



FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE

PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA - PIC FPS 2016/2017

**CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES COM FIBROSE
CÍSTICA DIAGNOSTICADOS ATRAVÉS DO PROGRAMA
DE TRIAGEM NEONATAL DO ESTADO DE PERNAMBUCO**

Thais Batista de Lira

Recife - 2017



FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA - PIC FPS
2016/2017

**CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES COM FIBROSE
CÍSTICA DIAGNOSTICADOS ATRAVÉS DO PROGRAMA
DE TRIAGEM NEONATAL DO ESTADO DE PERNAMBUCO**

Relatório final apresentado ao Programa
de Iniciação Científica da Faculdade
Pernambucana de Saúde - 2016/2017.

Autora: Thais Batista de Lira

Orientadora: Prof. Dra. Patrícia Gomes de Matos Bezerra

Co-orientadora: Prof. Dra. Mariana Pires Jovino Marques

Recife - 2017

AUTORES:

Thais Batista de Lira - Bolsista PIC - Estudante do 5º ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

Marco Antônio Correia de Crasto Neto - Colaborador - Estudante do 5º ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

Talissa de Oliveira Saraiva - Colaboradora - Estudante do 5º ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

Profa. Dra. Patrícia Gomes de Matos Bezerra - Orientadora - Pediatra pneumologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e Coordenadora dos Laboratórios da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Dra. Mariana Pires Jovino Marques - Co-orientadora - Pediatra pneumologista do Ambulatório de Pneumologia pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Prof. Dr. Murilo Carlos Amorim de Britto - Colaborador - Pediatra pneumologista do Ambulatório de Pneumologia pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e Tutor da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Dra. Paula Schwambach Meira Lins - Colaboradora - Médica Residente em Pneumologia Pediatria no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

RESUMO EXPANDIDO

CENÁRIO A fibrose cística é uma doença hereditária autossômica recessiva caracterizada por distúrbio da função exócrina, associada ao defeito da proteína reguladora de condutância transmembrana em superfícies epiteliais. O diagnóstico de fibrose cística é baseado nos achados clínicos principais, associado ao padrão ouro - Teste do suor, que mensura a quantidade de cloro no suor do paciente. A triagem neonatal, realizada através da dosagem da tripsina imunorreativa no sangue coletado em papel de filtro de recém-nascidos, colabora para a precocidade do diagnóstico de fibrose cística. O diagnóstico precoce diminui a morbidade, aumenta a sobrevida, melhora o estado nutricional e o crescimento do indivíduo portador da doença. **OBJETIVOS** O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas, epidemiológicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes com fibrose cística diagnosticados através do programa de triagem neonatal do Estado de Pernambuco. **MÉTODO** Tratou-se de um estudo de série de casos desenvolvido no ambulatório de Pneumologia pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. O período de estudo foi de agosto de 2016 a julho de 2017. Participaram da pesquisa todas as crianças oriundas do programa de triagem neonatal do estado de Pernambuco com dosagem alterada de tripsina imunorreativa no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016. **RESULTADOS** No período de 2014 a 2016, foram realizados 303.875 exames de triagem neonatal através programa de triagem neonatal. Foram encaminhados 35 pacientes com duas dosagens alteradas de IRT coletadas antes dos 30 dias de vida para realização do teste do suor, e identificados 14 pacientes com fibrose

cística. Destes, um foi a óbito e dois não foram admitidos no ambulatório. A idade mediana de diagnóstico foi de dois meses e 21 dias. Dentre as manifestações clínicas referidas na admissão, a mais comum foi diarreia em oito (72,7%) pacientes, seguida de tosse em seis (54,54%) pacientes, e dispneia e esteatorreia, ambos em quatro (36,36%) pacientes. **CONCLUSÃO** Este estudo descreveu as principais características dos pacientes com fibrose cística diagnosticados através do programa de triagem neonatal do Estado de Pernambuco.

