

PATRICIA GABRIELLA ROCHA CARNEIRO GARCÍA-ZAPATA

**Desfechos clínicos associados à identificação de  
*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) em  
secreção respiratória de lactentes e pré-escolares com fibrose  
cística**

São Paulo

2023

PATRICIA GABRIELLA ROCHA CARNEIRO GARCÍA-ZAPATA

**Desfechos clínicos associados à identificação de  
*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) em  
secreção respiratória de lactentes e pré-escolares com fibrose  
cística**

**Versão Original**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Mestre em  
Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Luiz Vicente Ribeiro  
Ferreira da Silva Filho

São Paulo

2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

García-Zapata, Patricia Gabriella Rocha Carneiro  
Desfechos clínicos associados à identificação de  
Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA)  
em secreção respiratória de lactentes e pré-escolares  
com fibrose cística / Patricia Gabriella Rocha  
Carneiro García-Zapata. -- São Paulo, 2023.  
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Pediatria.  
Orientador: Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da  
Silva Filho.

Descritores: 1.Fibrose cística 2.Staphylococcus  
aureus resistente à meticilina 3.Tomografia  
computadorizada 4.Tórax 5.Pneumopatias  
6.Bronquiectasia 7.Espirometria

USP/FM/DBD-485/23

Responsável: Erialva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: GARCÍA-ZAPATA, Patricia Gabriella Rocha Carneiro

Título: Desfechos clínicos associados à identificação de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) em secreção respiratória de lactentes e pré-escolares com fibrose cística

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Mestre em  
Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr(a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr(a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr(a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho à minha família, pelo amor e apoio incondicional em todas as etapas da realização deste trabalho, em especial, aos meus pais, exemplos de profissionais, de dedicação e luta pelo ideal. Dedico também, às famílias de todos os pacientes que têm um ente querido com diagnóstico de fibrose cística.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, em primeiro lugar à Deus, por toda oportunidade e bênçãos concedidas em minha vida, tanto no âmbito profissional, quanto pessoal.

Agradeço aos meus pais, pelo amor incondicional, pelo incentivo, pelo suporte e pela ajuda em todas as etapas para que eu pudesse integralmente dedicar aos meus estudos. Ao meu pai, Marco Tulio, que desde a infância acendeu-me a chama da pesquisa científica, obrigada pela ajuda incansável, pelas orientações, pelo estímulo e dedicação permanente à pesquisa e ao ensino. Ao meu irmão Leonardo, pelo incentivo e por torcer pelas minhas conquistas.

Agradeço ao meu esposo, Antonio, por permitir que fosse possível chegar até aqui, com incentivo, paciência, por ter me ajudado desde início com as planilhas de Excel. Por muitas vezes acreditar em mim, mais que eu mesma e, pela compreensão em momentos de ausência dedicados à elaboração deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho, pela oportunidade de me orientar neste projeto, pelos ensinamentos compartilhados comigo desde minha formação como Pneumologista Pediátrica e, por ser inspiração pela busca incansável do conhecimento.

Aos membros da banca de qualificação, que contribuíram de forma relevante com sugestões e aprimoramento da tese.

Ao Dr. Marcelo Strauss pelo auxílio e tempo dedicado em avaliar as Tomografias Computorizadas de tórax que, em muito contribuíram para os resultados obtidos neste estudo.

À todos da equipe de Pneumologia Pediátrica do ICr-HCFMUSP, que contribuíram para meu aprendizado, em especial Dr. Joaquim Carlos Rodrigues, Dra. Fabíola Vilac Adde, Dra. Cleyde Myriam, Dra. Marina Buarque, Dra. Miriam Eller, Dr. Fábio Pereira Muchão e aos demais assistentes na minha formação como especialista e para realização deste trabalho.

Aos colegas que especializaram comigo e acompanharam, desde meu ingresso na USP, meu desejo de realizar Mestrado e, me incentivaram para que eu não desista da realização deste.

À todos os indivíduos portadores de fibrose cística, que tive a oportunidade de acompanhar, cuidar durante minha formação e me estimularam pela busca de melhores terapêuticas e conseqüente melhor qualidade de vida à eles.

# SUMÁRIO

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

## LISTA DE TABELAS

## LISTA DE SIGLAS

## RESUMO

## ABSTRACT

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
1.1 A fibrose cística .....	19
1.2 Origens da doença pulmonar na FC.....	22
1.3 Diagnóstico da doença pulmonar precoce na FC.....	23
1.4 Infecções respiratórias na FC.....	27
1.5 Infecções respiratórias por <i>Staphylococcus aureus</i> e cepas resistentes à metilina (MRSA).....	27
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>33</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>35</b>
3.1 Primário .....	36
3.2 Específicos .....	36
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>38</b>
4.1 Critérios de inclusão .....	39
4.2 Critérios de exclusão .....	39
4.3 Desfechos clínicos avaliados apenas no grupo MRSA.....	39
4.4 Variáveis explicativas (potencialmente associadas a maior risco de adquirir MRSA) .....	40
4.5 Variáveis de evolução da doença (potencialmente associadas ao impacto da infecção por MRSA) .....	40
4.6 Dados clínicos e microbiológicos .....	41
4.7 Tomografias computadorizadas.....	42
4.8 Espirometria .....	42
4.9 Análise estatística .....	43

4.10 Aspectos éticos .....	44
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>45</b>
5.1 Descrição dos grupos e análises comparativas.....	47
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>60</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>66</b>
<b>8. CONCLUSÕES .....</b>	<b>68</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>70</b>

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES:

<b>Figura 1</b> - Distribuição dos indivíduos, segundo Estado de nascimento .....	19
<b>Figura 2</b> – Fluxo diagnóstico da FC com base na triagem neonatal positiva.....	21
<b>Figura 3</b> – Método de avaliação através do PRAGMA-CF.....	25
<b>Figura 4</b> – Prevalência dos microrganismos em secreção respiratória de indivíduos com FC .....	29
<b>Figura 5</b> – Prevalência de patógenos identificados por faixa etária,2020 .....	29
<b>Figura 6</b> – Fluxograma dos indivíduos inclusos no estudo .....	46
<b>Figura 7</b> – Valores de médias e intervalos de confiança 95% da dosagem de cloreto no suor.....	48
<b>Figura 8</b> - Percentual de identificação de <i>S. aureus</i> oxacilina sensível nas culturas de secreção respiratória até os 5 anos.....	52
<b>Figura 9:</b> Gráficos referentes à tabela 3: Intervalo de confiança de 95% para os valores de tempo de uso de antibiótico e cursos de antibiótico até os 5 anos de idade.....	52
<b>Figura 10</b> - Gráficos referentes à tabela 5: Intervalo de confiança de 95% para as medidas de espirometria (variáveis em que foram evidenciadas diferenças entre os grupos).....	54
<b>Figura 11-</b> Gráfico referente à tabela 6: Percentual de bronquiectasias comparativamente entre os grupos.....	56

