

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

**Letícia Bauer Jacobsen**

**O IMPACTO DA INFECÇÃO POR *BURKHOLDERIA CENOCEPACIA* NO ESTADO  
NUTRICIONAL DE PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA**

Porto Alegre

2021

LETÍCIA BAUER JACOBSEN

O IMPACTO DA INFECÇÃO POR *BURKHOLDERIA CENOCEPACIA* NO ESTADO  
NUTRICIONAL DE PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA

Trabalho de conclusão de curso de graduação  
apresentado como requisito parcial para a obtenção  
do Grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de  
Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin  
Coorientadora: Nutri. Michelle Nunes Silveira

Porto Alegre

2021

LETÍCIA BAUER JACOBSEN

**O IMPACTO DA INFECÇÃO POR *BURKHOLDERIA CENOCEPACIA* NO ESTADO  
NUTRICIONAL DE PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação  
apresentado como requisito parcial para a obtenção  
do Grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de  
Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Coorientadora: Nutri. Michelle Nunes Silveira

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso “Impacto da infecção por *Burkholderia cenocepacia* no estado nutricional de pacientes adultos com Fibrose Cística”, elaborado por Letícia Bauer Jacobsen, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição.

COMISSÃO EXAMINADORA

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Martine Elisabeth Kienzle Hagen (banca examinadora)  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul -UFRGS

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Michele Drehmer (banca examinadora)  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

---

Prof.<sup>o</sup> Dr. <sup>o</sup> Paulo de Tarso Roth Dalcin (orientador)  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

#### CIP - Catalogação na Publicação

BAUER JACOBSEN, LETÍCIA  
O IMPACTO DA INFECÇÃO POR BURKHOLDERIA CENOCEPACIA  
NO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE  
CÍSTICA / LETÍCIA BAUER JACOBSEN. -- 2021.  
72 f.  
Orientador: Paulo de Tarso Roth Dalcin.

Coorientadora: Michelle Nunes Silveira.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade  
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,  
2021.

1. Fibrose cística. 2. Burkholderia cenocepacia. 3.  
Estado nutricional. 4. Coorte retrospectivo. 5.  
Sobrevida. I. de Tarso Roth Dalcin, Paulo, orient.  
II. Nunes Silveira, Michelle, coorient. III. Título.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço a minha avó **Leda Becker Rombaldi** por todo amor e cuidado, por ser meu porto seguro, por ser a minha mãe, minha amiga e maior incentivadora dos meus sonhos. O meu eterno amor e gratidão. Este trabalho é dedicado a ti!

Ao meu avô, **Moacyr José Rombaldi** (*in memoriam*) por ter acreditado no meu potencial e ter me proporcionado o ensino e educação. Obrigada e saiba que de onde estiver, devo esse título a ti! Sei que estás comigo, independentemente de onde esteja.

Agradeço ao meu noivo, marido e melhor amigo **Luiz Henrique Marques** por todos esses anos de amor e carinho, por demonstrar tanta compreensão nos momentos difíceis dessa trajetória até aqui, te amo muito!

Não poderia deixar de mencionar meus sogros **Rose** e **Luiz** que fizeram tudo que estava ao alcance para me ajudar a realizar esse sonho. Meu muito obrigada.

A todos os meus familiares por entenderem a minha ausência e mesmo assim, me amarem tanto! Obrigada tio/dindo **Eduardo Bauer**, mãe **Patrícia Bauer** e meus irmãos por tudo! Vocês foram essenciais. Em especial, minha tia **Simoni Ferreira** por ser um exemplo de que eu poderia sonhar alto e realizar.

Um agradecimento especial ao meu orientador **Paulo de Tarso Dalcin** por ser um profissional ímpar e inspiração e me auxiliar nesse processo, a minha co orientadora **Michelle Nunes Silveira** por todos os conselhos, amizade e carinho que tens por mim, por sempre estar disposta a me ajudar, tua ajuda foi primordial. Ainda bem que nossos caminhos se cruzaram.

Obrigada **Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, especialmente ao **Ambulatório de Fibrose Cística**, aos pacientes que aceitaram participar desse estudo e aos profissionais da equipe que contribuíram muito no meu crescimento profissional. Agradecimento especial também a **Vânia Naomi** da Bioestatística do HCPA que foi fundamental nesse processo.

Ao ensino público de qualidade, a minha casa por tanto tempo, um sonho de todo estudante que é a **Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)**. Obrigada por realmente ser a melhor graduação. A todos os professores da UFRGS por serem inspirações de Nutricionistas!

A todos que contribuíram na minha caminhada, o meu agradecimento eterno!

*“O futuro pertence aqueles que acreditam na beleza de seus sonhos.” Autor desconhecido*

## RESUMO

**Introdução:** A Fibrose Cística (FC) é uma doença multissistêmica na qual o acometimento pulmonar com a presença de infecções crônicas em longo prazo, pode trazer prejuízos funcionais e nutricionais. O estado nutricional de pacientes com FC é um preditor de progressão da doença pulmonar e sobrevida, ainda, a colonização por *Burkholderia cenocepacia* parece ter um impacto negativo neste contexto. **Objetivo:** Avaliar os desfechos nutricionais e clínicos de uma coorte de pacientes adultos com FC e com infecção por *Burkholderia cenocepacia*, comparando com os pacientes sem infecção pelo complexo *B. cepacia* e com os pacientes com infecção por complexo *B. cepacia* não *cenocepacia*. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo que analisou 84 pacientes adultos com FC incluídos em um banco de dados com coleta de parâmetros antropométricos e de função pulmonar, no período de 2012-2013. A partir da data de inclusão, foram registrados os melhores valores anuais para o índice de massa corporal (IMC), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e capacidade vital forçada (CVF), até 31/12/2019. Foram utilizadas a curva de Kaplan Meier para o tempo livre de eventos (óbitos) e comparadas com o teste de log-rank. **Resultados:** Os 84 pacientes tiveram média de idade 25,2 ± 7,0, com predominância do sexo feminino (54,8%), média de IMC de 21,03 ± 3,2 kg/m<sup>2</sup>, dobra cutânea tricipital de 13,5 ± 6,2 mm e circunferência do braço 26,4 ± 3,8 mm. Dezesete (20,2%) pacientes tinham infecção por *B. cenocepacia*, 11 (13,1%) *Complexo B. cepacia* e 56 (66,7%) por bactérias não pertencentes ao complexo *B. cepacia*. A comparação do momento basal não demonstrou diferença significativa para os parâmetros nutricionais e de função pulmonar. A média do tempo livre de eventos para o grupo *B. cenocepacia* foi de 70,2 meses (IC 95%=59,6 – 80,8); para o grupo com as demais bactérias foi de 74,8 meses (IC 95% = 69,4 – 80,3); log rank=0,044. O grupo *B. cenocepacia* teve valores significativamente menores de IMC quando comparado com o grupo das outras bactérias (p=0,033). Além disso, o IMC aumentou ao longo dos anos do estudo (p=0,004). O grupo *B. cenocepacia* teve valores significativamente menores de VEF<sub>1</sub>, quando comparado com o grupo das outras bactérias (p=0,015). Além disso, houve diferença significativa do VEF<sub>1</sub>, que piorou ao longo dos anos do estudo (p=0,001). **Conclusão:** Neste estudo, foi observado que os pacientes infectados pela *B. cenocepacia* tiveram pior desfecho, menor tempo livre de eventos e menor IMC que o grupo das outras bactérias. Desta forma, é recomendado que esses pacientes tenham cuidados mais intensivos, incluindo cuidados nutricionais mais otimizados.

**Palavras-chave:** Fibrose cística. *Burkholderia cenocepacia*. Estado nutricional. Coorte retrospectivo. Sobrevida. Índice de massa corporal. Função pulmonar.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cystic Fibrosis (CF) is a multisystem disease in which pulmonary impairment and long-term chronic infections, can cause functional and nutritional damage. The nutritional status of CF patients is a predictor of lung disease progression and survival, yet colonization by *Burkholderia cenocepacia* seems to have a negative impact in this context. **Objective:** To assess the nutritional and clinical outcomes of a cohort of adult patients with CF and *Burkholderia cenocepacia* infection, comparing with patients without B-Complex cepacian infection and with patients with non-cenocepacia B-complex cepacian infection. **Methods:** Retrospective cohort study who assessed 84 CF adult patients included in a database with collection of anthropometric and pulmonary function parameters, in 2012-2013. From inclusion date, the best annual values for body mass index (BMI), forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) and forced vital capacity (FVC) were recorded until 31/12/2019. The Kaplan-Meier curve for event-free survival rate (deaths) was used and compared with the log-rank test. **Results:** The 84 patients had a mean age of 25.2 ±7.0, with predominance of females (54.8%), mean BMI<sup>1</sup> of 21.03 ±3.2 kg/m<sup>2</sup>, Triceps Skinfold Thickness of 13.5 ± 6.2 mm and midarm circumference 26.4 ±3.8 mm. Seventeen (20.2%) patients had infection with *B. cenocepacia*, 11 (13.1%) with B-complex cepacian, and 56 (66.7%) with bacteria not belonging to the B-complex cepacian. The baseline time comparison did not show any significant difference for nutritional and pulmonary function parameters. The mean event-free time for the *B. cenocepacia* group was 70.2 months (95% CI=59.6 – 80.8); for the group with the other bacteria, it was 74.8 months (IC 95%= 69.4 – 80.3); log rank=0.044. The *B. cenocepacia* group had significantly lower BMI values when compared to the group of other bacteria (p=0.033). In addition, the BMI increased over the study years (p=0.004). The *B. cenocepacia* group had significantly lower FEV<sub>1</sub><sup>2</sup> values when compared to the group of other bacteria (p=0.015). In addition, there was a significant difference in FEV<sub>1</sub>, which worsened over the years of the study (p=0.001). **Conclusion:** In this study, it was observed that patients infected with *B. cenocepacia* had a worse outcome, less event-free time and lower BMI than the group of other bacteria. Therefore, it is recommended that these patients have more intensive care, including more optimized nutritional care.

**Keywords:** Cystic fibrosis. *Burkholderia cenocepacia*. Nutritional State. Retrospective Cohort. Survival. Body mass index. Lung Function.

---

<sup>1</sup> BMI: Body Mass Index

<sup>2</sup> FEV<sub>1</sub>: Forced Expiratory Volume



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Curvas de Sobrevida de Kaplan Meier comparando os 3 grupos .....	43
Figura 2 - Curvas de sobrevida de Kaplan Meier comparando os 2 grupos.....	44
Figura 3 - Analise de medidas repetidas para IMC para os 3 grupos.....	45
Figura 4 - Analise de medidas repetidas para IMC para os 2 grupos.....	46
Figura 5 - Analise de medidas repetidas para VEF <sub>1</sub> % do previsto para os 3 grupos	47
Figura 6 - Analise de medidas repetidas para VEF <sub>1</sub> % do previsto para os 2 grupos	48
Figura 7 - Análise de medidas repetidas para CVF% do previsto para os 3 grupos .	49
Figura 8 - Analise de medidas repetidas para CVF% do previsto para os 2 grupos .	50

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>CVF</b>	Capacidade Vital Forçada
<b>CB</b>	Circunferência do Braço
<b>CMB</b>	Circunferência Muscular do Braço
<b>CFTR</b>	do inglês, <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> - Regulador da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística
<b>DRFC</b>	Diabete Relacionado a Fibrose Cística
<b>DIOS</b>	do inglês, <i>Distal Intestinal Obstruction Syndrome</i> , Síndrome de Obstrução do Intestino Distal
<b>DCT</b>	Dobra Cutânea Tricipital
<b>FC</b>	Fibrose Cística
<b>HCPA</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>IPE</b>	Insuficiência Exócrina Pancreática
<b>IG</b>	Intolerância à glicose
<b>TOTG</b>	Teste Oral de Tolerância à Glicose
<b>VEF<sub>1</sub></b>	Volume Expiratório Forçado do Primeiro Segundo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>15</b>
2.1	ASPECTOS GERAIS DA FIBROSE .....	15
2.1.1	<b>Definição .....</b>	<b>15</b>
2.1.2	<b>Epidemiologia.....</b>	<b>15</b>
2.1.3	<b>Diagnóstico.....</b>	<b>16</b>
2.1.4	<b>Apresentação Clínica .....</b>	<b>17</b>
2.2	ASPECTOS NUTRICIONAIS DA FIBROSE CÍSTICA.....	22
2.2.1	<b>Aspectos Gerais .....</b>	<b>22</b>
2.2.2	<b>Recomendações e aspectos nutricionais .....</b>	<b>23</b>
2.2.3	<b>Avaliação de composição corporal nos pacientes com FC.....</b>	<b>24</b>
2.2.4	<b>Nutrição e função pulmonar .....</b>	<b>24</b>
2.4	ASPECTOS DA INFECÇÃO POR <i>BURKHOLDERIA CENOCEPACIA</i> NA FIBROSE CÍSTICA.....	25
2.4.1	<b>Taxonomia e descrição do complexo <i>Burkholderia cepacia</i> e <i>Burkholderia cenocepacia</i>.....</b>	<b>25</b>
2.4.2	<b>Doença pulmonar da FC e risco de infecção pelo complexo <i>Burkholderia cepacia</i> e <i>Burkholderia cenocepacia</i>.....</b>	<b>26</b>
2.4.3	<b>Infecção pelo complexo <i>Burkholderia cepacia</i> e <i>Burkholderia cenocepacia</i> e piora dos desfechos clínicos e funcionais pulmonares</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
4.1	OBJETIVO GERAL.....	30
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	30
<b>5</b>	<b>PERGUNTA DE PARTIDA.....</b>	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>HIPÓTESES.....</b>	<b>32</b>
6.1	HIPÓTESE NULA (H0).....	32
6.2	HIPÓTESE ALTERNATIVA (H1).....	32
<b>7</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>33</b>
7.1	DELINEAMENTO .....	33
7.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	33
7.2.1	<b>Critérios de Inclusão .....</b>	<b>33</b>

<b>7.2.2</b>	<b>Critérios de Exclusão.....</b>	<b>34</b>
<b>7.3</b>	<b>MEDIDAS E PROCEDIMENTOS .....</b>	<b>34</b>
<b>7.3.1</b>	<b>Avaliação Nutricional .....</b>	<b>34</b>
<b>7.3.2</b>	<b>Função Pulmonar .....</b>	<b>35</b>
<b>7.3.3</b>	<b>Bacteriologia do Escarro .....</b>	<b>35</b>
<b>7.3.4</b>	<b>Análise molecular das espécies.....</b>	<b>36</b>
<b>7.3.5</b>	<b>Glicemia de jejum e Teste Oral de Tolerância à Glicose.....</b>	<b>37</b>
<b>7.3.6</b>	<b>Dados Evolutivos e Desfechos .....</b>	<b>38</b>
<b>7.4</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>38</b>
<b>7.5</b>	<b>ANÁLISES DOS RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
<b>8</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
<b>9</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>51</b>
<b>10</b>	<b>CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>54</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>55</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>63</b>
	<b>ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>63</b>
	<b>ANEXO B - CARTA DE APROVAÇÃO CEP.....</b>	<b>65</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença multissistêmica, genética e que acomete predominantemente indivíduos caucasianos. As mutações que causam a FC estão localizadas no gene regulador de condutância transmembrana da FC (CFTR, do inglês, *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), sendo responsáveis pelo defeito funcional da proteína do mesmo nome CFTR, resultando em alterações no transporte de eletrólitos transepitelial e alterando o líquido da superfície das vias aéreas. Nos pulmões, as alterações do transporte iônico promovem a redução das secreções mucosas, aumento da viscosidade dessas secreções e consequente diminuição da depuração muco ciliar. A retenção do muco espesso nos bronquíolos favorece o surgimento de um círculo vicioso de inflamação, infecção bacteriana, destruição da arquitetura brônquica e surgimento de bronquiectasias. O acometimento pulmonar é a manifestação clínica mais frequente da FC e é o fator determinante do prognóstico. Por ser uma doença multissistêmica, tem o envolvimento de outros órgãos podendo manifestar-se como doença intestinal, doença hepática, doença pancreática, infertilidade masculina e perda de eletrólitos no suor (ELBORN, 2016).

Em decorrência das alterações na viscosidade das secreções respiratórias e das alterações na arquitetura brônquica, os indivíduos com FC se tornam suscetíveis a infecções respiratórias por diferentes patógenos, bem como a exacerbações infecciosas recorrentes do quadro pulmonar (KIEDROWSKI; BOMBERGER, 2018). A colonização e infecção bacteriana na FC ocorrem de maneira progressiva de acordo com a idade e com o curso da doença pulmonar. No curso inicial, é mais comum o surgimento de *Staphylococcus aureus* e de *Haemophilus influenza*. Aos 18 anos, mais de 70% dos pacientes são colonizados cronicamente pela *Pseudomonas aeruginosa*. A infecção por *Pseudomonas aeruginosa* especialmente pelas cepas mucoides está associada com deterioração mais rápida do quadro clínico. Também a infecção por outras bactérias, como complexo *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter sp* e *Stenotrophomonas maltophilia*, são frequentes na FC (HORSLEY; JONES, 2011). Dentre estes agentes bacterianos, a *Burkholderia cenocepacia* (uma espécie dentro do complexo *Burkholderia cepacia*) é associada com importante impacto negativo sobre o prognóstico da doença, causando maior declínio da função pulmonar e maior mortalidade, além de grande transmissibilidade de paciente para paciente (HAUSER *et al.*, 2011).