Palavras-chave: fibrose cística; triagem neonatal, diagnóstico

ARTIGO ORIGINAL

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM FIBROSE CÍSTICA ATRAVÉS DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL DO ESTADO DE PERNAMBUCO

CHARACTERISTICS OF CYSTIC FIBROSIS PATIENTS DIAGNOSED THROUGH THE NEONATAL SCREENING PROGRAM OF THE STATE OF PERNAMBUCO

Thais Batista de Lira ¹

Marco Antônio Correia de Crasto Neto ¹

Talissa de Oliveira Saraiva ¹

Mariana Pires Jovino Marques ²

Paula Schwambach Meira Lins ²

Murilo Carlos Amorim de Britto ^{1,2}

Patrícia Gomes de Matos Bezerra ^{1,2}

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Av. Jean Emile Favre, n. 422, Recife - PE, Brasil. CEP: 51.200-060

² Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, n.300, Recife - PE, Brasil. CEP: 50.070-550

Autor responsável pela troca de correspondência:

Patrícia Gomes de Matos Bezerra

Endereço: Rua Aquários, 76, ap1402, Graças, Recife-PE CEP: 52011-020 Tel: (81) 99971-5238

E-mail: pmvbezerra@gmail.com

Fontes de Auxilio

Auxilio de Bolsa no Programa de Iniciação Científica da Faculdade Pernambucana de Saúde. Não há conflito de interesses.

RESUMO

OBJETIVOS Descrever as características clínicas, epidemiológicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes com fibrose cística diagnosticados através do programa de triagem neonatal do Estado de Pernambuco. **MÉTODO** Tratou-se de um estudo de série de casos desenvolvido no ambulatório de Pneumologia pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Participaram da pesquisa todas as crianças oriundas do programa de triagem neonatal diagnosticadas com fibrose cística no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016. **RESULTADOS** No período de 2014 a 2016, foram realizados 303.875 exames de triagem neonatal através programa de triagem neonatal de Pernambuco. Foram encaminhados 35 pacientes com duas dosagens alteradas de tripsina imunorreativa coletadas antes dos 30 dias de vida para realização do teste do suor, e identificados 14 pacientes com fibrose cística. Destes, um foi a óbito, nunca tendo sido admitido no ambulatório e outros dois também não foram admitidos no ambulatório. A idade mediana de diagnóstico foi de dois meses e 21 dias. Dentre as manifestações clínicas referidas na admissão, a mais comum foi diarreia em oito (72,7%) pacientes, seguida de tosse em seis (54,54%) pacientes, e dispneia e esteatorreia, ambos em quatro (36,36%) pacientes. **CONCLUSÃO** Este estudo ressalta a importância da triagem neonatal, evidenciando a abrangência e eficácia do programa de triagem neonatal de Pernambuco.

Palavras-chave: fibrose cística; triagem neonatal ; diagnóstico

ABSTRACT

OBJECTIVES The aim of this study was to describe the clinical, epidemiologic, laboratorial and therapeutic characteristics of patients with cystic fibrosis diagnosed by the neonatal screening program of the state of Pernambuco. **METHODS** Series of cases study developed in the pediatric pneumology outpatient clinic the Instituto de Medicina Integral Prof Fernando Figueira. All children diagnosed with cystic fibrosis by the neonatal screening from January 2014 through December 2016 were included. **RESULTS** During the study period 303.875 neonatal screening exams were done through the neonatal screening program. 35 patients with two altered dosages of immunoreactive tripsine, collected before 30 days of life were referred to perform sweat test, and 14 patients were diagnosed with cystic fibrosis. Of these, one died, never having been admitted to the outpatient clinic and two others were also not admitted to the outpatient clinic. The median age of diagnosis was two months and 21 days. Within the clinical manifestations described on the admission, the most common was diarrhea, in eight (72%) patients, followed by cough in six (54,54%) of the patients, and dyspnea and steatorrhea, both in four (36,36%) patients. **CONCLUSION** This study described the main characteristics of the patients with cystic fibrosis diagnosed through the neonatal screening program of the state of Pernambuco.

