN, no estudo de Vernooij-van e colaboradores<sup>25</sup>. Entretanto, nesse estudo, o percentual de íleo meconial foi maior no grupo controle 27,1% e menor no grupo triagem 19,2%. Na mesma pesquisa, encontrou-se significativamente mais pacientes no grupo controle que no diagnóstico já apresentavam déficit de crescimento, esteatorreia, tosse crônica, dificuldade ventilatória<sup>25</sup>, o que se assemelha ao presente estudo que encontrou diferença significativa entre os grupos nos sintomas digestivos e respiratórios ao diagnóstico.

A distribuição dos pacientes no RS não foi estatisticamente diferente nos dois grupos, mostrando uma prevalência dos pacientes em ambos os grupos, na região metropolitana. No grupo controle esse dado poderia se correlacionar ao fato dos centros de referência para a doença também estarem na região metropolitana. Entretanto, a estratégia de TN inclui a desde a monitoração da coleta, a identificação dos pacientes com triagem positiva para FC (TIR positivo em duas amostras) até o encaminhamento para a primeira consulta em centro de referência. Inclui, também, uma busca ativa dessas crianças para que o diagnóstico não seja perdido, independentemente da cidade de nascimento.

De uma forma geral, neste estudo encontrou-se mais de 60 mutações diferentes que integram o painel relacionado ao gene da FC. Como descreveu Castellani e colaboradores, a análise do DNA como etapa integrante do diagnóstico melhora o valor preditivo positivo do processo, mas aumenta o número de diagnósticos inconclusivos e ao longo prazo se traduzirá em pacientes sem achados fenotípicos<sup>8</sup>.

Como já era esperado, a mutação f508del foi a mais frequente na amostra desse estudo<sup>2</sup>. A sua prevalência foi menor que em um estudo holandês que mostrou uma frequência de 85% dessa mutação<sup>25</sup>. Em um estudo realizado nos EUA, a prevalência de homozigotos para f508del foi próxima ao encontrado no grupo TN desse estudo, em cerca de 50% dos pacientes<sup>24</sup>. Um valor, também, semelhante foi encontrado em um grupo de TN com 40 pacientes, todavia no grupo controle de 80 pacientes, a taxa de homozigotos foi de 71%, bem superior à encontrada no presente estudo<sup>25</sup>.

O estudo de Leung, que acompanhou 231 bebês no seu primeiro ano de vida após a TN, descreveu que os pacientes da TN atingiram o peso normal para a idade mais rapidamente que uma coorte de pacientes do mesmo serviço que não haviam realizado rastreamento<sup>24</sup>. Esse dado também foi percebido no presente estudo, no qual o baixo peso predominou em ambos os grupos no diagnóstico, mas após os 12 meses e 24 meses de diagnóstico o baixo ganho de peso só foi prevalente nos pacientes controles. O estudo americano também relatou piora na estatura de pacientes não triados no momento do diagnóstico, mas concluiu que a melhora do peso foi mais responsiva que o crescimento à reposição de enzimas e suplementação nutricional<sup>24</sup>, fato que não se percebeu na presente pesquisa, pois ambos os grupos demonstraram estatura adequada

para a idade após o diagnóstico. Além de Leung, Munck e colaboradores também encontraram que o déficit estatural foi mais frequente que a desnutrição, em crianças com até dois anos após TN que apresentavam insuficiência pancreática<sup>26</sup>. Ainda no trabalho dos EUA, o peso ao nascimento dos pacientes da TN foi significativamente menor que em crianças saudáveis<sup>24</sup>, o que não ocorreu com os dados aqui relatados nos quais não somente os bebês nasceram com peso adequado, como também, não houve diferença dessa variável para o grupo sem o rastreio.

Nesse estudo, foi observada a presença de valores baixos de Hb, em ambos os grupos, sendo significativamente menor no grupo da TN. Segundo *Sismanlar et al*, um valor médio de Hb menor que sete pode ser considerado o primeiro sinal de comprometimento respiratório<sup>27</sup>, por isso valores médios de Hb em torno de 10, como encontrado nesse estudo, deve ser um sinal de alerta para a avaliação clínica quando ainda não há sintomas manifestados. Além disso, a albumina no diagnóstico não apresentou diferença entre os grupos, estando, em ambos os grupos, dentro dos valores da normalidade. Entretanto, essa proteína já foi relatada como possível marcador inflamatório em pacientes com FC e o estudo de Simon e colaboradores demonstrou que o aumento de 0,1 mg na albumina estava associado a um aumento de 2,72% no VEF1% predito, mesmo em pacientes com níveis normais<sup>28</sup>.