O complexo *Burkholderia cepacia* pertence à classe dos bacilos gram-negativos não fermentadores, estando presente também na natureza e sendo altamente patogênico na FC. Uma das complicações mais graves, além das já descritos acima, é a síndrome da *cepacia* que consiste na evolução para pneumonia necrosante, quadros de bacteremia e insuficiência respiratória (HAUSER *et al.*, 2011).

O complexo *Burkholderia cenocepacia* está associado ao aumento de mortalidade após transplante pulmonar em pacientes com FC. Assim, em alguns centros, a presença de infecção por *B. cenocepacia* pode ser considerada contraindicação para transplante pulmonar na FC (CHAPARRO, KESHAVJEE, 2016).

O cuidado com o estado nutricional faz parte da tríade de tratamento dos pacientes com FC: abordagem nutricional, fisioterapia respiratória (clearance de vias aéreas) e tratamento clínico (ATHANAZIO *et al.*, 2017). O estado nutricional apresenta uma associação fortemente positiva com a função pulmonar na FC e sofre grande prejuízo pela infecção pelo complexo *B. cepacia*. Assim, o Índice de Massa Corporal (IMC) é um parâmetro a ser monitorado de forma rigorosa nesta situação (FOLESCU *et al.*, 2015) No estudo de Folescu *et al.*, 2015 a infecção pelo complexo *B. cepacia* se associou fortemente com menores valores de IMC.

A desnutrição é o resultado do desequilíbrio entre a ingestão e o gasto calórico comparado com as necessidades energéticas diárias. O estado nutricional pode ser medido pelo peso, altura, IMC, dobras cutâneas e circunferências, além de questionários para analisar consumo e qualidade alimentar da dieta (FUSTER *et al.*, 2007).

O prognóstico de indivíduos com FC tem melhorado progressivamente nas últimas décadas, de forma que mais da metade da população de indivíduos com FC está na faixa etária adulta (SPOONHOWER; DAVIS, 2016). Dados do registro norte americano de FC de 2017 mostram que a mediana de sobrevida prevista foi de 46,2 anos (intervalo de confiança (IC) de 95% de 43,8 – 50,0 anos) (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION - CFF, 2018). Segundo o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA - GBFC, 2018) a média de idade dos pacientes com FC é de 43,8 anos e o número de adultos acima dos 40 anos vêm crescendo, fato que é atribuído aos Centros de Referência em FC que contam com uma equipe multidisciplinar especializada na doença a exemplo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que conta com um serviço de ambulatório e regime de internação para pacientes adultos com FC.

Apesar de todos os esforços de uma equipe multidisciplinar e de avanços nas terapias, o transplante de pulmão torna-se necessário visando à sobrevivência em pacientes que já estão em fase mais grave da doença (RAMOS *et al.*, 2017; MURRAY *et al.*, 2008). Um dos critérios de decisão para encaminhar o paciente para o transplante pulmonar é um Volume Expiratório Forçado do Primeiro Segundo (VEF<sub>1</sub>) < 30 % do previsto, por exemplo (RAMOS *et al.*, 2017). O encaminhamento precoce para o transplante é fundamental para possíveis ajustes em fatores de risco associados a desfechos desfavoráveis (RAMOS *et al.*, 2017; MORREL *et al.*, 2019).

Além disto, fatores ambientais ou genotípicos podem modular os desfechos clínicos na FC. Em Porto Alegre, existem dois centros de transplantes pulmonares que têm transplantado pacientes com FC e não colocam a infecção pelo complexo *B. cepacia* ou por *B. cenocepacia* como contraindicação absoluta. Assim, definir as necessidades nutricionais e o prognóstico destes indivíduos passa a ter uma importância fundamental no processo de tomada de decisões clínicas pelos centros de referência da doença.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 ASPECTOS GERAIS DA FIBROSE

#### 2.1.1 Definição

A FC é uma doença genética, multissistêmica, com padrão de hereditariedade autossômico recessivo, que acomete predominantemente indivíduos de etnia caucasiana. É causada por mutações no gene CFTR, o qual está localizado no braço longo do cromossomo 7. Esse gene é responsável pela codificação de uma proteína com 1480 aminoácidos, denominada também proteína CFTR. Essa proteína funciona como uma bomba de cloro dependente de monofosfato cíclico de adenosina. Existem mais de 2000 mutações identificadas (ELBORN, 2016).

As manifestações da doença ocorrem na presença de dois alelos com mutações no gene CFTR. A FC leva a alterações patológicas em órgãos em que a CFTR é expressa. O CFTR está presente no epitélio das vias aéreas, dos seios paranasais, pâncreas, intestino, árvore biliar, canal deferente e canais de suor. (LEGRYS *et al.*, 2007). O dano funcional no gene CFTR resulta prejuízo no transporte de cloro e sódio no polo apical da célula epitelial, alterando o líquido da superfície epitelial, causando secreção espessa e gerando disfunção orgânica como doença pulmonar (bronquiectasias e infecções respiratórias de repetição), doença nas vias aéreas superiores (rinossinusite crônica e polipose nasal), insuficiência pancreática exócrina (IPE), diabetes relacionado a fibrose cística (DRFC), doença hepática, episódios de obstrução intestinal, desidratação hiponatrêmica e infertilidade (ELBORN, 2016 ; LEGRYS *et al.*, 2007).

#### 2.1.2 Epidemiologia

É estimado que a doença afeta cerca de 70 mil pessoas ao redor do mundo. A incidência mundial da FC é de 1:2.500-4.500 nascidos vivos. Na Europa e na América do Norte, a incidência de FC varia de 1:2.500 a 1:6.000 nascidos vivos. Na América Latina e América do Sul, a incidência parece ser de aproximadamente 1/8.000 a 1/10.000, variando de 1/6.100 na Argentina e 1/15.000 na Costa Rica. No Brasil, a incidência estimada é de 1:10.000 nascidos vivos (SCOTET; L'HOSTIS; FÉREC, 2020; SERVIDONI *et al.*, 2017). De acordo com o Registro Brasileiro de



Fibrose Cística de 2018, há 5417 indivíduos com FC no Brasil. Dentre os estados de maior prevalência, o Rio Grande do Sul se encontra em terceiro lugar (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA - GBEFC, 2018)

O prognóstico de indivíduos com FC tem melhorado progressivamente nas últimas décadas, de forma que mais da metade da população de indivíduos com FC está na faixa etária adulta (SPOONHOWER; DAVIS, 2016) Dados do registro norte americano de FC de 2017 mostram que a mediana de sobrevida prevista foi de 46,2 anos (IC de 95% de 43,8 – 50,0 anos) (CFF, 2018) Segundo o Registro Brasileiro de Fibrose Cística a média de idade dos pacientes com FC é de 43,8 anos e o número de adultos acima dos 40 anos vêm crescendo (GBEFC, 2018).

### **2.1.3 Diagnóstico**

O diagnóstico de FC baseia-se no achado de uma ou mais características clínicas, história familiar ou teste do pezinho positivo somado ao teste do suor alterado, ou ao estudo genético mostrando duas mutações conhecidas como causadoras de FC no gene CFTR. O teste do suor ainda é o exame padrão-ouro para o diagnóstico. Apesar do diagnóstico precoce oferecido na neonatologia, cerca de 10% dos pacientes permanecem sem diagnóstico após os 18 anos (FARRELL *et al.*, 2008).

No Brasil, a triagem neonatal para FC é realizada utilizando o teste do pezinho a partir de gotas de sangue coletadas do calcanhar do recém-nascido. O teste é oferecido gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde. Este teste avalia a dosagem sérica do tripsinogênio imunorreativo, o qual é um precursor de enzima pancreática liberado para o sangue devido à lesão pancreática da doença. O teste deve ser realizado até o quinto dia de vida. Para o diagnóstico de FC é considerado o valor da dosagem do tripsinogênio imunorreativo maior que 70ng/ml em sangue total, em até trinta dias de vida. Se a primeira dosagem apresentar um resultado acima do ponto de corte citado, deve ser coletada uma nova amostra de sangue até o trigésimo dia de vida. Se a segunda amostra de sangue também identificar níveis alterados do tripsinogênio imunorreativo, a triagem é considerada positiva e o paciente deve ser encaminhado para a confirmação diagnóstica pelo teste do suor e/ou teste genético (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

O teste considerado padrão-áureo para demonstrar a disfunção da CFTR na

prática clínica é o teste do suor, realizado através da técnica de iontoforese pela pilocarpina. O teste é realizado pelo menos duas vezes para confirmação do diagnóstico, sendo que, valores de cloro acima de 60 mEq/l, em duas amostras adequadas, confirmam o diagnóstico. Valores entre 30 e 60 mEq/l são considerados limítrofes e valores inferiores a 30 mEq/l são considerados normais. Contudo, o teste do suor normal ou limítrofe não exclui o diagnóstico de FC (SERVIDONI *et al.*, 2017).

A identificação de mutações conhecidas como causadoras de FC em cada um dos genes da CFTR, associadas aos achados clínicos ou história familiar de FC estabelece o diagnóstico da doença. Já foram identificadas mais que 2000 diferentes variantes no gene CFTR. Dessas variantes, foram registradas 346 causadoras de FC, 37 com significado clínico variado e 8 com significado desconhecido (CFF, 2018). A análise das mutações possui alta especificidade e baixa sensibilidade devido à existência de mais de 2000 mutações. Assim, a ausência de 2 mutações após pesquisa estendida de DNA, na presença de achados clínicos típicos e características laboratoriais da doença, ou testes anormais da CFTR, não exclui FC (CFF, 2018). A genotipagem da mutação para FC não é importante somente para diagnóstico da doença, mas sim, para prognóstico e métodos de tratamento visto que atualmente são utilizados medicamentos moduladores direcionados de acordo com o tipo de mutação para o tratamento (ELBORN, 2016).

Para casos de diagnóstico mais difícil, existem ainda outros testes para avaliação da função da CFTR: teste da diferença de potencial nasal ou o teste da medida da corrente intestinal que são internacionalmente padronizados. Estes testes são de muito pouca disponibilidade em nosso meio, a não ser em protocolos de pesquisa (FARRELL *et al.*, 2017).

## **2.1.4 Apresentação Clínica**

### *2.1.4.1 Manifestações Pulmonares*

A doença pulmonar na FC é a principal causadora de mortalidade e morbidade. Manifesta-se com um declínio progressivo da função pulmonar que inicia na adolescência, com uma taxa média de redução no VEF<sub>1</sub> de 1 a 4% ao ano (BOYLE, 2007). Ao nascimento, os pulmões dos pacientes com FC são muito próximos ao normal, porém espécimes patológicos já mostram alterações nas glândulas submucosas consistentes com impactações mucoides. Neonatos com FC

desenvolvem não apenas infecções respiratórias virais, como também pneumonias bacterianas. A colonização bacteriana, nessa fase, já pode ser de difícil erradicação devido à presença de muco espesso, à diminuição do fluido periciliar e ao prejuízo da depuração muco ciliar (STRAUSBAUGH; DAVIS, 2007).

As principais características das alterações encontradas nos pacientes com FC estão relacionadas aos tampões mucosos presentes nos brônquios, inflamação e bronquiectasias. Habitualmente, as bronquiectasias surgem nos lobos superiores e progressivamente vão envolvendo os outros lobos (BOYLE, 2007).

A colonização e infecção bacteriana na FC ocorrem de maneira progressiva de acordo com a idade e com o curso da doença pulmonar. No curso inicial, é mais comum o surgimento de *Staphylococcus aureus* e de *Haemophilus influenzae*. Aos 18 anos, aproximadamente 80% dos pacientes são colonizados cronicamente pela *Pseudomonas aeruginosa* (BOYLE, 2007). A infecção por *Pseudomonas aeruginosa* especialmente pelas cepas mucoides está associada com deterioração mais rápida do quadro clínico. A infecção pelo complexo *Burkholderia cepacia* está relacionada com o pior prognóstico da doença pulmonar (HENRY; MELLIS; PETROVIC, 1992)

As bronquiectasias são ocasionadas pela persistência da resposta inflamatória neutrofílica nas paredes bronquiolares e brônquicas. A angiogênese formada nessas áreas predispõe à hemoptise, sendo que a hemoptise maciça pode ocorrer em 4,1% dos casos. Lesões císticas e áreas bolhosas podem facilitar o surgimento de pneumotórax. Esse ocorre em 16% a 20% dos adultos com FC e está associado à uma menor sobrevida. A atelectasia lobar ou segmentar também ocorre com o avanço de doença pulmonar e está comumente associada à impactação brônquica do muco espesso. A hipertensão pulmonar se manifesta em estágios avançados da doença pulmonar e se relaciona à destruição parenquimatosa e à hipoxemia (STRAUSBAUGH; DAVIS, 2007).

#### 2.1.4.2 Manifestações Gastrointestinais

A desidratação do bolo fecal no interior do intestino pode ser o primeiro sinal de FC logo ao nascimento, manifestado pela presença do íleo meconial em 11% a 20% dos casos.

Nas populações mais velhas com FC, encontram-se a síndrome da obstrução intestinal distal ou íleo meconial equivalente em 15% dos casos, que inicialmente pode

ser incompleta, podendo evoluir para vômitos e distensão abdominal (STRAUSBAUGH; DAVIS, 2007). A síndrome de obstrução intestinal distal é uma complicação causada pela estase de material fecal viscoso que surge em decorrência do muco espesso e pegajoso produzido nos intestinos de portadores da FC, formando uma massa na parte distal do intestino delgado (GREEN; GILCHRIST; CARROL, 2018). Essa massa pode bloquear parcialmente o intestino ou bloquear completamente o intestino. Aparece com mais frequência em indivíduos com insuficiência pancreática, em torno de 10% dos pacientes (GREEN; GILCHRIST; CARROL, 2018). Os sintomas envolvem constipação com dor e distensão abdominal, dor irradiada para o quadril direito. Nos casos mais leves, o tratamento abrange a hidratação oral, o aumento da ingestão de fibras na dieta, o aumento de enzimas pancreáticas e uso de medicações hidratantes do bolo fecal como o macrogol. Em casos mais graves de obstrução intestinal, a intervenção cirúrgica pode ser necessária (GREEN; GILCHRIST; CARROL, 2018).

Sintomas de refluxo gastroesofágico podem ser observados em mais de 20% dos pacientes com FC. Os fatores associados a essa condição incluem ingestão de grandes refeições para manter dieta hipercalórica, uso de dieta por gastrostomia, drenagem postural utilizando posições com a cabeça baixa para remoção de secreções, uso de medicações que diminuem o tônus do esfíncter esofágico inferior, tosse crônica e rebaixamento do diafragma (AGRONS *et al.*, 1996).

Aproximadamente 90% dos pacientes com FC apresentam Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE) e necessitam de reposição enzimática para prevenir os sintomas de má absorção das gorduras. Os sintomas de má absorção decorrentes da IPE, se não tratados adequadamente, podem ocasionar um círculo vicioso entre a desnutrição e a piora da função pulmonar (BOYLE, 2007). A IPE resulta na diminuição de eficiência das enzimas pancreáticas, resultando na incapacidade das funções fisiológicas como digestão de nutrientes e má absorção de gorduras (STRUYVENBERG; MARTIN; FREEDMAN, 2017). Essa disfunção ocorre quando os níveis intraduodenais diminuem e levam a um quadro de esteatorreia, perda de peso e diminuição da qualidade de vida, principalmente em pacientes com FC, que acomete cerca de 85% deles, tanto na infância como vida adulta (STRUYVENBERG; MARTIN; FREEDMAN, 2017).

As manifestações mais comuns são a esteatorreia (surgimento de gordura nas fezes) desnutrição, deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), osteoporose em

decorrência das perdas de cálcio, potássio e outros minerais (STRUYVENBERG; MARTIN; FREEDMAN, 2017). Para que os pacientes tenham uma melhor absorção dos nutrientes ingeridos, são utilizadas no tratamento as enzimas pancreáticas, permitindo que as gorduras não sejam restritas e garantindo um adequado suporte calórico.

A doença hepática está presente em 40% dos pacientes com FC e é considerada a segunda causa de morte nessa população (COLOMBO *et al.*, 2002). Dentre as complicações gastrointestinais e hepáticas se observa, ainda, nível elevado de enzimas hepáticas séricas, cirrose com hipertensão portal e risco elevado para nefrolitíase e colelitíase (YANKASKAS *et al.*, 2004).