Key-words: Cystic fibrosis; Neonatal screening ; Diagnosis.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária autossômica recessiva caracterizada por distúrbio da função exócrina, associada ao defeito da proteína reguladora de condutância transmembrana em superfícies epiteliais. A fibrose cística causa um defeito nos canais de cloro, provocando aumento da absorção de sódio, diminuição da secreção de água e aumento da reabsorção de fluido periciliar. Com estes fatores, há a formação de um muco viscoso, ineficaz para o transporte ciliar, causando infecção secundária e inflamação.^{1,2}

As principais alterações ocorrem no pâncreas exócrino, pulmões, intestino, fígado, glândulas sudoríparas e trato genital masculino. Ocorrem repercussões graves na nutrição e no crescimento, e muitos acometidos morrem devido às alterações pulmonares. Apresenta um ciclo de remissão e exacerbação, no qual, o recém nascido geralmente não apresenta sintomas ao nascer e, quando apresenta, possui uma tríade clássica de sintomas: doença pulmonar crônica; insuficiência pancreática e elevado nível de cloro no suor. O aumento da viscosidade de muco no pulmão causa dificuldade no transporte de gás oxigênio e infecção crônica, o que influencia para a sua alta morbimortalidade. A alta presença de muco também favorece a colonização de bactérias, principalmente a *Pseudomonas aeruginosa*, causando dano pulmonar permanente.

Na FC a insuficiência pancreática já pode estar presente ao nascimento em cerca de 80% dos casos, a qual ocasiona diminuição da produção de suco pancreático e de

bicarbonato, devido ao mal funcionamento dos canais de cloro. As alterações pancreáticas podem causar esteatorreia, deficiência da digestão, dificuldade de ganho de peso e pancreatite biliar. A alteração nas glândulas sudoríparas limita-se à maior excreção de sódio, sem outras alterações aparentes. Homens com fibrose cística também podem apresentar esterilidade na maioria das vezes, causado pela obstrução dos vasos deferentes. Já as mulheres possuem dificuldade para engravidar, devido à grande viscosidade do muco uterino. A fibrose cística pode, ainda, causar sintomas mais graves, como diabetes, devido à insuficiência pancreática; insuficiência hepática; osteoporose e puberdade tardia.^{3,4}

De acordo com os dados epidemiológicos existentes, a fibrose cística possui maior incidência em caucasianos, seguidos por hispânicos, africanos, e por último, asiáticos. É uma doença de alta morbimortalidade, com expectativa de vida média de 30 anos, embora muitos pacientes atinjam 40 anos de idade.⁵ Não há prevalência entre os sexos. O Brasil, apresenta uma incidência em torno de 1:10.000 em nascidos vivos. O diagnóstico é geralmente tardio, entre 4 a 7 anos, culminando no tratamento ineficaz e redução da sobrevida.⁶

O diagnóstico de fibrose cística é baseado nos achados clínicos principais, associado ao padrão ouro - Teste do suor, que mensura a quantidade de cloro no suor do paciente. O diagnóstico precoce, feito pela triagem neonatal, diminui a morbidade, aumenta a sobrevida, melhora o estado nutricional e o crescimento do indivíduo portador da doença.^{7,8,9,10,11}

Triagem significa separação, escolha. A triagem neonatal separa a população de recém-nascidos em dois grandes grupos: um constituído por aqueles que podem ter uma doença, outro por aqueles que não devem tê-la. Uma triagem efetiva deve ter um custo razoavelmente baixo, enquanto apresenta benefícios relacionados ao diagnóstico precoce e baixo risco para o paciente.¹

A triagem de fibrose cística começou a ser realizada em 1981 na Austrália e Nova Zelândia. Os Estados Unidos e vários países da Europa também possuem programas nacionais de triagem para fibrose cística bem estabelecidos. ¹ No Brasil, em 2001, foi ampliado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio da portaria n822, no qual passaram a ser triadas as seguintes doenças: Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Anemia Falciforme e Fibrose cística, realizadas através do "Teste do Pezinho". Este programa tem a finalidade de buscar cobertura de 100% dos nascidos vivos e de determinar que o processo de triagem neonatal envolva várias etapas como: a realização do exame laboratorial, a busca ativa dos casos suspeitos, a confirmação diagnóstica, o tratamento, e o acompanhamento multidisciplinar especializado dos pacientes. Assim, o PNTN tem como meta principal a prevenção e a redução da morbimortalidade provocada por essas patologias triadas e, entre elas, a fibrose cística.² Em Pernambuco, o programa de triagem neonatal para fibrose cística foi introduzido em janeiro de 2014 e estabeleceu o fluxograma para a assistência, que normatiza a rede de coleta, a realização dos exames laboratoriais, os pontos de corte laboratoriais para a devida triagem dos casos positivos e encaminhamento para exames

