

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE

VALQUÍRIA SCHRODER

**IMPACTO DO ALEITAMENTO MATERNO EM CRIANÇAS COM FIBROSE  
CÍSTICA, EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA, NO SUL DO BRASIL**

Porto Alegre

2023

VALQUÍRIA SCHRODER

**IMPACTO DO ALEITAMENTO MATERNO EM CRIANÇAS COM FIBROSE  
CÍSTICA, EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA, NO SUL DO BRASIL**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professor Paulo José Cauduro Marostica

Porto Alegre

2023

## CIP - Catalogação na Publicação

Schroder, Valquíria  
IMPACTO DO ALEITAMENTO MATERNO EM CRIANÇAS COM  
FIBROSE CÍSTICA, EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA, NO SUL DO  
BRASIL / Valquíria Schroder. -- 2023.  
72 f.  
Orientador: Paulo José Cauduro Marostica.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,  
Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Fibrose cística. 2. Aleitamento materno. 3.  
Pseudomonas aeruginosa. 4. Estado nutricional. 5.  
Função pulmonar. I. Cauduro Marostica, Paulo José,  
orient. II. Título.

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

**VALQUÍRIA SCHRODER**

**IMPACTO DO ALEITAMENTO MATERNO EM CRIANÇAS COM FIBROSE  
CÍSTICA, EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA, NO SUL DO BRASIL**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professor Paulo José Cauduro Marostica

Porto Alegre, 20 de julho de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

---

Professor Roberto Mario Silveira Issler  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Dra. Cristina Toscani Leal Dornelles  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre – RS)

---

Dra. Anneliese Hoffmann  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre – RS)

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta dissertação aos pacientes que  
sofrem diariamente com a fibrose cística e  
às suas famílias.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter me guiado até a medicina, que com certeza foi a melhor escolha que eu poderia ter feito na minha vida. Agradeço a Ele também por ter colocado tantas pessoas boas na minha vida que me auxiliaram neste trabalho.

Agradeço ao meu marido, pelo apoio em todos os momentos. Agradeço às minhas filhas pelo amor e carinho. Agradeço à minha família, em especial a minha irmã Nadja que me estimulou e muito me ajudou a finalizar a dissertação.

Um agradecimento em especial ao professor Paulo Marostica e à Miriam Simon, que também tiveram um papel fundamental neste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, crônica e progressiva, que atinge cerca de 105 mil pessoas no mundo todo, atualmente. É caracterizada por manifestações pulmonares, má absorção devido a insuficiência pancreática exócrina podendo evoluir com desnutrição, doença hepática (cirrose biliar) e diabetes melito relacionado à FC (DRFC). Um dos principais objetivos do tratamento para os pacientes fibrocísticos é a obtenção de um estado nutricional adequado, já que a desnutrição está relacionada a um maior declínio da função pulmonar ao longo da vida, a qual ocorre em associação a outras comorbidades, como a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Atualmente recomenda-se que, nos primeiros seis meses de vida, seja priorizado o aleitamento materno exclusivo, como fonte de alimentação. Sabe-se que ele tem benefícios comprovados nos lactentes com FC, não ocasionando prejuízo ao estado nutricional e proporcionando efeito protetor contra bactérias patogênicas, como a PA. **Objetivos:** Avaliar se o aleitamento materno possui efeito protetor nos pacientes com FC, auxiliando na redução de infecções e/ou colonizações por PA e/ou fazendo com que a primeira infecção por PA ocorra mais tardiamente na vida do paciente e comparar crianças com FC amamentadas com não amamentadas nas idades 6 e 12 meses, de 3 e 6 anos em relação ao estado nutricional e à função pulmonar. **Método:** Um total de 44 pacientes com diagnóstico de FC em acompanhamento no ambulatório de pneumologia infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com idade de, pelo menos, 6 anos, sem histórico de íleo meconial com ressecção intestinal, foram incluídos. Foram preenchidos instrumentos de coleta de dados a partir de revisão de prontuários eletrônicos. Esse estudo foi aprovado pelo comitê local de ética em pesquisa. **Resultados:** Quarenta e quatro pacientes foram incluídos no estudo. Foi observado que pacientes não amamentados foram colonizados mais precocemente em relação aos amamentados ( $p=0.034$ ). A mediana de idade na primeira colonização foi de 8 meses (95%CI: 4.05 - 11.95) para pacientes não amamentados, enquanto que para pacientes amamentados, a mediana de tempo foi de 18 meses (95%CI: 4.20 - 31,80). Os pacientes que foram exclusivamente amamentados por 4 meses tiveram uma mediana de 18 meses (95%CI 0 - 50.3), já os não amamentados, tiveram uma idade mediana de 12 meses (95%CI 4.93 - 19.03) para a primeira colonização por PA. Os pacientes colonizados por PA aos três anos apresentaram mediana de tempo de aleitamento materno significativamente menor quando comparado aos pacientes não colonizados, sendo, respectivamente, 3 (IC95% 0 -5 meses) e 9 meses (IC95% 2 – 18),  $p=0.028$ . Ao comparar os pacientes amamentados e não amamentados em relação aos indicadores antropométricos e de função pulmonar, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. **Conclusão:** o aleitamento materno possui efeito protetor nos pacientes com FC, especificamente em relação à infecção por PA e não causa desnutrição nos pacientes, sendo, portanto, uma fonte de alimento benéfica, que deve ser estimulada já a partir do diagnóstico em lactentes.

**Palavras-chave:** Fibrose cística. Aleitamento materno. *Pseudomonas aeruginosa*. Estado nutricional. Função pulmonar.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive, chronic and progressive genetic disease that currently affects approximately 105.000 people worldwide. It is characterized by pulmonary manifestations, malabsorption due to exocrine pancreatic insufficiency leading to malnutrition, liver disease (biliary cirrhosis) and CF-related diabetes mellitus (CFRD). One of the main objectives for cystic fibrosis patients is to obtain an adequate nutritional status, since malnutrition is one of the main factors that can lead to the deterioration of lung function throughout life, which occurs in association with other comorbidities, such as colonization by *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Currently, it is recommended that, in the first six months of life, breastfeeding be prioritized as the main source of nutrition. It is known that it has proven benefits in infants with CF, not causing a worsening in the nutritional status and providing a protective effect against pathogenic bacteria, such as PA. **Objectives:** To assess whether breastfeeding has a protective effect in patients with cystic fibrosis, helping to reduce PA infections and/or colonization and/or causing the first PA infection to occur later in the patient's life, and to compare breastfed and non-breastfed children with CF at ages 6 and 12 months, 3 and 6 years in relation to nutritional status and lung function. **Method:** A total of 44 patients with a diagnosis of CF being monitored at the pediatric pulmonology outpatient clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), aged at least 6 years, with no history of meconium ileus, were included. Data collection instruments were completed based on the review of electronic medical records. This study was approved by the local research ethics committee. **Results:** Forty-four patients were included in the study. It was observed that non-breastfed patients had earlier colonization compared to breastfed patients ( $p=0.034$ ). The median age at colonization was 8 months (95%CI: 4.05 - 11.95) for non-breastfed patients, while for breastfed patients, the median was 18 months (95%CI: 4.20 - 31,80). Patients that were exclusively breastfed for 4 months, had a median of 18 months (95%CI 0 - 50.3 months), while those who did not receive breastfeeding had a median of 12 months (95%CI 4.93 - 19.03) for the first PA colonization. On the other hand, patients colonized by PA at three years of age had a median time of breastfeeding significantly lower when compared to non-colonized patients, being, respectively, 3 (CI95% 0 -5 months) and 9 months (CI95% 2 - 18 months),  $p=0.028$ . When comparing breastfed and non-breastfed patients in relation to anthropometric indicators and lung function, no statistically significant differences were found between groups. **Conclusion:** breastfeeding has a protective effect in patients with CF, specifically in relation to early infection by PA and does not cause malnutrition in patients, therefore, it is a beneficial food source, which should be encouraged even after the CF diagnosis in babies.

**Keywords:** Cystic fibrosis. Breastfeeding. *Pseudomonas aeruginosa*. Nutritional status. Lung function.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mediana de idade da primeira colonização por PA .....	42
Figura 2 – Curva ROC de tempo em meses até a primeira aquisição de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em pacientes amamentados exclusivamente até os 4 meses de idade e não amamentados .....	43
Figura 3 – Mediana de tempo de aleitamento entre os pacientes colonizados e não colonizados por PA aos 3 anos de idade.....	43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da amostra quanto à variável sexo.....	39
Tabela 2 – Caracterização da amostra quanto às mutações genéticas.....	39
Tabela 3 – Caracterização da amostra quanto às variáveis com valores mínimos, máximos e de desvios-padrões correspondentes a idade gestacional (IG), peso ao nascimento, comprimento ao nascimento, idade em meses da introdução alimentar (IA), idade em meses no momento do diagnóstico, idade em meses do momento da introdução de leite de vaca (LV) ou de fórmula láctea (FL) e peso no momento do diagnóstico.....	39
Tabela 4 – Frequência de pacientes que receberam aleitamento materno.....	40
Tabela 5 – Frequência de aleitamento materno exclusivo até 4 e 6 meses de idade.....	40
Tabela 6 – Ocorrência de PA em bacteriológicos de escarro e/ou raspado de orofaringe no diagnóstico, aos 12, 36 meses e 6 anos de idade.....	41
Tabela 7 – Uso de antibiótico(s) conforme o número de dias de tratamento (mais de cinquenta ou mais de cem dias) .....	41
Tabela 8 – Indicadores antropométricos e de função pulmonar dos 44 pacientes amamentados e não amamentados ao nascimento, momento do diagnóstico, 12 e 36 meses e aos 6 anos de idade.....	44

**ATA AUTENTICADA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente  
Saúde da Criança e do Adolescente - Mestrado Acadêmico  
Ata de defesa de Dissertação

Aluno: Valquíria Schroder, com ingresso em 01/03/2019

**Título:** Impacto do aleitamento materno em crianças com fibrose cística em um centro de referência no sul do Brasil

Data: 28/09/2023

Horário: 09:00

Local: sala virtual

Banca Examinadora	Avaliação	Origem
Anneliese Hoffmann	Aprovado	HCPA
Cristina Toscani Leal Dornelles	Aprovado	UFRGS
Roberto Mario Silveira Issler	Aprovado	UFRGS

Avaliação Geral da Banca: Aprovado

Data da homologação:

Porto Alegre, 06 de dezembro de 2023

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente  
Rua Ramiro Barcelos, 2400 sala 220 - Bairro Santa Cecilia - Telefone 33085601  
Porto Alegre - RS

Documento gerado sob autenticação nº LLA.956.211.IMJ  
Pode ser autenticado, na Internet, pela URL <http://www.ufrgs.br/autenticacao>,  
tendo validade sem carimbo e assinatura.

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ABPA	Aspergilose broncopulmonar alérgica
AM	Aleitamento materno
ATB	Antibiótico
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CF	Cystic Fibrosis
CFRD	Cystic Fibrosis related diabetes
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
DHA	Ácido docosahexaenóico
DPN	Diferença de potencial nasal
DRFC	Diabetes Melito relacionado à fibrose cística
E/I	Estatura/Idade
EUA	Estados Unidos da América
FC	Fibrose Cística
FDA	Federal drug administration
FL	Fórmula láctea
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IA	Introdução alimentar
IG	Idade gestacional
IMC	Índice de massa corpórea
IRT	Tripsinogênio imunorreativo
LV	Leite de vaca
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> sensível a meticilina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
P/E	Peso/Estatura
P/I	Peso/Idade
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TREP	Terapia de reposição enzimática pancreática
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
2.1 DEFINIÇÃO DE FIBROSE CÍSTICA .....	17
2.2 EPIDEMIOLOGIA E DADOS HISTÓRICOS DA FIBROSE CÍSTICA .....	17
2.3 MUTAÇÃO GENÉTICA E A FISIOPATOGENIA DA FIBROSE CÍSTICA .....	18
2.4 DIAGNÓSTICO DA FIBROSE CÍSTICA.....	18
2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA FIBROSE CÍSTICA.....	19
2.5.1 Trato respiratório .....	19
2.5.2 Trato digestivo .....	20
2.5.3 Sistema reprodutivo .....	21
2.5.4 Nutrição e crescimento.....	21
2.6 TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA.....	22
2.6.1 Fisioterapia respiratória .....	22
2.6.2 Infecções crônicas das vias aéreas.....	23
2.6.3 Colonização por PA.....	24
2.6.4 Terapia de reposição enzimática pancreática.....	24
2.6.5 Terapia de reposição de vitaminas lipossolúveis .....	25
2.6.6 Tratamentos moduladores da CFTR .....	25
2.7 OS BENEFÍCIOS DO ALEITAMENTO MATERNO.....	26
2.8 O ALEITAMENTO MATERNO NOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA .....	26
<b>3. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>28</b>
<b>4. HIPÓTESES.....</b>	<b>29</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO .....	30
5.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO .....	30
<b>6. METODOLOGIA .....</b>	<b>31</b>
6.1 DELINEAMENTO .....	31
6.2 LOCAL.....	31
6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	31

6.3.1 Critérios de inclusão .....	31
6.3.2 Critério de exclusão .....	31
6.4.1 Avaliação nutricional.....	32
6.4.2 Colonização pulmonar.....	32
6.4.3 Função pulmonar .....	32
6.4.4 Frequência das exacerbações pulmonares.....	32
6.4.5 Tipo de aleitamento .....	33
6.4.6 Mutação genética .....	33
6.5 VARIÁVEIS UTILIZADAS .....	33
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	34
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>36</b>
<b>7. RESULTADOS .....</b>	<b>39</b>
<b>7.1 ARTIGO .....</b>	<b>46</b>
<b>8. CONCLUSÕES .....</b>	<b>64</b>
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>65</b>
<b>APÊNDICE A – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS ....</b>	<b>66</b>
<b>APÊNDICE B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Responsáveis .....</b>	<b>67</b>
<b>APÊNDICE C- Instrumento de Coleta de Dados .....</b>	<b>69</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, crônica e progressiva. Estima-se que atinja 105 mil pessoas no mundo todo, atualmente, segundo dados da Cystic Fibrosis Foundation (2020). É caracterizada por manifestações pulmonares, sinusais, má absorção devido a insuficiência pancreática exócrina levando a desnutrição, doença hepática (cirrose biliar) e diabetes melito relacionado à FC (DRFC).

Um dos principais objetivos no tratamento dos pacientes fibrocísticos é a obtenção de um estado nutricional adequado. A desnutrição é um dos principais fatores que pode levar à deterioração da função pulmonar, ao longo da vida, a qual ocorre, associada a outras comorbidades, como a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) e por bactérias multirresistentes. Essas infecções podem se estabelecer em tenra idade, ocasionando maior morbimortalidade (PARANJAPE; MOGAYZEL, 2014).

Os pacientes com FC têm um gasto energético elevado e necessitam adequado manejo nutricional ao longo da vida. Nos primeiros seis meses, o aleitamento materno, assim como em lactentes não fibrocísticos, é o melhor alimento recomendado (TURCK *et al.*, 2016). De acordo com a revisão sistemática de Colombo *et al.* (2021), há pouco estudos que abordam os efeitos do aleitamento materno nos pacientes com FC. Mesmo se tratando de estudos pequenos, estes sugerem que há um potencial benefício na redução no número de infecções pulmonares; entretanto, os dados ainda se mostram inconsistentes (COLOMBO *et al.*, 2021).