A idade da primeira identificação bacteriana em escarro foi mais precoce nos pacientes da TN, nesse estudo, pois esse exame já faz parte da rotina dos pacientes a partir do diagnóstico. Quanto à idade da primeira identificação bacteriana de PSA, também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em um estudo argentino<sup>29</sup>. Ambos os estudos se assemelham na

idade da primeira PSA, sendo 373 dias no grupo TN e 392 no grupo de controles. Já, na Argentina, os valores são 430,7 dias na TN e 602 dias no grupo controle<sup>29</sup>, permanecendo um pouco mais altos no grupo controle em ambos os centros. Ao comparar fibrocísticos provenientes da TN na Austrália e nos EUA, foi verificado que 26,2% dos australianos menores de 18 anos, ainda não são colonizados e nos estadunidenses, essa frequência foi reduzida a 5,2%<sup>30</sup>, a qual foi similar à deste estudo, na qual encontrou-se 5,5% dos pacientes sem bactérias no escarro, em até 3 anos de seguimento. Na mesma pesquisa, a identificação bacteriana no escarro do CBc foi de 2,3% na Austrália e 1,7% nos EUA<sup>30</sup>, valores muito inferiores ao encontrado em RS de 16,6%. O que já foi relatado em outros estudos realizados no RS que demonstraram alta prevalência do CBc, mesmo em pacientes não triados comparando com outros estados do BR<sup>31</sup>.

Cuthbertson e colaboradores confirmaram que a diminuição da diversidade da microbiota no escarro de pacientes com FC está diretamente relacionada com a diminuição da função pulmonar<sup>32</sup>. Dessa forma, ter significativamente maior número de paciente com PSA crônica no grupo controle sugere maiores prejuízos em morbidade e mortalidade para esses pacientes.

Os resultados desse trabalho demonstram maior necessidade de terapêutica nos pacientes do grupo controle. O uso de broncodilatadores, antibióticos inalatórios e de dornase  $\alpha$  foram estatisticamente maiores nos pacientes não triados. Este achado pode ser explicado pelo fato desses pacientes possuírem estatisticamente mais identificação crônica no escarro de PSA, necessitando maior uso de medicações para clearance mucociliar e erradicação bacteriana. Em relação ao alto percentual de pacientes em uso de enzimas pancreáticas, já foi relatado, em muitos centros, que o uso de enzimas

supera os 80% da população, assim como no presente estudo<sup>30,31,32</sup>. A alta prevalência de pacientes com mutação F508del, conhecida como causadora de manifestações digestivas, deve contribuir para a alta frequência de reposição enzimática nesse grupo de pacientes.

Em relação aos desfechos, as exacerbações respiratórias, que são marcadores para doença pulmonar progressiva<sup>33</sup>, tiveram uma mediana de uma nos pacientes desse estudo. Já a pesquisa de Byrnes encontrou uma média de 3,66 exacerbações ao ano, sendo que em menos de 20% das vezes elas necessitaram de internação hospitalar, porém com um aumento médio de 9% para cada ano de idade<sup>33</sup>. Talvez, encontrou-se uma mediana baixa de exacerbações porque muitos pacientes quando exacerbam já realizam internação hospitalar e a frequência de exacerbações e internações foram quantificadas separadamente e não contadas em duplicidade, nesse estudo.

Já as internações hospitalares demonstraram ser de frequência significativamente menor nos pacientes da TN em todos os anos de acompanhamento desse estudo. Um estudo que avaliou crianças com FC após 5 anos de TN encontrou que a identificação de PSA no escarro foi o único fator claramente associado ao aumento do risco de internação hospitalar por exacerbação respiratória<sup>33</sup>. Assim, pode-se inferir que o fato dos pacientes do grupo controle terem estatisticamente mais PSA crônica, esteve associado com maior número de internações ao longo do tempo. Além disso, Byrnes relatou que a necessidade de internação hospitalar foi associada a bronquiectasias na tomografia de tórax e a menor escore z de peso aos 5 anos de idade<sup>33</sup>. Assim, compreende-se que o fato do grupo sem triagem ter mais internações ao longo

do seguimento favorece a estarem sujeitos a maiores comorbidades a curto prazo.

As limitações deste estudo incluem a dependência de dados contidos nos prontuários, as limitações relacionadas a estudos retrospectivos e a grande variabilidade na distribuição de algumas variáveis.