#### 2.1.4.3 Manifestações Endocrinológicas

A Diabetes Relacionada a Fibrose Cística (DRFC) é uma condição muito comum nos pacientes com FC, acometendo cerca de 40% dos pacientes (HART *et al.*, 2018). Sua fisiopatologia envolve principalmente lesão e destruição pancreática com progressivo acometimento das células beta pancreáticas. O defeito básico que leva à DRFC parece ter sua origem na precipitação de proteínas viscosas nos ductos pancreáticos com consequente obstrução ductal, lesão e destruição do tecido pancreático. Esse processo termina por reduzir o número de ilhotas e células beta pancreáticas, com perda de capacidade de secreção de insulina (IAFUSCO *et al.*, 2021).

A DRFC é reconhecida como ser uma diabetes tipo 3c, isto é, do tipo pancreatogênica. Tem características que, dependendo da fase evolutiva, pode se assemelhar a diabetes melito tipo 1 ou a diabetes melito tipo 2. O seu surgimento, se não tratado adequadamente, pode causar um declínio no estado nutricional, redução de sobrevida e diminuição da função pulmonar (IAFUSCO *et al.*, 2021). Segundo a *Cystic Fibrosis Foundation* (2018), pacientes com DRFC apresentam o dobro de exacerbações do que os que não possuem a comorbidade. O seu início é assintomático na maioria das vezes e confundidos com sintomas clássicos da doença como poliúria, perda de peso, polidipsia e cansaço.

A terapia com insulina é a recomendação para o tratamento do DRFC (ODE *et al.*, 2019). A insulina é um hormônio anabólico, ou seja, de aumento de tecido muscular primordialmente. Portanto, a deficiência da insulina resulta não apenas na

hiperglicemia, mas na perda de massa muscular e estoques de proteína induzindo um estado catabólico, de quebra e gasto energético (IAFUSCO *et al.*, 2021; ODE *et al.*, 2019). Os pacientes acometidos pela DRFC têm dificuldade de manter peso e, por esse motivo, o diagnóstico precoce é imprescindível para manter um adequado estado nutricional. Diferentemente do diabetes melito tipo I ou II, os portadores de DRFC não devem restringir na dieta carboidratos, calorias e outras fontes de energia, mas sim é recomendado o ajuste da hiperglicemia com a insulino terapia e manter o suporte nutricional para assegurar o estado nutricional (ODE *et al.*, 2019)

Com o aumento da longevidade, os pacientes com FC desenvolvem mais comumente a intolerância à glicose (IG) e diabetes relacionado a FC (BOYLE, 2007). Também a prevalência de DRFC e de IG aumenta com a idade e se associa ao declínio acentuado do estado clínico e da função pulmonar nos anos precedentes ao diagnóstico da DRFC, levando a piora na sobrevida. A estimativa de vida atual para muitos dos pacientes com FC fica em torno de 30 a 40 anos. Nessa faixa etária, pode-se esperar probabilidade maior que 50% para o desenvolvimento de DRFC (MATEL; MILLA, 2009; MILLA; WARWICK; MORAN, 2000).

#### 2.1.4.4 Outras Manifestações

A prevalência de alterações esqueléticas na população de adultos com FC, em decorrência de distúrbios do cálcio, é alta. Por volta de 24% dos adultos com FC têm osteoporose e 38% osteopenia (PACCOU *et al.*, 2010). A baixa densidade mineral óssea na FC está relacionada aos fatores genéticos, insuficiência pancreática, desnutrição, terapia com corticoides, níveis inadequados de hormônios sexuais, níveis elevados de citocinas inflamatórias, inatividade, má absorção da vitamina D e a desordem da CFTR. A osteoporose é uma doença óssea metabólica, geralmente, consequência da desnutrição e da deficiência de vitamina D, podendo levar a um quadro de hipercifose de coluna torácica e aumentar o risco de fraturas vertebrais e de costela, afetando diretamente a ventilação de vias aéreas (PUTMAN *et al.*, 2019).

As diretrizes de FC recomendam uma avaliação da densitometria óssea a partir dos 18 anos ou, a partir dos 8 anos de idade se os seguintes fatores de risco estiverem presentes: baixo peso corporal, maior comprometimento da função pulmonar, uso crônico de glicocorticoides, puberdade tardia ou fraturas. O tratamento inclui suplementação com cálcio, vitamina D e K, bisfosfonatos, exposição à luz solar

e atividade física. O monitoramento anual é recomendado (PUTMAN *et al.*,2019).

Aproximadamente 99% dos homens com FC apresentam infertilidade por alteração congênita bilateral dos canais deferentes. Por outro lado, as mulheres com FC não parecem ter diminuição significativa da fertilidade (BOYLE, 2007).

## 2.2 ASPECTOS NUTRICIONAIS DA FIBROSE CÍSTICA

### 2.2.1 Aspectos Gerais

A insuficiência nutricional é um grande problema para muitos indivíduos com FC. É resultante de um desequilíbrio entre a ingestão de energia e o gasto calórico. Os fatores que prejudicam o estado nutricional na FC são complexos e multifatoriais. Três aspectos principais contribuem para o desequilíbrio nutricional nesta doença: a) aumento de perdas decorrente da insuficiência pancreática e alterações gastrointestinais; b) aumento do gasto energético; c) ingestão alimentar insuficiente (SOLOMON; BOZIC; MASCARENHAS, 2016).

O aumento das perdas decorre da insuficiência pancreática que, mesmo com a reposição de enzimas pancreáticas, pode não ser controlada completamente. Assim, a deficiência de enzimas pancreáticas pode contribuir para a má absorção dos alimentos na FC, em especial na doença mais grave. Também o intestino pode ser afetado, em maior ou menor gravidade, dependendo da expressão clínica da doença. Assim, as alterações intestinais podem contribuir para a má absorção em aproximadamente até 10% da alimentação ingerida (TURCK *et al.*, 2015; PERANO *et al.*, 2014).

O aumento do gasto energético está relacionado principalmente com a doença pulmonar. A infecção respiratória associada a exacerbações pulmonares recorrentes em indivíduos com doença mais grave desencadeia um processo inflamatório com liberação de mediadores inflamatórios como citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral e interleucina-1. Estes mediadores inflamatórios causam um estado sistêmico de hipermetabolismo, com maior consumo energético e proteólise intracelular, contribuindo para as anormalidades nutricionais. Também a tosse, a febre e o esforço ventilatório durante o quadro infeccioso agudo aumentam ainda mais o gasto energético nesta situação. A infecção respiratória por germes específicos como a *Pseudomonas aeruginosa* ou como as bactérias do complexo *Burkholderia cepacia* podem ser mais graves e acentuar o processo

inflamatório, ocasionando maior prejuízo nutricional e piores desfechos clínicos. Além disso, na situação de doença pulmonar crônica avançada, o trabalho muscular respiratório associado ao distúrbio ventilatório obstrutivo e maior esforço respiratório agrava o gasto energético (SOLOMON; BOZIC; MASCARENHAS, 2016).

A ingestão alimentar insuficiente decorre de vários fatores. O uso de medicações, em especial dos antibióticos, pode prejudicar em maior ou menor grau o apetite, causar vômitos, distensão abdominal ou diarreia. A secreção respiratória excessiva pode causar saciedade precoce e o esforço respiratório podem dificultar a alimentação. O refluxo gastroesofágico pode prejudicar a alimentação e se associar a vômitos. Os distúrbios gastrointestinais como constipação, síndrome de obstrução do intestino distal, distensão e diarreia, podem prejudicar o aporte nutricional adequado. Além disso, durante as exacerbações infecciosas pulmonares, a liberação de mediadores inflamatórios interfere de maneira importante no apetite, através da ação em hormônios como a leptina, a grelina e a insulina (SOLOMON; BOZIC; MASCARENHAS, 2016).

Outros fatores adicionais que podem acarretar importante prejuízo nutricional são a DRFC, em decorrência da glicosúria, e a doença hepática crônica avançada com cirrose biliar, que pode resultar na secreção insuficiente de sais biliares, com má absorção de gordura. Ainda, a perda de proteína no escarro contribui para esse déficit, podendo atingir até 5% da necessidade energética.

### **2.2.2 Recomendações e aspectos nutricionais**

O padrão alimentar de pacientes com FC tem evoluído para alimentos ricos em gordura, sódio e açúcar e, muitas vezes, pobres em nutrientes por estarem relacionados a maior densidade calórica, sem pensar de fato na qualidade dos alimentos consumidos. O consumo desses alimentos, na sua maioria, processados e industrializados, estão associados com risco aumentado para doenças cardiovasculares, câncer, aumento dos níveis de colesterol e síndromes metabólicas. Sabendo disso, o papel do nutricionista no estabelecimento de metas e recomendações é de realizar educação nutricional sobre a qualidade e composição da dieta, orientando sobre como evitar o consumo exacerbado de açúcares e alimentos industrializados (MCDONALD *et al.*, 2020).

As recomendações nutricionais da ingestão energética de pacientes com FC



podem variar de 110-200% do recomendado diário para a idade e sexo de pessoas saudáveis, com 35-40% das calorias fornecidas pelos lipídeos com base em padrões de ganho de peso e reservas de gordura, 40% a 45 % de carboidratos e 20% de proteínas, sabendo da dificuldade de ganho ponderal e manutenção da massa magra (MCDONALD *et al.*, 2020; ATHANAZIO *et al.*, 2017). Outras suplementações orais podem ser necessárias para o ganho de peso e manutenção do estado nutricional como suplementos alimentares hipercalóricos e hiperprotéicos, vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), suplementação de multivitamínicos, adição de óleos vegetais nas refeições diárias, adição de cloreto de sódio para evitar a perda de eletrólitos no suor (TURCK, 2015; ATHANAZIO *et al.*, 2017).

### **2.2.3 Avaliação de composição corporal nos pacientes com FC**

A avaliação da composição corporal dos pacientes adultos com FC podem ser analisados pelos seguintes parâmetros: IMC, dobra cutânea tricipital (DCT) e circunferência do braço (CB). Os pontos de corte para IMC de adultos é de  $\geq 22$  kg/m<sup>2</sup> para mulheres e  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> para homens para atingirem a eutrofia (ATHANAZIO *et al.*, 2017). Outras formas de avaliação de composição corporal é a bioimpedância, que ajuda a determinar o estado nutricional desses pacientes, bem como, recordatórios alimentares (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

### **2.2.4 Nutrição e função pulmonar**

Estudos demonstram uma clara relação entre o estado nutricional e o comprometimento da saúde respiratória e progressão da doença em pacientes com FC, uma vez que essa progressão causa um gasto energético elevado pelo aumento no trabalho respiratório (KONSTAN *et al.*, 1994; TURCK, 2015). Além disso, o processo inflamatório que as exacerbações causam com a liberação de ocitocinas pró inflamatórias também aumentam o gasto energético basal (ELBORN, 2016).

Com o aumento do gasto energético, os pacientes com FC perdem peso e, conseqüentemente, massa magra, um dos responsáveis pela manutenção da elasticidade muscular dos pulmões, levando a uma diminuição da força de contração do diafragma e resistência dos músculos respiratórios, trazendo graves conseqüências (SINAASAPPEL *et al.*, 2002).

## 2.4 ASPECTOS DA INFECÇÃO POR *BURKHOLDERIA CENOCEPACIA* NA FIBROSE CÍSTICA

### 2.4.1 Taxonomia e descrição do complexo *Burkholderia cepacia* e *Burkholderia cenocepacia*

Inicialmente identificada em 1950, a taxonomia do complexo *B. cepacia* se modificou muito ao longo dos últimos anos. Esta identificação inicial foi feita por Burkholder em 1950, em bulbos de cebola apodrecidos, sendo nomeada como *Pseudomonas cepacia* (HAUSER *et al.*, 2011; COENYE *et al.*, 2001).

A taxonomia do complexo *B. cepacia* se modificou muito ao longo dos últimos anos. Na década de 70, o conceito que imperava era de que este grupo se constituía em apenas uma única espécie que era denominada de *Pseudomonas cepacia*, a qual foi subsequentemente reclassificada como *Burkholderia cepacia*, em 1992, baseada nas características genotípicas. Com a melhor caracterização deste complexo, ficou claro que o complexo *B. cepacia* compreendia um grupo de várias bactérias relacionadas, embora distintas entre si, muitas das quais foram previamente designadas de genomovares, mas que atualmente receberam designação de espécie (HAUSER *et al.*, 2011). Atualmente, considera-se que este complexo é constituído por mais de 20 espécies relacionadas entre si, quase todas identificadas na FC. Como as espécies do complexo são filogeneticamente relacionadas, é difícil separá-las usando testes bioquímicos, sendo necessário para isto o uso do sequenciamento com 16S rRNA (HASSAN; COUTINHO; SÁ-CORREIA, 2019).

Além do número diverso de espécies do complexo, alguns isolados apresentam diversidades intra-espécies, como por exemplo a *Burkholderia cenocepacia* que é classificada em genomovares A, B, C e D. A identificação correta desta espécie e a diferenciação de seus genomovares é de suma importância, pois, é considerada uma espécie de alto grau de transmissibilidade entre pacientes com FC (GRAINDORGE *et al.*, 2010). A *B. cenocepacia* é a espécie que tem sido mais fortemente associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, bem como com o desenvolvimento da síndrome de *cepacia* (ELBORN, 2016). A identificação de bactérias do complexo *Burkholderia cepacia* por testes bioquímicos não permite a diferenciação de todas as espécies e, portanto, não existe um teste simples que seja capaz de distinguir todos os microrganismos do complexo (VERMIS *et al.*, 2002). É necessário o uso de métodos moleculares como, por exemplo, a técnica de reação

em cadeia da polimerase com primers específicos para identificar o complexo *B. cepacia* bem como para distinguir os genótipos do complexo (MAHENTHIRALINGAM *et al.*, 2000).

A identificação de bactérias do complexo *Burkholderia cepacia* por testes bioquímicos não permite a diferenciação de todas as espécies e, portanto, não existe um teste simples que seja capaz de distinguir todos os microrganismos do complexo (VERMIS *et al.*, 2002). É necessário o uso de métodos moleculares como, por exemplo, a técnica de reação em cadeia da polimerase com primers específicos para identificar o complexo *B. cepacia* bem como para distinguir os genótipos do complexo (MAHENTHIRALINGAM *et al.*, 2000).

#### **2.4.2 Doença pulmonar da FC e risco de infecção pelo complexo *Burkholderia cepacia* e *Burkholderia cenocepacia***

Na FC, as alterações epiteliais pulmonares do transporte iônico promovem a redução das secreções mucosas, aumento da viscosidade dessas secreções e consequente diminuição da depuração muco ciliar. A retenção do muco espesso nos bronquíolos favorece o surgimento de um círculo vicioso de inflamação, infecção bacteriana, destruição da arquitetura brônquica e surgimento de bronquiectasias (RATJEN; DÖRING, 2003; SMITH *et al.*, 2017). Além disso, as alterações no líquido de superfície das vias aéreas prejudicam a ação de pequenos peptídeos antibacterianos, como as beta defensinas e várias moléculas com capacidade antioxidante, tais como a glutatona, o ácido ascórbico e glicoconjugados, resultando em diminuição das defesas do trato respiratório e favorecendo o processo de colonização e infecção das vias aéreas (STRAUSBAUGH; DAVIS, 2007).

Os pacientes com FC, por terem prejuízo no *clearance* das vias aéreas com retenção de muco espesso nos bronquíolos, ficam suscetíveis ao surgimento de inflamação, infecção bacteriana e o surgimento de bronquiectasias, principalmente (SOMAYAJI *et al.*, 2020; HAUSER *et al.*, 2011). Desta forma, podem ser colonizados por diversos patógenos ao longo dos anos de vida. Um dos patógenos que acarreta maior preocupação clínica, é a infecção pelo Complexo *Burkholderia cepacia* (em especial pela *Burkholderia cenocepacia*), pois é de difícil manejo e de difícil erradicação (SOUSA *et al.*, 2017). Além disso, as mais diversas cepas de *B. cepacia* desenvolvem resistência aos antibióticos por um mecanismo de produção de enzimas

degradadoras, alterações dos alvos terapêuticos, permeabilidade celular e efluxo de medicamentos (BODILIS *et al.*, 2018).

### **2.4.3 Infecção pelo complexo *Burkholderia cepacia* e *Burkholderia cenocepacia* e piora dos desfechos clínicos e funcionais pulmonares**

A FC causa morte prematura, usualmente como resultado de infecções pulmonares recorrentes que progridem para insuficiência respiratória (SIMMONDS; CULLINAN; HODSON, 2009). O prognóstico de indivíduos com FC tem melhorado progressivamente nas últimas décadas, de forma que mais da metade da população de indivíduos com FC está na faixa etária adulta (SPOONHOWER; DAVIS, 2016) Dados do registro norte americano de FC de 2017 mostram que a mediana de sobrevida prevista foi de 46,2 anos (IC de 95% de 43,8 – 50,0 anos) (CFF, 2018).