Em 2004, Parker *et al.* demonstraram que a amamentação por mais de 6 meses esteve associada à redução do uso de antibióticos intravenosos em pacientes com FC. Da mesma forma, Colombo *et al.* (2007) avaliando os benefícios do aleitamento materno na FC, observaram que quando prolongado foi associado com um maior volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e menor número de infecções durante os primeiros 3 anos de vida.

Com relação a aquisição da PA até os dois anos de idade, Jadin *et al.* (2011) avaliaram 103 crianças com FC amamentadas e alimentadas artificialmente e concluíram que o número de infecções por PA foi menor em bebês amamentados independentemente da duração do aleitamento materno.

Anteriormente o aleitamento materno (AM) era desencorajado para os pacientes com FC, pelo fato de considerar-se que o leite materno era insuficiente em termos de calorias, proteínas e sódio. Entretanto, a partir da década de 1990, as evidências crescentes de vários benefícios do aleitamento materno em lactentes sem comorbidades levaram a uma mudança de perspectiva, onde a grande maioria dos grandes centros especializados em FC passaram a recomendar o aleitamento materno como principal fonte de alimentação até os seis meses de idade. No entanto, foi somente em 2002 que o CF Foundation Consensus aprovou o AM como a fonte primária de nutrição recomendada no primeiro ano de vida para pacientes com FC (BOROWITZ; BAKER; STALLINGS, 2002). Da mesma forma as diretrizes ESPEN-ESPGHAN-ECFS de 2016 recomendaram o AM exclusivo para bebês recém-diagnosticados com FC, destacando a necessidade de aconselhamento específico sobre reposição enzimática pancreática e suplementação de sal.

O leite materno é constituído por compostos benéficos, não encontrados em fórmulas infantis, incluindo imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM), citocinas imunoestimulantes e anti-inflamatórias (IL-8, IL-10, TGFb, IFN g, G-CSF e MIF) e lactoferrina, que tem propriedades antibacterianas e antivirais. O leite humano também contém ácido docosahexaenóico (DHA), um ácido graxo que auxilia no neurodesenvolvimento. Já os fatores de crescimento que também estão presentes, vão desempenhar um papel no crescimento, maturação e integridade de vários órgãos, particularmente no trato gastrointestinal neonatal. Estes auxiliam na maturação da imunidade intestinal e têm efeitos antiinflamatórios (AGOSTONI *et al.*, 1995). Desta maneira, pode-se inferir que os pacientes com FC seriam beneficiados por estas propriedades exclusivas do leite materno.

Apesar do conhecimento acerca dos benefícios do leite materno para lactentes sem comorbidades, ainda há poucas publicações a respeito dos benefícios do aleitamento materno para os pacientes fibrocísticos. Por este motivo, adquirir conhecimento acerca dos benefícios potenciais do AM para lactentes com FC é essencial para fornecer recomendações baseadas em evidências aos pais, a fim de prover a estes pacientes o melhor suporte nutricional desde o início da vida.

O presente trabalho tem por objetivo avaliar o impacto do aleitamento materno em relação à colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, função pulmonar e antropometria em crianças com fibrose cística, em um centro de referência, durante os primeiros seis anos de idade, em uma cidade do sul do Brasil.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 DEFINIÇÃO DE FIBROSE CÍSTICA

A Fibrose Cística (FC) é uma doença de etiologia genética, predominante na população caucasiana, que cursa com acometimento pulmonar, predisposição a infecções respiratórias crônicas, baixo ganho ponderal e má absorção intestinal (PARKER *et al.*, 2004).

### 2.2 EPIDEMIOLOGIA E DADOS HISTÓRICOS DA FIBROSE CÍSTICA

A FC é uma das doenças genéticas mais comuns entre os caucasianos, com incidência de 1:3.200 indivíduos (HAMOSH *et al.*, 1998). A incidência varia significativamente por raça/etnia com incidência de 1:13.500 em pessoas de origem hispânica, 1:15.000 em pessoas de origem africana e 1:35.000 em descendentes de asiáticos (ROHLFS *et al.*, 2011). Em todo o mundo, estima-se que existam 105.000 pessoas com a doença, com maior prevalência na América do Norte, Europa e Austrália (ROHLFS *et al.*, 2011). No Brasil, conforme dados do Ministério da Saúde, a FC atinge 1 a cada 10 mil nascidos vivos. De acordo com o Registro Brasileiro de Fibrose Cística do ano de 2020, no Brasil, no período de 2009 a 2020 foram diagnosticados 3.384 casos de fibrose cística, dos quais 1.803 (53,2%) por meio da triagem neonatal (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC), 2020).

Registros de crianças com esta doença entre os anos de 1940 e 1950 focavam no prejuízo da função pancreática, a qual levava a má absorção dos alimentos, desnutrição grave e altas taxas de mortalidade infantil. Identificava-se também um aumento na incidência de infecções pulmonares, embora a ligação patogênica entre essas morbidades não fosse clara. Uma onda de calor em 1948 em Nova York (EUA), provocou em muitas crianças com fibrose cística um quadro de desidratação hiponatrêmica, o qual levou à descoberta da perda do sal através do suor e o desenvolvimento do teste diagnóstico por meio da dosagem de sódio e cloreto no suor (STOLTZ; MEYERHOLZ; WELSH, 2015).

### 2.3 MUTAÇÃO GENÉTICA E A FISIOPATOGENIA DA FIBROSE CÍSTICA

A FC possui herança autossômica recessiva e é causada por mutações gênicas que alteram a função da proteína *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). A proteína CFTR forma um canal de cloreto que é essencial para um transporte eficiente de íons. Mutações no gene codificador da CFTR prejudicam a secreção de cloreto, a reabsorção de sódio e o transporte de água, levando à hiperconcentração do muco e a uma redução do *clearance* mucociliar (STOLTZ; MEYERHOLZ; WELSH, 2015). Desde a descoberta da mutação genética mais comum do gene codificador da CFTR (Phe508del), mais de 2.000 mutações foram descritas (DICKINSON; COLLACO, 2021). As consequências funcionais das mutações da CFTR podem ser agrupadas em 6 classes que representam alterações de produção normal de proteínas, transporte e função na membrana celular epitelial, ou uma combinação dessas anormalidades. Essas classes de mutações dão origem a uma gama de fenótipos que variam desde a FC com manifestações clínicas clássicas até a que apresenta o envolvimento de somente um órgão (BOYLE M; DE BOECK K, 2013).

### 2.4 DIAGNÓSTICO DA FIBROSE CÍSTICA

A fibrose cística é rastreada pelo teste de triagem neonatal, com a finalidade da obtenção do diagnóstico e intervenções farmacológicas precoces visando a um melhor desfecho. A triagem neonatal para FC foi introduzida pela primeira vez na década de 1980 e é realizada medindo o nível de tripsinogênio imunorreativo (IRT). Em recém-nascidos com FC, tampões de muco bloqueiam parcialmente os ductos pancreáticos que se conectam ao intestino delgado, impedindo que o tripsinogênio chegue ao intestino e seja convertido na enzima pancreática tripsina (FARRELL PM *et al.*, 2017).

O diagnóstico de FC é realizado através da combinação de dois critérios: sintomas clínicos consistentes com FC em pelo menos um sistema orgânico, ou um resultado positivo na triagem de FC neonatal, ou um irmão com FC, associado à alguma evidência de alteração na função da CFTR (qualquer um dos seguintes): dosagem de cloreto no suor elevado ( $\geq 60$  mmol/L) ou presença de duas mutações causadoras de doença no gene codificador da CFTR (uma de cada alelo parental), ou

resultado de diferença de potencial nasal anormal (DPN). A dosagem de cloreto no suor continua sendo o principal teste utilizado para o diagnóstico de FC. Se a concentração de cloro for superior a 60 mmol/L, o diagnóstico de FC é confirmado, enquanto uma concentração entre 40 a 60 mmol/L é suspeita e uma concentração abaixo de 40 mmol/L é considerada normal. É importante ressaltar que uma concentração normal de cloreto no suor é observada em aproximadamente 1% dos pacientes com FC com genótipos incomuns (CASTELLANI *et al.*, 2019). Caso a FC não seja diagnosticada e o tratamento não seja iniciado de forma precoce, bronquiectasias já podem estar presentes no momento do diagnóstico. Em muitos casos mesmo com a presença de sintomas como tosse crônica, baixo ganho ponderal ou complicações devido à desnutrição, a idade média de diagnóstico tem variado de alguns meses a vários anos (DE BOECK, 2020).

## 2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA FIBROSE CÍSTICA

### 2.5.1 Trato respiratório

Doenças crônicas do trato respiratório superior (rinossinusite e pólipos nasais) e inferior (processos inflamatórios causados por obstrução das vias respiratórias pelo acúmulo de muco com conseqüente infecção crônica) são características da fibrose cística (BOUCHER, 2004). O ciclo vicioso clássico de infecção e inflamação é então logo estabelecido, com incerteza em torno de qual se apresenta primeiro. Estudos recentes fundamentam o conceito de que a hipóxia, o muco e a inflamação neutrofílica podem preceder a infecção (ROSEN *et al.*, 2018). No entanto, a infecção crônica das vias aéreas também se desenvolve no início da vida, através da contaminação por patógenos como o *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina (MSSA), sendo estes pacientes mais suscetíveis a uma maior prevalência de micróbios, como a *Pseudomonas aeruginosa* (PA), que está presente na maioria dos pacientes na idade adulta (LUND-PALAU *et al.*, 2016). Outros patógenos, como fungos (mais comumente *Aspergillus fumigatus*) e micobactérias vêm aumentando em prevalência (MARSHALL, 2004). Infecção e inflamação crônicas contribuem para exacerbações pulmonares agudas recorrentes, que levam à perda progressiva da função pulmonar, com o desenvolvimento de bronquiectasias e insuficiência respiratória ao longo do tempo.

## 2.5.2 Trato digestivo

Aproximadamente dois terços dos pacientes com FC apresentam insuficiência do pâncreas exócrino desde o nascimento e cerca de 20% a 25% irão desenvolver esta condição durante os primeiros anos de vida, sendo que a maioria exibirá sinais de má absorção lipídica por volta de um ano de idade. A doença pancreática associada à FC tende a ser progressiva; muitos pacientes com função pancreática aparentemente normal ao nascimento desenvolvem insuficiência pancreática na infância ou na idade adulta. Em geral, aproximadamente 85% dos indivíduos com FC manifestam um quadro de insuficiência pancreática clinicamente significativa (LEDDER *et al.*, 2014). Sinais e sintomas comuns de insuficiência pancreática incluem esteatorreia (fezes frequentes, volumosas e com odor fétido que podem conter resquícios de gordura), bem como um baixo ganho pômdero-estatural resultante da má absorção de lipídios e de proteína. Lactentes com insuficiência pancreática grave não tratada podem ocasionalmente apresentarem edema, hipoproteinemia, perda de eletrólitos e anemia devido à má absorção de macro e de micronutrientes. Alguns pacientes também podem apresentar sintomas causados por deficiências das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). A deficiência de vitamina K pode se apresentar como coagulopatia e a deficiência de vitamina D como raquitismo. A deficiência das funções secretoras pancreáticas – tanto ductal como acinar, ocorrendo de forma continuada ao longo da vida, leva a danos pancreáticos progressivos que podem desencadear pancreatite aguda ou recorrente. Além disso, pacientes com insuficiência pancreática exócrina muitas vezes desenvolvem disfunção da parte endócrina do pâncreas, levando à intolerância à glicose e à diabetes relacionada à FC (CHEN; SHEN; ZHENG, 2021).

Em relação a outros distúrbios do sistema digestivo associados à FC, 10% a 20% dos recém-nascidos com FC apresentam íleo meconial, o qual caracteriza-se por obstrução do intestino por mecônio, sendo este um fator de mau prognóstico da FC (TAN; COFFEY; OOI, 2019). A cirrose biliar focal causada pelo espessamento da bile está presente em muitos pacientes e pode causar elevação da fosfatase alcalina sérica e hepatomegalia lobular. Uma minoria dos pacientes com FC desenvolve doença hepática com evolução para fibrose periportal, cirrose, hipertensão portal e sangramento varicoso (LEDDER *et al.*, 2014).

### 2.5.3 Sistema reprodutivo

Mais de 95% dos homens com FC são inférteis devido a ocorrência de azoospermia obstrutiva. Também pode ocorrer a ausência congênita bilateral dos ductos deferentes (IGUEL *et al.*, 1995).

Mulheres com FC são menos férteis em relação a mulheres sem a doença, devido à desnutrição e à produção de muco cervical com uma maior viscosidade. No entanto, mulheres fibrocísticas podem engravidar e devem ser aconselhadas adequadamente sobre contracepção e sobre uma possível gestação. O aconselhamento genético abrangente é essencial para futuros pais com FC (SUEBLINVONG; WHITTAKER, 2007).

### 2.5.4 Nutrição e crescimento

A desnutrição na FC resulta de uma incompatibilidade entre as necessidades de energia e a ingestão alimentar, com a má absorção, como fator agravante. O padrão de cuidado nutricional para FC constitui-se de uma dieta hiperproteica e hipercalórica associado à terapia de reposição de enzimas pancreáticas e à suplementação de vitaminas lipossolúveis. A má absorção dos nutrientes resultante da má digestão ocorre devido à liberação insuficiente de enzimas pancreáticas no lúmen intestinal (insuficiência pancreática exócrina) (LI; SOMERSET, 2014).

Para lactentes e crianças com FC, a nutrição é considerada adequada quando o crescimento é semelhante ao de uma criança sem FC da mesma idade (SMYTH *et al.*, 2014).

O permanente estado inflamatório e as frequentes infecções pulmonares, são causas de alto gasto calórico no paciente fibrocístico (MC CLOSKEY *et al.*, 2004). Além disso, distúrbios gastrointestinais como refluxo gastroesofágico, constipação, síndrome obstrutiva intestinal distal e supercrescimento bacteriano podem estar presentes. Em associação a efeitos colaterais de fármacos de uso crônico, tais distúrbios também contribuem para a redução do apetite e interferem nas metas de consumo calórico (LI; SOMERSET, 2014).

Em crianças com FC, um estado nutricional deficiente se manifestará através de reduções de peso e de altura para a idade, progressivamente. Caso não seja tratado, pode levar a um déficit cognitivo posteriormente. Nos casos mais graves, há

uma piora importante da função pulmonar e uma redução na sobrevida. Devido à carência de vitamina D e de cálcio, o adulto com FC tem uma alta probabilidade de desenvolver osteopenia e/ou osteoporose (DEBRAY *et al.*, 2011).

Para lactentes e crianças o objetivo nutricional é atingir o percentil 50 de peso e de comprimento para a população saudável da mesma faixa etária até os dois anos de idade. Para pacientes de 2 a 18 anos, o alvo é um índice de massa corpórea (IMC) igual ou superior ao percentil 50 para crianças saudáveis (SMYTH *et al.*, 2014).

Especificamente em relação à alimentação do lactente com FC, há a recomendação de que se deve priorizar o aleitamento materno exclusivo, até os seis meses de idade, da mesma forma como o recomendado em pacientes sem FC (TURCK *et al.*, 2016). Um estudo retrospectivo de lactentes com FC constatou que aqueles que receberam aleitamento materno apresentaram uma melhor função pulmonar e um menor número de infecções em relação àqueles que receberam apenas fórmula láctea. Os autores sugeriram que isso poderia ser devido à melhora da função imunológica e pela presença de ácido docosahexanóico (DHA) no leite materno (COLOMBO *et al.*, 2007). Entretanto, quando a amamentação não é possível, recomenda-se o uso da fórmula infantil convencional.