Assim, esse estudo permitiu caracterizar a população com diagnóstico de FC, após a TN, que estão em acompanhamento nos centros de referência para a doença, no RS<sup>12,14</sup>. Com o seguimento dos pacientes nos 3 primeiros anos após o diagnóstico de FC foi possível perceber importância da TN no adequado desenvolvimento pômbero-estatural dessa população, na diminuição do número de internações, na erradicação da PSA e na necessidade de menores quantidades de uso de medicação. Isso implica que o caminho do processo de diagnóstico precoce, provavelmente, resultará nos baixos indicadores de morbimortalidade encontrados em seguimento de décadas de outros países.

Dessa forma, sugere-se um maior tempo de acompanhamento da população de pacientes com FC do estado. Assim, poderão ser encontrados fatores que se relacionem com a sobrevida dos pacientes pós TN e que façam a diferença nos desfechos que são encontrados nos pacientes que não puderam participar do rastreamento, permitindo intervenções específicas.

## **CONCLUSÃO**

Esse trabalho permitiu caracterizar a população com diagnóstico de FC, após a TN, que estão em acompanhamento nos centros de referência para a doença, no RS, <sup>12,14</sup>. Com o tempo de seguimento desse estudo, foi possível perceber importância da TN no adequado desenvolvimento pômdero-estatural desses pacientes, na diminuição do número de internações, na erradicação da PSA e na necessidade de menores quantidades de uso de medicação, nos 3 primeiros anos após o diagnóstico de FC. Isso implica que o caminho do processo de diagnóstico precoce, provavelmente, resultará nos baixos indicadores de morbi-mortalidade encontrados em seguimento de décadas de outros países.

Dessa forma, sugere-se um maior tempo de acompanhamento da população de pacientes com FC do estado. Assim, poderão ser encontrados fatores que se relacionem com a sobrevida dos pacientes pós TN e que façam a diferença nos desfechos que são encontrados nos pacientes que não puderam participar do rastreamento, permitindo intervenções específicas.

## 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO

1. Wiencek JR, Lo SF. Advances in the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis in the Genomic Era. *Clin Chem*. 2018; 64 (6).
2. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística. Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2018. Disponível em: [portalgbefc.org.br](http://portalgbefc.org.br). Acessado em: 06 de dez. de 2020.
3. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008; 7:15–22.
4. Wang SS et al. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr*. 2002;141:804-10.
5. Lai HJ et al. Association between initial disease presentation lung disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 537-46.
6. Schmidt M, Werbrouck A, Verhaeghe N. Strategies for newborn screening for cystic fibrosis: A systematic review of health economic evaluations. *J Cyst Fibros*. 2018; 17(3):306-315.
7. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Programa de Triagem Neonatal 2ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde;2006.
8. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern K. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4: 653–61.
9. Lefterova MI, Shen P, Odegaard JI, et al. Next-Generation Molecular Testing of Newborn Dried Blood Spots for Cystic Fibrosis. *J Mol Diag*. 2016; 18(2): 267-182.
10. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child*. 2011; 96: 1118–1123.
11. Athanazio RA, Silva-Filho LVR, Vergara AA, Ribeiro AF, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(3):219-245

12. Pinto, I.C.S.; Silva, C.P.; Britto, M.C.A. Perfil nutricional, clínico e socioeconômico de pacientes com fibrose cística atendidos em um centro de referência no nordeste do Brasil. *J. bras. pneumol.* 2009; 35(2): 137-143.
13. Farrell PM, Sommerburg O. Toward quality improvement in cystic fibrosis newborn screening: progress and continuing challenges. *J Cyst Fibros.* 2016;15:267-269.
14. Bernardino AL, Ferri A, Passos-Bueno MR, Kim CE, Nakaie CM, Gomes CE, Damasceno N, Zatz M. Molecular analysis in Brazilian cystic fibrosis patients reveals five novel mutations. *Genet Test.* 2000; 4:69-74.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
16. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014; 13(1):23-42.
17. Dankert-Roelse J.E., Bouva M.J., Jacobs B.S. Newborn blood spot screening for cystic fibrosis with a four-step screening strategy in the Netherlands. *J Cystic Fibros.* 2019; 18(1): 54-63.
18. Ibarra-González I, Felix J, Campos Garcia, et al. Newborn cystic fibrosis screening in southeastern Mexico: Birth prevalence and novel CFTR gene variants. *J Med Screen.* 2017; (3) 1–7.
19. Santos GPC, Domingos M, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *J Ped.* 2005; 3 (81).
20. Rodrigues R, Magalhães PKR, Fernandes MIM, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in São Paulo State, Brazil: a pilot study. *Braz J Med Biol Res.* 2009; 42(10) 973-978.