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Caracterização dos indivíduos quanto à gênero, etnia, história familiar de FC, genética, função pancreática, teste do suor e comorbidades.....47
- Tabela 2** – Descrição do grupo com isolamento de MRSA quanto à idade da primeira cultura positiva, tratamentos de erradicação, internações hospitalares e exposição à antimicrobianos antes do primeiro isolamento do patógeno .....49
- Tabela 3** Comparações entre os grupos MRSA e controle quanto à variáveis relacionadas à idade na primeira consulta, porcentagem de culturas positivas para *Staphylococcus aureus* e exposição a antibióticos por via oral e hospitalizações antes dos 5 anos de idade.....51
- Tabela 4** Comparações entre os grupos MRSA e controle quanto aos dados de antropometria, na primeira consulta, aos 12 meses e aos 5 anos de idade....53
- Tabela 5** - Comparações entre os grupos MRSA e controle quanto aos dados de espirometria entre 6 e 7 anos de idade.....53
- Tabela 6** Comparações entre os grupos MRSA e controle quanto aos achados de tomografia de tórax, segundo o escore PRAGMA-CF.....55
- Tabela 7** - Comparações entre os grupos MRSA e controle quanto a variáveis relacionadas à idade da introdução da alfadornase, isolamento *P. aeruginosa* e cronicidade de MRSA e *P. aeruginosa*.....56
- Tabela 8:** Comparação entre os indivíduos do grupo MRSA que receberam e não receberam terapia de erradicação quanto à valores espirométricos, escore Z do IMC aos 5 anos, percentual de achados de bronquiectasias e cronicidade para MRSA entre 6 e 7 anos.....58

**Tabela 9:** Relação de óbitos analisados comparativamente entre os grupos MRSA e controle quanto a variáveis de idade do diagnóstico, idade do óbito, genética, isolamento de *Pseudomonas aeruginosa*, idade da primeira TC de tórax e percentual de achados de bronquiectasia.....59

## LISTA DE SIGLAS

ALAFIC	Ambulatório de Lactentes com Fibrose Cística
ATB	Antibiótico
CA-MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina de origem comunitária
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EUA	Estados Unidos da América
FC	Fibrose Cística
HA-MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina de origem hospitalar
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina -Universidade de São Paulo
HEMT	Terapia moduladora altamente eficaz
IMC	Índice de massa corporal
IRT	Tripsina imunorreativa

IS	Insuficiente pancreático
MBW	Multiple breathe washout
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à metilina
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PBP2a	Proteína de ligação à penicilina
PRAGMA CF	Perth-Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis for CF
PS	Pancreato suficiente
REBRAFC	Registro Brasileiro de Fibrose Cística
SCC mec	<i>Staphylococcal cassette chromosome mec</i>
TC	Tomografia computadorizada
TNN	Triagem Neonatal
VEF1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

## RESUMO:

García-Zapata PGRC. Desfechos clínicos associados à identificação de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) em secreção respiratória de lactentes e pré-escolares com fibrose cística [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

As infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) são comumente descritas em indivíduos com fibrose cística (FC) com doença avançada e histórico de internações frequentes, mas não se sabe ao certo seu papel entre lactentes e pré-escolares com FC. O objetivo deste estudo foi comparar desfechos clínicos, funcionais e radiológicos entre pacientes com isolamento de MRSA (grupo MRSA) e aqueles sem isolamento do patógeno nos primeiros 5 anos de vida (grupo controle). Essa coorte retrospectiva avaliou indivíduos com FC acompanhados regularmente no ambulatório da Instituição. Foram utilizados dados contidos na plataforma do REBRAFC (Registro Brasileiro de Fibrose Cística), incluindo valores de cloreto no suor, função pulmonar entre 6 e 7 anos de idade, antropometria na primeira consulta, aos 12 meses de idade e 5 anos de idade, juntamente com dados de prontuários eletrônicos dos pacientes (exacerbações e uso de antimicrobianos, imagens tomográficas). As imagens da primeira tomografia de tórax realizada pelos indivíduos foram analisadas por meio do software PRAGMA-CF (Perth-Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis for CF). As variáveis qualitativas foram resumidas em frequências absolutas e relativas. As quantitativas, foram descritas em médias, desvios-padrão, quartis, valores mínimo e máximo. As comparações entre os grupos para variáveis quantitativas empregaram o teste t de Student ou teste t de Welch para amostras independentes, ou teste de Mann-Whitney para variáveis com distribuição assimétrica. Para variáveis qualitativas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. Foram incluídos 32 pacientes no grupo MRSA e 49 pacientes no grupo controle. Não houve diferença estatística quanto à frequência da variante F508del entre os grupos, mas os valores de cloreto no suor foram mais elevados entre os indivíduos do grupo MRSA. Os pacientes do grupo MRSA apresentaram maior mediana do

número de cursos de antibióticos até os 5 anos de idade ( $p=0,032$ ) e maior número mediano de dias de antibiótico nesse período ( $p=0,012$ ). Tratamentos de erradicação de MRSA foram realizados em apenas 62,5% das ocasiões em que o patógeno foi identificado. O percentual médio de culturas positivas para *S. aureus* sensível à oxacilina foi maior no grupo controle ( $p<0,001$ ). Não houve diferença significativa quanto ao número ou total de dias de admissões hospitalares entre os grupos. Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos com relação às medidas antropométricas. Em compensação, foram encontradas diferenças entre os grupos em relação à função pulmonar, com valores médios de VEF1 (Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo) menores no grupo MRSA. Adicionalmente, na análise das tomografias, o achado de bronquiectasias foi evidenciado com maior frequência no grupo MRSA ( $p=0,041$ ). Desse modo, esse estudo evidenciou que a identificação do MRSA antes dos 5 anos de idade foi associada a maior frequência de exacerbações e uso de antibioticoterapia oral, mas não admissões hospitalares. Alterações funcionais e estruturais pulmonares foram evidenciadas em frequência significativamente maior entre os indivíduos com MRSA. Esses resultados reforçam a importância desse agente infeccioso como marcador de mau prognóstico para doença pulmonar precoce em pessoas com FC.

**Palavras-chave:** Fibrose cística. *Staphylococcus aureus* resistente a metilina. Tomografia computadorizada. Tórax. Pneumopatas. Bronquiectasia. Espirometria.

## ABSTRACT:

García-Zapata PGRC. Clinical outcomes associated with the identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in respiratory secretions of infants and preschoolers with cystic fibrosis [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections are commonly described in individuals with cystic fibrosis (CF) with advanced disease and a history of frequent hospitalizations, but its role among infants and preschoolers with CF is not well understood. The aim of this study was to compare clinical, functional, and radiological outcomes between patients with MRSA isolation (MRSA group) and those without isolation of the pathogen in the first 5 years of life (control group). This retrospective cohort evaluated individuals with CF regularly followed up in the Institution's outpatient clinic. Data contained in the REBRAFC platform (Brazilian Cystic Fibrosis Registry) were used, including sweat chloride values, lung function at 6 and 7 years of age, anthropometry at the first consultation, at 12 months of age, and at 5 years of age, along with electronic medical records data (exacerbations and antimicrobial use, tomographic images). The images from the individuals' first chest computer tomography (CT) were analysed using PRAGMA-CF software (Perth-Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis for CF). Qualitative variables were summarized in absolute and relative frequencies. Quantitative ones were described in means, standard deviations, quartiles, minimum, and maximum values. Comparisons between groups for quantitative variables employed Student's t-test or Welch's t-test for independent samples, or Mann-Whitney test for variables with asymmetric distribution. Pearson's Chi-square test or Fisher's exact test was used for qualitative variables. Thirty-two patients were included in the MRSA group and 49 patients in the control group. There was no statistical difference in the frequency of the F508del variant between the groups but sweat chloride values were higher among individuals in the MRSA group. Patients in the MRSA group showed a higher median number of antibiotic courses until 5 years of age ( $p=0.032$ ) and a higher median number of antibiotic days during this

period ( $p=0.012$ ). MRSA eradication treatments were performed in only 62.5% of the occasions when the pathogen was identified. The average percentage of positive cultures for oxacillin-sensitive *S. aureus* was higher in the control group ( $p<0.001$ ). There was no significant difference in the number or total days of hospital admissions between the groups. No significant differences were found between the groups regarding anthropometric measures. However, differences were found between the groups in relation to lung function, with lower mean values of Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1) in the MRSA group. Additionally, in the analysis of CTs, the finding of bronchiectasis was evidenced more frequently in the MRSA group ( $p=0.041$ ). Thus, this study revealed that MRSA identification before 5 years of age was associated with a higher frequency of exacerbations and oral antibiotic therapy use but not hospital admissions. Functional and structural lung alterations were significantly more frequent among individuals with MRSA. These results reinforce the importance of this infectious agent as a marker of poor prognosis for early lung disease in people with CF.