A maioria dos pacientes com FC desenvolve infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, a qual se associa com deterioração da função pulmonar e redução da sobrevida (GIBSON; BURNS; RAMSEY, 2003). Também, o complexo a *Burkholderia cepacia* tem sido reconhecido como um grupo de patógenos oportunistas em pacientes com FC, estando associado com pior prognóstico da doença e com grande transmissibilidade de paciente para paciente (HAUSER *et al.*, 2011) A erradicação das bactérias do complexo *B. cepacia* é muito difícil, o que contribui muito para a morbidade e diminuição da expectativa de vida destes indivíduos. A maioria dos pacientes que adquirem o complexo *B. cepacia* desenvolve infecção crônica e somente uma minoria consegue eliminar a bactéria espontaneamente (HASSAN; COUTINHO; SÁ-CORREIA, 2019). Ainda, a infecção pelo complexo *B. cepacia* pode causar perda muito acelerada da função pulmonar, caracterizando a “síndrome da cepacia” que cursa com deterioração clínica grave, septicemia e pneumonia necrosante, resultando em morte precoce (MAHENTHIRALINGAM; URBAN; GOLDBERG, 2005).

Além do número diverso de espécies do complexo, alguns isolados apresentam diversidades intra-espécies, como por exemplo a *Burkholderia cenocepacia* que é classificada em genomovares A, B, C e D. A identificação correta desta espécie e a diferenciação de seus genomovares é de suma importância, pois, é considerada uma espécie de alto grau de transmissibilidade entre pacientes com FC (GRAINDORGE *et al.*, 2010). A *B. cenocepacia* é a espécie que

tem sido mais fortemente associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, bem como com o desenvolvimento da síndrome de *cepacia* (ELBORN, 2016). A identificação de bactérias do complexo *Burkholderia cepacia* por testes bioquímicos não permite a diferenciação de todas as espécies e, portanto, não existe um teste simples que seja capaz de distinguir todos os microrganismos do complexo (VERMIS *et al.*, 2002). É necessário o uso de métodos moleculares como, por exemplo, a técnica de reação em cadeia da polimerase com primers específicos para identificar o complexo *B. cepacia* bem como para distinguir os genovares do complexo (MAHENTHIRALINGAM *et al.*, 2000).

O tema se torna ainda mais complexo quando se analisa os estudos canadenses mais recentes que apontam o subtipo ET-12 da *Burkholderia cenocepacia* como associado a maior risco de exacerbações graves e morte em comparação com pacientes com outros grupos de bactérias (SOMAYAJI *et al.*, 2020; BLANCHARD *et al.*, 2020).

Como a perda da função pulmonar decorrente da infecção pelo complexo *B. cepacia* é um dos fatores que contribui para a mortalidade, a avaliação com a espirometria, particularmente monitorando ao volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e a capacidade vital forçada (CVF), torna-se muito importante nesta situação clínica para determinar a progressão da doença (FOLESCU *et al.*, 2015).

### 3 JUSTIFICATIVA

Nas últimas décadas, a sobrevida de pacientes com FC têm crescido a cada ano e com ela, o desafio do manejo desses pacientes que cada vez, demandam de mais cuidados nutricionais e clínicos. A infecção por *Burkholderia cenocepacia* geralmente é de difícil manejo e pode levar a desfechos desfavoráveis, graves e crônicos em toda a vida dos pacientes com FC.

Como a perda da função pulmonar decorrente da infecção pelo complexo *B. cepacia* é um dos fatores que contribui para a mortalidade, a avaliação com a espirometria, particularmente monitorando a o VEF<sub>1</sub> e a CVF, torna-se muito importante nesta situação clínica para determinar a progressão da doença pulmonar e a evolução do estado nutricional (FOLESCU *et al.*, 2015).

O estado nutricional apresenta uma associação fortemente positiva com a função pulmonar na FC e sofre grande prejuízo pela infecção pelo complexo *B. cepacia*. Assim, o IMC é um parâmetro a ser monitorado de forma rigorosa nesta situação (FOLESCU *et al.*, 2015). No estudo de Folescu *et al.* (2015) a infecção pelo complexo *B. cepacia* se associou fortemente com o menores valores de IMC.

Embora existam trabalhos na literatura mostrando o impacto negativo da infecção pelo complexo *B. cepacia* e *B. cenocepacia* na FC, existe escassez de informações sobre desfechos clínicos e nutricionais a longo prazo e sobre mortalidade. Também no Brasil, existem poucos estudos sobre o tema (CARRARO *et al.*, 2018; DENTINI *et al.*, 2017; MARTINS, 2007). As informações sobre o impacto nutricional desta infecção poderiam motivar estudos de intervenção para melhorar a abordagem nutricional no grupo acometido pela infecção. Além disto, fatores ambientais ou genotípicos podem modular os desfechos clínicos na FC. Em Porto Alegre, existem dois centros de transplantes pulmonares que têm transplantado pacientes com FC e não colocam a infecção pelo complexo *B. cepacia* ou por *B. cenocepacia* como contraindicação absoluta. Assim, definir o prognóstico destes indivíduos passa a ter uma importância fundamental no processo de tomada de decisões clínicas pelos centros de referência da doença.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os desfechos nutricionais e clínicos de uma coorte de pacientes adultos com FC e com infecção por *Burkholderia cenocepacia*, comparando com os pacientes sem infecção pelo complexo *B. cepacia* e com os pacientes com infecção por complexo *B. cepacia* não *cenocepacia*.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar as características nutricionais IMC, DCT e CB, no momento basal, no grupo de indivíduos com infecção por *Burkholderia cenocepacia*, comparando com os indivíduos sem infecção pelo complexo *B. cepacia* e com os pacientes com infecção por complexo *B. cepacia* não *cenocepacia*.

1. Analisar as alterações do IMC ao longo do período de estudo, no grupo de indivíduos com infecção por *Burkholderia cenocepacia*, comparando com os indivíduos sem infecção pelo complexo *B. cepacia* e com os pacientes com infecção por complexo *B. cepacia* não *cenocepacia*.
2. Analisar a sobrevida dos indivíduos, ao longo do período de estudo, no grupo de indivíduos com infecção por *Burkholderia cenocepacia*, comparando com os indivíduos sem infecção pelo complexo *B. cepacia* e com os pacientes com infecção por complexo *B. cepacia* não *cenocepacia*.
3. Analisar as alterações na função pulmonar, ao longo do período de estudo, no grupo de indivíduos com infecção por *Burkholderia cenocepacia*, comparando com os indivíduos sem infecção pelo complexo *B. cepacia* e com os pacientes com infecção por complexo *B. cepacia* não *cenocepacia*.
4. Analisar a associação da infecção por *Burkholderia cenocepacia* e estado nutricional com os seguintes desfechos: óbito, transplante pulmonar e sobrevivência.

## 5 PERGUNTA DE PARTIDA

Pacientes com *Burkholderia cenocepacia* têm piores desfechos nutricionais e clínicos, em comparação com pacientes sem infecção pelo complexo *B. cepacia* e com pacientes com infecção por complexo *B. cepacia* não *cenocepacia*?



## 6 HIPÓTESES

### 6.1 HIPÓTESE NULA (H0)

A infecção por *Burkholderia cenocepacia* não piora os desfechos nutricionais e clínicos de pacientes adultos com fibrose cística quando comparado com os pacientes sem infecção pelo complexo *B. cepacia* e com os pacientes com infecção por complexo *B. cepacia* não *cenocepacia*.

### 6.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA (H1)

A infecção por *Burkholderia cenocepacia* piora os desfechos nutricionais e clínicos de pacientes adultos com fibrose cística quando comparado com os pacientes sem infecção pelo complexo *B. cepacia* e com os pacientes com infecção por complexo *B. cepacia* não *cenocepacia*.

## 7 MÉTODOS

### 7.1 DELINEAMENTO

O presente trabalho trata-se de um estudo de coorte retrospectivo e é parte integrante de um projeto maior intitulado “**Características clínicas e desfechos de pacientes adolescentes e adultos portadores de fibrose cística com infecção por *Burkholderia cenocepacia***”, aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA sob o número 2020-0159, CAAE nº 32480620.3.0000.5327.

O banco de base utilizado foi o de um estudo transversal realizado em 2012 – 2013, realizado no ambulatório de fibrose cística do adulto do HCPA intitulado como “**Fatores associados com a desnutrição em adolescentes e adultos com fibrose cística**”, publicado e aprovado pelo Comitê de Ética sob o número 20120100, nº CAAE: 1549212000005327.

Um novo banco de dados foi construído, utilizando dados do período de 7 anos, a partir de 2012 – 2013, registrando dados de função pulmonar, estado nutricional e testes de detecção da infecção por *Burkholderia cepacia* e *Burkholderia cenocepacia*. Estes dados foram coletados a partir do prontuário eletrônico pelo prontuário eletrônico (AGHUSE) do HCPA. Os desfechos (óbito, transplante ou sobrevivente) foram aferidos desde a data de inclusão do estudo até 31/12/2019, a partir da revisão dos prontuários, informações da equipe multidisciplinar e, quando necessário, por contato telefônico.

### 7.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

O estudo incluiu pacientes que, na fase basal em 2012 – 2013, tinham idade  $\geq 16$  anos e cujo diagnóstico de FC havia sido baseado em critérios de consenso para o diagnóstico da doença (FARRELL *et al.*, 2008). Assim, foram incluídos 84 pacientes com diagnóstico de FC.

#### 7.2.1 Critérios de Inclusão

Só foram incluídos no estudo: pacientes que, na fase basal em 2012 – 2013, tinham idade  $\geq 16$  anos; cujo diagnóstico de FC havia sido baseado em critérios de consenso para o diagnóstico da doença (FARRELL *et al.*, 2008); e se encontravam

cl clinicamente estáveis por ocasião do estudo inicial, isto é, aqueles que não apresentavam nos 30 dias prévios nenhuma mudança de medicamentos e não estavam em uso de antibióticos por via intravenosa ou oral em virtude de exacerbações pulmonares.

### **7.2.2 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos pacientes com impossibilidade de realizar os testes preconizados como teste de caminhada e espirometria e gestantes.

## **7.3 MEDIDAS E PROCEDIMENTOS**

O diagnóstico de FC foi estabelecido na presença de uma ou mais característica fenotípicas, na história de FC em um irmão ou no teste de triagem neonatal positivo, mais a evidência laboratorial de anormalidade CFTR, documentada por concentrações elevadas de cloro no suor (teste do suor), ou evidências de mutações conhecidas como causa de FC em cada um dos genes da CFTR (genotipagem) (FARRELL *et al.*, 2008).

Todos os pacientes incluídos no estudo, ao serem submetidos à avaliação clínica de rotina em nível ambulatorial tiveram os seus dados registrados pelos pesquisadores em uma ficha de avaliação e banco de dados.

### **7.3.1 Avaliação Nutricional**

A avaliação nutricional foi feita através da avaliação de parâmetros antropométricos como peso, altura, espessura da DCT, circunferência muscular do braço (CMB) e IMC.

O peso foi verificado através de uma balança digital da marca Filizola ®. Os pacientes foram pesados vestidos com roupas leves e sem sapatos. A altura foi medida com o estadiômetro fixo na parede, com lâmina horizontal móvel e graduação em centímetros, com menor divisão em milímetros. Os pacientes deviam estar sem sapatos ou chapéu, devendo permanecer de pé sobre a plataforma, com os calcanhares juntos e o corpo mais reto possível. Os calcanhares, glúteos, ombros e cabeça deviam tocar a parte de superfície vertical do estadiômetro. A linha de visão

do paciente devia ser na horizontal.

O IMC foi obtido pela aplicação da fórmula que constitui na divisão do valor do peso atual (em Kg) pelo quadrado da altura (em metros).

A medida da DCT foi feita no ponto médio do braço não dominante entre o acrômio e o olécrano. A prega devia ser suavemente tracionada do tecido muscular subjacente e avaliada com a utilização de um plicômetro da marca Cescorf®. Três leituras deviam ser feitas e registradas em milímetros e a sua média aritmética corresponde à média final. O parâmetro utilizado para interpretação dos resultados foi através da classificação de Frisancho (1981). A circunferência do braço foi aferida no ponto médio do braço não dominante entre o acrômio e o olécrano, utilizando fita métrica. A CMB foi obtida através da seguinte relação matemática:  $CMB (cm) = CB (cm) - (0.314 \times PCT (mm))$ . O parâmetro utilizado para interpretação dos resultados foi através da classificação de Frisancho (1981).

### **7.3.2 Função Pulmonar**

A espirometria utilizada no estudo foi realizada na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA com o paciente em posição sentada, utilizando o equipamento *Jaeger – v 4.31a* (Jaeger, Wuerzburg, Alemanha), dentro dos critérios de aceitabilidade técnica das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (PEREIRA *et al.*, 2002). Três sucessivas curvas expiratórias forçadas tecnicamente adequadas foram realizadas, sendo registrada a com valores maiores. Foram registrados CVF em litros e em percentagem do previsto, o VEF<sub>1</sub> em litros e em percentagem do previsto e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF em valor absoluto e em percentagem do previsto. Para expressar as variáveis funcionais pulmonares em percentagem do previsto para sexo, idade e altura foram utilizados nomogramas para tal fim (PEREIRA; SATO; RODRIGUES, 2007).

### **7.3.3 Bacteriologia do Escarro**

Foram utilizados dados de bactérias identificadas nos três últimos exames bacteriológicos de escarro realizados no HCPA. Estes exames foram realizados na Unidade de Microbiologia do Serviço de Diagnóstico Laboratorial (SDLab). A rotina ambulatorial de avaliação bacteriológica do escarro envolvia a coleta de uma amostra a cada consulta (em geral, a cada 60 dias) ou em cada internação hospitalar. A

amostra de escarro era avaliada por microscopia para garantir a integridade e sua qualidade e as amostras que atingissem tais características prosseguiram nas análises. Os escarros foram semeados nos seguintes meios cultura: Ágar Sangue, Ágar Chocolate, Ágar MacConkey, Ágar Manitol e o Ágar BCSA (*Burkholderia cepacia* Selective Agar). As placas foram mantidas em estufa à 32,5°C por até 72h. As colônias sugestivas de patógenos eram encaminhadas para a realização do Teste de Sensibilidade ao Antimicrobianos e para identificação da colônia no equipamento MALDI-TOF Vitek MS (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). As colônias identificadas como complexo *Burkholderia cepacia* eram encaminhadas ao Laboratório de Pesquisa em Resistência Bacteriana (LABRESIS) para posterior análise molecular.

#### 7.3.4 Análise molecular das espécies

As espécies identificadas no sistema MALDI-TOF Vitek MS como membros do Complexo *Burkholderia cepacia*, na Unidade de Microbiologia, foram alíquotadas em 600uL de água deionizada. O DNA das amostras foram extraídos por lise térmica (10 min à 100°C) seguido de resfriamento à -20°C (por 20 min). Posteriormente o sobrenadante das amostras (DNA) centrifugadas à 3 minutos em 16.000 rpm foi armazenado em microtubo.

A identificação molecular das espécies de *Burkholderia cepacia* foi realizada pela identificação do gene *recA* utilizando os primers BCR-1 e BCR-2 em uma reação de nested PCR conforme proposto por Mahenthiralingam e colaboradores (2000). O *mix* para PCR era constituído de 0,2U/uL de Platinum Taq DNA polimerase, 1uL (250uM) de cada desoxinucleotídeo trifosfatado (dNTP), 1,5uL (1,5uM) de MgCl<sub>2</sub> 5uL de tampão 5x para PCR. Vinte picomoles de cada *primer* foi adicionado à reação. Os ciclos empregados para a amplificação foram de desnaturação inicial por 5 minutos à 95°C, seguida por 35 ciclos de 45 segundos a 95°C, 45 segundos a 58°C e 90 segundos a 72°C. E uma extensão final de 10 minutos a 72°C aplicada ao término dos ciclos. Os *amplicons* da primeira reação são submetidos à outras duas reações de PCR. Para realização da segunda reação para identificação do Complexo *Burkholderia cepacia*, foram utilizados 5,0uL de solução tampão 10x; 4,0uL da mistura de dNTP na concentração de 10mM. Os *primers* utilizados nesta reação foram os REC-IN5 e BCRBM2 - 2uL na concentração de 10uM com 39,0uL de água para PCR e 0,2uL de Taq DNA polimerase e 2,0uL do produto da primeira reação. A

programação no termociclador empregada: Estágio 1 – 5 ciclos de 30 segundos à 94°C, 45 segundos à 67°C, 1 minuto à 72°C; Estágio 2 - 5 ciclos de 30 segundos à 94°C, 45 segundos à 65°C, 1 minuto à 72°C; Estágio 3 - 15 ciclos de 30 segundos à 94°C, 45 segundos à 63°C, 1 minuto à 72°C; Extensão final 5 minutos à 72°C.