21. Sontag MK, Miller JI, McKasson S, Sheller R, Edelman S, Yusuf C, et al. Newborn screening timeliness quality improvement initiative: Impact of national recommendation and data repository. *Plos ONE*. 2020; 15(4): 0231050.
22. Rosenfeld M, Sontag MK, Ren CL. Cystic Fibrosis Diagnosis and newborn screening. *Pediatr Clin N Am*. 2016; 63: 599–615.
23. Tridello G, Castellani C, Meneghelli I, et al. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res*. 2018; 4(2) 109-201.
24. Leung DH, Heltshe SL, Borowitz D, et al. Effects of Diagnosis by Newborn Screening for Cystic Fibrosis on Weight and Length in the First Year of Life. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(6): 546-554.
25. Vernooij-van AMM, Langen A, Gerzon B, et al. Differences in clinical condition and genotype at time of diagnosis of cystic fibrosis by newborn screening or by symptoms. / *Molec Genet Metabol*. 2014; 113 (2): 100-104.
26. Munck A, Boulkedid R, Weiss L, et al. Nutritional status the first two years of life in cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67(1): 123-130.
27. Sismanlar T, Aslan AT, Köse M. Early severe anemia as the first sign of cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 2016;175(9):1157-1163.
28. Simon MISS, Forte GC, Maróstica PJC. Índice de massa corporal e níveis de albumina estão associados a parâmetros de função pulmonar em paciente pediátricos com Fibrose Cística. *Rev Paul Pediatr*. 2019;37(4):414-418.
29. D'Alessandro V, Rentería F, Fernández A, Martínez M.I, Segala E. Comparación del estado clínico-funcional en niños con fibrosis quística detectados por pesquisa neonatal o por síntomas clínicos. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(5): 430-435.

30. Bradley M, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Scott C., *et al.* Comparison of the US and Australian Cystic Fibrosis Registries: The Impact of Newborn Screening. *Pediatr.* 2012; 129(2): 348-355.
31. Rizzo LC, Fischer GB, Marostica PJC, Mocelin HT. Profile of cystic fibrosis in two reference centers in southern Brazil. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2015; 61(2): 150-155.
32. Cuthbertson L, Walker A.L, Oliver A.E, *et al.* Lung function and microbiota diversity in cystic fibrosis. *BMC.* 2020; 8(1):45.
33. Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax.* 2013; 68:643–651.

## 13. ANEXO

HOSPITAL DA CRIANÇA  
SANTO ANTÔNIO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A Fibrose Cística no Rio Grande do Sul antes e após o programa de triagem neonatal: resultados preliminares

Pesquisador: Gilberto Bueno Fischer

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 63323816.8.1001.5683

Instituição Proponente: Hospital da Criança Santo Antônio - Santa Casa/RS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.078.274

#### Apresentação do Projeto:

Os objetivos do estudo são comparar a evolução clínica dos pacientes com fibrose cística (FC) antes e após a instauração da Triagem Neonatal (TN), no sistema público de saúde do Rio Grande do Sul (RS) e determinar os indicadores epidemiológicos básicos da FC no estado comparando com os anteriores a TN no sistema público. Método: Estudo Multicêntrico de Coorte. Serão incluídos os recém-nascidos identificados no Serviço de Referência em TN do RS, Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), de Porto Alegre, no período de junho de 2012 a junho de 2017, e que seguem em acompanhamento nos Centros de Referência para FC do RS (Hospital da Criança Santo Antônio, Hospital São Lucas da FUCRS, Hospital de Clínicas de Porto Alegre). Também serão incluídos pacientes com FC em acompanhamento nos Centros de Referência para FC do RS que foram diagnosticados antes da TN pública e que estão cadastrados no Registro Brasileiro de FC. Serão excluídos pacientes diagnosticados com FC, mas que não seguiram o acompanhamento nos centros de referência de FC do RS. Serão coletadas, nos prontuários dos pacientes, variáveis de perfil clínico e socioeconômicas, tais como: internações, exacerbações, desnutrição, idade na primeira cultura bacteriana positiva, cultura positiva para PSA, óbitos, mutação genética, escore clínico, idade ao diagnóstico, aderência, tempo do diagnóstico até a primeira consulta, classe econômica. O cálculo amostral, seguindo as recomendações para análise de regressão,

Endereço: Av. Independência, 155  
Bairro: INDEPENDÊNCIA CEP: 90.035-074  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3214-8897 Fax: (51)3214-8897 E-mail: cep@scsa.santacasa.rs.br

Continuação do Parecer: 2.079.274

prevê a inclusão de 140 pacientes, somando todos os centros envolvidos.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Comparar a evolução clínica dos pacientes com FC, diagnosticados antes e após da instauração da Triagem Neonatal (TN), no Sistema Único de Saúde (SUS) do Rio Grande do Sul.