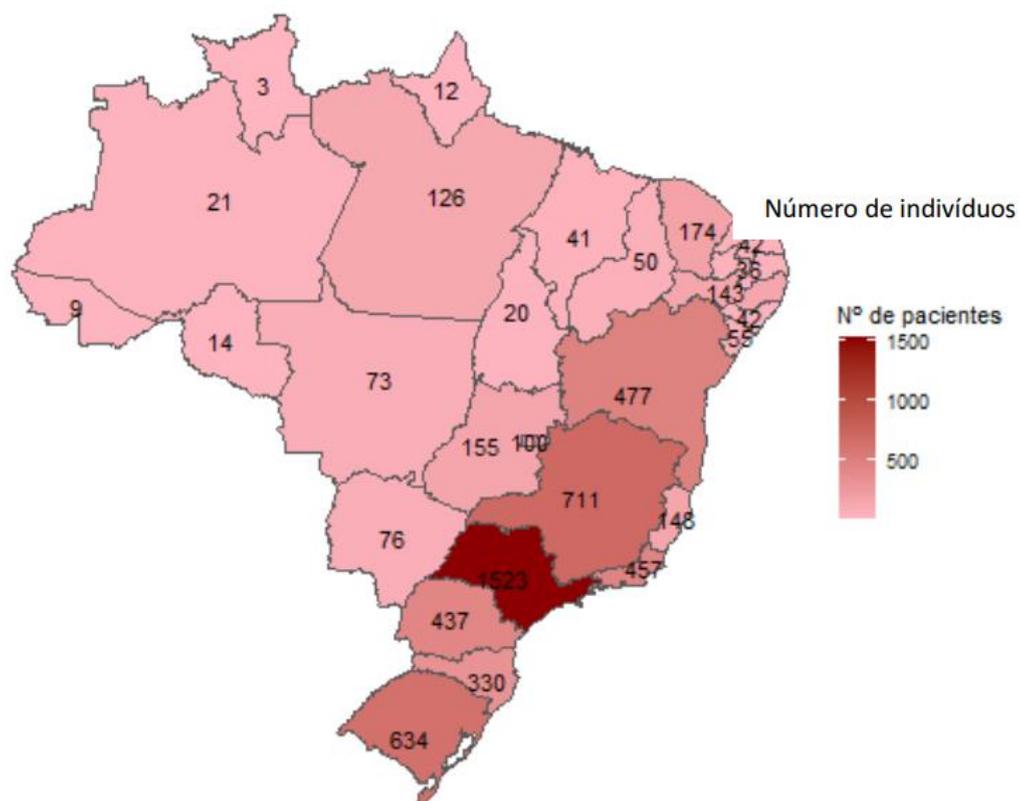
**Keywords:** Cystic fibrosis. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Computed tomography. Thorax. Lung disease. Bronchiectasis. Spirometry.

## **1 INTRODUÇÃO**

## 1.1 A fibrose cística

A fibrose cística (FC) é uma doença genética rara, de herança autossômica recessiva, que resulta em redução na expectativa de vida(1). Trata-se de uma doença descrita em todo o mundo, afetando cerca de 90 mil pessoas, com predomínio de casos no hemisfério norte(2). No Brasil, estima-se que sua incidência varie entre 1:7500 a 1:15.000 nascidos vivos, com variações regionais, sendo mais frequente na região Sul(2, 3).

**Figura 1:** Distribuição dos indivíduos, segundo Estado de nascimento



FONTE: REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA, RELATÓRIO ANUAL DE 2020 (4) .

A doença decorre de variantes no gene *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance regulator), localizado no braço longo do cromossomo 7, que codifica uma proteína reguladora de condutância

transmembrana de cloreto e bicarbonato. São conhecidas mais de 2000 mutações, sendo algo em torno de 700 variantes causadoras da doença(1). A mutação mais frequente, chamada F508del, está presente em aproximadamente 70% dos portadores de FC, mas sua frequência pode variar em regiões geográficas a depender da mistura étnica(2, 4).

Alterações na sequência do gene *CFTR* podem afetar a expressão e a função da proteína *CFTR*, incluindo sua síntese, tráfego, controle de abertura e condutividade dos ânions, além da estabilidade da proteína na membrana(1). As alterações da proteína *CFTR* resultam em desequilíbrio hidroeletrolítico na membrana apical das células epiteliais(1). Nas glândulas mucosas, esse desequilíbrio conduz a um defeito no transporte adequado de cloreto e bicarbonato, contribuindo para formação de secreções mais viscosas, levando a obstrução ductal e consequente perda de função. Nos pulmões, a redução de volume e mudança de pH do líquido da superfície das vias aéreas interfere com o transporte mucociliar normal e resulta em acúmulo de secreção, obstrução de vias aéreas e infecções recorrentes e crônicas das vias aéreas, com piora progressiva(1, 5). No caso específico das glândulas sudoríparas, ocorre uma falha na reabsorção do cloreto ao longo dos ductos, que acarreta o aumento dos níveis de suor.

Como consequência, a doença tem acometimento multissistêmico, atingindo sistema respiratório, digestivo, hepático e reprodutivo(1). A doença pulmonar, no entanto, representa o principal fator de impacto na sobrevida de um indivíduo com FC.(2).

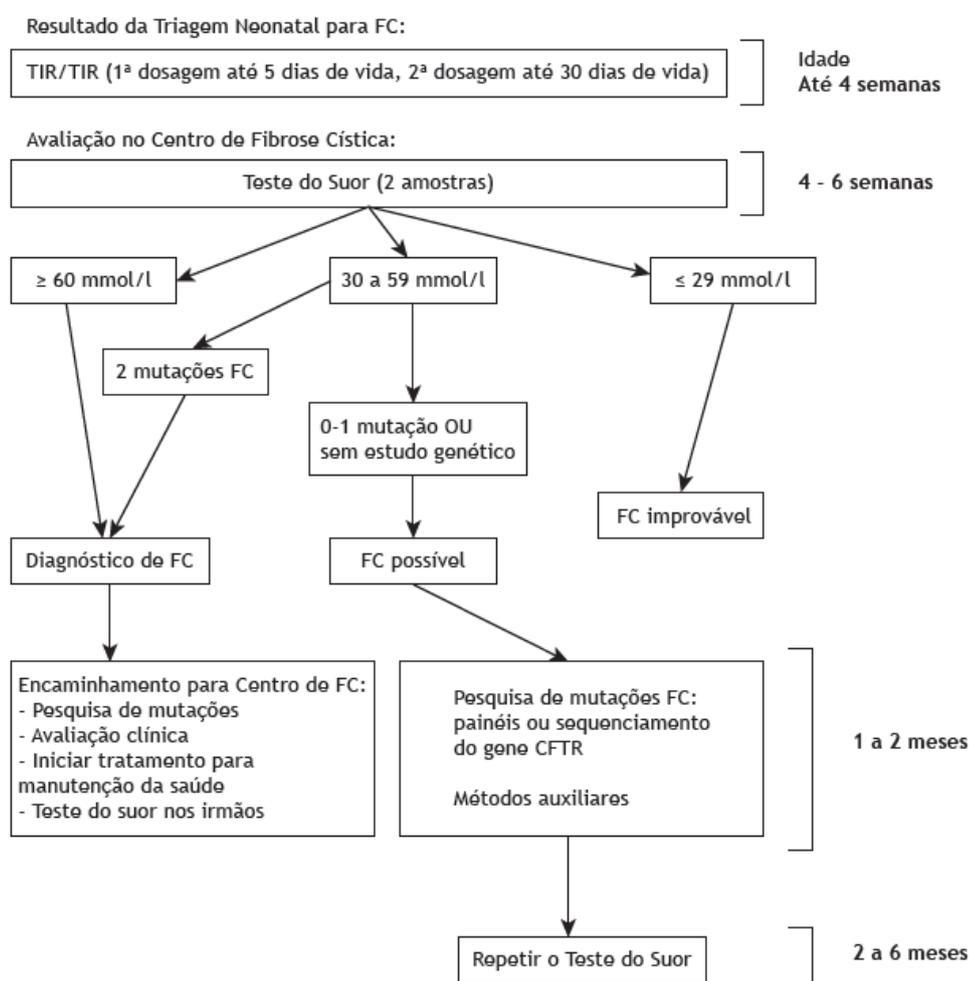
O diagnóstico da FC é realizado de acordo com os critérios internacionais propostos(1). O diagnóstico precoce pode garantir o início da terapêutica em tempo oportuno, e, por consequente, garantir melhor sobrevida e qualidade de vida(2), especialmente no quesito de resultados nutricionais(2).