confirmatórios.^{1,2,5}

A triagem neonatal colabora para a precocidade do diagnóstico de FC, além de possuir menor custo do que o diagnóstico tradicional. Apesar de ser extremamente importante, a triagem não deve ser usada como método isolado de diagnóstico, é necessário, portanto, o acompanhamento pediátrico para confirmação ou não do diagnóstico de fibrose cística e encaminhamento de crianças com sintomas característicos para realizarem testes diagnósticos independentes do resultado da triagem.^{12,13}

Existem três principais métodos diagnósticos para triagem de fibrose cística e, em todos eles, são usados como método a detecção do nível elevado da proteína tripsina imunorreativa.¹⁴ O primeiro método é o IRT/IRT (IRT referindo-se à tripsina imunorreativa) que realiza a primeira medida da enzima, caso seja detectada elevação dessa enzima, faz-se uma segunda medição enzimática, e se novamente houver elevação da mesma, procede-se ao teste do cloro no suor para confirmação. Este é o teste de triagem mais barato, porém apresenta maior número de falso-positivos e falso-negativos. No segundo método, o IRT/DNA, realiza-se uma investigação do DNA à procura da mutação do D F508, caso a enzima esteja elevada após o teste de detecção de IRT. A mutação do D F508 é a mais comumente relacionada à fibrose cística. Com a detecção de duas ou mais mutações, há o diagnóstico para fibrose cística. Se houver apenas uma mutação, o recém-nascido pode ser um portador assintomático, indicando-se o teste do suor para confirmar ou excluir o diagnóstico. Este teste, apesar

de mais caro do que o IRT/IRT, possui uma maior especificidade e menor probabilidade de diagnósticos errôneos. O terceiro e último teste, o IRT/DNA/IRT, usado no Brasil, é uma combinação dos testes anteriores, no qual se realiza uma medida de IRT, caso esteja elevada, realiza-se uma segunda medida, e se continuar alterada, prossegue-se à pesquisa de DNA para a identificação de mutações (D F508). Este método apresenta o menor número de falsos positivos, porém é o mais trabalhoso e caro.^{3,11,14,15,16}

Portanto, a triagem neonatal para fibrose cística é essencial para o diagnóstico precoce da doença, resultando em múltiplos benefícios para o paciente. O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais dos pacientes com fibrose cística diagnosticados através do programa de triagem neonatal do Estado de Pernambuco.

MÉTODOS

Tratou-se de um estudo de série de casos desenvolvido no ambulatório de Pneumologia pediátrica do IMIP. O período de estudo foi de agosto de 2016 a julho de 2017. Participaram da pesquisa todas as crianças oriundas do programa de triagem neonatal do estado de Pernambuco com dosagem alterada de tripsina imunorreativa no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016.

Os pacientes foram identificados através das informações obtidas com a

Coordenação Estadual de Triagem Neonatal de Pernambuco e com a revisão dos prontuários dos pacientes elegíveis no arquivo do IMIP. Após a confirmação do diagnóstico, através de duas dosagens alteradas de cloreto no suor, todas foram admitidas para acompanhamento no Ambulatório. Excluíram-se os pacientes que abandonaram o acompanhamento no Ambulatório, sendo abandono definido como não ter registro em prontuário de consulta agendada ou não agendada nos últimos seis meses.