O produto da primeira reação foi submetido a uma outra PCR para a identificação específica da *Burkholderia cenocepacia* genomovares IIIA ou IIIB. Para o mix desta terceira reação se acresceu 2,5uL da solução tampão 10x, 2,0uL de mistura de dNTP, 1,0uL de cada primer BCR IIIA e BCR IIIB na concentração de 10uM, 15,5uL de água especial para PCR e 0,1uL de Taq DNA polimerase e 3,0uL do produto da primeira reação. A programação do termociclador foi igual ao da segunda reação.

A detecção dos produtos das reações de PCR foi feita através de eletroforese em gel de Agarose 1,5%. Espera-se que o produto da segunda reação gere um fragmento de 620pb correspondente às espécies do Complexo *Burkholderia cepacia*. O produto da terceira reação deverá amplificar um fragmento em torno de 380pb para *Burkholderia cenocepacia* IIIA e de 780pb para *B. cenocepacia* IIIB.

Assim, para a finalidade deste estudo, os pacientes serão divididos em três grupos conforme a bacteriologia do escarro: a) pacientes com infecção por *Burkholderia cenocepacia*; b) pacientes sem infecção pelo complexo *Burkholderia cepacia*; c) pacientes com infecção pelo complexo *Burkholderia cepacia* não cenocepacia.

### **7.3.5 Glicemia de jejum e Teste Oral de Tolerância à Glicose**

Foram revisados os exames de glicemia de jejum e de teste oral de tolerância à glicose (TOTG) realizados no último ano pelos pacientes. Estes exames fazem parte da rotina assistencial anual da equipe de FC e foram realizados no laboratório de bioquímica do HCPA.

Para a realização destes exames, os pacientes foram a um período de jejum previamente ao exame de no mínimo 8 horas. A coleta do exame foi feita na Zona 14 do HCPA. Para a glicemia de jejum, foi feita a coleta de uma amostra de sangue. Para o TOTG, foi coletada uma amostra de sangue para determinar a glicemia em jejum. A seguir, os pacientes adultos devem ingerir 75g de glicose por Kg em tempo máximo de cinco minutos. Os adolescentes ou adultos com peso até 43 Kg deviam ingerir 1,75g de glicose por Kg (máximo de 75g). Após 120 minutos da ingesta de glicose, foi

coletada nova amostra de sangue para nova glicemia.

O diagnóstico de DRFC pela glicemia de jejum foi confirmado por duas medidas glicêmicas em jejum com concentrações maiores que 126 mg%. O diagnóstico de IG foi feito pela presença de glicemia de jejum menor que 126 mg% e glicemia após 2 horas do TOTG de 140 mg% a 200mg%. O diagnóstico de DM após TOTG foi feito pela presença de glicemia de jejum menor que 126 mg% e glicemia após 2 horas do TOTG maior que 200 mg%.

Para inclusão deste fator em estudo na análise estatística, os pacientes serão classificados em três grupos: grupo com tolerância à glicose normal (TGN), definido por glicemia de jejum menor que 126 mg% e glicemia após 2 horas do TOTG menor que 140 mg%; grupo com IG, definido por glicemia de jejum menor que 126 mg% e glicemia após 2 horas do TOTG de 140 mg% a 200mg%; e grupo com DM em jejum ou pós TOTG (DM), definido por duas medidas glicêmicas em jejum com concentrações maiores que 126 mg% ou por presença de glicemia de jejum menor que 126 mg% e glicemia após 2 horas do TOTG maior que 200 mg%.

### **7.3.6 Dados Evolutivos e Desfechos**

O IMC e os dados de espirometria (CVF e VEF<sub>1</sub>) foram obtidos a partir da revisão do prontuário eletrônico do HCPA (AGHUSE), registrando-se o melhor valor anual a partir de 2012 – 2013, até 31/12/2019.

Os desfechos (óbito, transplante ou sobrevivente) foram aferidos desde a data de inclusão do estudo até 31/12/2019, a partir da revisão dos prontuários, informações da equipe multidisciplinar e, quando necessário, por contato telefônico.

## **7.4 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto inicial de base foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA sob o número nº 2012-0100 e o projeto sequencial foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA sob o nº 2020 0159 (ANEXO B). Todos os indivíduos incluídos no estudo assinaram termo de consentimento livre e informado (ANEXO A) por ocasião do estudo inicial e do estudo sequencial, ficando esse Trabalho de Conclusão de Curso isento de apresentar um novo TCLE, visto que foram utilizados os objetivos já descritos no projeto aprovado.

Os pesquisadores seguiram as orientações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta as pesquisas com seres humanos e seguirão a Lei de Proteção Geral de Dados.

## 7.5 ANÁLISES DOS RESULTADOS

Os dados foram digitados em um banco de dados no Excel 2021 a análise estatística foi realizada utilizando o pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.0

Para análise descritiva das variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas e para as variáveis contínuas foram apresentadas média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico, além dos valores mínimo e máximo. O teste Shapiro-Wilks foi utilizado para avaliar se as variáveis contínuas tinham distribuição normal. Para as análises bivariadas foram utilizados o teste qui-quadrado de Pearson e análise de variâncias (ANOVA).

O tempo livre de eventos (óbito e transplante pulmonar) entre os grupos foi analisada através de curvas de Kaplan Meier e comparadas pelo teste log-rank.

As variáveis contínuas com medidas repetidas foram analisadas pelo modelo linear geral para medidas repetidas.

Em todas as análises foi considerado valor estatisticamente significativo quando o valor-p for menor do que 0,05. Será considerado IC de 95%.



## 8 RESULTADOS

A amostra estudada constituiu-se de 84 pacientes. As características gerais desses indivíduos são apresentadas na Tabela 1. Quarenta e seis pacientes (54,8%) eram do sexo feminino e apresentavam idade média de 25,2±16-47 anos. Todos os indivíduos eram de etnia caucasiana. Dezoito indivíduos (21,4%) eram homozigotos para a mutação F508del e 38 (45,2%) eram heterozigotos para essa mutação. Sessenta e sete pacientes (79,8%) apresentavam IPE e 12 (14,3%) tinham diagnóstico de DRFC. A média de IMC era 21,0±3,2kg/m<sup>2</sup>, a de DCT de 13,5±6.2mm e a de CB 26.4±3.8cm. A média da CVF era de 72,6±29,4% do previsto, a de VEF<sub>1</sub> de 59,9±28,8% do previsto e a da VEF<sub>1</sub>/CVF de 67,8±13,2%. Dezesete (20,2%) pacientes tinham infecção por *B. cenocepacia*, 11 (13,1%) *Complexo B. cepacia* e 56 (66,7%) por bactérias não pertencentes ao complexo *B. cepacia*.

**Tabela 1.** Características gerais basais da amostra de indivíduos estudados.

Características	n=84 média± DP (min-max) ou n (%)
Idade – anos	25,2±7,0 (16,0 - 47,0)
Sexo - feminino	46 (54,8)
Idade do diagnóstico – anos	7, 1-6 (0 - 42)
Etnia – caucasiana	84 (100)
Mutação F508del homozigota	18 (21,4)
Mutação F508del heterozigota	38 (45,2)
Insuficiência pancreática exócrina	67 (79,8)
DRFC	12 (14,3)
IMC - kg/m <sup>2</sup>	21,0±3,2 (18,5 – 20,6)
DCT – mm	13,5±6.2 (4,0 – 26,0)
CB – cm	26.4±3.8 (19,0 – 36,0)
CVF % do previsto	72,6±29,4 (23,0 – 160)
VEF <sub>1</sub> % do previsto - média±DP (MIN – MAX)	59,9±28,8 (12,3 – 138,0)
VEF <sub>1</sub> /CVF % - média±DP (MIN– MAX)	67,8±13,2(39,6 – 100,0)
<i>P. aeruginosa</i>	54 (64,3)
<i>S. aureus</i>	51 (60,7)

<i>B. cenocepacia</i>	17 (20,2)
Complexo <i>B. cepacia</i> não <i>cenocepacia</i>	11 (13,1)
Bactérias não complexo <i>B. cepacia</i>	56 (66,7)

DP=desvio padrão, n=número de casos, MIN=Mínimo, MAX= máximo, AI=amplitude inter-quartilica, DRFC=diabete relacionada à fibrose cística, IMC=índice de massa corporal, DCT=dobra cutânea tricípital, CB=circunferência do braço, CVF=capacidade vital forçada, VEF<sub>1</sub>=volume expiratório forçado no primeiro segundo

A análise comparativa entre os 3 grupos de bactérias (*B. cenocepacia*, complexo *B. cepacia* não *cenocepacia* e outras bactérias não complexo *B. cepacia*) no momento basal é apresentada na Tabela 2. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos para a idade (p=0,569), sexo (p=0,258), idade do diagnóstico (p=0,458), IPE (p=0,579), DRFC (p=0,894), IMC (p=0,080), DCT (p=0,257), CB (p=0,430), CVF % previsto (p=0,109), VEF<sub>1</sub> (p=0,088), relação VEF<sub>1</sub>/CVF (0,079), *P. aeruginosa* (p=0,366) e *S. aureus* (p=0,086). Somente foi observada diferença estatisticamente significativa para presença da mutação F508del: a ausência desta mutação foi mais frequente no grupo de *B. cenocepacia* e a presença em homozigose foi maior no grupo de complexo *B. cepacia* não *cenocepacia* (p=0,041).

**Tabela 2.** Comparação no momento basal entre os grupos de bactérias: *Burkholderia cenocepacia*, complexo *B. cepacia* não *cenocepacia*, outras bactérias não complexo *B. cepacia*.

Características	<i>B. cenocepacia</i> n=17	Complexo BC não <i>cenocepacia</i> n=11	Outras não complexo BC n=56	p
Idade – anos, média±DP	26,7±7,5	25,6±7,6	24,6±6,8	0,569
Sexo - feminino, n (%)	8 (47,1)	4 (36,4)	34 (60,7)	0,258
Idade do diagnóstico – anos, mediana, AI	9 (0,63 – 16,5)	5 (0,5 – 8)	7,5 (1 – 17,8)	0,458
Mutações – n (%)				0,041
Mutação F508del homozigota	4 (23,5)	5 (45,5) *	9 (16,1)	
Mutação F508del heterozigota	11 (64,7)	2 (18,2)	25 (44,6)	
Outras	2 (11,8) *	4 (36,4)	22 (39,3)	

Insuficiência pancreática exócrina - n (%)	15 (22,4)	9 (13,4)	43 (64,2)	0,579
DRFC - n (%)	2 (11,8)	2 (18,2)	8 (14,3)	0,894
IMC - kg/m <sup>2</sup> , média±DP	19,5±2,2	21,8±2,8	21,3±3,4	0,080
DCT – mm, média±DP	11,6±6,1	12,5±6,7	14,3±6,1	0,257
CB – cm, média±DP	25,3±3,5	26,9±3,2	26,4±3,8	0,430
CVF % do previsto, média±DP	63,0±31,8	87,0±37,9	72,6±26,1	0,109
VEF <sub>1</sub> % do previsto - média±DP	46,7±28,6	70,1±31,6	61,9±29,1	0,088
VEF <sub>1</sub> /CVF % - média±DP	61,7±12,8	66,7±12,7	69,9±13,0	0,079
<i>P. aeruginosa</i> – n (%)	11 (64,7)	5 (45,5)	38 (67,9)	0,366
<i>S. aureus</i> – n (%)	10 (58,8)	10 (90,9)	31 (55,4)	0,086

DP=desvio padrão, n=número de casos, AI=amplitude inter-quartilica, DRFC=diabete relacionada à fibrose cística, IMC=índice de massa corporal, DCT=dobra cutânea triçiptal, CB=circunferência do braço, CVF=capacidade vital forçada, VEF<sub>1</sub>=volume expiratório forçado no primeiro segundo.

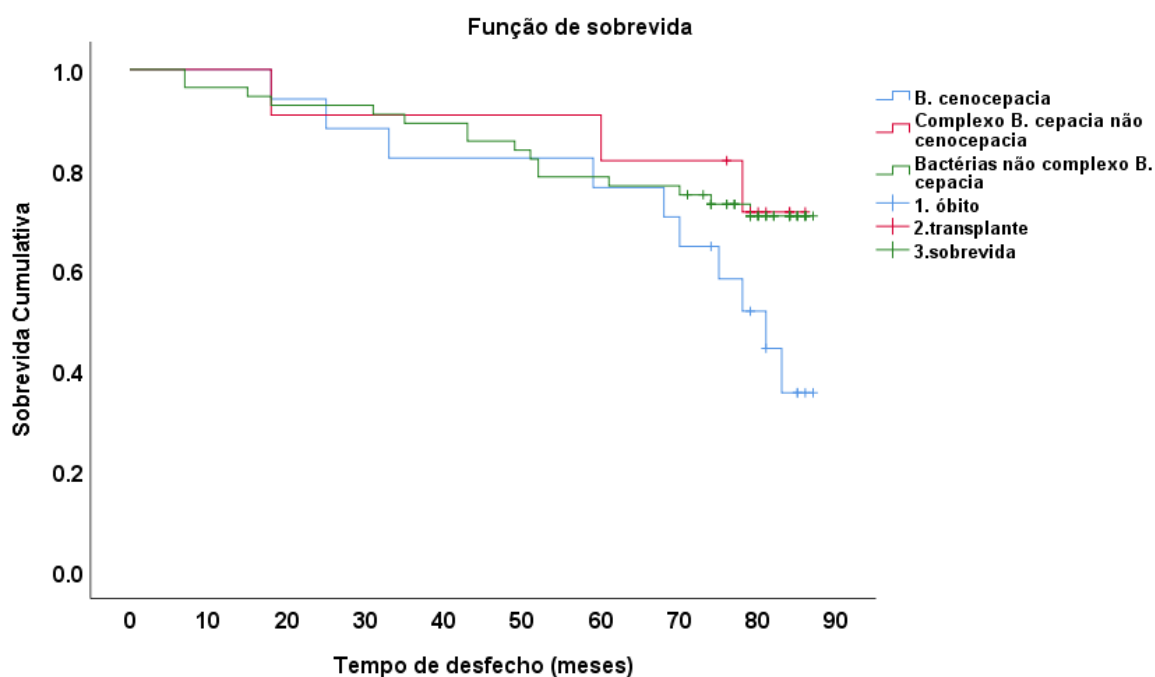
Variáveis contínuas com distribuição normal: análise de variância para 1 fator.

Variáveis contínuas sem distribuição normal: teste de Kruskal-Wallis.

Variáveis dicotômicas: teste de qui-quadrado. \* Resíduos ajustados padronizados > 1,96 ou < -1,96 (implica em proporções significativamente diferentes)

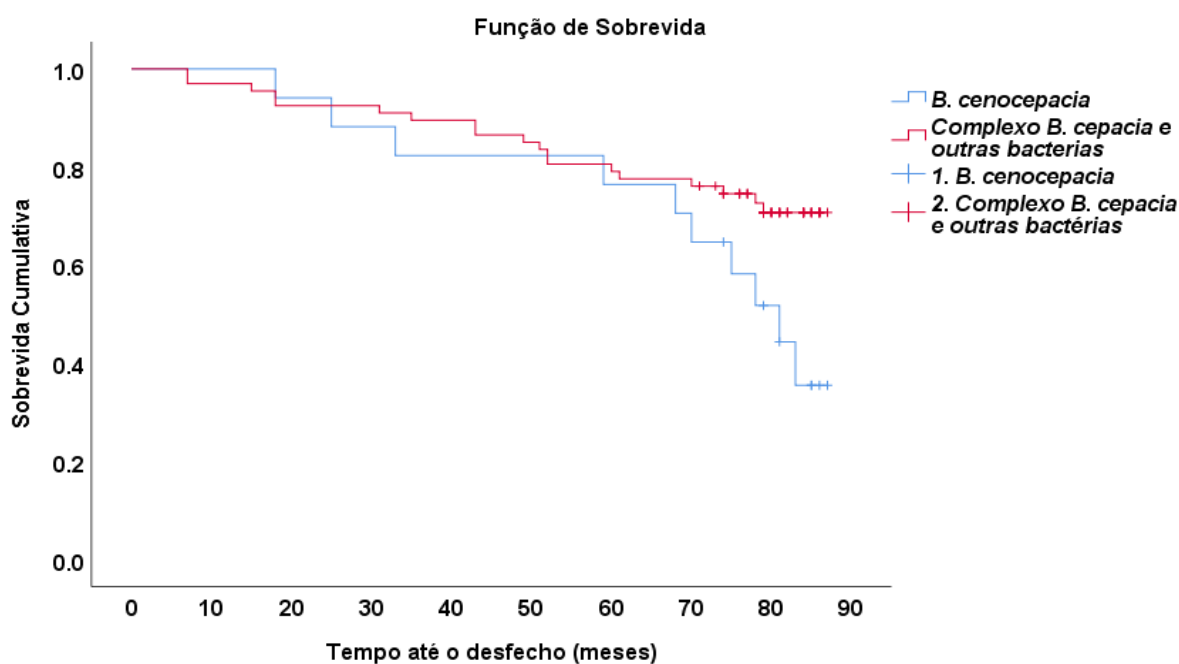
A Figura 1 apresenta as curvas de sobrevida dos 3 grupos de bactérias para o desfecho óbito, sendo que os casos foram censurados em caso de transplante pulmonar e ao final do estudo em 31/12/19. Ao longo do estudo, 19 pacientes evoluíram para o óbito, 10 foram submetidos a transplante pulmonar e 55 sobreviveram até o término do estudo. A média do tempo livre de eventos (óbito e transplante pulmonar) para todos os indivíduos foi de 73,8 meses (IC 95% - IC 95%= 69,0 – 78,7); para o grupo *B. cenocepacia* foi de 70,2 meses (IC 95%=59,6 – 80,8); para o grupo de complexo *B. cepacia* não *cenocepacia* foi de 76,6 meses (IC 95% = 64,8 – 88,5); e para o grupo outras bactérias foi de 74,4 (IC 95% = 68,3 – 80,4); log rank=0,129.