Nesse sentido, programas de triagem neonatal (TNN) para a fibrose cística foram implementados em diversas regiões do país (desde o início do ano 2001 nos estados de Santa Catarina, Paraná e Minas Gerais)(6, 7), possibilitando o diagnóstico precoce e melhores desfechos de saúde. No estado de São Paulo, a TNN iniciou no ano de 2010, e o algoritmo empregado baseia-se nos níveis do tripsinogênio imunorreativo (IRT). Esta enzima reflui para o sangue devido a obstrução dos ductos pancreáticos, e nos indivíduos com FC

os níveis de IRT costumam ser 2 a 5 vezes mais altos do que os valores de referência. A primeira amostra costuma ser coletada entre o 2º e 5º dia de vida, e em caso de resultado alterado deve se realizar nova coleta antes de 30 dias de vida(8). Os valores de corte de normalidade são definidos de forma variável nos estados brasileiros.

Indivíduos com duas amostras de IRT alteradas são encaminhados para realização do teste do suor para confirmação diagnóstica, conforme explicitado na Figura 2.

**Figura 2:** Fluxo diagnóstico da FC com base na triagem neonatal positiva.



FONTE: DIRETRIZES BRASILEIRAS DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA FC(8).

Diante da importância do diagnóstico e seguimento precoces, foi criado no Instituto da Criança e do Adolescente HCFMUSP, no ano de 2010, o Ambulatório de Lactentes de Fibrose Cística (ALAFIC). Este ambulatório acompanha as pessoas recém diagnosticadas com FC até os 5 anos de vida, atendendo a demandas próprias da infância, com acompanhamento conjunto com equipe multidisciplinar, buscando tratamento mais abrangente e eficaz da doença.

### **1.2 Origens da doença pulmonar na FC:**

A doença respiratória representa a principal causa de morbidade e mortalidade nos indivíduos com FC, apresentando manifestação precoce em um período particularmente vulnerável do desenvolvimento e crescimento pulmonar, devido à contínua maturação e alveolarização(2, 9). Antigamente acreditava-se que, ao nascimento uma pessoa com FC não apresentava danos em seus pulmões e, este dano ocorreria à medida que houvesse colonização precoce por microrganismos(10).No entanto, a obtenção de dados de modelos animais para o estudo da doença pulmonar em FC, evidenciou que as alterações estruturais de vias aéreas respiratórias podem ser observadas já ao nascimento, sendo levantada, inclusive, a hipótese de, provavelmente, a obstrução das vias aéreas poder ser, em parte, congênita(5).

O mecanismo de lesão pulmonar está relacionado ao aumento da viscosidade das secreções respiratórias que conduzem à obstrução dos bronquíolos, evoluindo com preenchimento das vias aéreas (impactações mucoide), aprisionamento aéreo e formação de bronquiectasias(5). Tal evolução, tem importante contribuição dos processos inflamatórios e infecciosos causados pelos microrganismos típicos da FC (11).A sequência desses eventos ainda é muito debatida, especificamente o papel do acúmulo de muco, que conduz a inflamação independente da infecção, através de mecanismo de desregulação no processo inflamatório(2).É sabido, também, que os indivíduos com fibrose cística não apresentam nenhum tipo de déficit imunológico sistêmico

detectável, com exceção das infecções respiratórias, não tem uma maior susceptibilidade para infecções em outros sistemas ,quando equiparado à indivíduos de mesma faixa etária.

A doença pulmonar inicialmente pode ser assintomática, apesar da maioria das crianças serem acometidas com infecções respiratórias de via aérea superior, que são, em grande parte, de natureza viral(2). O fato da doença pulmonar iniciar mesmo antes do aparecimento dos sintomas tem sido um fator importante que conduz os centros de fibrose cística a intervirem de forma precoce nos portadores da doença(5).

### **1.3 Diagnóstico da doença pulmonar precoce na FC:**

Nos primeiros meses de vida pós-natal, já é possível detectar inflamação pulmonar, infecções, anormalidades estruturais e função pulmonar anormal(5, 9). Neste sentido, urge a importância de ferramentas para monitorização da doença pulmonar de forma precoce, que, infelizmente, são limitadas por disponibilidade e, às vezes, pela necessidade de sedação, radiação e/ou por ser método invasivo(2, 9).

A monitorização atualmente preconizada para identificação de doença pulmonar precoce, tem como pilar o seguimento em consultas ambulatoriais agendadas de 1 a 3 meses no primeiro ano de vida e, após, a cada 3 a 4 meses em que visa o acompanhamento multidisciplinar e oferecimento de diagnósticos precisos e cuidado integral ao paciente com FC, permitindo intervenções precoces com objetivo de retardar a progressão da doença e melhorar desfechos clínicos e microbiológico dos pacientes em seguimento(2, 8, 9).

No sentido de monitorização da doença pulmonar precoce em FC com método não invasivo, de fácil reprodutibilidade, um estudo prospectivo, desenvolvido na Suíça, observou a frequência respiratória de lactentes com FC, em comparação a frequência de lactentes saudáveis e, obteve que os lactentes com fibrose cística apresentavam frequência respiratória consistentemente mais elevada ao longo do primeiro ano de vida, quando comparado ao grupo

controle(9).Podendo, desta maneira, ser um indicador sútil, não invasivo, de rastreio da função pulmonar de forma precoce no paciente.

A realização de monitorização da função pulmonar em lactentes é restrita a alguns poucos centros com aparelhagem específica, normalmente com enfoque mais em pesquisas. No caso da faixa etária pré-escolar, a espirometria é uma técnica desafiadora e com pouca alteração, não tendo sensibilidade para avaliar o acometimento das vias aéreas periféricas(12, 13). Neste sentido, técnicas sensíveis, não dependentes de esforço, baseadas no multiple breath washout (MBW) mostram-se promissoras, uma vez que é uma medida que avalia a eficiência com que os pulmões eliminam um gás marcador inerte em respirações em volume corrente, permitindo identificar precocemente a presença de doença pulmonar(2, 12).É avaliado neste exame se a distribuição do gás inalado ocorre de forma uniforme, e, no caso de haver padrões obstrutivos , observa-se uma distribuição irregular havendo desigualdade da ventilação pulmonar, afetando a eficácia da troca gasosa(12).