## 2.6 TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA

Os pacientes com fibrose cística deverão realizar acompanhamento regular em centros de referência da doença, onde receberão cuidado multidisciplinar visando o monitoramento do estado nutricional, a prevenção de infecções, a avaliação periódica da função pulmonar e a aderência ao tratamento.

### 2.6.1 Fisioterapia respiratória

Um aspecto importante da manutenção da saúde pulmonar é a terapia de desobstrução das vias aéreas. Removendo o muco das vias aéreas, há uma redução na carga bacteriana respiratória, levando a uma melhor troca gasosa e a uma redução na obstrução das vias aéreas (PARANJAPE; MOGAYZEL, 2014). A fisioterapia respiratória de manutenção é recomendada para todos os pacientes com FC, independentemente dos sintomas ou da gravidade da doença e recomenda-se o

aumento da frequência durante as exacerbações pulmonares agudas da FC. O exercício físico deve ser encorajado como uma terapia adjuvante, mas não deve ser utilizado como um substituto para a desobstrução das vias aéreas (FLUME PA; ROBINSON KA; O'SULLIVAN BP, 2009). Inalação de solução salina hipertônica é indicada para os pacientes fibrocísticos como forma de promover a hidratação da superfície das vias aéreas, reduzindo a viscosidade do muco, também prevenindo exacerbações respiratórias (ATHANAZIO *et al.*, 2017). A alfadornase, fármaco utilizado de forma inalatória, realiza a clivagem de cadeias longas de DNA desnaturado que são liberadas por neutrófilos em degeneração, auxiliando na liquefação do escarro. Geralmente inicia-se quando o paciente atinge a idade de 6 anos, ou antes, caso já haja evidências de bronquiectasias.

### 2.6.2 Infecções crônicas das vias aéreas

O manejo das infecções respiratórias crônicas inclui a coleta de secreção respiratória (swab orofaríngeo ou escarro) para exame bacteriológico periódico. Deve-se manter sempre vigilância em particular para *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (PA). A aquisição inicial de *Pseudomonas aeruginosa* é tipicamente tratada com antibióticos antipseudomonas como tobramicina nebulizada em uma tentativa de erradicação. A tobramicina nebulizada também pode ser utilizada como terapia supressiva para indivíduos com infecção crônica ou colonização com *Pseudomonas aeruginosa* e/ou outros organismos gram-negativos. Esta terapia supressiva é administrada a cada dois meses para diminuir o risco de resistência a antibióticos. Outros organismos, incluindo o *Complexo Burkholderia Cepacia*, micobactérias não tuberculosas (complexo *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium abscessus*) e patógenos fúngicos (*Aspergillus fumigatus*) também são monitorados, pois podem ter impacto significativo na doença pulmonar de fibrocísticos. É importante atentar que há uma maior propensão ao desenvolvimento de uma reação de hipersensibilidade ao *Aspergillus*, conhecida como aspergilose broncopulmonar alérgica ou ABPA, que pode afetar a função pulmonar e requer tratamento com corticoterapia (COHEN-CYMBERKNOH; SHOSEYOV; KEREM, 2011).

Em pacientes com FC, a PA é o patógeno respiratório mais comumente isolado e, portanto, clinicamente importante, e está associado à progressão acelerada da doença. A infecção por esta bactéria ocorre precocemente nos pacientes com FC.

Estudos longitudinais em crianças com FC, submetidas anualmente à fibrobroncoscopia, detectaram uma alta prevalência de PA na cultura do lavado broncoalveolar (BURNS JL; GIBSON RL; MCNAMARA S, 2001). Muitos estudos têm demonstrado que a infecção crônica por PA possui uma clara associação com declínio mais rápido da função pulmonar, maior frequência de exacerbações pulmonares e um aumento nas taxas de mortalidade (EMERSON *et al.*, 2002). Se detectada precocemente, os regimes de erradicação com antibióticos podem atingir a erradicação bem-sucedida em mais de 60% dos casos (WOOD; SMYTH, 2003). No entanto, um padrão de infecção intermitente e eventualmente crônica, que persiste apesar do tratamento com antibióticos, é comum.

### **2.6.3 Colonização por PA**

A palavra colonização significa a presença de bactérias detectadas através de colônias em culturas. A colonização pode ser inicial (ou aguda) – nos primeiros isolamentos bacterianos – ou crônica, conforme os seguintes critérios: três ou mais culturas positivas para *P. aeruginosa* em um período de 6 meses, com intervalo de pelo menos um mês entre eles ou mais de 50% de culturas positivas dentro de 12 meses (SILVA FILHO *et al.*, 2013).

### **2.6.4 Terapia de reposição enzimática pancreática**

A terapia de reposição enzimática pancreática (TREP) é vital para manter o estado nutricional adequado dos pacientes com FC. A TREP envolve a administração oral de enzimas pancreáticas, especificamente protease e lipase, que irão auxiliar na digestão de proteínas e lipídios a nível duodenal, após o esvaziamento gástrico.

Indivíduos que têm insuficiência pancreática exócrina requerem reposição enzimática a cada refeição. Lactentes deverão receber de 2000 a 4000 unidades de lipase a cada 120ml de fórmula ou de leite materno e aproximadamente 2000 unidades de lipase por grama de gordura presente nos alimentos. Já a dose para pacientes entre um a quatro anos de idade, a dose recomendada é de 2000 a 4000 unidades de lipase por grama de gordura, aumentando a dose conforme a necessidade, até um máximo de 10.000 unidades por quilo por dia. Em crianças maiores de 4 anos de idade, considera-se iniciar com a dose de 500 unidades por quilo a cada refeição,



aumentando até uma dose máxima de 1000 a 2500 unidades por quilo por refeição, ou 10.000 unidades por quilo por dia ou entre 2000 a 4000 unidades de lipase por grama de gordura a cada ingestão alimentar.

### **2.6.5 Terapia de reposição de vitaminas lipossolúveis**

A insuficiência pancreática resulta em má absorção de gordura e de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). A deficiência de vitamina A pode estar associada à cegueira noturna e à xerose, bem como manifestações dermatológicas, como hiperqueratose folicular. A deficiência de vitamina D pode resultar em raquitismo, osteopenia e osteoporose, que podem levar a fraturas; as recomendações para indivíduos com FC especificam a manutenção de um nível sérico de 25-hidroxivitamina D de pelo menos 30 ng/ml. A deficiência de vitamina E pode resultar em neuropatia periférica, miopatia e hemólise, enquanto a deficiência de vitamina K está associada à coagulopatia (PARANJAPE; MOGAYZEL, 2014). Terapia com suplementação vitamínica deve ser iniciada logo após o diagnóstico.

### **2.6.6 Tratamentos moduladores da CFTR**

Os moduladores de CFTR são as primeiras terapias que agem diretamente na proteína CFTR. Eles são categorizados em 3 classes: potencializadores, corretores e amplificadores. Ivacaftor (Kalydeco), a primeira terapia moduladora aprovada, é um potencializador que ajuda a melhorar o fluxo de cloreto através da proteína CFTR na superfície celular para pacientes com mutações de Classe III-V. Corretores, como lumacaftor e tezacaftor, auxiliam na formação correta da proteína CFTR para permitir sua migração para a superfície celular. Quando adicionados aos potencializadores, corretores como lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) ou tezacaftor/ivacaftor (Symdeko) atuam para aumentar a quantidade de proteína que atinge a superfície celular em pacientes com mutações de Classe II. Kalydeco é atualmente aprovado pela Federal Drug Administration (FDA) para indivíduos com idade  $\geq 6$  meses, Orkambi para aqueles com idade  $\geq 2$  anos homocigotos para delta F508 e Symdeko para aqueles com idade  $\geq 6$  anos também homocigotos para delta F508 ou com outras variantes específicas de FC (DICKINSON; COLLACO, 2021).

Em 2019, o FDA aprovou o uso de uma terapia de combinação tripla, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta), para indivíduos com 12 anos ou mais com pelo menos uma variante delta F508. Esta nova terapia permitirá que quase 90% dos indivíduos com FC tenham uma terapia altamente eficaz para a causa subjacente da sua doença (MIDDLETON *et al.*, 2019).

## 2.7 OS BENEFÍCIOS DO ALEITAMENTO MATERNO

O leite materno fornece nutrientes essenciais e compostos bioativos que auxiliam no crescimento e desenvolvimento imunológico durante a infância. Conforme pesquisas recentes, os lactentes que foram amamentados, possuíam um microbioma intestinal diferenciado, o qual auxilia na redução da incidência de certas doenças (KRAMER *et al.*, 2003). Pesquisas relacionadas ao leite materno demonstraram que este possui compostos bioativos como oligossacarídeos do leite humano (HMOs) que têm um efeito bifidogênico, lactoferrina que desempenha um papel no desenvolvimento gastrointestinal e cerebral, e colina, que também é importante para o desenvolvimento do cérebro infantil (AHERN *et al.*, 2019). Além de macro e micronutrientes e compostos bioativos, o leite materno humano contém uma infinidade de espécies bacterianas. O reconhecimento do microbioma do leite humano como benéfico para a saúde infantil resultou em inúmeras investigações para elucidar seus mecanismos de ação, que incluem a produção de compostos antimicrobianos, impedindo a adesão de bactérias patogênicas ao epitélio intestinal e aumentando a produção de mucina intestinal (RIAZ RAJOKA *et al.*, 2017).

Uma meta-análise de 66 estudos avaliando os benefícios do aleitamento materno, demonstra uma proteção inequívoca contra diarreias e infecções respiratórias (PRENTICE, 2022).

## 2.8 O ALEITAMENTO MATERNO NOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Por muitos anos, o aleitamento materno (AM) para lactentes com FC foi desencorajado, por conta de uma possível inadequação do leite materno em relação ao aporte necessário de calorias, proteínas e sódio, para os pacientes com FC. Entretanto, a partir da década de 90, as crescentes evidências dos diversos benefícios do aleitamento materno em indivíduos hígidos levaram a uma mudança de

perspectiva, com a grande maioria dos centros especializados em FC recomendando o aleitamento materno exclusivo para estes pacientes, durante os seus primeiros 6 meses de vida (COLOMBO *et al.*, 2021).

Na revisão sistemática de Colombo *et al.*, do ano de 2021, acerca dos benefícios do leite materno para os pacientes fibrocísticos, foi demonstrado que os pacientes que foram amamentados não apresentaram diferenças em relação ao ganho pômdero-estatural, quando comparados com os pacientes que receberam apenas fórmula láctea, contrariando as recomendações anteriores, de que o leite materno não seria suficiente para prover um aporte calórico adequado.

Em outro estudo também se constatou que pacientes fibrocísticos amamentados apresentaram um menor risco de infecção por PA, com um ano de idade (PARKER *et al.*, 2004), algo que corrobora o conhecimento atual no que diz respeito à transferência de imunoglobulinas maternas ao lactente, protegendo-o contra infecções respiratórias. Também foi constatado que pacientes amamentados apresentariam uma função pulmonar melhor em relação aos não amamentados, já que estes teriam menos exacerbações pulmonares ao longo do tempo (COLOMBO *et al.*, 2007).

### **3. JUSTIFICATIVA**

Este estudo justifica-se devido aos efeitos benéficos do aleitamento materno, já cientificamente comprovados – tanto em indivíduos saudáveis, quanto em pacientes fibrocísticos em termos nutricionais e em relação a melhora na imunidade e consequentemente na redução no número de exacerbações pulmonares, tendo um efeito protetor na função pulmonar. Além disso, há um reduzido número de publicações a respeito do tema – um artigo de revisão de 2021 encontrou apenas 9 estudos observacionais.

#### 4. HIPÓTESES

Pacientes com FC amamentados apresentarão menos infecções agudas e/ou colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, em comparação com pacientes com FC não amamentados.

Pacientes com FC amamentados terão sua primeira cultura de secreção respiratória positiva para *Pseudomonas aeruginosa* mais tardiamente, em relação aos pacientes com FC não amamentados.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar se o aleitamento materno possui efeito protetor nos pacientes com FC, auxiliando na redução do número de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e/ou fazendo com que a primeira colonização por *Pseudomonas aeruginosa* ocorra mais tardiamente na vida do paciente.

### 5.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Comparar crianças com FC amamentadas com não amamentadas no diagnóstico, aos 12 e 36 meses e com 6 anos, em relação ao estado nutricional.

Comparar crianças com FC amamentadas com não amamentadas em relação à função pulmonar (espirometria) aos 6 anos de idade.

## **6. METODOLOGIA**

### **6.1 DELINEAMENTO**

Estudo de coorte com dados retrospectivos.

### **6.2 LOCAL**

Ambulatório de pneumologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### **6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA**

Pacientes com FC com idade a partir de 6 anos, em acompanhamento entre os anos de 2019 e 2021, no ambulatório de Pneumologia Pediátrica, referência em Fibrose Cística, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

#### **6.3.1 Critérios de inclusão**

Pacientes com FC, com idade a partir de 6 anos, encaminhados pela triagem neonatal, ou através de dois testes de dosagem de sódio e cloro no suor, ou pela identificação de duas mutações sabidamente relacionadas à doença.

#### **6.3.2 Critério de exclusão**

Pacientes com síndrome de intestino curto por ressecção intestinal secundária a íleo meconial pela absorção inadequada dos componentes do leite materno.

### **6.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS**

Foi elaborado um instrumento de coleta de dados (Apêndice C), onde foram registrados os dados de interesse para o estudo. Estes dados foram coletados entre os anos de 2019 e 2021, a partir de revisão de prontuários disponíveis no sistema de prontuário eletrônico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Após a coleta dos dados, estes foram registrados em uma tabela no Excel e posteriormente, foram passados

ao software estatístico SPSS, através do qual foram realizadas as análises estatísticas.

#### **6.4.1 Avaliação nutricional**

A avaliação antropométrica foi registrada a partir dos dados de peso, estatura e idade coletados dos prontuários de seguimento dos pacientes ao nascimento, no diagnóstico, aos 12 e 36 meses e aos 6 anos de vida. Tais informações são rotineiramente registradas após todas as consultas ambulatoriais dos pacientes fibrocísticos no Ambulatório de Fibrose Cística do HCPA. Os indicadores utilizados foram o escore Z e Percentil de Peso/Idade (P/I), Estatura/Idade (E/I), Peso/Estatura (P/E) e índice de massa corporal (IMC) de acordo com as curvas da Organização Mundial da Saúde calculados pelo programa WHO Anthro 2005.

#### **6.4.2 Colonização pulmonar**

As informações relativas à colonização bacteriana foram coletadas diretamente do prontuário dos pacientes. A colonização bacteriana foi referente às amostras de escarro ou de raspados de orofaringe coletados nas faixas etárias mencionadas, incluindo a presença das seguintes cepas: *Staphylococcus aureus*, *methicillin-resistant S. aureus (MRSA, S. aureus resistente a meticilina)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa mucoide* e *Burkholderia cepacia*.

#### **6.4.3 Função pulmonar**

A função pulmonar foi avaliada através da análise dos volumes de expiração forçada no primeiro segundo (VEF1), que foram coletadas das espirometrias que os pacientes realizaram aos 6 anos de idade.

#### **6.4.4 Frequência das exacerbações pulmonares**

A frequência das exacerbações pulmonares foi registrada a partir do número de dias com antibioticoterapia e número de dias com internação hospitalar no período predeterminado no estudo.



#### 6.4.5 Tipo de aleitamento

O tipo de aleitamento (exclusivo, complementado ou inexistente) foi coletado a partir do registro da nutricionista assistente em cada consulta ambulatorial, assim como a duração do aleitamento materno também registrada no prontuário eletrônico e posteriormente registrado no instrumento de coleta de dados, com a duração em meses do tempo de aleitamento materno.