Os dados foram registrados em um instrumento de coleta de dados, e as variáveis analisadas de interesse foram relacionadas às características sociodemográficas, biológicas, clínicas, laboratoriais e de tratamento. Em seguida, foi construído um banco de dados com o programa Microsoft Excel 2013[®], onde foi realizada a dupla digitação, por pesquisadores e diferentes momentos, para minimizar erros de digitação dos dados. A análise estatística dos dados foi realizada no mesmo programa, onde foram construídas tabelas de distribuição de frequência para as variáveis categóricas, e calculando-se as médias e medianas para as variáveis quantitativas.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP através do número 1.814.273. Os pesquisadores não declararam conflito de interesses.

RESULTADOS

No período de 2014 a 2016, foram realizados 303.875 exames de triagem neonatal através programa de triagem neonatal de Pernambuco. Foram encaminhados 35 pacientes com duas dosagens alteradas de IRT coletadas antes dos 30 dias de vida para realização do teste do suor, e identificados 14 pacientes com fibrose cística. Destes, um foi a óbito, nunca tendo sido admitido no ambulatório e outros dois também não foram admitidos no ambulatório. A idade mediana de diagnóstico foi de dois meses e 21 dias.

A média de idade de início de acompanhamento no ambulatório de pneumologia pediátrica do IMIP dos onze pacientes foi de quatro meses e 12 dias, variando de dois meses e 16 dias até dois anos, cinco meses e 15 dias de idade. Quanto à procedência, sete pacientes (63,63%) eram da região do sertão de Pernambuco, 2 (18%) da região da zona da mata de Pernambuco e 2 (18%) da região metropolitana de Recife. A média da escolaridade materna foi de 9,5 anos, e 6 (54,54%) referiam ser do lar.

Neste estudo, sete (66,6%) pacientes eram do sexo masculino, apresentavam uma média de peso ao nascer de 3006g, e três (27,27%) foram prematuros. No período neonatal, um paciente apresentou íleo meconial. Os demais evoluíram sem intercorrências. Não foi referido diagnóstico de fibrose cística nos familiares dos pacientes. Na última consulta, 1 (9%) dos pacientes tinham um z-escore de peso entre -2 e -3, sendo classificados como magreza, e dois (18%) tendo z-escore de peso <-3, sendo classificados como magreza acentuada. Em relação ao escore de altura, 1 (9%) dos

pacientes tinham um z-escore de altura entre -2 e -3, com estatura baixa para a idade, e quatro (36%) menor que -3, com estatura muito baixa para idade

As manifestações clínicas referidas na admissão estão descritas na Tabela 1.

Somente um paciente apresentou cultura negativa até a última consulta. Dentre os demais, quatro (36%) apresentaram cultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa*, com uma mediana de 337 dias para primeira positividade.

DISCUSSÃO

O estudo descreve os primeiros 11 pacientes com FC diagnosticados através do Programa de Triagem Neonatal de Pernambuco financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), iniciado no ano 2014. Neste estudo, a mediana da confirmação diagnóstica foi de dois meses e 21 dias, em comparação a um estudo feito em 2015 por Hortêncio et al. em São Paulo, onde o tempo mediano entre o nascimento e o diagnóstico foi de 22 meses e o tempo mediano entre a primeira consulta e o diagnóstico foi de 2,4 meses.¹⁷

Dados americanos e europeus reportam idades medianas de diagnósticos de FC de seis meses e cinco meses, respectivamente, não oriundos da triagem neonatal.^{21,22} O diagnóstico tardio de FC ocorre em países desenvolvidos entre os pacientes com expressão genotípica distinta, doença pulmonar leve e ausência de sintomas gastrointestinais.²⁰ Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, o atraso no

diagnóstico parece resultar do encaminhamento tardio de pacientes para um centro de referência, já que a doença não é reconhecida precocemente pelos profissionais de saúde ¹⁷.

Em relação à situação nutricional, os pacientes diagnosticados precocemente tendem a estar mais próximos do estado nutricional normal no momento do diagnóstico e nos dez anos seguintes.²¹ Neste estudo, a média do peso ao nascer dos pacientes foi em torno das 3000g, porém observou-se que o ganho de peso e altura não pareceram satisfatórios quando comparados ao peso de nascimento. O ganho de peso adequado por pacientes com fibrose cística está relacionado a melhor ganho de estatura, melhor função pulmonar, e melhor sobrevida após os 18 anos ²².