A avaliação de medidas de função pulmonar, especialmente volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), é uma das principais estratégias de avaliação da evolução clínica, sendo indiretamente relacionada ao dano pulmonar estrutural. No entanto, com o avanço terapêutico ao longo das décadas, as medidas de VEF1 dos portadores de FC permanecem com pouca alteração significativa até a fase de adolescência, com decréscimo calculado próximo a 1% anual. Desta maneira, torna-se necessário recursos que sejam capazes de avaliar precocemente o dano pulmonar, como os recursos de imagem(14) .

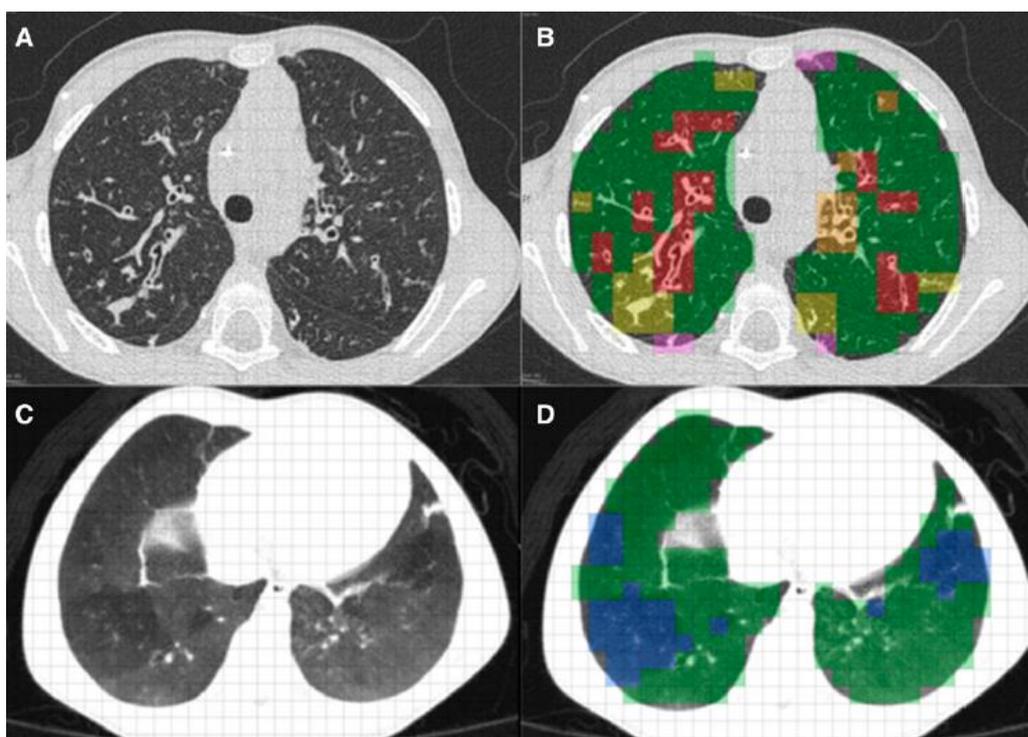
Nesse sentido, a tomografia computadorizada de tórax (TC de tórax) é considerada um método de imagem importante no seguimento de pessoas com FC para avaliação precoce do comprometimento do parênquima pulmonar e das vias aéreas proximais e distais (espessamento de paredes brônquicas, bronquiectasias, impactação mucoide e hiperinsuflação pulmonar) (15) . É considerada um importante exame para seguimento clínico dos indivíduos com FC, visto que as anormalidades podem ser quantificadas e padronizadas de forma reprodutível, permitindo análises mais precisas e ágeis(14, 16) . A TC de tórax quando comparada à prova de função pulmonar é mais sensível em detectar e monitorar alterações iniciais da doença(14, 17, 18) .

No caso específico de população pediátrica, as alterações tomográficas são sutis no estágio inicial da doença. A maioria dos lactentes com FC já com 3 meses de vida tem achados anormais na TC(19), justificando assim a necessidade de ferramentas que possuem sensibilidade para monitorar a progressão da doença pulmonar de forma mais objetiva(20).

O escore tomográfico Perth-Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis for CF (PRAGMA-CF), desenvolvido por holandeses e australianos, permite graduar o percentual e quais tipos de alterações são encontradas em cortes tomográficos de tórax padronizados. Sua reprodutibilidade permite o uso como medida de desfecho em ensaios clínicos em indivíduos com FC(21) .

A análise quantitativa do escore se baseia na seleção de 10 cortes igualmente espaçados (0,8 – 1mm) entre o ápice e a base pulmonar. Estes cortes são analisados por profissional treinado no software em que se adequa a grade de tamanho comparado a um vigésimo da carina. A partir de então, cada um destes cortes é analisado e cada área classificada em normal ou alterada. Esta por sua vez, é subdividida em: bronquiectasia, impactação mucóide, atelectasia e outras alterações (aprisionamento aéreo etc.). (21)

**Figura 3:** Método de avaliação através do PRAGMA- CF



(A) Corte da tomografia computadorizada inspiratória com grade sobreposta. (B) Corte anotado com PRAGMA-CF (inspiratório): vermelho = Bronquiectasia; amarelo = impactação mucóide; laranja = espessamento da parede brônquica; rosa = atelectasia; verde = nenhuma anormalidade observada. (C) Intensidade mínima corte filtrado de projeção da tomografia computadorizada expiratória com grade sobreposta. (D) Corte anotado com PRAGMA-CF (expiratório): azul = aprisionamento aéreo; verde = ausência de aprisionamento aéreo.

FONTE :PRAGMA-CF, 2015 (21)

Em se tratando de obter melhora de função pulmonar, no contexto terapêutico da FC, a dornase alfa inalatória (DNase humana recombinante) é uma droga mucolítica que atua reduzindo a viscosidade das secreções das vias aéreas quebrando as cadeias de ácido desoxirribonucleico (DNA) livres, que são principalmente derivados de neutrófilos que entram nas vias aéreas como resultado da resposta inflamatória. Deste modo, demonstrou-se ser uma terapêutica com eficácia comprovada na FC através da melhora da função pulmonar e qualidade de vida. Inicialmente, seu uso era realizado a partir de 6 anos de idade, no entanto, com o avanço dos estudos verificou-se seu benefício de introdução assim que detectada doença pulmonar em estágio inicial (1, 8, 22-24).

#### **1.4 Infecções respiratórias na FC:**

As vias aéreas utilizam múltiplos mecanismos para proteção dos pulmões contra infecção, entre eles os vários peptídeos antimicrobianos, proteínas e lipídeos no líquido da superfície das vias aéreas(5).

Em decorrência do defeito genético ocorre um comprometimento do transporte mucociliar e , portanto, da função de clearance da via aérea, predispondo, por consequência, à colonização bacteriana e à infecções crônicas, principalmente por agentes como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*(25).

Devido a perda da função *CFTR*, o pH da superfície das vias aéreas reduz e, por consequente, a atividade antimicrobiana é prejudicada. O grau reduzido da atividade antibacteriana pode ser um dos primeiros fatores que conduz à uma

propensão de um pulmão estéril do recém-nascido para um pulmão colonizado cronicamente(5).

Desta forma, o combate as infecções pulmonares no contexto da FC é considerado um dos principais pilares nas estratégias de seguimento e tratamento destes pacientes(15).

Em geral as infecções de trato respiratório superior e inferior em FC são polimicrobianas, permitindo formação de biofilmes e dificultando nas estratégias de erradicação com antimicrobianos(26).