#### 6.4.6 Mutação genética

A mutação genética, sempre realizada ao diagnóstico da FC, foi coletada dos prontuários dos pacientes, no instrumento de coleta de dados.

### 6.5 VARIÁVEIS UTILIZADAS

Idade, sexo, mutação genética, aleitamento materno (SIM ou NÃO), tempo de aleitamento materno, número de internações, número de dias internados, número de dias de utilização de antibióticos, colonização bacteriana, dados antropométricos (peso, altura e IMC) em 4 momentos: ao nascimento, no diagnóstico, aos 12 e 36 meses e 6 anos de idade. VEF1 foi obtida apenas aos 6 anos de idade.

### 6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados com o programa Statistical Package for the Social Sciences, versão 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foram apresentadas as frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas. As variáveis contínuas foram descritas através de média e desvio-padrão. Foi utilizado o teste t de Student para comparar médias de variáveis paramétricas independentes e teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas.

Utilizou-se o teste de Log-Rank (Mantel-Cox) para avaliar a diferença na mediana de idade da primeira colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) entre pacientes não amamentados e pacientes amamentados. A análise foi ajustada, considerando o percentil de IMC no momento do diagnóstico, utilizando o método de

regressão de Cox. A análise estatística foi conduzida considerando um nível de significância estabelecido de  $p < 0,05$ .

O cálculo do tamanho amostral foi estimado utilizando o estudo de Colombo *et al.*(2007). Considerando uma diferença de 14% no valor do VEF<sub>1</sub>, um desvio padrão de 20, um poder de 80% e um nível de significância de 5%, o tamanho amostral estimado foi de 68 (34 no grupo de lactentes que receberam aleitamento materno exclusivo e 34 no grupo dos lactentes que receberam aleitamento materno complementado ou não foram amamentados). O cálculo foi realizado no programa WinPepi v.11.47.

## 6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi submetido à Plataforma Brasil, tendo obtido Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 15496919.0.0000.5327, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (projeto número 2019-0222).

Os pesquisadores do presente projeto se comprometeram a preservar a identidade dos pacientes cujos dados foram coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordaram, igualmente, que estas informações fossem utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima. Os pesquisadores assinaram o termo de compromisso para utilização de dados de prontuário (ANEXO A).

Os responsáveis pelos pacientes que participaram da pesquisa, foram solicitados a assinar Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B), autorizando o acesso e a coleta dos dados presentes nos prontuários dos pacientes.

O possível risco associado à participação na pesquisa seria a potencial quebra de confidencialidade. Os pesquisadores tomaram cuidado para que isto não ocorresse, utilizando sempre um código para identificação dos participantes. Este estudo foi apenas de revisão de registros em prontuários, não havendo nenhuma interferência no tratamento clínico ou cirúrgico do paciente, que permaneceu sendo o mesmo independentemente de o responsável ter aceitado ou não a participação na pesquisa. A participação na pesquisa não trouxe benefícios diretos aos participantes, porém, contribuiu para o aumento do conhecimento sobre os benefícios do

aleitamento materno sobre a evolução da doença pulmonar nos pacientes com Fibrose Cística.

Os pacientes que fizeram parte do estudo, em sua grande parte, consultam rotineiramente no Ambulatório de Fibrose Cística do HCPA; entretanto, se por ventura algum destes pacientes não estivesse mais frequentando as consultas ou em caso de óbito do paciente, os pesquisadores solicitaram ao CEP dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para estes casos e, como mencionado acima, previamente assinaram o Termo de Compromisso para Utilização de Dados para o uso adequado das informações que foram coletadas.

## REFERÊNCIAS

- AGOSTONI, C. et al. Neurodevelopmental quotient of healthy term Infants at 4 months and feeding practice: the role of long-chain polyunsaturated fatty acids. **Pediatric Research**, v. 38, n. 2, p. 262–266, 1995.
- AHERN, G. J. et al. Advances in infant formula science. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 10, n. 1, p. 75–102, 2019.
- ATHANAZIO, R. A. et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 219–245, 2017.
- BOROWITZ, D.; BAKER, R. D.; STALLINGS, V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 35, n. 3, p. 246–259, 2002.
- BOUCHER, R. C. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. **European Respiratory Journal**, v. 23, n. 1, p. 146–158, 2004.
- BOYLE M; DE BOECK K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. **Lancet Respiratory Medicine**, v. 1, p. 158–163, 2013.
- BURNS JL; GIBSON RL; MCNAMARA S. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. **Journal Infectious Disorders**, v. 183, n. 3, p. 444–452, 2001.
- CASTELLANI, C. et al. Cystic fibrosis diagnosis in newborns, children, and adults. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 40, n. 06, p. 701–714, 2019.
- CHEN, Q.; SHEN, Y.; ZHENG, J. A review of cystic fibrosis: basic and clinical aspects. **Animal Models and Experimental Medicine**, v. 4, p. 220-232, 2021.
- COHEN-CYMBERKNOH, M.; SHOSEYOV, D.; KEREM, E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 183, n. 11, p. 1463–71, 2011.
- COLOMBO, C. et al. Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single-centre follow-up survey. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 96, n. 8, p. 1228–1232, 2007.
- COLOMBO, C. et al. Breastfeeding in cystic fibrosis: a systematic review on prevalence and potential benefits. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3263, 2021.
- DE BOECK, K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. **Acta Paediatrica**, v. 109, n. 5, p. 893–899, 2020.
- DEBRAY, D. et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 10, p. S29–S36, 2011.

DICKINSON, K. M.; COLLACO, J. M. Cystic Fibrosis. **Pediatrics In Review**, v. 42, n. 2, p. 55–67, 2021.

EMERSON, J. et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 34, n. 2, p. 91–100, 2002.

FARRELL PM et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. **The Journal of Pediatrics**, v. 181, n. 4, p. 4–15, 2017.

FLUME PA; ROBINSON KA; O'SULLIVAN BP. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. **Respiratory Care**, v. 54, n. 4, p. 16, 2009.

GRASEMANN, H. CFTR modulator therapy for cystic fibrosis. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 21, p. 2085–2088, 2017.

GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC). **Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). Relatório Anual de 2020**. Disponível em: <[http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2020.pdf](http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2020.pdf)>. Acesso em: 6 jul. 2023.

HAMOSH, A. et al. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. **The Journal of pediatrics**, v. 132, n. 2, p. 255–9, 1998.

IGUEL, M. et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 52, n. 2, p. 225, 1996.

KRAMER, M. S. et al. Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 months of exclusive breastfeeding. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 78, n. 2, p. 291–295, 2003.

LAHIRI, T. et al. Clinical practice guidelines from the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis. **Pediatrics**, v. 137, n. 4, p. 1-26, 2016.

LEDDER, O. et al. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 2: Hepatobiliary and pancreatic manifestations. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 29, n. 12, p 1954-1962, 2014.

LI, L.; SOMERSET, S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. **Digestive and Liver Disease**, v. 46, n. 10, p 865-874, 2014.

LUND-PALAU, H. et al. Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 10, n. 6, p 685-697, 2016.

MARSHALL, B. C. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 169, n. 7, p. 781–782, 2004.

MC CLOSKEY, M. et al. Energy balance in cystic fibrosis when stable and during a respiratory exacerbation. **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 6, p. 1405–1412, 2004.

PARANJAPE, S. M.; MOGAYZEL, P. J. Cystic fibrosis. **Pediatrics in Review**, v. 35, n. 5, p. 194–205, 2014.

PARKER, E. M. et al. Survey of breast-feeding practices and outcomes in the cystic fibrosis population. **Pediatric Pulmonology**, v. 37, n. 4, p. 362–367, 2004.

PRENTICE, A. M. Breastfeeding in the Modern World. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 78, n. 2, p. 29–38, 2022.

RIAZ RAJOKA, M. S. et al. Identification, characterization, and probiotic potential of *Lactobacillus rhamnosus* isolated from human milk. **LWT – Food Science and Technology Journal**, v. 84, p. 271–280, 2017.

ROHLFS, E. M. et al. Cystic fibrosis carrier testing in an ethnically diverse US population. **Clinical chemistry**, v. 57, n. 6, p. 841–848, 2011.

ROSEN, B. H. et al. Infection is not required for mucoinflammatory lung disease in CFTR-knockout ferrets. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 197, n. 10, p. 1308–1318, 2018.

SMYTH, A. R. et al. European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 13, p. S23–S42, 2014.

STOLTZ, D. A.; MEYERHOLZ, D. K.; WELSH, M. J. Origins of cystic fibrosis lung disease. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 4, p. 351–362, 2015.

SUEBLINVONG, V.; WHITTAKER, L. A. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic fibrosis population. **Clinics in Chest Medicine**, v. 28, n. 2, p. 433–443, 2007.

TAN, S. M. J.; COFFEY, M. J.; OOI, C. Y. Differences in clinical outcomes of paediatric cystic fibrosis patients with and without meconium ileus. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 18, n. 6, p. 857–862, 2019.

TURCK, D. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 3, p. 557–577, 2016.

WOOD, D.; SMYTH, A. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2, p. 1–4, 2003.

## 7. RESULTADOS

Quarenta e quatro pacientes foram incluídos no estudo. Destes, observou-se que 28 (63,6%) indivíduos eram do sexo feminino (Tabela 1). A média de idade no momento do diagnóstico foi de 2 ( $\pm 1,56$ ) meses. Quanto à mutação genética, 22 (50%) pacientes foram identificados como homocigotos para a mutação deltaF508, enquanto 18 (40,9%) apresentavam heterocigose para a mesma mutação. Além disso, quatro (9%) pacientes apresentaram duas outras alterações genéticas (Tabela 2).

Tabela 1 – Caracterização da amostra quanto à variável sexo

<b>Sexo</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
<b>Masculino</b>	16	36,4%
<b>Feminino</b>	28	63,6%
<b>N total</b>	44	100

Fonte: Elaboração própria

Tabela 2 – Caracterização da amostra quanto às mutações genéticas

<b>Mutação</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
<b>Homocigoto F508</b>	22	50%
<b>Heterocigoto F508</b>	18	40,9%
<b>Outras</b>	4	9,1%
<b>TOTAL</b>	<b>44</b>	<b>100%</b>

Fonte: Elaboração própria

A média de idade gestacional dos pacientes foi de 38 semanas, com uma média de peso do nascimento foi de 3 quilos e o comprimento de 47 centímetros. No momento do diagnóstico, constatou-se que 27 (61,3%) pacientes encontravam-se com IMC abaixo do percentil 10, indicando um quadro de desnutrição.

Tabela 3 – Caracterização da amostra quanto às variáveis com valores mínimos, máximos e de desvios-padrões correspondentes a idade gestacional (IG), peso ao nascimento, comprimento ao nascimento, idade em meses da introdução alimentar (IA), idade em meses no momento do diagnóstico, idade em meses do momento da introdução de leite de vaca (LV) ou de fórmula láctea (FL) e peso no momento do diagnóstico.

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>
<b>IG</b>	44	33	41	38,09	1,5

<b>Peso nscto.</b>	44	2,14	4,47	2,98	0,49
<b>Comp. Nscto.</b>	44	43	51	47,15	2,25
<b>IA (meses)</b>	44	3	7	5,2	0,93
<b>Idade diagnóstico (meses)</b>	44	0	8	2,14	1,56
<b>Introdução de FL ou LV (meses)</b>	44	1	18	4,45	4,9
<b>Peso diagnóstico</b>	44	2,62	7,6	4,12	1,0

Fonte: Elaboração própria

Em relação à amamentação, 31 (70,5%) pacientes foram amamentados (Tabela 4), sendo 18 (40,9%) deles amamentados exclusivamente até os 4 meses e 10 (22,7%), até os seis meses (Tabela 5). A média de duração total da amamentação exclusiva foi de 4,47 ( $\pm 1,71$ ) meses, enquanto a média de duração da amamentação total foi de 8,5 meses (IC95% 1-48) e 14 (31,8%) pacientes foram amamentados por um período superior a 12 meses.

Tabela 4 – Freqüência de pacientes que receberam aleitamento materno

<b>Aleitamento Materno</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Não</b>	13	29,5
<b>Sim</b>	31	70,5
<b>Total</b>	44	100

Fonte: Elaboração própria

Tabela 5 – Freqüência de aleitamento materno exclusivo até 4 e 6 meses de idade

	<b>AME até 4m</b>	<b>AME até 6m</b>
<b>Não</b>	26 (59,1%)	34 (77,3%)
<b>Sim</b>	18 (40,9%)	10 (22,7%)
<b>Total</b>	44 (100%)	44 (100%)

Fonte: Elaboração própria

Em relação à infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (PA), no momento do diagnóstico, apenas dois pacientes apresentavam cultural positivo para a presença de PA. Aos 12 meses, esse número aumentou para 16 (36,4%) e aos 3 anos para 17 (38,6%) pacientes (Tabela 6).



Tabela 6 – Ocorrência de PA em bacteriológicos de escarro e/ou raspado de orofaringe no diagnóstico, aos 12, 36 meses e 6 anos de idade

<b>PA</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>12 meses</b>	<b>36 meses</b>	<b>6 anos</b>
<b>Não</b>	95,5% (42)	63,6% (28)	61,4% (27)	56,8%(25)
<b>Sim</b>	4,5% (2)	36,4% (16)	38,6% (17)	43,2%(19)
<b>Total</b>	100% (44)	100% (44)	100% (44)	100% (44)

Fonte: Elaboração própria

Quanto ao uso de antibioticoterapia, observou-se que 43 (97,7%) pacientes fizeram uso de antibióticos ao longo da vida. Dentre esses, 13 (29,5%) pacientes utilizaram antibioticoterapia por mais de 50 dias, e desses, três (6,8%), fizeram uso por mais de 100 dias (Tabela 7).

Tabela 7 – Uso de antibiótico(s) conforme o número de dias de tratamento (mais de cinquenta ou mais de cem dias)

	<b>Uso de ATB</b>	<b>&gt;50 dias</b>	<b>&gt;100 dias</b>
<b>Não</b>	1 (0,3%)	31 (70,5%)	41 (93,2%)
<b>Sim</b>	43 (97,7%)	13 (29,5%)	3 (6,8%)
<b>Total</b>	44 (100%)	44 (100%)	44 (100%)

Fonte: Elaboração própria

Em relação à mediana de idade da primeira colonização por PA, foi observado que os pacientes não amamentados apresentaram colonização precoce em comparação aos pacientes amamentados ( $p=0,034$ ), conforme demonstrado na figura 1. Os dados revelaram que a mediana de idade da colonização foi de 8 meses (IC95%: 4,05 - 11,95) para os pacientes não amamentados, enquanto que para os pacientes amamentados, foi de 18 meses (IC95%: 4,20 - 31,80) (figura 1). Ao ajustar a análise para o percentil de IMC no momento do diagnóstico, foi observado que os pacientes não amamentados apresentavam risco para colonização por PA 2,25 vezes maior do que os pacientes amamentados ( $p=0,032$ ).

Observou-se que os pacientes amamentados exclusivamente até os quatro meses de idade apresentaram uma mediana de 18 meses (IC95% 0 - 50,3 meses), enquanto aqueles que não receberam amamentação tiveram uma mediana de 12 meses (IC95% 4,93 - 19,03) para a primeira colonização por PA (figura 2). Já a amamentação exclusiva até os seis meses não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $p=0,207$ ).