Figura 1 - Curvas de Sobrevida de Kaplan Meier comparando os 3 grupos



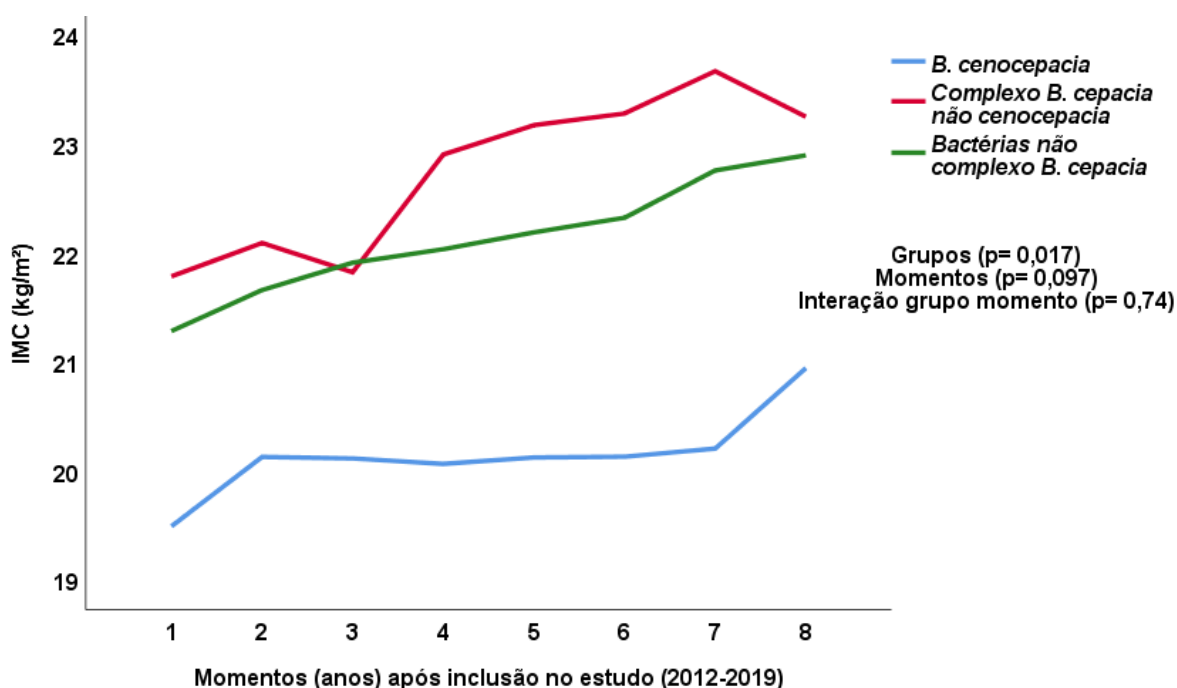
Como as curvas de sobrevida do grupo de pacientes com complexo *B. cepacia* não *ceenocepacia* e do grupo outras bactérias se assemelhavam, foi realizada uma análise comparando a curva destes 2 grupos em conjunto com a curva do grupo *B. ceenocepacia*. Assim, a Figura 2 apresenta as curvas de sobrevida dos 2 grupos: grupo *B. ceenocepacia* e grupos com as demais bactérias. A média do tempo livre de eventos para o grupo *B. ceenocepacia* foi de 70,2 meses (IC 95%=59,6 – 80,8); para o grupo com as demais bactérias foi de 74,8 meses (IC 95% = 69,4 – 80,3); log rank=0,044.

Figura 2 - Curvas de sobrevida de Kaplan Meier comparando os 2 grupos



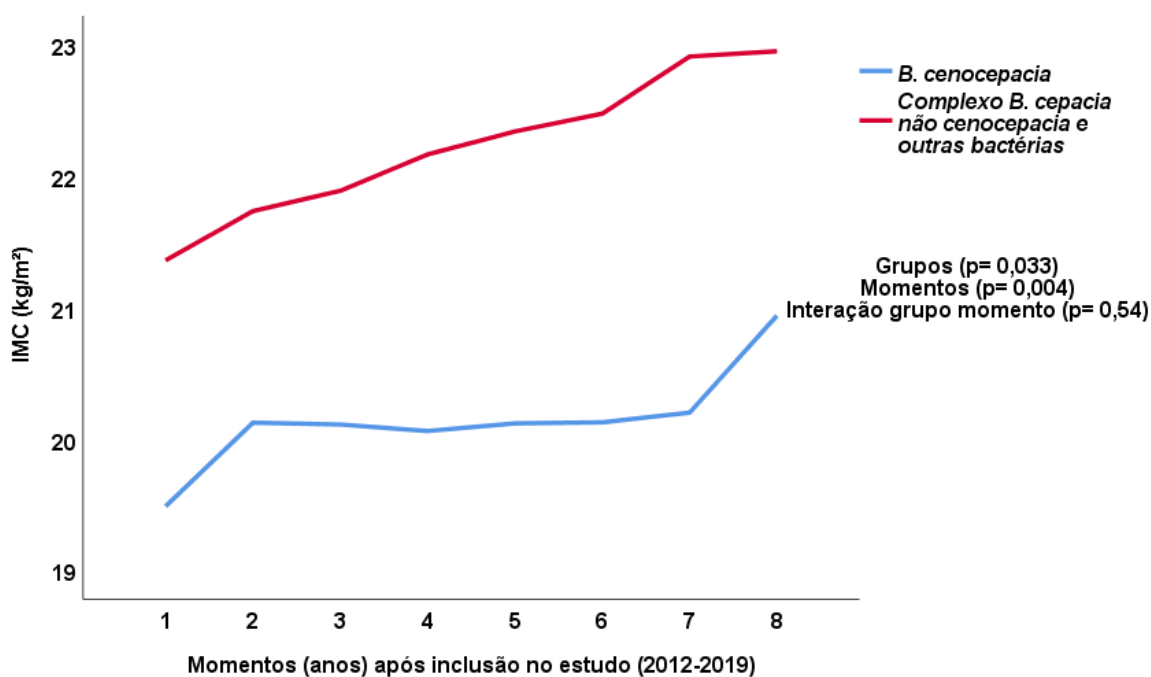
A análise das medidas repetidas do IMC ao longo do estudo para os 3 grupos (*B. cenocepacia*, complexo *B. cepacia* não *cenocepacia* e outras bactérias) é apresentada na Figura 3, evidenciando-se que o grupo *B. cenocepacia* teve valores significativamente menores quando comparado com os grupos de outras bactérias ( $p=0,017$ ). Além disso, não houve diferença significativa para o IMC ao longo dos anos do estudo ( $p=0,097$ ). Não foi observado efeito de interação entre grupo de bactéria e medidas do IMC ao longo dos anos ( $p=0,74$ ), isto é, o comportamento das medidas repetidas do IMC ao longo dos anos não se diferenciou entre os dois grupos.

Figura 3 - Análise de medidas repetidas para IMC para os 3 grupos



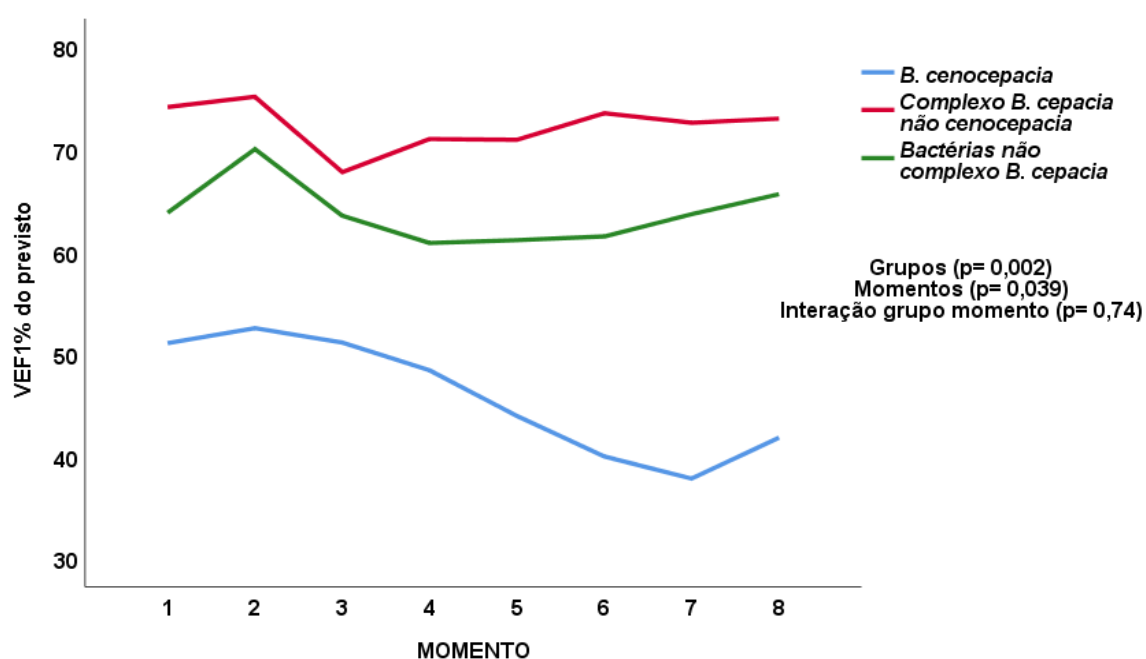
A análise das medidas repetidas do IMC ao longo do estudo para 2 grupos (*B. cenocepacia* versus complexo *B. cepacia* não *cenocepacia* e outras bactérias) é apresentada na Figura 4, evidenciando-se que o grupo *B. cenocepacia* teve valores significativamente menores quando comparado com o grupo das outras bactérias ( $p=0,033$ ). Além disso, houve diferença significativa para o IMC que melhorou ao longo dos anos do estudo ( $p=0,004$ ). Não foi observado efeito de interação entre os grupos de bactérias e as medidas do IMC ao longo dos anos ( $p=0,54$ ), isto é, o comportamento das medidas repetidas do IMC ao longo dos anos não se diferenciou entre os dois grupos.

Figura 4 - Análise de medidas repetidas para IMC para os 2 grupos



A análise das medidas repetidas do VEF<sub>1</sub> ao longo do estudo para os 3 grupos de bactérias é apresentada na Figura 5, evidenciando-se que o grupo *B. cenocepacia* teve valores significativamente menores quando comparado com os grupos das outras bactérias ( $p=0,002$ ). Além disso, houve diferença significativa do VEF<sub>1</sub>, que piorou ao longo dos anos do estudo ( $p=0,039$ ). Não foi observado efeito de interação entre grupo de bactéria e medidas do VEF<sub>1</sub> ao longo dos anos ( $p= 0,74$ ), isto é, o comportamento das medidas repetidas do VEF<sub>1</sub> ao longo dos anos não se diferenciou entre os dois grupos.

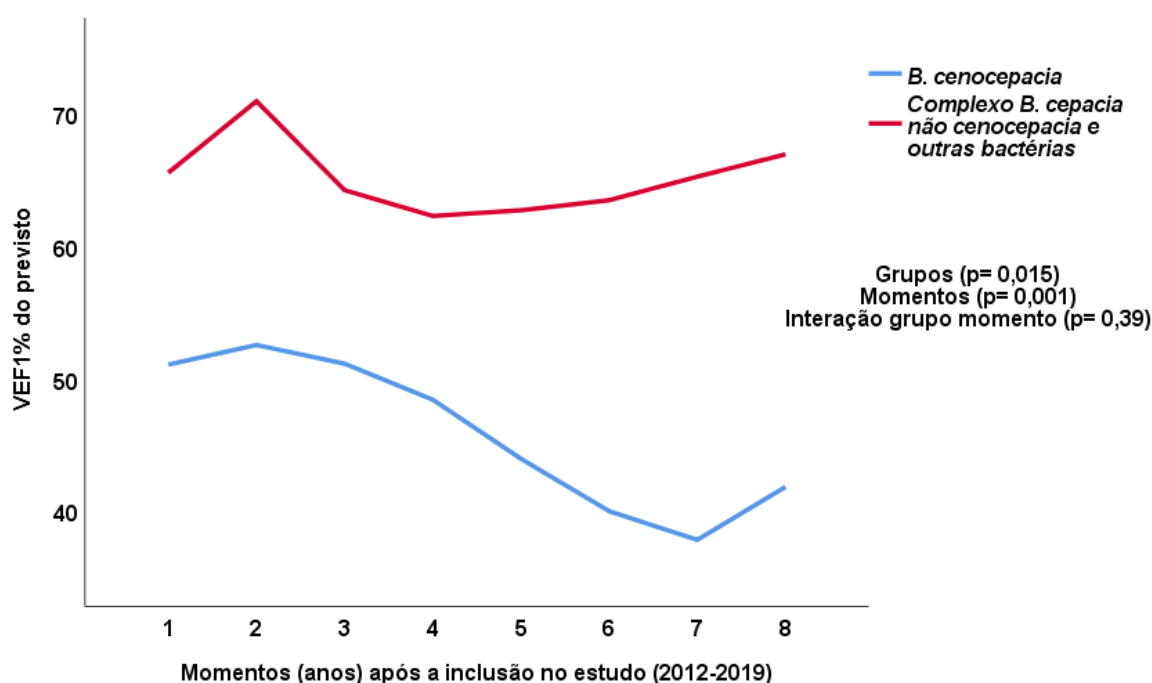
Figura 5 - Análise de medidas repetidas para VEF<sub>1</sub> % do previsto para os 3 grupos





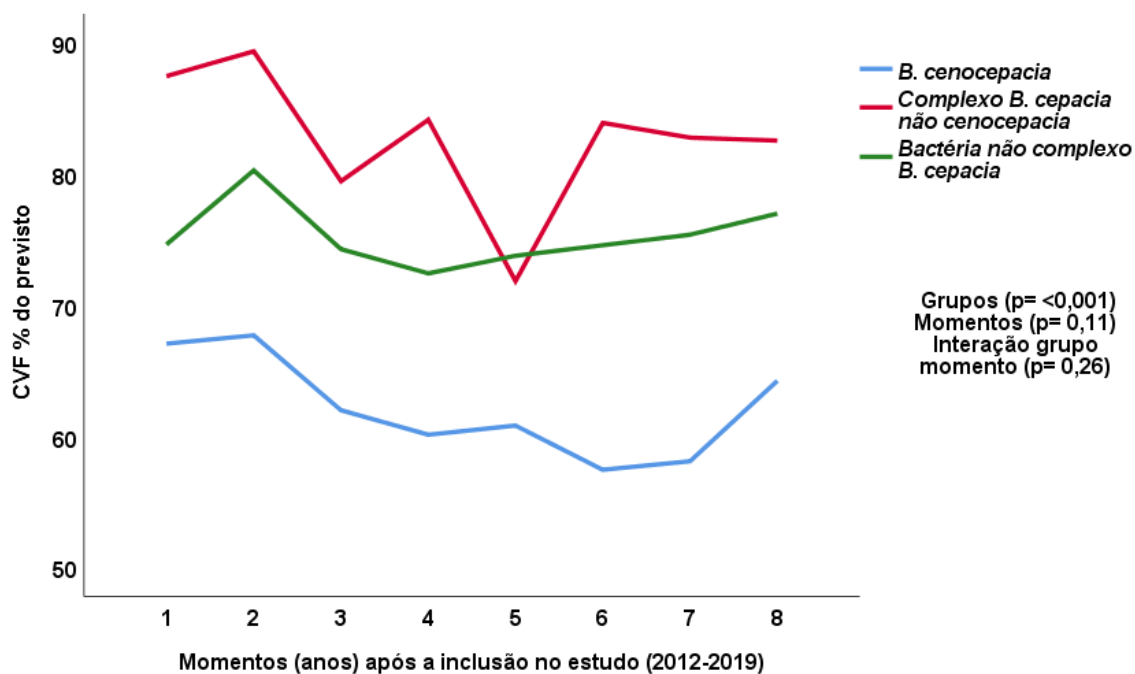
A análise das medidas repetidas do VEF<sub>1</sub> ao longo do estudo para 2 grupos de bactérias (*B. cenocepacia* versus as demais) é apresentada na Figura 6, evidenciando-se que o grupo *B. cenocepacia* teve valores significativamente menores quando comparado com o grupo das outras bactérias ( $p=0,015$ ). Além disso, houve diferença significativa do VEF<sub>1</sub>, que piorou ao longo dos anos do estudo ( $p=0,001$ ). Não foi observado efeito de interação entre grupo de bactéria e medidas do VEF<sub>1</sub> ao longo dos anos ( $p= 0,39$ ), isto é, o comportamento das medidas repetidas do VEF<sub>1</sub> ao longo dos anos não se diferenciou entre os dois grupos.