O perfil dos pacientes e os critérios de tratamento mudam ao longo do tempo, o que pode contribuir com mudanças na prevalência dos patógenos típicos da FC, como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* e complexo *Burkholderia cepacia* (11).

### **1.5 Infecções respiratórias por *Staphylococcus aureus* e cepas resistentes à metilina (MRSA)**

O *Staphylococcus aureus* é o primeiro e mais frequente patógeno isolado no trato respiratório de pessoas com FC, é uma bactéria coco gram positivo com metabolismo aeróbico que, em algumas situações pode atuar como anaeróbio(27, 28). Como resposta adaptativa bacteriana, é capaz de produzir biofilme, característica significativa que protege o *S.aureus* contra defesas próprias do hospedeiro(27-29) .

O *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), por sua vez, teve seu primeiro relato em 1961 em Londres, desde então, atingindo hospitais de todo mundo com aumento significativo na incidência(30, 31).

A emergência de microrganismos multirresistentes na FC é, principalmente, resultado de múltiplos ciclos de antibióticos utilizados para tratamento de doenças do trato respiratório e devido às hospitalizações prolongadas(27).

A resistência do patógeno MRSA é conferida pelo gene *mecA* que codifica uma proteína de ligação à penicilina (PBP2a), tendo baixa afinidade por

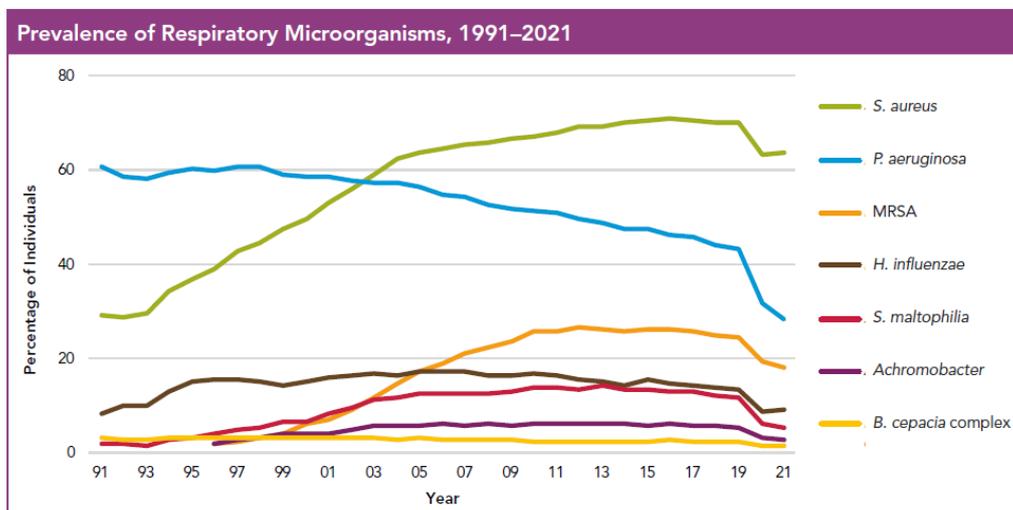
antibióticos da classe dos beta-lactâmicos (30). Os tipos de *mec* predominantes para MRSA de origem hospitalar (HA-MRSA) são o *mec* I e III, já para MRSA de origem da comunidade (CA-MRSA) são os tipos *mec* IV(26, 32).

A distinção entre HA-MRSA e CA-MRSA é complexa devido a ocorrência de intercâmbio genético entre as cepas, além disso, as implicações clínicas entre o isolamento do CA-MRSA, quando comparado ao HA-MRSA, não estão totalmente esclarecidas, com poucos dados disponíveis na literatura(26).

As infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) são consideradas um desafio no contexto da fibrose cística(33). Comumente são descritas em pacientes com doença avançada e histórico de internações frequentes, o que pode corroborar para um impacto significativo na qualidade de vida e, em seu prognóstico(34, 35). Por outro lado, as infecções precoces por MRSA podem ser associadas a cepas adquiridas na comunidade, com impacto clínico ainda questionável(36).

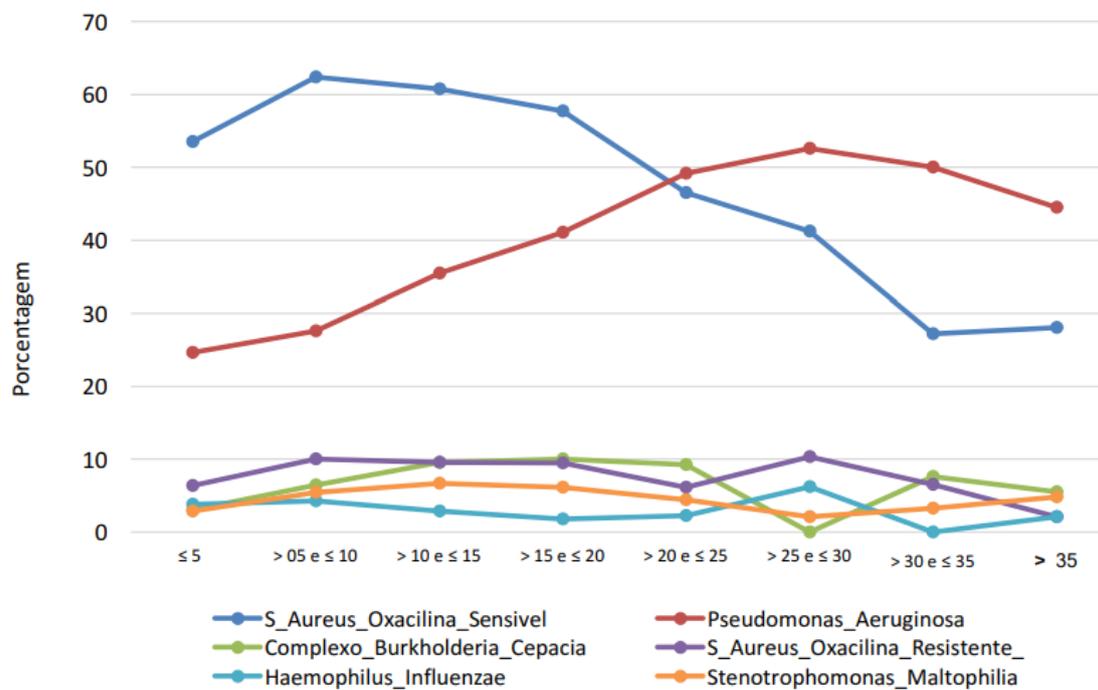
O aumento da expectativa de vida nos indivíduos com FC contribuiu para uma maior prevalência de infecção por novos patógenos, especialmente MRSA. No território americano, de acordo com os dados contidos no Registro Norte Americano de FC, a prevalência de MRSA isolado em secreção respiratória cresceu de 6,1% no ano 2000, para 16% no ano de 2022 (35, 37, 38) . Sendo assim, o terceiro patógeno bacteriano mais prevalente em secreção respiratória(39, 40).Por sua vez, no território brasileiro, segundo dados contidos no REBRAFC (Registro Brasileiro de Fibrose Cística), observou -se prevalência de 7,6%, em um total de 3152 indivíduos no ano de 2020, permanecendo, também, como o terceiro patógeno mais prevalente em indivíduos com faixa etária pediátrica(4).