De forma semelhante, os pacientes colonizados por PA aos três anos de idade apresentaram mediana de tempo de aleitamento materno significativamente menor quando comparado aos pacientes não colonizados, sendo, respectivamente, 3 (IC95% 0 -5 meses) e 9 (IC95% 2 – 18 meses),  $p=0.028$  (figura 3).

Ao comparar os pacientes amamentados e não amamentados em relação aos indicadores antropométricos ao longo do tempo, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, assim como em relação ao VEF1 analisados em espirometrias que foram realizadas aos 6 anos de idade. Além disso, ao analisar outras variáveis, como número e duração de internações hospitalares, assim como o número de dias de administração de antibióticos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de pacientes amamentados e não amamentados (Tabela 8).

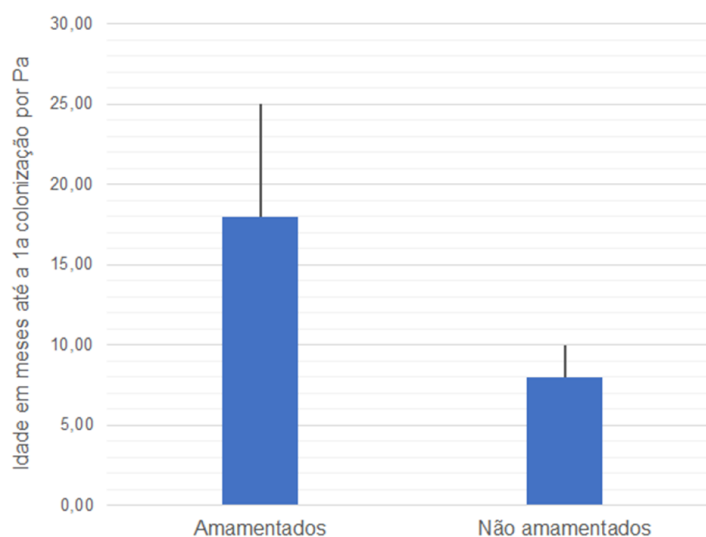


Figura 1 – Mediana de idade da primeira colonização por PA - pacientes não amamentados: 8 meses (IC95%: 4,05 - 11,95) e pacientes amamentados - 18 meses (IC95%: 4,20 - 31,80) ( $p=0,032$ ).

Fonte: Elaboração própria.

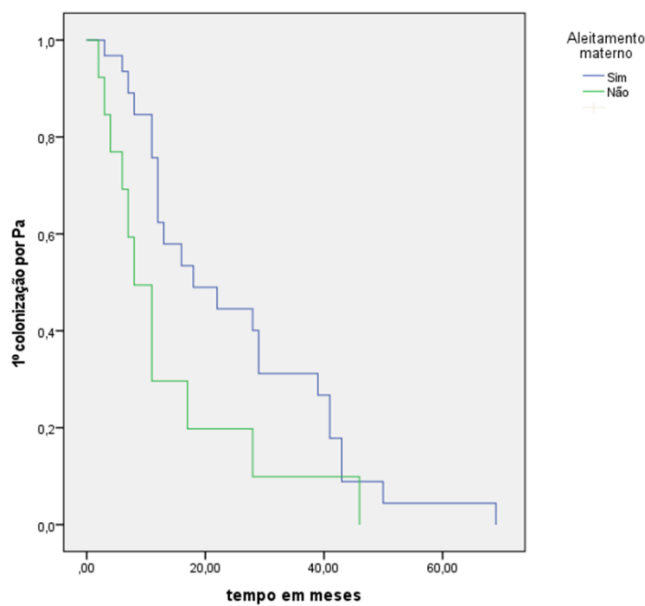


Figura 2 – Curva ROC de tempo em meses até a primeira aquisição de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes amamentados exclusivamente até os 4 meses de idade e não amamentados.

Fonte: Elaboração própria.

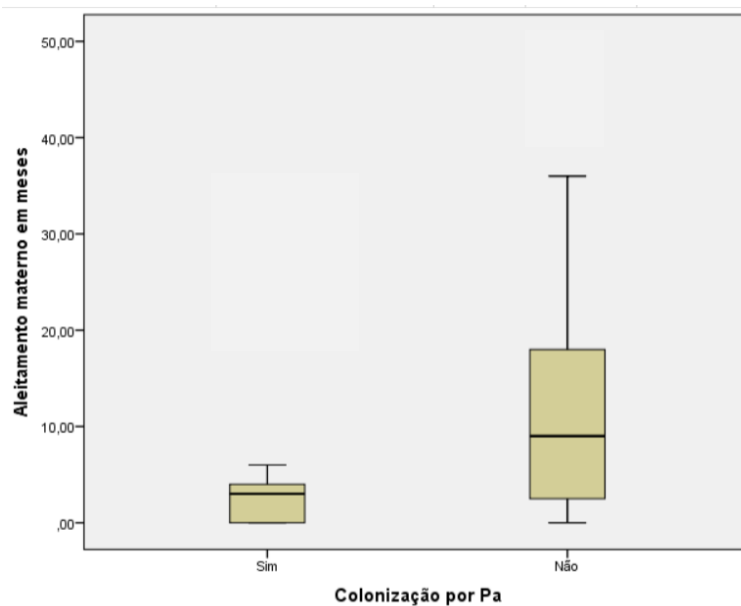


Figura 3 – Mediana de tempo de aleitamento de 3 meses e não colonizados - mediana de 9 meses ( $p = 0,028$ ), em pacientes colonizados por PA aos 3 anos de idade.

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 8 – Indicadores antropométricos e de função pulmonar dos 44 pacientes amamentados e não amamentados ao nascimento, momento do diagnóstico, 12 e 36 meses e aos 6 anos de idade

<b>Indicadores antropométricos</b>	<b>Amamentados (31)</b>	<b>Não amamentados (13)</b>	<b>P</b>
Peso ao nascer <i>média(±dp)</i>	3,02 (± 0,48)	2,90 (± 0,51)	0,47
Comprimento ao nascer <i>média(±dp)</i>	47,33 (± 2,23)	46,73 (± 2,32)	0,42
Idade diagnóstico em meses <i>média(±dp)</i>	2,06 (± 1,57)	2,31 (1,60)	0,32
Peso no diagnóstico <i>média(±dp)</i>	4,09 (± 0,96)	4,20 (± 1,32)	0,75
Comprimento no diagnóstico <i>média(±dp)</i>	47,33 (± 2,23)	46,73 (± 2,32)	0,79
Percentil P/I diagnóstico <i>mediana (IIQ)</i>	1,40(0,07–16,5)	0,40 (0,05 - 10)	0,57
Percentil E/I diagnóstico <i>mediana (IIQ)</i>	1,46(1,07–15,6)	3,5 (0,37 – 15,55)	0,90
Percentil diagnóstico P/E <i>mediana (IIQ)</i>	26,4(7,82-53,77)	23,3(11,27– 5,27)	0,82
Percentil diagnóstico IMC <i>mediana (IIQ)</i>	8,10(0,77–21,45)	7 (0,72 – 21,3)	0,90
Peso 12 meses <i>média(±dp)</i>	9,26 (± 1,07)	9,28 (± 1,58)	0,92
Comprimento 12 meses <i>média(±dp)</i>	73,09 (± 3,30)	74,00 (± 3,75)	0,21
Percentil P/I 12 meses <i>média(±dp)</i>	44,55 (± 28,55)	49,32 (± 32,42)	0,48
Percentil E/I 12 meses <i>média(±dp)</i>	26,87 (±26,36)	41,65 (±28,05)	0,10

Percentil 12meses	P/E		57,87 ( $\pm 26,33$ )	53,57 ( $\pm 31,48$ )	0,64
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					
Percentil IMC 12 meses			63,25 $\pm$ (25,22)	50,16 ( $\pm 32,88$ )	0,15
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					
Peso meses	36		14,42 ( $\pm 1,89$ )	14,18 ( $\pm 1,88$ )	0,71
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					
Estatura meses	36		94,71 ( $\pm 3,94$ )	95,13 ( $\pm 3,86$ )	0,74
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					
IMC 36 meses			16,08 ( $\pm 1,31$ )	15,65 ( $\pm 1,21$ )	0,32
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					
Percentil meses	P/I	36	0,03 ( $\pm 1,04$ )	-0,02 ( $\pm 1,05$ )	0,86
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					
Percentil meses	E/I	36	-0,31 ( $\pm 1,01$ )	-0,30 ( $\pm 1,10$ )	0,61
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					
Percentil meses	IMC	36	0,39 ( $\pm 0,94$ )	0,14 ( $\pm 0,89$ )	0,42
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					
Peso 6 anos			21,48 ( $\pm 4,11$ )	20,87 ( $\pm 2,15$ )	0,52
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					
Estatura 6 anos			116,27 ( $\pm 6,96$ )	114,47 ( $\pm 4,52$ )	0,39
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					
IMC 6 anos			15,81 ( $\pm 1,59$ )	15,97 ( $\pm 1,29$ )	0,74
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					
Percentil meses	P/I	6 anos	54,76 ( $\pm 32,94$ )	50,79 ( $\pm 25,22$ )	0,70
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					
Percentil mediana (IIQ)	E/I	6 anos	44(24,92–80,12)	34,10(22,12–64,25)	0,44
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					
Percentil meses	IMC	6 anos	56,17 ( $\pm 28,55$ )	60,93 ( $\pm 25,47$ )	0,60
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					
VEF <sub>1</sub> meses		6 anos	88,86 ( $\pm 20,17$ )	87,04 ( $\pm 18,95$ )	0,78
<i>média(<math>\pm dp</math>)</i>					

---

P/I: Peso/Idade; E/I: Estatura/Idade; P/E: Peso/Estatura; IMC: Índice de massa corporal; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo

Fonte: Elaboração própria.

## 7.1 ARTIGO

### **Impacto do aleitamento materno em crianças com fibrose cística, em um centro de referência, no sul do Brasil**

*Impact of breastfeeding on children with cystic fibrosis, in a reference center in southern Brazil*

#### **Resumo**

**OBJETIVO:** Avaliar se o aleitamento materno auxilia na redução de infecções e/ou colonizações por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) e/ou faz com que a primeira infecção por PA ocorra mais tardiamente na vida do paciente com fibrose cística (FC) e comparar o estado nutricional e a função pulmonar dos fibrocísticos amamentados com os não amamentados nas idades de 6 e 12 meses, 3 e 6 anos. **MÉTODO:** 44 pacientes com FC em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com idade de, pelo menos, 6 anos foram incluídos. Foram preenchidos instrumentos de coleta de dados a partir de revisão de prontuários. **RESULTADOS:** A primeira colonização foi em uma mediana de tempo de 8 meses (95%CI: 4.05 - 11.95) nos pacientes não amamentados. Já nos pacientes amamentados, foi de 18 meses (95%CI: 4.20 - 31,80),  $p=0.034$ . Os pacientes exclusivamente amamentados por 4 meses tiveram uma idade mediana de 18 meses (95%CI 0 - 50.3), e os não amamentados, tiveram uma idade mediana de 12 meses (95%CI 4.93 - 19.03) para a primeira colonização por PA. Pacientes colonizados por PA aos três anos apresentaram mediana de tempo de aleitamento materno menor quando comparado aos não colonizados, sendo, respectivamente, 3 (IC95% 0 -5) e 9 meses (IC95% 2 - 18),  $p=0.028$ . Comparando pacientes amamentados e não amamentados em relação aos indicadores antropométricos e de função pulmonar, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos. **CONCLUSÃO:** o aleitamento materno possui efeito protetor nos pacientes com FC, especificamente em relação à infecção por PA.

**Palavras-chave:** Fibrose cística. Aleitamento materno. *Pseudomonas aeruginosa*. Estado nutricional.

#### **Abstract**

**OBJECTIVE:** To evaluate whether breastfeeding helps reduce infections and/or colonization by *Pseudomonas aeruginosa* (PA) and/or causes the first PA infection to occur later in life of patients with cystic fibrosis (CF) and compare the nutritional status and lung function of breastfed and non-breastfed cystic fibrosis patients at the ages of 6 and 12 months, 3 and 6 years. **METHOD:** 44 patients with CF being monitored at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), aged at least 6 years, were included. Data collection instruments were completed based on a review of medical records. **RESULTS:** The first colonization occurred in a median time of 8 months (95%CI: 4.05 - 11.95) in non-breastfed patients. In breastfed patients,

it was 18 months (95%CI: 4.20 - 31.80),  $p=0.034$ . Patients who were exclusively breastfed for 4 months had a median age of 18 months (95%CI 0 - 50.3), and those who were not breastfed had a median age of 12 months (95%CI 4.93 - 19.03) for their first PA colonization. Patients colonized by PA at three years of age had a shorter median breastfeeding time when compared to non-colonized patients, being, respectively, 3 (95%CI 0 -5) and 9 months (95%CI 2 - 18),  $p=0.028$ . Comparing breastfed and non-breastfed patients in relation to anthropometric and lung function indicators, no significant difference was found between the groups. **CONCLUSION:** breastfeeding has a protective effect on patients with CF, specifically in relation to PA infection.

**Keywords:** Cystic fibrosis. Breastfeeding. *Pseudomonas aeruginosa*. Nutritional status.

## 1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, crônica e progressiva. Estima-se que atinja 105 mil pessoas no mundo todo, atualmente, segundo dados da Cystic Fibrosis Foundation (2020). É caracterizada por manifestações pulmonares, sinusais, má absorção devido a insuficiência pancreática exócrina levando a desnutrição, doença hepática (cirrose biliar) e diabetes melito relacionado à FC (DRFC).

Um dos principais objetivos no tratamento dos pacientes fibrocísticos é a obtenção de um estado nutricional adequado. A desnutrição é um dos principais fatores que pode levar à deterioração da função pulmonar, ao longo da vida, a qual ocorre, associada a outras comorbidades, como a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) e por bactérias multirresistentes. Essas infecções podem se estabelecer em tenra idade, ocasionando maior morbimortalidade (1).

Os pacientes com FC têm um gasto energético elevado e necessitam adequado manejo nutricional ao longo da vida. Nos primeiros seis meses, o aleitamento materno, assim como em lactentes não fibrocísticos, é a melhor fonte de nutrição recomendada (2). De acordo com a revisão sistemática de Colombo et al. (2021), há pouco estudos que abordam os efeitos do aleitamento materno nos pacientes com FC. Mesmo se tratando de estudos pequenos, estes sugerem que há um potencial benefício na redução no número de infecções pulmonares; entretanto, os dados ainda se mostram inconsistentes (3).

Em 2004, Parker et al. demonstraram que a amamentação por mais de 6 meses esteve associada à redução do uso de antibióticos intravenosos em pacientes com FC. Da mesma

forma, Colombo et al. (2007) avaliando os benefícios do aleitamento materno na FC, observaram que quando prolongado foi associado a um maior volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a um menor número de infecções durante os primeiros 3 anos de vida.

Com relação à aquisição da PA até os dois anos de idade, Jadin et al. (2011) compararam 103 crianças com FC que receberam leite materno ou fórmula láctea e concluíram que o número de infecções por PA foi menor em bebês amamentados independentemente da duração do aleitamento materno.