Figura 6 - Análise de medidas repetidas para VEF<sub>1</sub> % do previsto para os 2 grupos



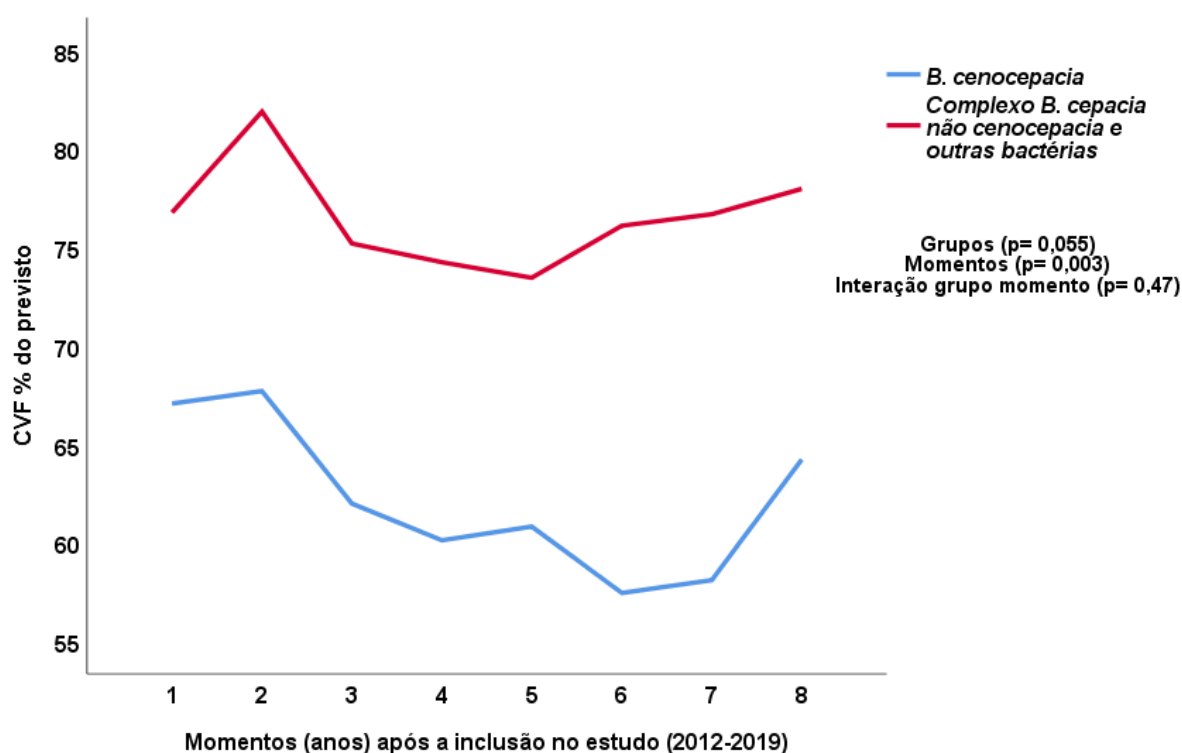
A análise das medidas repetidas da CVF ao longo do estudo para os 3 grupos de bactérias é apresentada na Figura 7, evidenciando-se que houve diferença significativa entre os três grupos de bactérias ( $p = < 0,001$ ) com piores valores no grupo *B. cenocepacia*. Não houve diferença significativa da CVF ao longo dos anos do estudo ( $p = 0,11$ ). Não foi observado efeito de interação entre grupo de bactéria e medidas da CVF ao longo dos anos ( $p = 0,26$ ).

Figura 7 - Análise de medidas repetidas para CVF% do previsto para os 3 grupos



A análise das medidas repetidas da CVF ao longo do estudo para os dois grupos de bactérias é apresentada na Figura 8, evidenciando-se que não houve diferença significativa entre os dois grupos de bactérias ( $p= 0,055$ ). Além disso, houve diferença significativa da CVF, que piorou ao longo dos anos do estudo ( $p=0,003$ ). Não foi observado efeito de interação entre grupo de bactéria e medidas da CVF ao longo dos anos ( $p= 0,47$ ).

Figura 8 - Análise de medidas repetidas para CVF% do previsto para os 2 grupos



## 9 DISCUSSÃO

Este estudo de coorte retrospectivo realizado em um único centro de referência para indivíduos adultos com FC demonstrou, pela primeira vez no Brasil, que os desfechos nutricionais e clínicos, dos pacientes adultos com FC com infecção por *Burkholderia cenocepacia*, foram mais precários do que os desfechos dos pacientes com infecção por outras bactérias (incluindo as outras bactérias do complexo *B. cepacia* e as demais bactérias não pertencentes ao complexo). O maior risco evidenciado pela infecção pela *Burkholderia cenocepacia* ficou evidente na análise evolutiva do melhor valor anual do IMC, VEF<sub>1</sub>, CVF, e curvas de sobrevida, registradas a partir do período basal (2012-2013) até 31/12/2019.

Importante observar, que, apesar dos piores valores de IMC no grupo *B. cenocepacia* em comparação as demais bactérias, o IMC nos 2 grupos aumentou ao longo dos anos de estudo. Em parte, isto poderia ser explicado pela ocorrência de óbitos dos indivíduos mais graves, mas também pode ser considerado que a intervenção nutricional ostensiva realizada no atendimento destes pacientes tenha contribuído para este efeito. Por outro lado, o VEF<sub>1</sub> teve queda progressiva ao longo do tempo no grupo *B. cenocepacia*, a despeito da melhora nutricional. Esta desproporção entre piora da função pulmonar e melhora do IMC pode também ser explicada pela maior adesão ao tratamento nutricional que é observada com a progressão da doença. Nesse contexto, estudo prévio de Dalcin *et al.* (2007) mostrou que a adesão autorrelatada ao tratamento nutricional era considerada elevada (maior que 3 vezes na semana) em apenas 65,8% dos casos. Também mostrou que o escore autorrelatado de adesão aumentou com a gravidade clínica da doença.

Em nosso estudo, um achado muito importante foi que a média do tempo livre de eventos (óbitos e censura por transplante pulmonar) para o grupo de pacientes com infecção pela *B. cenocepacia* foi de 70,2 meses, significativamente menor que o tempo de 80,8 meses observado para os pacientes infectados pelas outras bactérias. É importante mencionar que no HCPA a identificação molecular do complexo *Burkholderia cepacia* é feita de rotina há vários anos, bem como que o produto da primeira reação desta identificação positiva para o complexo é submetida a uma outra PCR para a identificação específica da *Burkholderia cenocepacia* genomovar IIIA ou IIIB. Esta rotina de identificação já ocorria por ocasião do estudo de base em 2012 – 2013, possibilitando o estudo presente. Entretanto, a identificação para as outras

espécies do complexo *B. cepacia* não é realizada no HCPA.

Em comparação com o nosso estudo, devemos mencionar um trabalho de coorte retrospectivo de crianças e adultos acompanhados no Sick Children Hospital e St. Michael's Hospital (Toronto, Ontario, Canadá) (SOMAYAJI *et al.*, 2020), conduzido de 1o de janeiro de 1997 a 31 de dezembro de 2018. Esse estudo buscou avaliar as diferenças na sobrevida e na progressão da doença pulmonar após a aquisição das espécies do complexo *B. cepacia*. A hipótese do estudo era que os desfechos clínicos em indivíduos com FC e infecção pelo complexo *B. cepacia* poderia variar com as espécies envolvidas. Assim, a infecção por *Burkholderia* foi classificada em: 1) *B. gladioli*, 2) *B. cenocepacia* (incluindo todas as cepas, exceto a ET-12), 3) *B. cenocepacia* ET-12 strain, and 4) *B. multivorans*/outras (incluindo *B. stabilis*, *B. cepacia*, or *B. vietnamiensis*). Um total de 1.196 pacientes foram acompanhados por 20 anos. Apenas 88 pacientes (7,4%) tiveram 1 ou mais culturas positivas para espécies de *B. cepacia*. Pacientes com infecção por ET-12 tiveram tempo mediano até a morte de 1,95 anos comparado com 5,30–6,72 anos para aqueles com outras infecções por *Burkholderia*. As exacerbações pulmonares foram mais frequentes naqueles pacientes com infecção pelo complexo *Burkholderia* e permaneceram significantes no grupo com ET-12 após ajuste para fatores de confusão (*odds ratio*, 2,96; IC 95% 1,17–7,53). Não foram observadas diferenças basais para o VEF<sub>1</sub> nem para as taxas de declínio entre os grupos. Quando a parâmetros nutricionais, esse estudo apenas analisou o IMC basal que não diferiu estatisticamente entre o grupo *Burkholderia* e não *Burkholderia*. O IMC não foi analisado evolutivamente.

Outro estudo interessante de mencionar é o de Zlosniket *et al.* (2020) que analisou a epidemiologia da infecção por *Burkholderia* em indivíduos com FC no Canadá entre 2000 e 2017. Foram analisados 1.362 isolados de *Burkholderia* de pelo menos 396 indivíduos com FC. Quarenta e nove por cento (n = 666) de todos os isolados e 47% (n = 179) dos novos casos foram identificados como *B. multivorans*. A incidência da infecção por *Burkholderia* na população canadense não se modificou entre 2000 e 2017 (6 casos por 1.000 anualmente). O sequenciamento de múltiplos *locus* sugeriu que há um mínimo compartilhamento de clones no Canada. Como conclusão, a epidemiologia da *Burkholderia* na FC no Canadá sofreu modificação de limitados números de cepas epidêmicas *B. cenocepacia* para isolados não clonais de *B. multivorans*, *B. cenocepacia* e outras espécies. Apesar do amplo controle de infecção, as espécies de *Burkholderia* continuam a ser adquiridas pela os indivíduos

com FC na mesma taxa de infecção, representando um risco para estes pacientes.

Devemos comentar que a prevalência de 33% de infecção por complexo *B. cepacia* em nosso estudo é muito elevada, em especial quando comparada com os dados canadenses de 7,4% (SOMAYAJI *et al.*, 2020). Isto ocorre a despeito do emprego de medidas rigorosas de controle de infecção empregadas pela equipe e gerenciadas pela Comissão de Controle de Infecção do HCPA. Estas medidas incluem segregação geral dos pacientes entre si, dias separados de atendimento ambulatorial conforme a identificação das bactérias em culturas de escarro, segregação em locais de internação hospitalar (andares clínicos e unidades de atendimentos diferentes), protocolos da enfermagem para medidas de desinfecção das superfícies, protocolos de controle de infecção nas unidades de exames complementares, em especial na função pulmonar. As razões desta prevalência tão elevada da infecção pelo complexo *B. cepacia* vai além do escopo desse estudo. Ainda assim, este achado deve ser gerador de hipótese e motivador para novo estudo analisando estas causas. Em termos práticos, esta identificação já motivou a equipe e a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HCPA a revisar, ajustar e aperfeiçoar as medidas desenvolvidas para esse controle.

Quando buscamos na literatura científica estudos brasileiros semelhantes a presente pesquisa, a qual comparou o estado nutricional dos pacientes com *B. cenocepacia* com pacientes com Complexo *B. cepacia* e outros tipos de bactéria, nos deparamos com uma escassez de artigos. Cabe ressaltar o estudo de BARNI *et al.* (2017), no qual deu origem a esta pesquisa, realizado no HCPA, do total n = 73 pacientes, 32 eram eutróficos, 6 (18,8%) e portadores de *B. cepacia*. Dos 41 pacientes que se encontravam em risco nutricional ou em desnutrição, 9 (21,95%) eram colonizados por *B. cepacia*. No total, foram encontrados 15 pacientes (20,5%) com Complexo *B. cepacia*. No entanto, no Brasil, ainda existem poucos estudos sobre *B. cenocepacia* (DENTINI *et al.*, 2017; CARRARO *et al.*, 2018; MARTINS, 2007) e estes não relacionam o estado nutricional com a bactéria em questão.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, o delineamento de uma coorte não permite definir relação de causa e efeito entre a associação da infecção *B. cenocepacia* e IMC. Outros fatores não identificados poderiam também contribuir para essa associação. Em segundo lugar, o fato de ser realizado em um centro único. Em terceiro lugar, o estudo tem um pequeno tamanho amostral que exigiu a comparação entre apenas 2 grupos para melhor análise

estatística. Em quarto lugar, a identificação genética das espécies de *Burkholderia* foi feita apenas para a *B. cenocepacia*, limitando a compreensão do impacto clínico das demais espécies de *Burkholderia*.

## 10 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo, realizado com indivíduos adultos com FC, demonstrou que os desfechos nutricionais e clínicos, destes indivíduos com infecção por *Burkholderia cenocepacia*, foram mais precários do que os desfechos dos pacientes com infecção por outras bactérias (incluindo as outras bactérias do complexo *B. cepacia* e as demais bactérias não pertencentes ao complexo). A média do tempo livre de eventos (óbitos e censura por transplante pulmonar) para o grupo de pacientes com infecção pela *B. cenocepacia* foi significativamente menor que o tempo observado para os pacientes infectados por outras bactérias. Foram observados evolutivamente, o efeito negativo que a infecção por *B. cenocepacia* possui, onde, nas medidas basais parecia não haver diferença, corroborando com os achados na literatura.

Desta forma, o cuidado nutricional dos pacientes com FC, especialmente naqueles infectados por *B. cenocepacia*, devem ser intensificados, tanto nos centros de referência quanto nas internações hospitalares, por prevenir um estado nutricional precário, que impacta diretamente na progressão da doença como um todo.

## REFERÊNCIAS

AGRONS, Geoffrey A. *et al.* Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. **Radiographics**, v. 16, n. 4, p. 871-893, 1996. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiographics.16.4.8835977> Acesso em: 08 nov. 2021.

ATHANAZIO, Rodrigo Abensur *et al.* Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017. DOI: 10.1590 / S1806-37562017000000065. PMID: 28746534; PMCID: PMC5687954. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/CtkWJ8LjzyxPvKvLB5fGndC/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 08 nov. 2021.

BARNI, Gabriela Cristofoli *et al.* Factors associated with malnutrition in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 5, p. 337-343, set. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/TVwLWd6hW693PmfkZJ7VPZP/?lang=en>. Acesso em: 08 nov. 2021.

BLANCHARD, Ana C. *et al.* *Burkholderia cenocepacia* ET12 transmission in adults with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 75, n. 1, p. 88-90, 2020. Disponível em: <https://thorax.bmj.com/content/75/1/88.abstract>. Acesso em: 08 nov. 2021.

BODILIS, Josselin *et al.* Comparative genomics of environmental and clinical *Burkholderia cenocepacia* strains closely related to the highly transmissible epidemic ET12 lineage. **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 383, mar. 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00383>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00383/full?report=reader>. Acesso em: 08 nov. 2021.

BOYLE, Michael P. Adult Cystic Fibrosis. **JAMA: the journal of the american medical association**, v. 298, n. 15, p. 1787–1793, out. 2007. DOI: 10.1001/jama.298.15.1787. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/209168>. Acesso em: 08 nov. 2021.

CARRARO, Danila de Souza *et al.* *Burkholderia cepacia*, cystic fibrosis and outcomes following lung transplantation: experiences from a single center in Brazil. **Clinics**, v. 73, 2018. DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e166> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/clin/a/ZNHjCjZLMV3TwwytBVVhcFN/?format=html&lang=en>. Acesso em: 08 nov. 2021.

CHAPARRO, Cecilia; KESHAVJEE, Shaf. Lung transplantation for cystic fibrosis: an update. **Expert review of respiratory medicine**, v. 10, n. 12, p. 1269-1280, 2016. DOI: 10.1080/17476348.2016.1261016. PMID: 27842444. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17476348.2016.1261016> Acesso em: 08 nov. 2021.

COENYE, Tom *et al.* Taxonomy and identification of the *Burkholderia cepacia* complex. **Journal of clinical microbiology**, v. 39, n. 10, p. 3427-3436, 2001. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JCM.39.10.3427-3436.2001>.



Acesso em: 08 nov. 2021.