**Figura 4:** Prevalência dos microrganismos em secreção respiratória de indivíduos com FC.



FONTE: CFF,2021(41)

**Figura 5:** Prevalência de patógenos identificados por faixa etária,2020.



FONTE: REBRAFC,2020(4)

Dasenbrook e colaboradores (2010) constataram em estudo retrospectivo, usando a base de dados do registro norte-americano de FC (19 mil pacientes), que a infecção por MRSA em indivíduos com FC contribuiu para uma pior taxa de sobrevivência(42). Os autores sugeriram que a infecção pelo MRSA não indica apenas um marcador de gravidade, mas, um potencial fator de risco modificável para a morte (42, 43).

Reiter e colaboradores (2010) constataram em estudo realizado no sudeste brasileiro que pessoas portadores de FC que isolam MRSA, tem um maior número de exacerbações pulmonares quando comparados aos pacientes que isolaram *Staphylococcus aureus sensível a meticilina* (MSSA)(44).Corroborando com estudos realizados por Muhlebach e colaboradores (2011) que constataram que nos pacientes com isolamento de MRSA foi verificado uma maior prescrição de antibioticoterapia , sem diferença no status nutricional e nas medidas de função pulmonar entre os grupos avaliados(26, 45).

Em 2001 foi realizado um estudo com crianças portadoras de FC em que avaliou culturas de secreção respiratória dos indivíduos, naqueles que tiveram isolamento de MRSA, os autores concluíram que a infecção não atingiu significativamente a função pulmonar, porém conduziu à um impacto pondoestatural (46, 47). Neste sentido é sabido que status nutricional tem relação direta com a gravidade da doença, reduzindo de forma direta as taxas de sobrevida(35).

Em estudo coorte que avaliou indivíduos portadores de FC entre 6 e 45 anos verificou-se que dentre o grupo dos pacientes colonizados cronicamente com MRSA houve um declínio de predito de VEF1 43% mais rápido quando comparado ao grupo não colonizado por MRSA e uma dificuldade de recuperação de VEF1 prévio ao isolamento do agente(40, 42, 48). Os motivos pelos quais o isolamento de MRSA em cultura respiratória se associa à piora da função pulmonar ainda não estão bem elucidados, novos estudos são necessários(48)

Alguns estudos revelaram cepas idênticas de MRSA em pacientes de um mesmo centro, evidenciando possível transmissão inter-pacientes(44, 46, 49). Dois estudos de coorte realizaram análise dos desfechos clínicos e fatores de risco envolvidos nas infecções por MRSA em indivíduos com FC (37, 42). Foram

identificados aspectos socioeconômicos, função pulmonar, idade, presença da variante genética F508del e colonização prévia por *P. aeruginosa* como fatores de risco para aquisição de MRSA (37, 42). Além disso, admissões hospitalares frequentes associadas à antibioticoterapia já haviam sido consideradas fatores de risco anteriormente (30). A identificação de fatores de risco é importante para evitar a disseminação do MRSA na comunidade de pessoas portadoras de FC, neste contexto, alguns autores sugerem que o fato do MRSA poder ser transmitido em ambiente intradomiciliar, gera implicações significantes nas estratégias de controle infeccioso do agente(39).

Parece claro que a infecção crônica por MRSA associa-se a piores desfechos clínicos e funcionais em pessoas com FC(35, 37, 42, 50). No entanto, as origens das infecções por MRSA no início da vida seguem ainda cercadas de incertezas, e alguns pacientes são infectados de forma transitória sem grande repercussão(46).

Em um estudo anterior realizado no Paraná, Souza et al (2006) (46) identificaram como MRSA 24% dos clones de *S. aureus* isolados de uma coorte de lactentes e pré-escolares com FC. Essas cepas apresentavam perfil genético semelhante a outras cepas hospitalares de MRSA comumente encontradas no Brasil, indicando admissão hospitalar como a origem provável (46). Como o MRSA possui vários mecanismos de escape através do sistema imunológico, bem como resistência à antimicrobianos, há uma dificuldade inerente em seu tratamento (51). Diversos esquemas de erradicação desse patógeno já foram propostos anteriormente (52), mas não há um consenso único de como fazê-lo (26). Um primeiro estudo controlado randomizado para avaliar desfechos sobre erradicação de MRSA foi publicado em 2017(40). Foi verificado que o uso por 6 semanas de terapia combinada de rifampicina e ácido fusídico garantiu menos números de exacerbações nos pacientes avaliados quando comparado ao grupo controle(40). No entanto, é válido considerar que a farmacocinética na população pediátrica difere dos adultos, havendo uma grande lacuna de conhecimento do real benefício e impacto clínico na erradicação do agente.

As decisões envolvidas em erradicação do patógeno devem ser consideradas baseadas em estudos epidemiológicos que demonstram o real papel que o microrganismo desempenha na patogênese da doença e qual impacto clínico pode ser evitado e melhorado nas intervenções terapêuticas(53).

Algumas das estratégias de erradicação de determinados patógenos, como MRSA, devem ser extrapoladas das condutas que já são utilizadas para erradicação, por exemplo, de *Pseudomonas aeruginosa*(53). Sabe-se que as infecções crônicas por *P. aeruginosa* induzem a processo inflamatório, com dano tecidual pulmonar progressivo e impacto consequente em função pulmonar, portanto, está bem estabelecido a importância de medidas de erradicação de infecções precoces de forma a permitir melhores desfechos clínicos(53) .

## **2 JUSTIFICATIVA**

A infecção por MRSA apresenta prevalência significativa entre os indivíduos com FC, podendo ocorrer já nos primeiros anos de vida. Uma melhor compreensão dos fatores envolvidos no seu aparecimento e associação com desfechos de saúde pode auxiliar em decisões de tratamento, como o emprego regular de protocolos de erradicação do patógeno com antimicrobianos.

### **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Primário:**

O objetivo deste estudo foi comparar desfechos clínicos e microbiológicos em pacientes com isolamento de MRSA (grupo MRSA) com aqueles sem isolamento de MRSA (grupo controle) nos primeiros 5 anos de vida.

### **3.2 Específicos:**

1. Descrever a idade do 1º isolamento de MRSA entre os pacientes do grupo com identificação do patógeno antes dos 5 anos de vida, bem como a proporção de indivíduos submetidos a tratamento de erradicação do patógeno;
2. Comparar dados de genética, status pancreático, idade da primeira consulta e valores de cloreto no suor entre os dois grupos;
3. Comparar a frequência de uso de antibióticos e admissões hospitalares entre os dois grupos; descrever a proporção de casos com isolamento de MRSA que receberam terapia de erradicação do patógeno;
4. Comparar os desfechos nutricionais (escore Z de peso/idade na primeira consulta, aos 12 meses e escore Z do índice de massa corporal (IMC) aos 5 anos de idade) entre dois grupos;
5. Comparar os achados e o escore PRAGMA da primeira tomografia computadorizada de tórax, entre os grupos, bem como a idade em meses da introdução de dornase alfa inalatória;
6. Comparar os resultados de função pulmonar realizada entre 6 e 7 anos de idade entre os dois grupos (escore Z e %predito do VEF1);
7. Comparar a idade em meses da primeira cultura positiva para *P. aeruginosa* entre os dois grupos;

8. Comparar entre os dois grupos a proporção de pacientes classificada como portadora de infecção crônica por MRSA ou por *P. aeruginosa* entre 6 e 7 anos de idade.

#### **4 MATERIAIS E MÉTODOS:**

Estudo de coorte retrospectivo que avaliou crianças com diagnóstico de fibrose cística estabelecido de acordo com recomendações internacionais (1), acompanhadas regularmente no Ambulatório de Lactentes com Fibrose Cística do Instituto da Criança e do Adolescente HCFMUSP (ALAFIC) no período de 2009 a 2020. Desde o diagnóstico, o acompanhamento dessas crianças é feito em intervalos de 1 a 3 meses. Foi selecionada uma amostra de conveniência dentre o universo de indivíduos acompanhados na Unidade, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão abaixo detalhados:

#### **4.1 Critérios de Inclusão:**

- Diagnóstico da FC por meio da triagem neonatal e acompanhamento iniciado desde o 1º ano de vida;
- Seguimento regular no ambulatório de lactentes (pelo menos 3 consultas/ano);
- Realização de pelo menos 3 culturas de secreção respiratória por ano (swab de orofaringe ou escarro).