O baixo peso ao nascer pode ocorrer até mesmo na ausência de prematuridade, na medida em que alterações no crescimento fetal devido ao mau funcionamento do pâncreas exócrino reduzem a nutrição intrauterina e resultam em menor peso ao nascimento. Os fatores relacionados ao agravamento do estado nutricional associam-se à insuficiência pancreática com má absorção crônica, infecções respiratórias recorrentes, gasto energético e ingestão nutricional insuficiente.¹⁷

Estudos clínicos indicam que o estado nutricional desempenha um papel importante na progressão da doença pulmonar na FC e é uma vantagem de sobrevivência entre os pacientes com bom estado nutricional ^{23,24}. Esses estudos apoiam de forma consistente a forte influência do crescimento e estado nutricional na doença pulmonar associada à FC.

Uma relevante manifestação clínica no período neonatal de insuficiência pancreática por FC é o íleo meconial. Segundo um estudo relatado por Alvarez et al., em um grande centro de referência de FC em São Paulo, Brasil, onde a incidência de íleo meconial foi de 5,8%, a hipótese associada com a baixa incidência foi que os pacientes com FC morreriam no primeiro ano de vida, antes que fosse firmado o diagnóstico ²⁰. Neste estudo apenas um paciente apresentou íleo meconial, evidência de provável fenótipo de maior gravidade de doença.

Dentre as manifestações respiratórias, a tosse foi a mais frequente e a mais precoce, seguida por dispneia e sibilância. Estes sintomas indicam a obstrução das vias aéreas pelo muco espesso e prejuízo do *clearance* mucociliar. Segundo um estudo realizado em Diamantina por Rosa et al., a tosse persistente foi a manifestação respiratória mais precoce, aparecendo desde as primeiras semanas de vida ²⁵. A presença da *Pseudomonas aeruginosa* no trato aéreo dos pacientes deste estudo também indica infecção precoce, com risco de colonização crônica. A presença de colonização precoce por *Pseudomonas* é um fator associado com a redução da sobrevida ²⁶.

Nesta série de casos, a maioria dos pacientes apresentou como primeiro sintoma clínico a diarreia, que associado ao ganho de peso insatisfatório, sugerindo um acometimento gastrointestinal precoce. Essas manifestações podem ser indicativas de um fenótipo de maior gravidade ou um curso de doença mais grave ²⁷.

Para concluir, este estudo descreveu as características clínicas, epidemiológicas, laboratoriais dos pacientes com FC diagnosticados através do programa de triagem

neonatal do Estado de Pernambuco. Por tratar-se de uma pequena série de casos destacam-se limitações para este tipo de estudo, como a baixa casuística e impossibilidade de análise de associações/inferências entre as variáveis. Por outro lado, o estudo reforça a importância do programa de triagem neonatal que permitiu o diagnóstico precoce da FC, fator fundamental para o aumento da sobrevivência. Em resumo, este estudo demonstra a abrangência e a efetividade do programa ao realizar a triagem para os recém-nascidos afetados com a FC.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Telma Costa Carneiro de Albuquerque, coordenadora da Triagem Neonatal Biológica da Secretaria de Saúde do Governo do Estado de Pernambuco, por todo esforço e concretização da implantação da triagem de fibrose cística no nosso estado.

REFERÊNCIAS

1. Leão LL, Aguiar MJ. Newborn screening: what pediatricians should know. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84 (4 Suppl):S80-90.
2. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal / Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Coordenação Geral de Atenção Especializada. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002
3. Rodrigues R, et al. Cystic fibrosis and neonatal screening. *Cad. Saúde Pública*. 2008; 24: s475-s484.
4. Dijk FN, Fitzgerald DA. The impact of newborn screening and earlier intervention on the clinical course of cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2012; 13(4):220-5.
5. Costa ASM, et al. Vivências de familiares de crianças e adolescentes com fibrose cística. *Rev. bras. crescimento desenvolv. hum*. 2010; 20 (2): 217-227.
6. Rodrigues R, Magalhaes PK, Fernandes MI, et al. Neonatal screening for cystic

fibrosis in São Paulo State, Brazil: a pilot study. *Braz J Med Biol Res.* 2009; 42 (10): 973-8.