COLOMBO, Carla *et al.* Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. **Hepatology**, v. 36, n. 6, p. 1374-1382, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.37136> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0270913902003178>. Acesso em: 08 nov. 2021.

CYSTIC FRIBROSIS FOUNDATION - CFF. **Cystic fibrosis foundation patient registry (2017)**. Annual Data Report. CCF, 2018. Disponível em: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> Acesso em: 08 nov. 2021.

DALCIN, Paulo de Tarso Roth *et al.* Adesão ao tratamento em pacientes com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, p. 663-670, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/n4HhxZHF5kdHMBiqyQQXrdH/?lang=pt>. Acesso em: 08 nov. 2021.

DENTINI, Priscila *et al.* *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis in a Brazilian reference center. **Medical microbiology and immunology**, v. 206, n. 6, p. 447-461, 2017. DOI: 10.1007/s00430-017-0521-2. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28965239. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00430-017-0521-2>. Acesso em: 08 nov. 2021.

ELBORN, J. Stuart. Seminar: cystic fibrosis. **Lancet** [Internet], v. 388, n. 16, p. 2519-31. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6). Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673616005766?dgcid=raven\\_sd\\_recommender\\_email](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673616005766?dgcid=raven_sd_recommender_email). Acesso em: 08 nov. 2021.

FARRELL, Philip M. *et al.* Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. **The Journal of pediatrics**, v. 153, n. 2, p. S4-S14, 2008. DOI: [https://doi.org/S0022-3476\(08\)00398-3](https://doi.org/S0022-3476(08)00398-3) [pii]r10.1016/j.jpeds.2008.05.005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347608003983>. Acesso em: 08 nov. 2021.

FARRELL, Philip M. *et al.* Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. **The Journal of pediatrics**, v. 181, p. S4-S15. e1, 2017. Disponível em: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(16\)31048-4/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(16)31048-4/fulltext). Acesso em: 08 nov. 2021.

FOLESCU, Tania Wrobel *et al.* *Burkholderia cepacia* complex: clinical course in cystic fibrosis patients. **BMC pulmonary medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-6, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-015-0148-2>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12890-015-0148-2>. Acesso em: 08 nov. 2021.

FRISANCHO, A. Roberto. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **The American journal of clinical nutrition**, v. 34, n. 11, p. 2540-2545, 1981. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.11.2540>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/34/11/2540/4692828>. Acesso em:

08 nov. 2021.

FUSTER, Casilda Oliveira *et al.* Estudio del gasto energético en adultos con fibrosis quística: concordancia entre la calorimetría indirecta y diversas fórmulas estimativas. **Archivos de Bronconeumología**, v. 43, n. 7, p. 366-372, jul. 2007. DOI: 10.1016/s1579-2129(07)60087-1. PMID: 17663888. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-055264>. Acesso em: 08 nov. 2021.

GIBSON, Ronald L.; BURNS, Jane L.; RAMSEY, Bonnie W. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 168, n. 8, p. 918-951, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200304-505SO>. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200304-505SO>. Acesso em: 08 nov. 2021.

GRAINDORGE, Arnault *et al.* Epidemiology and molecular characterization of a clone of *Burkholderia cenocepacia* responsible for nosocomial pulmonary tract infections in a French intensive care unit. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 66, n. 1, p. 29-40, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.06.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0732889309002429>. Acesso em: 08 nov. 2021.

GREEN, Jessica; GILCHRIST, Francis J.; CARROLL, Will. Interventions for preventing distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 12, n. 6, p. CD012619, jun. 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD012619.pub2. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012619.pub2/references>. Acesso em: 08 nov. 2021.

GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC). **Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC)**. Relatório Anual de 2018. GBEFC, 2018. 68 p. Disponível em: [http://portalqbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2018.pdf](http://portalqbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf). Acesso em: 08 nov. 2021.

HART, Nathaniel J. et al. Cystic fibrosis–related diabetes is caused by islet loss and inflammation. **JCI insight**, v. 3, n. 8, p. e98240, abr. 2018. DOI: 10.1172/jci.insight.98240 Disponível em: <https://insight.jci.org/articles/view/98240/cite> Acesso em: 08 nov. 2021.

HASSAN, A. Amir; COUTINHO, Carla P.; SÁ-CORREIA, Isabel. *Burkholderia cepacia* complex species differ in the frequency of variation of the lipopolysaccharide O-antigen expression during cystic fibrosis chronic respiratory infection. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 9, p. 273, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2019.00273/full>. Acesso em: 08 nov. 2021.

HAUSER, Alan R. et al. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. **Clinical microbiology reviews**, v. 24, n. 1, p. 29-70, 2011. DOI:

10.1128/CMR.00036-10. Disponível em:

<https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00036-10>. Acesso em: 08 nov. 2021.

HENRY, Richard L.; MELLIS, Craig M.; PETROVIC, Lea. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. **Pediatric pulmonology**, v. 12, n. 3, p. 158-161, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1641272/>. Acesso em: 08 nov. 2021.

HORSLEY, Alex; JONES, Andrew M. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2012. DOI:

10.1002/14651858.cd009529. Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009529.pub2/full>.

Acesso em: 08 nov. 2021.

IAFUSCO, Fernanda *et al.* Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD): Overview of Associated Genetic Factors. **Diagnostics**, v. 11, n. 3, p. 572, mar. 2021. DOI:

10.3390/diagnostics11030572. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/3/572>. Acesso em: 08 nov. 2021.

KIEDROWSKI, Megan R.; BOMBERGER, Jennifer M. Viral-bacterial co-infections in the cystic fibrosis respiratory tract. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 3067, dez. 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03067. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.03067/full>.

Acesso em: 08 nov. 2021.

KONSTAN, Michael W. *et al.* Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 150, n. 2, p. 448-454, ago. 1994. Disponível em:

<https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.150.2.8049828>. Acesso em: 08

nov. 2021.

LEGRYS, Vicky A. *et al.* Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. **The journal of pediatrics**, v. 151, n. 1, p. 85-89, jul. 2007. Disponível em:

[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(07\)00238-7/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(07)00238-7/fulltext). Acesso em: 08 nov. 2021.

MAHENTHIRALINGAM, Eshwar *et al.* DNA-based diagnostic approaches for identification of *Burkholderia cepacia* complex, *Burkholderia vietnamiensis*, *Burkholderia multivorans*, *Burkholderia stabilis*, and *Burkholderia cepacia* genomovars I and III. **Journal of clinical microbiology**, v. 38, n. 9, p. 3165-3173, 2000. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JCM.38.9.3165-3173.2000>. Acesso em: 08 nov. 2021.

MAHENTHIRALINGAM, Eshwar; URBAN, Teresa A.; GOLDBERG, Joanna B. The multifarious, multireplicon *Burkholderia cepacia* complex. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, n. 2, p. 144-156, 2005. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643431/>. Acesso em: 08 nov. 2021.

MATEL, Julia L.; MILLA, Carlos E. Nutrition in cystic fibrosis. In: **Seminars in**

**respiratory and critical care medicine**. Thieme Medical Publishers, v. 30, n. 5, p. 579-586, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1238916>. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0029-1238916> Acesso em: 08 nov. 2021.

MCDONALD Catherine M. *et al.* Dietary macronutrient distribution and nutrition outcomes in persons with cystic fibrosis: an evidence analysis center systematic review. **Journal of the academy of nutrition and dietetics**, v. 121, n. 8, p. 1574-1590. e3, ago. 2021. DOI: 10.1016/j.jand.2020.03.016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2212267220303038>. Acesso em: 08 nov. 2021.

MILLA, Carlos E.; WARWICK, Warren J.; MORAN, Antoinette. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 162, n. 3, p. 891-895, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.9904075> Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.162.3.9904075>. Acesso em: 08 nov. 2021.

MURRAY, Susan *et al.* Impact of *Burkholderia* infection on lung transplantation in cystic fibrosis. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 178, n. 4, p. 363-371, 2008. DOI: 10.1164/rccm.200712-1834OC. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200712-1834OC>. Acesso em: 08 nov. 2021.

MARTINS, Kátia Maia. **Avaliação microbiológica e epidemiológica de cepas do complexo *Burkholderia cepacia* isoladas de pacientes com fibrose cística**. 2007. 106 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-01062007-125139/publico/KatiaMartins.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2021.

ODE, Katie Larson *et al.* Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 18, p. S10-S18, out. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199319308355>. Acesso em: 08 nov. 2021.

PACCOU, J. *et al.* The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. **Calcified tissue international**, v. 86, n. 1, p. 1-7, dez. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-009-9316-9> Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-009-9316-9> Acesso em: 08 nov. 2021.

PERANO, S. *et al.* Cystic fibrosis related diabetes—a new perspective on the optimal management of postprandial glycemia. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 28, n. 6, p. 904-911, nov./dez. 2014. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.06.012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1056872714001949>. Acesso em: 08 nov. 2021.

PEREIRA, Carlos Alberto de Castro *et al.* Diretrizes para testes de função pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** v. 28, 2002. Disponível em: <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details-supp/45>. Acesso em: 08 nov. 2021.

PEREIRA, Carlos Alberto de Castro; SATO, Taeko; RODRIGUES, Sílvia Carla. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 4, p. 397-406, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/WVd7dxkTHbzzCVBfyzBt59v/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 08 nov. 2021.

PUTMAN, Melissa S. *et al.* Cystic fibrosis bone disease treatment: current knowledge and future directions. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 18, p. S56-S65, 2019. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.08.017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199319308690>. Acesso em: 08 nov. 2021.

RAMOS, Kathleen J. *et al.* Cystic fibrosis physicians' perspectives on the timing of referral for lung transplant evaluation: a survey of physicians in the United States. **BMC pulmonary medicine**, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2017. DOI: 10.1186/s12890-017-0367-9 Disponível em: <https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-017-0367-9> Acesso em: 08 nov. 2021.

RATJEN, Felix; DÖRING, Gerd. Cystic fibrosis. **The Lancet**. [Internet], v. 361, p. 681–689, fev. 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12567-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12567-6). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(03\)12567-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)12567-6/fulltext). Acesso em: 08 nov. 2021.

SCOTET, Virginie; L'HOSTIS, Carine; FÉREC, Claude. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. **Genes**, v. 11, n. 6, p. 589, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes11060589> Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/6/589>. Acesso em: 08 nov. 2021.

SERVIDONI, Maria Fátima *et al.* Sweat test and cystic fibrosis: overview of test performance at public and private centers in the state of São Paulo, Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, p. 121-128, mar./abr. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/RDvxpcP6pRcZLBYmRSLqmzm/>. Acesso em: 08 nov. 2021.

SIMMONDS, Nicholas J.; CULLINAN, Paul; HODSON, Margaret E. Growing old with cystic fibrosis—the characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. **Respiratory medicine**, v. 103, n. 4, p. 629-635, abr. 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611108003600>. Acesso em: 08 nov. 2021.

SINAASAPPEL, Maarten *et al.* Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. **Journal of cystic fibrosis**, v. 1, n. 2, p. 51-75, 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199302000322>. Acesso em: 08 nov. 2021.



SMITH, W. D. *et al.* Current and future therapies for *pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. **FEMS Microbiology Letters**, v. 364, n. 14, p. 1–9, jun. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/femsle/fnx121>. Disponível em: <https://academic.oup.com/femsle/article/364/14/fnx121/3868374>. Acesso em: 08 nov. 2021.

SOLOMON, Missale; BOZIC, Molly; MASCARENHAS, Maria R. Nutritional issues in cystic fibrosis. **Clinics in chest medicine**, v. 37, n. 1, p. 97-107, 2016. Disponível em: [https://www.chestmed.theclinics.com/article/S0272-5231\(15\)00148-3/abstract](https://www.chestmed.theclinics.com/article/S0272-5231(15)00148-3/abstract) Acesso em: 08 nov. 2021.

SOMAYAJI, Ranjani *et al.* Clinical outcomes associated with *Burkholderia cepacia* complex infection in patients with cystic fibrosis. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 17, n. 12, p. 1542-1548, 2020. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/AnnalsATS.202003-204OC>. Acesso em: 08 nov. 2021.

SOUSA, Sílvia A. *et al.* *Burkholderia cepacia* complex regulation of virulence gene expression: a review. **Genes**, v. 8, n. 1, p. 43, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes8010043> Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4425/8/1/43> Acesso em: 08 nov. 2021.

SPOONHOWER, Kimberly A.; DAVIS, Pamela B. Epidemiology of cystic fibrosis. **Clinics in chest medicine**, v. 37, n. 1, p. 1-8, mar. 2016. Disponível em: [https://www.chestmed.theclinics.com/article/S0272-5231\(15\)00136-7/fulltext](https://www.chestmed.theclinics.com/article/S0272-5231(15)00136-7/fulltext). Acesso em: 08 nov. 2021.

STRAUSBAUGH, Steven D.; DAVIS, Pamela B. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. **Clinics in chest medicine**, v. 28, n. 2, p. 279–288, jun. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2007.02.011>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272523107000251>. Acesso em: 08 nov. 2021.

STRUYVENBERG, Maarten R.; MARTIN, Camilia R.; FREEDMAN, Steven D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency—breaking the myths. **BMC medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-8, fev. 2017. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0783-y>. Acesso em: 08 nov. 2021.

TURCK, Dominique *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. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561416000959>. Acesso em: 08 nov. 2021.

VERMIS, Karen *et al.* Evaluation of restriction fragment length polymorphism analysis of 16S rDNA as a tool for genomovar characterisation within the *Burkholderia cepacia* complex. **FEMS Microbiology Letters**, v. 214, n. 1, ago. 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(02\)00845-5](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(02)00845-5). Disponível em: <https://academic.oup.com/femsle/article/214/1/1/469887?login=true>. Acesso em: 08 nov. 2021.

YANKASKAS, James R. *et al.* Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. **Chest**, v. 125, n. 1, p. 1S-39S, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.125.1>  
Disponível em: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)32218-2/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)32218-2/abstract)  
Acesso em: 08 nov. 2021.

ZLOSNIK, James E. A. *et al.* Epidemiology of *Burkholderia* infections in people with cystic fibrosis in Canada between 2000 and 2017. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 17, n. 12, p. 1549-1557, 2020. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/AnnalsATS.201906-443OC>. Acesso em: 08 nov. 2021.

## ANEXOS

### ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: **Características clínicas e desfechos de pacientes adolescentes e adultos portadores de fibrose cística com infecção por *Burkholderia cenocepacia*.**

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar as características clínicas, nutricionais e da função pulmonar bem como os desfechos clínicos de um grupo de pacientes adolescentes e adultos portadores de Fibrose Cística e com infecção por *Burkholderia cenocepacia* atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A *Burkholderia cenocepacia* é um complexo de bactérias que afetam as pessoas com Fibrose Cística de maneira diferente. Por isso, nesse estudo, serão comparadas as diferentes espécies e suas consequências para os pacientes.

Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Pneumologia do HCPA. Estamos realizando esse convite, pois você participou do estudo “Fatores associados com a desnutrição em pacientes adultos com Fibrose Cística” no período de 2013 a 2014.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes:

- Autorizar que os pesquisadores utilizem nessa nova pesquisa os seus dados já coletados para o estudo anterior e que estão armazenados em um banco de dados. Serão utilizadas informações como tipo de *Burkholderia cenocepacia*, função pulmonar, avaliação nutricional e funcional.

- Autorizar que o seu prontuário eletrônico seja acessado para coleta dos parâmetros da doença, estado nutricional e funcional atuais.

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 banco de dados e prontuários, não havendo nenhuma interferência no seu tratamento clínico, que será o mesmo independentemente de você aceitar ou não a participação na pesquisa.

O possível benefício decorrente da participação na pesquisa é conhecer o que acontece em relação a gravidade da doença, parâmetros funcionais e nutricionais, ao longo dos anos nos pacientes adolescentes e adultos portadores de fibrose cística com infecção por *Burkholderia cenocepacia*. A pesquisa contribuirá também para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação, e você não terá nenhum custo relacionado 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, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin, pelo telefone (51) 33598241, com a pesquisadora Letícia Bauer Jacobsen, pelo telefone (51) 33598626 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 outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

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

## ANEXO B - Carta de Aprovação CEP



**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**Grupo de Pesquisa e Pós Graduação**

**Carta de Aprovação**

**Projeto**

2020/0159

**Pesquisadores:**

**PAULO DE TARSO ROTH DALCIN**

MICHELLE NUNES SILVEIRA

LETICIA BAUER JACOBSEN

AFONSO LUIS BARTH

FABIANA VOLPATO

**Número de Participantes: 73**

**Título:** Desfechos e características clínicas de pacientes adultos com fibrose cística com infecção por *Burkholderia cenocepacia*.

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós- Graduação (GPPG).

16/07/2020



Assinado digitalmente por:

PATRICIA ASHTON PROLLA

Grupo de Pesquisa e Pós-graduação

19/07/2020 11:37:34

<https://signatura.externo.hcpa.edu.br/pesquisa/publico/cadastroapcio/conferencia/Arquivo.xhtml?ooDarq=1079837>