Anteriormente o aleitamento materno (AM) era desencorajado para os pacientes com FC, pelo fato de considerar-se que o leite materno era insuficiente em termos de calorias, proteínas e sódio. Entretanto, a partir da década de 1990, as evidências crescentes acerca de vários benefícios do aleitamento materno em lactentes sem comorbidades levaram a uma mudança de perspectiva, onde a grande maioria dos grandes centros especializados em FC passaram a recomendar o aleitamento materno como principal fonte de alimentação até os seis meses de idade. No entanto, foi somente em 2002 que o CF Foundation Consensus aprovou o AM como a fonte primária de nutrição recomendada no primeiro ano de vida para pacientes com FC (4). Da mesma forma as diretrizes ESPEN-ESPGHAN-ECFS de 2016 recomendaram o AM exclusivo para bebês recém-diagnosticados com FC, destacando a necessidade de aconselhamento específico sobre reposição enzimática pancreática e suplementação de sal.

O leite materno é constituído por compostos benéficos, não encontrados em fórmulas infantis, incluindo imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM), citocinas imunoestimulantes e anti-inflamatórias (IL-8, IL-10, TGF $\beta$ , IFN  $\gamma$ , G-CSF e MIF) e lactoferrina, que tem propriedades antibacterianas e antivirais. O leite humano também contém ácido docosahexaenóico (DHA), um ácido graxo que auxilia no neurodesenvolvimento. Já os fatores de crescimento que também estão presentes, vão desempenhar um papel no crescimento, maturação e integridade de vários órgãos, particularmente no trato gastrointestinal neonatal. Estes auxiliam na maturação da imunidade intestinal e têm efeitos antiinflamatórios (5). Desta maneira, pode-se inferir que os pacientes com FC seriam beneficiados por estas propriedades exclusivas do leite materno.

Apesar do conhecimento acerca dos benefícios do leite materno para lactentes sem comorbidades, ainda há poucas publicações a respeito dos benefícios do aleitamento materno



para os pacientes fibrocísticos. Por este motivo, coletar evidências sobre os benefícios potenciais do AM para lactentes com FC seria importante para fornecer recomendações baseadas em evidências aos pais, a fim de prover a estes pacientes o melhor suporte nutricional desde o início da vida.

O presente trabalho tem por objetivo avaliar o impacto do aleitamento materno em relação à colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, função pulmonar e antropometria em crianças com fibrose cística, em um centro de referência, durante os primeiros seis anos de idade, em uma cidade do sul do Brasil.

## **2 MÉTODO**

Trata-se de um estudo de coorte com dados retrospectivos, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (projeto número 2019-0222). Os responsáveis pelos pacientes que participaram da pesquisa, foram solicitados a assinar Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, autorizando o acesso e a coleta dos dados presentes nos prontuários dos pacientes.

Para a realização deste estudo, foram incluídos pacientes com diagnóstico de FC através da triagem neonatal, ou através de dois testes de dosagem de sódio e cloro no suor, ou pela identificação de duas mutações genéticas sabidamente relacionadas à doença, com idade a partir de 6 anos, em acompanhamento entre os anos de 2019 e 2021, no ambulatório de Pneumologia Pediátrica, referência em Fibrose Cística, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram excluídos do estudo todos os indivíduos que apresentassem síndrome de intestino curto por ressecção intestinal secundária a íleo meconial, pela absorção inadequada dos componentes do leite materno.

A coleta de dados teve início após a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foi elaborado um instrumento de coleta de dados, onde foram registrados os dados de interesse para o estudo. Estes dados foram coletados entre os anos de 2019 e 2021, a partir de revisão de prontuários disponíveis no sistema de prontuário eletrônico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Após a coleta dos dados, estes foram registrados em uma tabela no Excel e posteriormente, foram passados ao software estatístico SPSS, através do qual foram realizadas as análises estatísticas.

A avaliação antropométrica foi registrada a partir dos dados de peso, estatura e idade coletados dos prontuários de seguimento dos pacientes ao nascimento, no diagnóstico, aos 12

e 36 meses e aos 6 anos de vida. Tais informações são rotineiramente registradas após todas as consultas ambulatoriais dos pacientes fibrocísticos no Ambulatório de Fibrose Cística do HCPA. Os indicadores utilizados foram o escore Z e Percentil de Peso/Idade (P/I), Estatura/Idade (E/I), Peso/Estatura (P/E) e índice de massa corporal (IMC) de acordo com as curvas da Organização Mundial da Saúde (OMS) (6,7) calculados pelo programa WHO Anthro 2005.

As informações relativas à colonização bacteriana foram coletadas diretamente do prontuário dos pacientes. A colonização bacteriana foi referente às amostras de escarro ou de raspados de orofaringe (swab) coletados nas faixas etárias mencionadas, incluindo a presença das seguintes cepas: *Staphylococcus aureus*, *methicillin-resistant S. aureus* (MRSA, *S. aureus* resistente a metilina), *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* mucoide e *Burkholderia cepacia*.

A função pulmonar foi avaliada através da análise dos volumes de expiração forçada no primeiro segundo (VEF1), que foram coletadas das espirometrias que os pacientes realizaram aos 6 anos de idade.

A frequência das exacerbações pulmonares foi registrada a partir do número de dias com antibioticoterapia (regimes realizados ambulatorialmente e em internação hospitalar) e número de dias com internação hospitalar no período predeterminado no estudo.

O tipo de aleitamento (exclusivo, complementado ou inexistente) foi coletado a partir do registro da nutricionista assistente em cada consulta ambulatorial, assim como a duração do aleitamento materno também registrada no prontuário eletrônico e posteriormente registrado no instrumento de coleta de dados, com a duração em meses do tempo de aleitamento materno.

A mutação genética, sempre realizada ao diagnóstico da FC, foi coletada dos prontuários dos pacientes, no instrumento de coleta de dados.

Os dados foram analisados com o programa Statistical Package for the Social Sciences, versão 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foram apresentadas as frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas. As variáveis contínuas foram descritas através de média e desvio-padrão. Foi utilizado o teste t de Student para comparar médias de variáveis paramétricas independentes e teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas.

Utilizou-se o teste de Log-Rank (Mantel-Cox) para avaliar a diferença na mediana de idade da primeira colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) entre pacientes não

amamentados e pacientes amamentados. A análise foi ajustada, considerando o percentil de IMC no momento do diagnóstico, utilizando o método de regressão de Cox. A análise estatística foi conduzida considerando um nível de significância estabelecido de  $p < 0,05$ .

### 3 RESULTADOS

Quarenta e quatro pacientes foram incluídos no estudo. Destes, observou-se que 28 (63,6%) indivíduos eram do sexo feminino (Tabela 1). A média de idade no momento do diagnóstico foi de 2 ( $\pm 1,56$ ) meses. Quanto à mutação genética, 22 (50%) pacientes foram identificados como homozigotos para a mutação deltaF508, enquanto 18 (40,9%) apresentavam heterozigose para a mesma mutação. Além disso, quatro (9%) pacientes apresentaram duas outras alterações genéticas (Tabela 2).

Tabela 1 – Caracterização da amostra em relação à variável sexo

SEXO	FREQÜÊNCIA	%
Masculino	16	36,4%
Feminino	28	63,6%
N total	44	100

Tabela 2 – Caracterização da amostra em relação à mutação genética

MUTAÇÃO	FREQÜÊNCIA	%
Homozigoto F508	22	50
Heterozigoto F508	18	40,9
Outras mutações	4	9
N Total	44	100

A média de idade gestacional dos pacientes foi de 38 semanas, com uma média de peso do nascimento foi de 3 quilos e o comprimento de 47 centímetros. No momento do diagnóstico, constatou-se que 27 (61,3%) pacientes encontravam-se com IMC abaixo do percentil 10, indicando um quadro de desnutrição.

Tabela 3 – Caracterização da amostra quanto às variáveis com valores mínimos, máximos e de desvios-padrões correspondentes a idade gestacional, peso ao nascimento, comprimento ao nascimento, idade em meses da introdução alimentar, idade em meses no momento do diagnóstico, idade em meses do momento da introdução de leite de vaca ou de fórmula láctea e peso no momento do diagnóstico.

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
IG*	44	33	41	38,09	1,5
Peso nscto.¥	44	2,14	4,47	2,98	0,49
Comp. Nscto.£	44	43	51	47,15	2,25
IA em mesesΔ	44	3	7	5,2	0,93
Idade diagnóstico (meses)×	44	0	8	2,14	1,56
Introdução de FL ou LV (em meses)†	44	1	18	4,45	4,9
Peso diagnóstico#	44	2,62	7,6	4,12	1,0

\*Idade gestacional em semanas no nascimento dos pacientes incluídos na amostra.

¥ Peso em quilos no momento do nascimento dos pacientes incluídos na amostra

£ Comprimento em centímetros no momento do nascimento dos pacientes incluídos na amostra

Δ Idade em meses do momento da introdução alimentar dos pacientes incluídos na amostra

× Idade em meses do momento do diagnóstico dos pacientes incluídos na amostra

† Idade em meses do momento da introdução de leite de vaca ou fórmula láctea dos pacientes incluídos na amostra

# Peso em quilos dos pacientes incluídos na amostra no momento do diagnóstico

Em relação à amamentação, 31 (70,5%) pacientes foram amamentados (Tabela 4), sendo 18 (40,9%) deles amamentados exclusivamente até os 4 meses e 10 (22,7%), até os seis meses (Tabela 5). A média de duração total da amamentação exclusiva foi de 4,47 ( $\pm$  1,71) meses,

enquanto a média de duração da amamentação total foi de 8,5 meses (IC95% 1-48) e 14 (31,8%) pacientes foram amamentados por um período superior a 12 meses.

Tabela 4 – Caracterização da amostra em relação ao número de pacientes que receberam aleitamento materno ou não.

Aleitamento Materno	N	%
Não	13	29,5
Sim	31	70,5
Total	44	100

Tabela 5 – Caracterização da amostra quanto à frequência de aleitamento materno exclusivo até as idades de 4 e 6 meses

	AME até 4m $\Psi$	AME até 6m $\Omega$
Não	26 (59,1%)	34 (77,3%)
Sim	18 (40,9%)	10 (22,7%)
Total	44 (100%)	44 (100%)

$\Psi$  Presença de aleitamento materno exclusivo até os 4 meses

$\Omega$  Presença de aleitamento materno exclusivo até os 6 meses

Em relação à infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (PA), no momento do diagnóstico, apenas dois pacientes apresentavam cultura positiva para a presença de PA. Aos 12 meses, esse número aumentou para 16 (36,4%) e aos 3 anos para 17 (38,6%) pacientes (Tabela 6).

Tabela 6 – presença de *Pseudomonas aeruginosa* em amostra coletada através de raspado de orofaringe ou escarro em diferentes momentos – no diagnóstico, aos 12 e 36 meses e aos 6 anos.

PA $\neq$	Diagnóstico	12 meses	36 meses	6 anos
Não	95,5% (42)	63,6% (28)	61,4% (27)	56,8%(25)
Sim	4,5% (2)	36,4% (16)	38,6% (17)	43,2%(19)
Total	100% (44)	100% (44)	100% (44)	100% (44)

$\neq$  *Pseudomonas aeruginosa*

Quanto ao uso de antibioticoterapia, observou-se que 43 (97,7%) pacientes fizeram uso de antibióticos ao longo da vida. Dentre esses, 13 (29,5%) pacientes utilizaram antibioticoterapia por mais de 50 dias, e desses, três (6,8%), fizeram uso por mais de 100 dias (Tabela 7).

Tabela 7 – Caracterização da amostra em relação ao uso de antibiótico e se este foi utilizado por mais de 50 dias ou por mais de 100 dias.

	Uso de ATB ≈	>50 dias	>100 dias
Não	1 (0,3%)	31 (70,5%)	41 (93,2%)
Sim	43 (97,7%)	13 (29,5%)	3 (6,8%)
Total	44 (100%)	44 (100%)	44 (100%)

≈ Uso de antibioticoterapia

Em relação à mediana de idade da primeira colonização por PA, foi observado que os pacientes não amamentados apresentaram colonização precoce em comparação aos pacientes amamentados ( $p=0,034$ ), conforme demonstrado na figura 1. Os dados revelaram que a mediana de idade da colonização foi de 8 meses (IC95%: 4,05 - 11,95) para os pacientes não amamentados, enquanto que para os pacientes amamentados, foi de 18 meses (IC95%: 4,20 - 31,80) (figura 1). Ao ajustar a análise para o percentil de IMC no momento do diagnóstico, foi observado que os pacientes não amamentados apresentavam risco para colonização por PA 2,25 vezes maior do que os pacientes amamentados ( $p=0,032$ ).

Observou-se mediana de tempo significativamente menor também em relação aos pacientes que receberam amamentação exclusiva até os quatro meses, demonstrando que os pacientes amamentados exclusivamente apresentaram uma mediana de 18 meses (IC95% 0 - 50,3 meses), enquanto aqueles que não receberam amamentação tiveram uma mediana de 12 meses (IC95% 4,93 - 19,03) para a primeira colonização por PA (figura 2). Já a amamentação exclusiva até os seis meses não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $p=0,207$ ).

De forma semelhante, os pacientes colonizados por PA aos três anos de idade apresentaram mediana de tempo de aleitamento materno significativamente menor quando comparado aos pacientes não colonizados, sendo, respectivamente, 3 (IC95% 0 - 5 meses) e 9 (IC95% 2 - 18 meses),  $p=0,028$  (figura 3).

Ao comparar os pacientes amamentados e não amamentados em relação aos indicadores antropométricos ao longo do tempo, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, assim como em relação ao VEF1 analisados em espirometrias que foram realizadas aos 6 anos de idade. Além disso, ao analisar outras variáveis, como número e duração de internações hospitalares, assim como o número de dias de administração de antibióticos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de pacientes amamentados e não amamentados (Tabela 8).