7. Southern KW, Mérelle MME, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke A. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1.

8. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics.* 2012; 129 (2): e348-55.

9. Dijk FN, Mckay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child.* 2011; 96 (12): 1118-23.

10. Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, et al. One-year evaluation of a neonatal screening program for cystic fibrosis in Switzerland. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110 (20): 356-63.

11. Sands D, Zybert K, Mierzejewska E, Oltarzewski M. Diagnosing cystic fibrosis in newborn screening in Poland - 15 years of experience. *Dev Period Med.* 2015; 19 (1): 16-24.

12. Nshimyumukiza L, Bois A, Daigneault P, et al. Cost effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis: a simulation study. *J Cyst Fibros.* 2014; 13 (3): 267-74.

13. Dunn CT, Skrypek MM, Powers AL, Laguna TA. The need for vigilance: the case of a false-negative newborn screen for cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2011; 128 (2):

e446-9.

14. Wells J, Rosenberg M, Hoffman G, Anstead M, Farrell PM. A decision-tree approach to cost comparison of newborn screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2012; 129 (2): e339-47.

15. Sanders DB, Lai HJ, Rock MJ, Farrell PM. Comparing age of cystic fibrosis diagnosis and treatment initiation after newborn screening with two common strategies. *J Cyst Fibros*. 2012; 11 (2): 150-3.

16. Bhattacharya K, Wotton T, Wiley V. The evolution of blood-spot newborn screening. *Transl Pediatr*. 2014; 3(2): 63-70.

17. Hortencio T, Nogueira R, Marson F, Hessel G, Ribeiro J. and Ribeiro A. Fatores que afetam o crescimento e estado nutricional de pacientes com fibrose cística com idade inferior a 10 anos e que não foram submetidos à triagem neonatal. *Revista Paulista de Pediatria*. 2015; 33 (1): 3-11.

18. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2008 Annual Data Report Bethesda, Maryland. 2009. Cystic Fibrosis Foundation.

19. UK CF Registry Annual Data Report 2008 Cystic Fibrosis Trust 2009.

20. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity. *J Pediatr. (Rio J)*. 2004; 80: 371-379.

- 21.** Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Koscik RE, Bruns T, et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1997; 337: 963-969
- 22.** Yen E, Quinton H, Borowitz D. Better Nutritional Status in Early Childhood Is Associated with Improved Clinical Outcomes and Survival in Patients with Cystic Fibrosis. *The Journal of Pediatrics.* 2013; 162(3): 530-535.
- 23.** Shoff SM, Tluczek A, Laxova A, Farrell PM, Lai HJ. Nutritional status is associated with healthrelated quality of life in children with cystic fibrosis aged 9 to 19 years. *J Cyst Fibros.* 2013; 12: 746-753.
- 24.** Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, Brotherwood M, Robert R, Darling PB, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population based cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97: 872-877.
- 25.** Rosa F, Dias F, Nobre L, Morais H. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. 2008; *Revista de Nutrição.* 21(6), pp.725-737.
- 26.** Staudinger BJ, Muller JF, Halldórsson S, et al. Conditions Associated with the Cystic Fibrosis Defect Promote Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2014; 189 (7): 812-824.
- 27.** Tabori H, Arnold C, Jaudszus A, Mentzel H, Renz D, Reinsch S, Lorenz M, Michl R, Gerber A, Lehmann T, Mainz J. Abdominal symptoms in cystic fibrosis and their relation to genotype, history, clinical and laboratory findings. *PLOS ONE.* 2017; 12 (5): 0174463.

Tabela 1. Manifestações clínicas à admissão no ambulatório, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2016.

Manifestações Clínicas	Frequência
Tosse	6 (54,54%)
Dispneia	4 (36,36%)
Sibilos	2 (18,18%)
Diarreia	8 (72,72%)
Esteatorreia	4 (36,36%)
Distensão Abdominal	4 (36,36%)
Íleo Meconial	1 (9%)
Icterícia	1 (9%)