**Objetivo Secundário:**

Determinar os indicadores epidemiológicos básicos da FC no RS após o início da TN e comparar com aqueles pré TN: incidência, tempo entre o diagnóstico e a primeira consulta especializada, idade no diagnóstico, média de valor do cloreto no suor dos pacientes com TNN positiva. Comparar a evolução clínica dos pacientes com FC identificados na TNN com aqueles pré TN durante os três primeiros anos após o diagnóstico para os desfechos óbito, internações, exacerbações, desnutrição, idade da primeira cultura bacteriana positiva e cultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa*.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Pesquisadores referem não existir riscos para os pacientes, pois serão somente coletadas as informações de prontuários.

**Benefícios:**

Esse trabalho permitirá identificar as falhas e sucessos da triagem neonatal pelo sistema público no Rio Grande do Sul, avaliando os benefícios dela para os paciente de Fibrose cística do estado.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Foram atendidos os ajustes solicitados .

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

Termos apresentados de acordo .Inclusão do documento de dispensa do TCLE e ajuste na nomenclatura do termo de confidencialidade.

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

Atendidas as pendências, o presente Comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa instituição.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O pesquisador responsável deve encaminhar ao CEP ,os relatórios de andamento do projeto: 1)relatório parcial , 2) relatório final e 3) resultados obtidos ( cópia da publicação) .

Diante do exposto , o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP , de acordo com as atribuições definidas

Endereço: Av. Independência,155  
Bairro: INDEPENDENCIA CEP: 91.025-014  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3214-8387 Fax: (51)3214-8387 E-mail: cep@cepe@centocasa.ife.br

Continuação do Parecer: 2.078.274

na Resolução 466/12 e na Norma Operacional nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto .

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_835850.pdf	14/03/2017 21:47:35		Aceito
Outros	declaracao_de_confidencialidade.pdf	14/03/2017 21:44:04	LAIS CRISTINA RIZZO SCORTEGAGNA	Aceito
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	solicitacao_dispenza_tgle.pdf	14/03/2017 21:41:57	LAIS CRISTINA RIZZO SCORTEGAGNA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_de_auencia.jpeg	07/12/2016 21:53:58	LAIS CRISTINA RIZZO SCORTEGAGNA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	07/12/2016 21:47:12	LAIS CRISTINA RIZZO SCORTEGAGNA	Aceito
Cronograma	cronograma.jpeg	07/12/2016 21:44:38	LAIS CRISTINA RIZZO SCORTEGAGNA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	uso_e_publicacao_dos_dados.jpeg	01/12/2016 22:26:34	LAIS CRISTINA RIZZO SCORTEGAGNA	Aceito
Brochura Pesquisa	Formulario.pdf	01/12/2016 22:24:10	LAIS CRISTINA RIZZO SCORTEGAGNA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Uso_de_dados_materiais.jpeg	01/12/2016 22:21:58	LAIS CRISTINA RIZZO SCORTEGAGNA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	01/12/2016 22:20:50	LAIS CRISTINA RIZZO SCORTEGAGNA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.jpeg	01/12/2016 22:14:16	LAIS CRISTINA RIZZO SCORTEGAGNA	Aceito

Endereço: Av. Independência,150  
Bairro: INDEPENDÊNCIA CEP: 95.035-074  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3214-8997 Fax: (51)3214-8997 E-mail: cep@cia@santocasa.tche.br

**HOSPITAL DA CRIANÇA  
SANTO ANTÔNIO**



Continuação do Parecer: 2.078.274

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 23 de Maio de 2017

---

**Assinado por:**  
**Caflane Zanin Cabral**  
(Coordenador)

Endereço: Av. Independência, 155  
Bairro: INDEPENDÊNCIA CEP: 90.035-074  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3214-8007 Fax: (51)3214-8007 E-mail: cefhca@hospocasa.tche.br