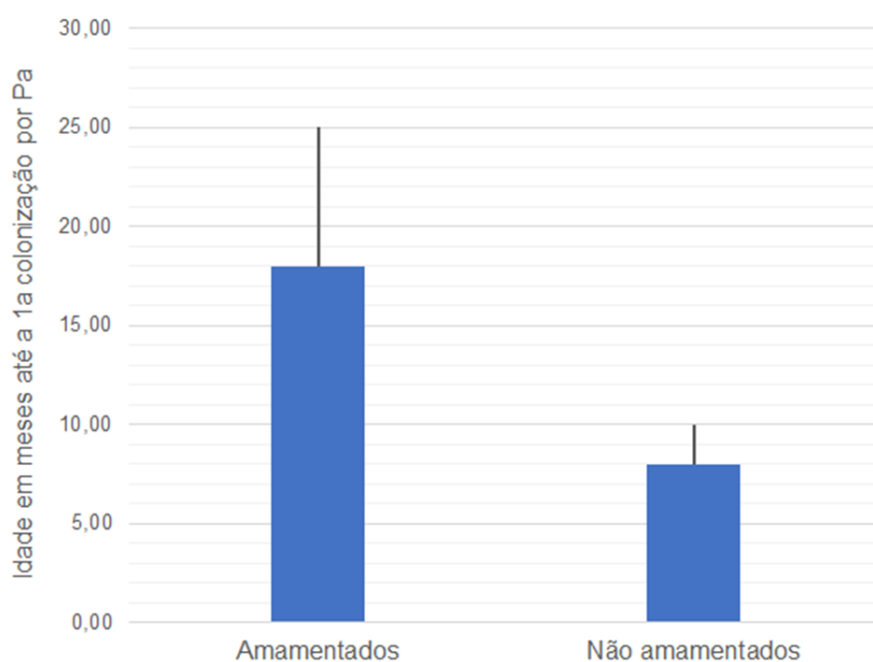


Figura 1: mediana de idade da primeira colonização por PA - pacientes não amamentados: 8 meses (IC95%: 4,05 - 11,95) e pacientes amamentados - 18 meses (IC95%: 4,20 - 31,80) ( $p=0,032$ )

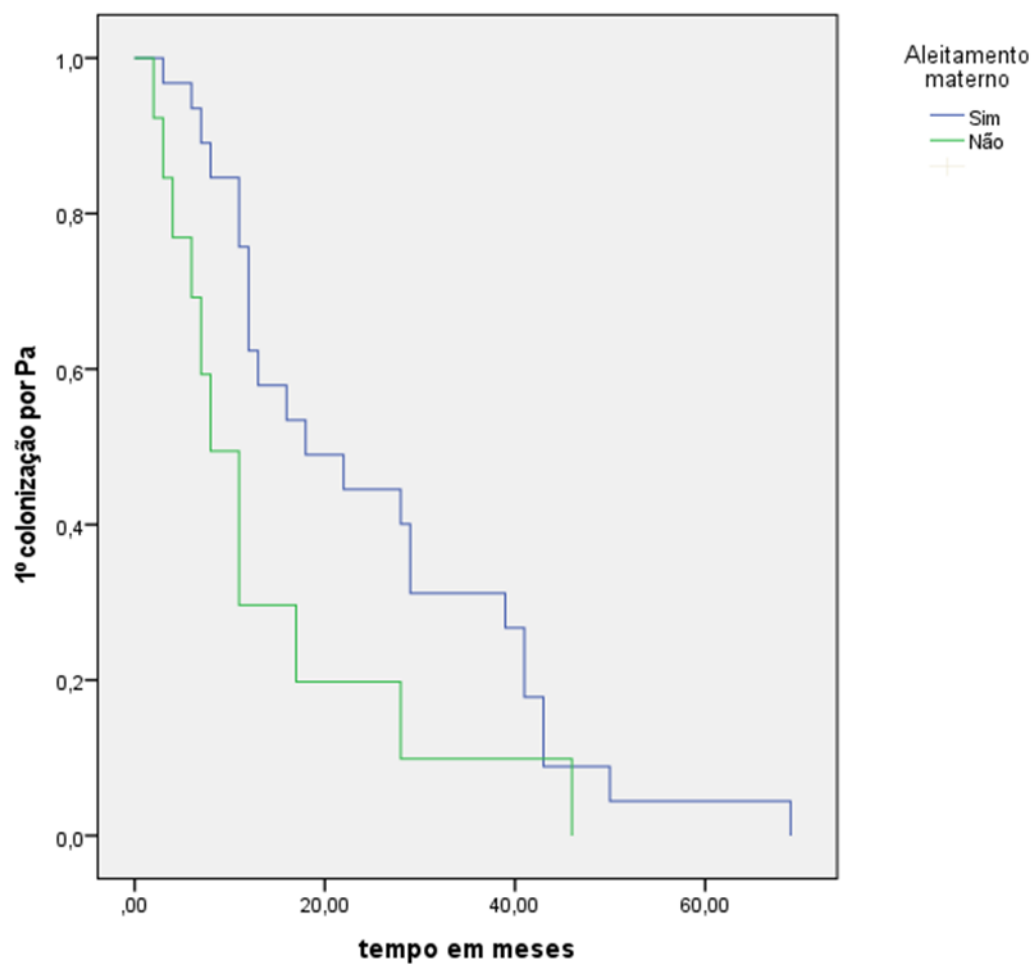


Figura 2: Curva ROC de tempo em meses até a primeira aquisição de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes amamentados exclusivamente até os 4 meses de idade e não amamentados



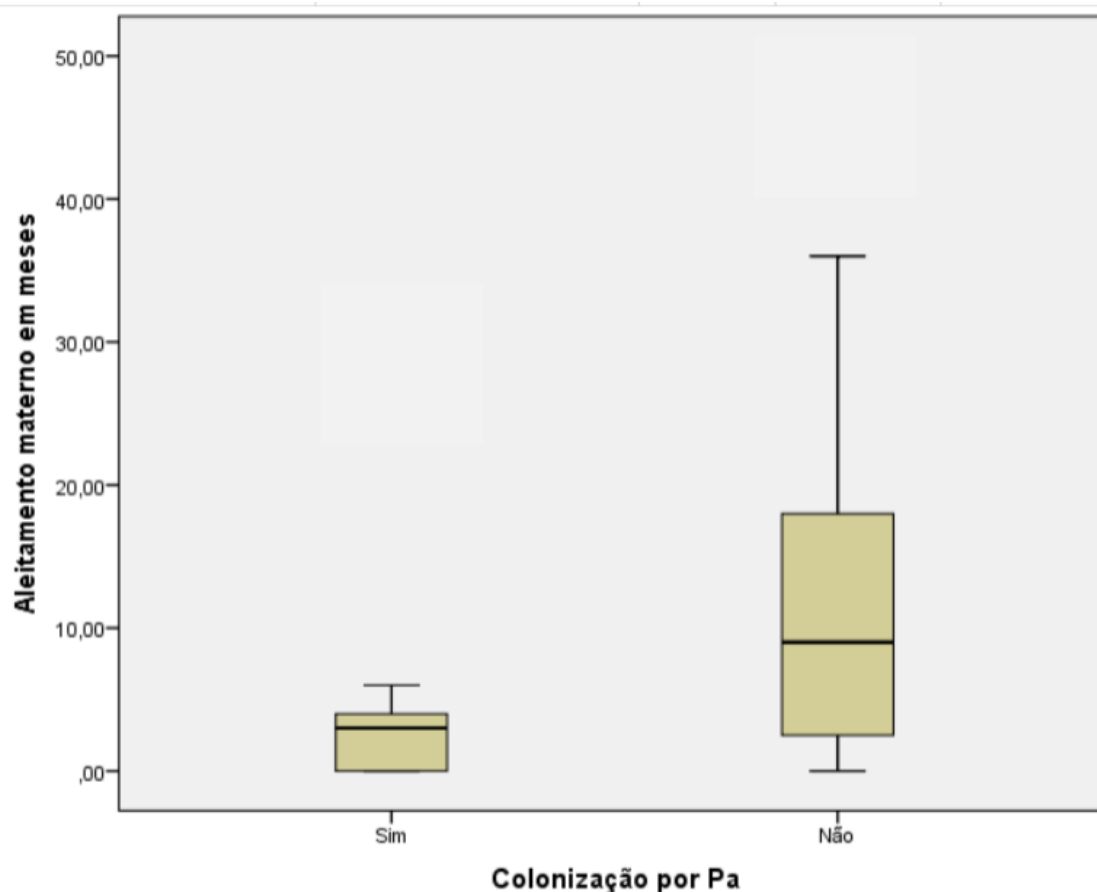


Figura 3: pacientes que foram colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*: mediana de tempo de aleitamento de 3 meses e não colonizados - mediana de 9 meses ( $p = 0,028$ ).

Tabela 8: Indicadores antropométricos e de função pulmonar dos 44 pacientes amamentados e não amamentados ao nascimento, momento do diagnóstico, 12 e 36 meses e aos 6 anos de idade

Indicadores antropométricos	Amamentados (31)	Não amamentados (13)	P
Peso ao nascer <i>média(±dp)</i>	3,02 (± 0,48)	2,90 (± 0,51)	0,47
Comprimento ao nascer <i>média(±dp)</i>	47,33 (± 2,23)	46,73 (± 2,32)	0,42
Idade diagnóstico em meses <i>média(±dp)</i>	2,06 (± 1,57)	2,31 (1,60)	0,32
Peso no diagnóstico <i>média(±dp)</i>	4,09 (± 0,96)	4,20 (± 1,32)	0,75
Comprimento no diagnóstico <i>média(±dp)</i>	47,33 (± 2,23)	46,73 (± 2,32)	0,79

Percentil P/I diagnóstico <i>mediana (IIQ)</i>	1,40(0,07–16,5)	0,40 (0,05 - 10)	0,57
Percentil E/I diagnóstico <i>mediana (IIQ)</i>	1,46(1,07–15,6)	3,5 (0,37 – 15,55)	0,90
Percentil P/E diagnóstico <i>mediana (IIQ)</i>	26,4(7,82-53,77)	23,3(11,27– 5,27)	0,82
Percentil IMC diagnóstico <i>mediana (IIQ)</i>	8,10(0,77–21,45)	7 (0,72 – 21,3)	0,90
Peso 12 meses <i>média(±dp)</i>	9,26 (± 1,07)	9,28 (± 1,58)	0,92
Comprimento 12 meses <i>média(±dp)</i>	73,09 (± 3,30)	74,00 (± 3,75)	0,21
Percentil P/I 12 meses <i>média(±dp)</i>	44,55 (± 28,55)	49,32 (± 32,42)	0,48
Percentil E/I 12 meses <i>média(±dp)</i>	26,87 (±26,36)	41,65 (±28,05)	0,10
Percentil P/E 12meses <i>média(±dp)</i>	57,87 (±26,33)	53,57 (±31,48)	0,64
Percentil IMC 12 meses <i>média(±dp)</i>	63,25 ± (25,22)	50,16 (±32,88)	0,15
Peso 36 meses <i>média(±dp)</i>	14,42 (± 1,89)	14,18 (± 1,88)	0,71
Estatura 36 meses <i>média(±dp)</i>	94,71 (± 3,94)	95,13 (± 3,86)	0,74
IMC 36 meses <i>média(±dp)</i>	16,08 (± 1,31)	15,65 (± 1,21)	0,32
Percentil P/I 36 meses <i>média(±dp)</i>	0,03 (± 1,04)	-0,02 (± 1,05)	0,86
Percentil E/I 36 meses <i>média(±dp)</i>	-0,31 (± 1,01)	-0,30 (± 1,10)	0,61
Percentil IMC 36 meses <i>média(±dp)</i>	0,39 (± 0,94)	0,14 (± 0,89)	0,42
Peso 6 anos <i>média(±dp)</i>	21,48 (± 4,11)	20,87 (± 2,15)	0,52
Estatura 6 anos <i>média(±dp)</i>	116,27 (± 6,96)	114,47 (± 4,52)	0,39
IMC 6 anos <i>média(±dp)</i>	15,81 (± 1,59)	15,97 (± 1,29)	0,74
Percentil P/I 6 anos <i>média(±dp)</i>	54,76 (± 32,94)	50,79 (± 25,22)	0,70
Percentil E/I 6 anos <i>mediana (IIQ)</i>	44(24,92–80,12)	34,10(22,12–64,25)	0,44
Percentil IMC 6 anos <i>média(±dp)</i>	56,17 (± 28,55)	60,93 (± 25,47)	0,60

VEF <sub>1</sub> aos 6 anos <i>média(±dp)</i>	88,86 (± 20,17)	87,04 (± 18,95)	0,78
-----------------------------------------------	-----------------	-----------------	------

P/I: Peso/Idade; E/I: Estatura/Idade; P/E: Peso/Estatura; IMC: Índice de massa corporal; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo

#### 4 DISCUSSÃO

Embora a amamentação seja defendida pela OMS e endossada pelo Ministério da Saúde do Brasil, com a recomendação do aleitamento materno por dois anos ou mais (de preferência sendo exclusivo nos primeiros seis meses), este já foi considerado insuficiente do ponto de vista nutricional para lactentes com fibrose cística (4). Devido às limitações associadas na absorção de lipídios e de vitaminas lipossolúveis, o AM foi considerado inadequado, em termos de fornecimento de energia, proteína e teor de sódio, para atender às necessidades aumentadas de lactentes com FC, particularmente para aqueles com insuficiência pancreática e íleo meconial. No entanto, atualmente, considera-se improvável que esses eventos estejam relacionados ao aleitamento materno por si só e, na era moderna dos cuidados nutricionais da FC, podem ser facilmente evitados com monitoramento rigoroso do estado nutricional, suplementação adequada de sódio e de vitaminas e com terapia de reposição enzimática pancreática (3).

Na década de 1990, Holliday et al. descobriram que pacientes com FC amamentados apresentavam uma medida de peso e de altura maiores em relação aos pacientes com FC que receberam apenas fórmula láctea, aos 2 anos de idade, sugerindo que a amamentação seria apropriada e inclusive benéfica. No entanto, foi somente em 2002 que o CF Foundation Consensus aprovou o AM como a fonte primária de nutrição recomendada no primeiro ano de vida para pacientes com FC. Consequentemente, as diretrizes ESPEN-ESPGHAN-ECFS de 2016 recomendaram o AM exclusivo para bebês recém-diagnosticados com FC, destacando a necessidade de aconselhamento específico sobre enzimas pancreáticas, suplementação de sal e ingestão nutricional. No entanto, a duração ideal do AM exclusivo não foi indicada, deixando as recomendações gerais da OMS como principal indicação. Apesar de ter havido uma mudança de paradigma em relação ao AM na fibrose cística, pouco foi publicado sobre a segurança e acerca dos benefícios da amamentação nestes pacientes.

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria Gram-negativa que está associada com a progressão acelerada da fibrose cística. A infecção inicial das vias aéreas de pacientes com FC

por PA pode ocorrer de forma precoce. O quanto antes for detectada, mais bem-sucedida será a erradicação deste germe. No entanto, nota-se que, ao longo do tempo, o paciente uma vez infectado possui uma grande probabilidade de adquirir esta infecção novamente, ou mesmo de tornar-se colonizado permanentemente, apesar dos tratamentos antibióticos potentes disponíveis. Tal infecção crônica está associada com adaptação fenotípica e genotípica, incluindo transição para um fenótipo mucóide, redução de motilidade e virulência, formação de biofilme e altas taxas de resistência a antibióticos. A PA está associada a uma resposta inflamatória exacerbada, resultando em uma perda funcional pulmonar acelerada, contribuindo para um aumento na mortalidade destes pacientes. Por estas razões, faz-se imprescindível a pesquisa acerca de fatores protetores contra este microrganismo.

No presente estudo, os pacientes não amamentados apresentaram uma idade média de primeira colonização aos 8 meses de vida. Já os pacientes que foram amamentados tiveram uma média de primeira colonização apenas aos 18 meses ( $p=0,034$ ). Além deste resultado, viu-se que entre os pacientes que foram colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, a mediana de tempo de aleitamento foi de somente 3 meses enquanto os que não tiveram colonização a mediana foi de 9 meses ( $p = 0,028$ ). Pode-se inferir, desta maneira, que a amamentação é uma fonte de alimentação com reais benefícios aos pacientes fibrocísticos, não apenas do ponto de vista nutricional, mas também do ponto de vista imunológico.

Há plausibilidade biológica para os efeitos protetores da amamentação observados neste estudo. O leite humano contém imunomoduladores, citocinas anti-inflamatórias e lactoferrina antibacteriana e antiviral, que demonstraram influenciar o sistema imunológico anos após a interrupção da amamentação (8). Na população em geral, os benefícios da amamentação incluem diminuição de infecções do trato respiratório, bronquiolite, diarreia e infecções de ouvido (9). Além disso, a amamentação pode potencializar a resposta às imunizações (10) e, por analogia, a resposta a doenças adquiridas. Efeitos semelhantes em pacientes com FC podem levar a menos infecções do trato respiratório, redução da inflamação, melhor desenvolvimento pulmonar e atraso na progressão da doença pulmonar (3). É possível que esses efeitos expliquem o resultado encontrado, de colonização por PA ocorrendo posteriormente nos pacientes que foram amamentados.

Mães de lactentes em geral interrompem o aleitamento em decorrência de muitos fatores. Um deles pode ser por considerar sua produção de leite insuficiente em quantidade e/ou insuficiente em nutrientes. Muitas vezes não recebem apoio social e familiar e também

apresentam dificuldades em conciliar o trabalho com a manutenção do aleitamento. Todas essas limitações desempenham um papel mais importante para as mães de crianças com FC, que precisam iniciar inúmeras e diferentes modalidades de tratamentos logo após o diagnóstico, incluindo o estresse psicológico associado à doença recém-diagnosticada, o frequente déficit de ganho pômdero-estatural de seus bebês e as múltiplas terapias prescritas para prevenir a progressão da doença. Além disso, os pacientes fibrocísticos que são amamentados frequentemente necessitam de um maior cuidado para que seja atingida a dosagem ideal de enzimas pancreáticas e suplementos adequados de sódio, ferro e vitaminas; isso pode levar tanto os pais quanto o médico a decidirem pela suspensão precoce do AM (11).

No que diz respeito à relação entre AM, desfechos antropométricos e pulmonares, os dados disponíveis são limitados, baseados em um número relativamente pequeno de pacientes, e heterogêneos em termos de desfechos medidos, comparações e resultados.

O presente estudo não encontrou diferenças significativas nos resultados antropométricos em diferentes modalidades de aleitamento (exclusivo, complementado, inexistente). Pode-se inferir que o aleitamento materno não prejudicou o crescimento dos pacientes fibrocísticos, já que aqueles que foram alimentados com fórmula láctea não apresentaram um maior ganho pômdero-estatural.

Em relação ao desfecho de função pulmonar, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas, na medida do VEF1, quando comparados os indivíduos amamentados com os não amamentados. Pode-se atribuir este resultado, em parte, pela FC ser uma doença de piora progressiva. Talvez aos 6 anos os pacientes dessa amostra ainda não apresentassem alterações na espirometria, que poderiam tornar-se evidentes ao longo dos anos, possivelmente com piores parâmetros nos pacientes não amamentados. O tamanho da amostra também poderia explicar esse achado. É lícito supor que em uma amostra maior alguma diferença dos índices entre os grupos poderia ser demonstrada, com resultados melhores entre aqueles que foram amamentados.

Também não foram consideradas possíveis variáveis de confusão (por exemplo, status socioeconômico mais alto e nível de escolaridade materna no grupo amamentado). Por se tratar de um estudo retrospectivo, com acesso às informações registradas nos prontuários, pode ter havido viés relacionado ao preenchimento incompleto dessas informações.

## **5 CONCLUSÃO**

Observou-se que os pacientes não amamentados apresentaram colonização por PA mais precocemente quando comparados aos pacientes amamentados. A mediana de idade da colonização foi de 8 meses para os pacientes não amamentados, enquanto que para os pacientes amamentados, a mediana foi de 18 meses. Ao ajustar a análise para o percentil de IMC no momento do diagnóstico, foi observado que os pacientes não amamentados apresentaram risco para colonização por PA 2,25 vezes maior do que os pacientes amamentados.

Os pacientes que receberam amamentação exclusiva até os quatro meses apresentaram a primeira infecção por PA mais tardiamente (mediana de 18 meses), em relação aos que não foram amamentados (mediana de 12 meses).

Corroborando achados anteriores, em pacientes colonizados por PA aos três anos de idade a mediana do tempo amamentação de foi de 3 meses. Já naqueles não colonizados com essa mesma idade a mediana foi maior – 9 meses.

Em consonância com outros estudos que analisaram os benefícios da amamentação em pacientes fibrocísticos, o presente estudo indica que o leite materno pode desempenhar um papel protetor a estes pacientes, no que diz respeito à aquisição de PA, na infância. Consequentemente, se pode inferir que o leite materno também age, de certa maneira, postergando a progressão da deterioração pulmonar.

Apesar de os valores de VEF1 não terem diferido de forma estatisticamente significativa, este achado provavelmente esteja relacionado ao “N” reduzido da amostra.

Em relação aos indicadores antropométricos nas idades analisadas, não houve diferença entre os pacientes amamentados e os não amamentados. Portanto, pode-se considerar que os pacientes amamentados não estão sob risco de desnutrição, como imaginava-se anteriormente, na década de 90.

O número e a duração de internações hospitalares, assim como o número de dias de administração de antibióticos, não se mostraram diferentes entre os pacientes amamentados e os não amamentados. Tal achado pode levar a conclusão de que talvez os efeitos protetores do leite maternos possam ser mais pronunciados em relação especificamente à PA.

## REFERÊNCIAS

1. Paranjape SM, Mogayzel PJ. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev.* 2014 May 1;35(5):194–205.

2. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition*. 2016 Jun 1;35(3):557–77.
3. Colombo C, Alicandro G, Daccò V, Consales A, Mosca F, Agostoni C, et al. Breastfeeding in Cystic Fibrosis: A Systematic Review on Prevalence and Potential Benefits. *Nutrients*. 2021 Sep 18;13(9):3263.
4. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Sep;35(3):246–59.
5. Agostoni C, Trojan S, Bellù R, Riva E, Giovannini M. Neurodevelopmental Quotient of Healthy Term Infants at 4 Months and Feeding Practice: The Role of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids. *Pediatr Res*. 1995 Aug;38(2):262–6.
6. Organização Mundial da Saúde – OMS. Growth reference data for 0-5 years, 2006. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi>. [Acesso em 20 nov 2020].
7. Organização Mundial da Saúde – OMS. Growth reference data for 5-19 years, 2007. Disponível em: [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/). [Acesso em 20 nov 2020]
8. Riaz Rajoka MS, Mehwish HM, Siddiq M, Haobin Z, Zhu J, Yan L, et al. Identification, characterization, and probiotic potential of *Lactobacillus rhamnosus* isolated from human milk. *LWT*. 2017 Oct;84:271–80.
9. Prentice AM. Breastfeeding in the Modern World. *Ann Nutr Metab*. 2022;78(Suppl. 2):29–38.
10. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Feb;60(1):49–74.
11. Brown CRL, Dodds L, Legge A, Bryanton J, Semenic S. Factors influencing the reasons why mothers stop breastfeeding. *Canadian Journal of Public Health*. 2014 May 1;105(3):e179–85.

## 8. CONCLUSÕES

Observou-se que os pacientes não amamentados apresentaram colonização por PA mais precocemente quando comparados aos pacientes amamentados. A mediana de idade da colonização foi de 8 meses para os pacientes não amamentados, enquanto que para os pacientes amamentados, a mediana foi de 18 meses. Ao ajustar a análise para o percentil de IMC no momento do diagnóstico, foi observado que os pacientes não amamentados apresentaram risco para colonização por PA 2,25 vezes maior do que os pacientes amamentados.

Os pacientes que receberam amamentação exclusiva até os quatro meses apresentaram a primeira infecção por PA mais tardiamente (mediana de 18 meses), em relação aos que não foram amamentados (mediana de 12 meses).

Corroborando achados anteriores, em pacientes colonizados por PA aos três anos de idade a mediana do tempo amamentação de foi de 3 meses. Já naqueles não colonizados com essa mesma idade a mediana foi maior – 9 meses.

Em consonância com outros estudos que analisaram os benefícios da amamentação em pacientes fibrocísticos, o presente estudo indica que o leite materno pode desempenhar um papel protetor a estes pacientes, no que diz respeito à aquisição de PA, na infância. Consequentemente, se pode inferir que o leite materno também age, de certa maneira, postergando a progressão da deterioração pulmonar.

Apesar de os valores de VEF1 não terem diferido de forma estatisticamente significativa, este achado provavelmente esteja relacionado ao “N” reduzido da amostra.

Em relação aos indicadores antropométricos nas idades analisadas, não houve diferença entre os pacientes amamentados e os não amamentados. Portanto, pode-se considerar que os pacientes amamentados não estão sob risco de desnutrição, como imaginava-se anteriormente, na década de 90.

O número e a duração de internações hospitalares, assim como o número de dias de administração de antibióticos, não se mostraram diferentes entre os pacientes amamentados e os não amamentados. Tal achado pode levar a conclusão de que talvez os efeitos protetores do leite maternos possam ser mais pronunciados em relação especificamente à PA.



## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitas variáveis de confusão não foram avaliadas neste estudo. Sabe-se que mães que amamentam seus bebês geralmente possuem um maior nível de escolaridade e inclusive, socioeconômico. Estes pacientes, conseqüentemente possuem um melhor prognóstico em relação à FC, também em decorrência de uma melhor aderência ao tratamento (SCHECHTER; MARGOLIS, 1998). Outro dado que se dispõe é o de que mães tabagistas são menos propensas a amamentar (HORTA BL *et al.*, 1997) e a exposição ao tabagismo pode levar a doença pulmonar mais grave (RUBIN, 1990). Portanto, para um resultado mais fidedigno, deveria ser realizado um ajuste em relação ao nível socioeconômico, à escolaridade e à exposição ao tabagismo. Entretanto, tais dados não estavam registrados em prontuário de forma precisa e o contato direto com as famílias dos pacientes foi prejudicado no ano em que os instrumentos de coleta de dados foram preenchidos, por conta da pandemia por COVID-19.

Mesmo com N reduzido, os resultados obtidos estão de acordo com estudos similares, que avaliaram os efeitos da amamentação nos pacientes com FC. Estudos mais robustos podem confirmar os benefícios da amamentação nos pacientes fibrocísticos. As informações disponíveis até o momento, tanto nesse estudo quanto em outros demonstram que o aleitamento materno se constitui uma fonte de alimentação segura e que provavelmente proporciona um efeito protetor em relação a infecção por PA. Por estas razões, a amamentação deve ser estimulada desde a gestação, como forma de disponibilizar aos pacientes fatores protetores que não estão presentes em nenhuma outra medicação ou alimentação.

## **APÊNDICE A – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS**

Nº do projeto CAAE 15496919.0.0000.5327

Título do Projeto: Impacto do aleitamento materno em crianças com fibrose cística, em um centro de referência, no sul do Brasil

O pesquisador do presente projeto se compromete a preservar as informações institucionais que serão coletadas em bases de dados do HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE.

Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas em atividades acadêmicas e científicas, no contexto do projeto de pesquisa aprovado.

## **APÊNDICE B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – RESPONSÁVEIS**

Nº do projeto CAAE 15496919.0.0000.5327

Título do Projeto: Impacto do aleitamento materno em crianças com fibrose cística, em um centro de referência, no sul do Brasil

O paciente pelo qual você é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar os benefícios do aleitamento materno sobre a função pulmonar, o crescimento e a ocorrência de infecções em crianças com fibrose cística nas idades de 0, 6 e 12 meses e 3 anos de idade. Com as informações provenientes deste estudo, esperamos compreender melhor o processo de amamentação e seus benefícios para os pacientes com Fibrose Cística. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar com a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes:

Será feita uma consulta a informações registradas no prontuário do paciente, serão coletados dados tais como - informações sobre a doença, sobre a alimentação, avaliações do peso, da altura e da função pulmonar. Também serão coletados alguns resultados de exames realizados e informações registradas em consultas anteriores neste hospital, neste ambulatório, se houverem.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, exceto a possibilidade de quebra da confidencialidade dos dados. Os pesquisadores tomarão o cuidado para que isto não ocorra, utilizando sempre um código para identificação dos participantes. Este estudo será apenas de revisão de registros em prontuários, não havendo nenhuma interferência no tratamento clínico ou cirúrgico do paciente, que será o mesmo independentemente de você concordar ou não com a participação na pesquisa. A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre os benefícios do aleitamento materno sobre a evolução da doença pulmonar nos pacientes com Fibrose Cística.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar o acesso ao prontuário do paciente pelo qual você é responsável, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não

haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Paulo Marostica, pelo telefone (51) 33598515, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa:

\_\_\_\_\_  
Nome do responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

### APÊNDICE C- INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Avaliação Inicial Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_  
 Código: \_\_\_\_\_  
 Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: ( 1 ) M ( 2 ) F

#### Dados da Doença

Identificação genética: ( 1 ) sim ( 2 ) não Mutação: \_\_\_\_\_

#### Avaliação no diagnóstico

Colonização bacteriana:

- ( 0 ) nenhuma  
 ( 1 ) *Staphylococcus aureus*  
 ( 2 ) *Methicillin-resistant S. aureus (MRSA, S. aureus resistente a meticilina)*  
 ( 3 ) *Pseudomonas aeruginosa, crônica* ( ) sim ( ) não  
 ( 4 ) *P aeruginosa mucoide*  
 ( 5 ) *Burkholderia cepacia*.  
 ( 6 ) outras

#### Avaliação Antropométrica

Peso: \_\_\_\_\_ kg Comprimento: \_\_\_\_\_ cm IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

	Percentil	Score-Z
P/I		
E/I		
P/E		
IMC		

Tipo de alimentação:

Aleitamento materno (1) sim (2) não

Data da introdução de alimentos sólidos: \_\_\_\_\_

Data da introdução de água: \_\_\_\_\_

Data da introdução de chá ou sucos: \_\_\_\_\_

Data da introdução de leite ou fórmula: \_\_\_\_\_

Avaliação aos 12 meses de vida:

Avaliação Antropométrica

Peso: \_\_\_\_\_ kg Comprimento: \_\_\_\_\_ cm IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

	Percentil	Score-Z
P/I		
E/I		
P/E		
IMC		

Colonização bacteriana:

( 0 ) nenhuma

( 1 ) *Staphylococcus aureus*

( 2 ) *Methicillin-resistant S. aureus (MRSA, S. aureus resistente a meticilina)*

( 3 ) *Pseudomonas aeruginosa*, crônica ( ) sim ( ) não

( 4 ) *P aeruginosa mucoide*

( 5 ) *Burkholderia cepacia*.

( 6 ) outras

Uso de antibiótico: ( ) Sim ( ) Não N° de dias: \_\_\_\_\_

Internação: ( ) Sim ( ) Não N° de internações: \_\_\_\_\_ N° de dias: \_\_\_\_\_

Avaliação aos 36 meses de vida

Avaliação Antropométrica

Peso: \_\_\_\_\_ kg Comprimento: \_\_\_\_\_ cm IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

	Percentil	Score-Z
P/I		
E/I		
P/E		
IMC		

Colonização bacteriana:

( 0 ) nenhuma

( 1 ) *Staphylococcus aureus*

( 2 ) *Methicillin-resistant S. aureus (MRSA, S. aureus resistente a meticilina)*

( 3 ) *Pseudomonas aeruginosa*, crônica ( ) sim ( ) não

( 4 ) *P aeruginosa mucoide*

( 5 ) *Burkholderia cepacia*.

( 6 ) outras

Uso de antibiótico: ( ) Sim ( ) Não N° de dias: \_\_\_\_\_

Internação: ( ) Sim ( ) Não N° de internações: \_\_\_\_\_ N° de dias: \_\_\_\_\_

Avaliação aos 6 anos

Avaliação Antropométrica

Peso: \_\_\_\_\_ kg Comprimento: \_\_\_\_\_ cm IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

	Percentil	Score-Z
P/I		
E/I		

P/E		
IMC		

Colonização bacteriana:

( 0 ) nenhuma

( 1 ) *Staphylococcus aureus*

( 2 ) *Methicillin-resistant S. aureus (MRSA, S. aureus resistente a meticilina)*

( 3 ) *Pseudomonas aeruginosa*, crônica ( ) sim ( ) não

( 4 ) *P aeruginosa mucoide*

( 5 ) *Burkholderia cepacia*.

( 6 ) outras

Uso de antibiótico: ( ) Sim ( ) Não Nº de dias: \_\_\_\_\_

Internação: ( ) Sim ( ) Não Nº de internações: \_\_\_\_\_ Nº de dias: \_\_\_\_\_

Avaliação Pulmonar

VEF<sub>1</sub>: \_\_\_\_\_