#### **4.2 Critérios de exclusão:**

- Seguimento ambulatorial irregular (menos de 3 consultas anuais).

#### **4.3 Desfechos clínicos avaliados apenas no grupo MRSA:**

- Idade da primeira cultura positiva para MRSA (meses) em amostra de secreção respiratória (escarro ou swab de orofaringe);

- Tratamento de erradicação do MRSA (Sim/Não).

#### **4.4 Variáveis explicativas (potencialmente associadas a maior risco de adquirir MRSA):**

- Idade da primeira consulta (meses);
- Se tem irmão com FC (Sim/Não);
- Valor do exame de cloreto no suor (coulometria), em mmol/L;
- Genética: status referente a variante F508del(homozigoto/heterozigoto);
- Função pancreática (Pancreato Suficiente/Pancreato Insuficiente);
- Comorbidades (ex. asma);
- Escore Z de peso/idade na primeira consulta e aos 12 meses (54);
- Número e percentual de culturas positivas para *S. aureus* oxacilina - sensível (N / % do total colhido);
- Número de cursos de antibiótico antes da primeira cultura positiva para MRSA (quais antibióticos);
- Número de admissões hospitalares antes da primeira cultura positiva para MRSA;
- Total de dias de antibiótico antes da primeira cultura positiva para MRSA;
- Total de dias de hospitalização antes da primeira cultura positiva para MRSA.

#### **4.5 Variáveis de evolução da doença (potencialmente associadas ao impacto da infecção por MRSA)**

- Escore Z do IMC aos 5 anos de idade (54);
- Idade na realização da primeira tomografia computadorizada de tórax (meses);

- Escore da primeira tomografia computadorizada de tórax (percentual de bronquiectasia, impactação mucóide, atelectasia e outras alterações- vidro fosco, espessamento de paredes brônquicas, consolidação);
- Idade da introdução de dornase alfa inalatória (meses);
- Escore Z e %predito do VEF1 entre 6 e 7 anos de idade;
- Idade da primeira cultura positiva para *P. aeruginosa* (meses);
- Proporção de pacientes que evoluíram com infecção crônica por MRSA ou por *P. aeruginosa* entre 6 e 7 anos de idade (53, 55).

#### **4.6 Dados clínicos e microbiológicos**

Dados clínicos e microbiológicos foram obtidos através de análise dos prontuários eletrônicos dos indivíduos selecionados, bem como de dados contidos na plataforma do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). Dados de antropometria, bem como de tratamentos ministrados ao longo do tempo, são registrados em prontuário de forma consistente (inclusive aqueles relatados pelos responsáveis, mas prescritos ou realizados em outras instituições).

As culturas microbiológicas da secreção respiratória (esfregaço de orofaringe ou escarro) são regularmente coletadas no Laboratório do Instituto da Criança e do Adolescente e encaminhadas para a Seção de Microbiologia da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. O processamento das amostras segue uma padronização específica para essa população, com semeadura em meios seletivos (Agar Sangue, Agar Chocolate, Agar MacConkey e meio para *Burkholderia cepacia* (Agar BCP)). As culturas em Agar Sangue e Agar Chocolate são incubadas em estufa de CO<sub>2</sub>, e aquelas contendo meio de MacConkey e Ágar BCP incubadas em estufa aeróbia comum a 35(+/-2)°C por 48 e 72h, respectivamente. O Agar BCP é preparado no próprio laboratório a partir do meio de cultura Agar base *Burkholderia cepacia* (Scharlab Brasil) adicionado de suplemento seletivo (Scharlab Brasil). Nas placas com crescimento de colônias, a identificação microbiológica é atualmente realizada

pela técnica de Maldi-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight) em equipamento Vitek MS (BioMérieux). Os testes de sensibilidade a antibióticos foram realizados pelo método automatizado Vitek® (bioMérieux Vitek Inc., St. Louis, Mo) para as cepas de *Staphylococcus* spp, aplicando-se os cartões para gram positivos – GPS-110. A definição de cepas resistentes à meticilina (MRSA), foi estabelecida quando a concentração inibitória mínima foi igual ou superior a 4ug/mL para oxacilina (ou valores iguais ou superiores a 0,5ug/mL para cefoxitina).

#### **4.7 Tomografias computadorizadas**

As tomografias computadorizadas de tórax foram realizadas com protocolo específico de baixa dose de radiação pediátrica, próprio para avaliação do parênquima pulmonar (protocolo apropriado) e, contendo o mínimo de artefatos de respiração que não atrapalhassem a avaliação das mesmas. Foram utilizados dois tipos de aparelhos, a depender do local em que foram realizados: General Electric Company (GE Healthcare), modelo Revolution, com 256 fileiras de detectores (Laboratório Alta, DASA) e, Philips, modelo Brilliance, com 64 fileiras de detectores (Instituto da Criança e do Adolescente HCFMUSP). O escore PRAGMA (Perth-Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis for FC) foi calculado por um radiologista certificado para realizar essas análises morfométricas (MST), na qual uma amostra de 10 imagens axiais e equidistantes da tomografia de tórax foram selecionadas. Para a análise uma grade foi sobreposta a cada uma das imagens, dividindo-as em pequenas unidades que, então, foram individualmente e manualmente classificadas em uma de cinco possibilidades: normal; bronquiectasia; impactação mucóide (proximal ou distal), atelectasia ou outras alterações (vidro fosco, consolidação, espessamento de paredes brônquicas). O resultado do processo foi expresso de forma quantitativa em porcentagens de cada uma das classes (21).

#### **4.8 Espirometria**

Os dados de função pulmonar realizada entre os 6 e 7 anos de idade foram obtidos na plataforma do REBRAFC ou nos prontuários eletrônicos. Nos casos em que o indivíduo tivesse mais de um teste espirométrico no período entre 6 e 7 anos, o melhor valor de VEF1 foi escolhido. A prova de função pulmonar foi realizada com um espirômetro Koko® (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, EUA) previamente calibrado, de acordo com as recomendações da American Thoracic Society e da European Respiratory Society. Os valores percentuais previstos e os escores Z de VEF1 foram calculados pela equação Global Lung Initiative (56).

#### **4.9 Análise estatística**

Na descrição dos dados, as variáveis qualitativas foram resumidas em frequências absolutas e relativas (porcentagens), no total e nos subgrupos. As quantitativas foram descritas em médias, desvios-padrão, quartis, valores mínimo e máximo. A distribuição dos dados quantitativos foi apresentada em histogramas e gráficos do tipo box-plot.

Os grupos sem e com isolamento de MRSA foram comparados quanto a variáveis quantitativas através do teste t de Student ou teste t de Welch para amostras independentes, ou teste de Mann-Whitney para variáveis com distribuição assimétrica. Para a comparação entre os grupos com relação a variáveis qualitativas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, nos casos em que havia frequências esperadas menores que 5. A normalidade dos dados foi analisada por estatísticas descritivas, coeficientes de assimetria e curtose e gráfico normal de probabilidades.

As análises foram processadas nos *softwares* SPSS versão 21 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA), R versão 4.2.1 e Jamovi versão 2.2. Para todos os testes realizados, foi adotado um nível de significância de 5%.

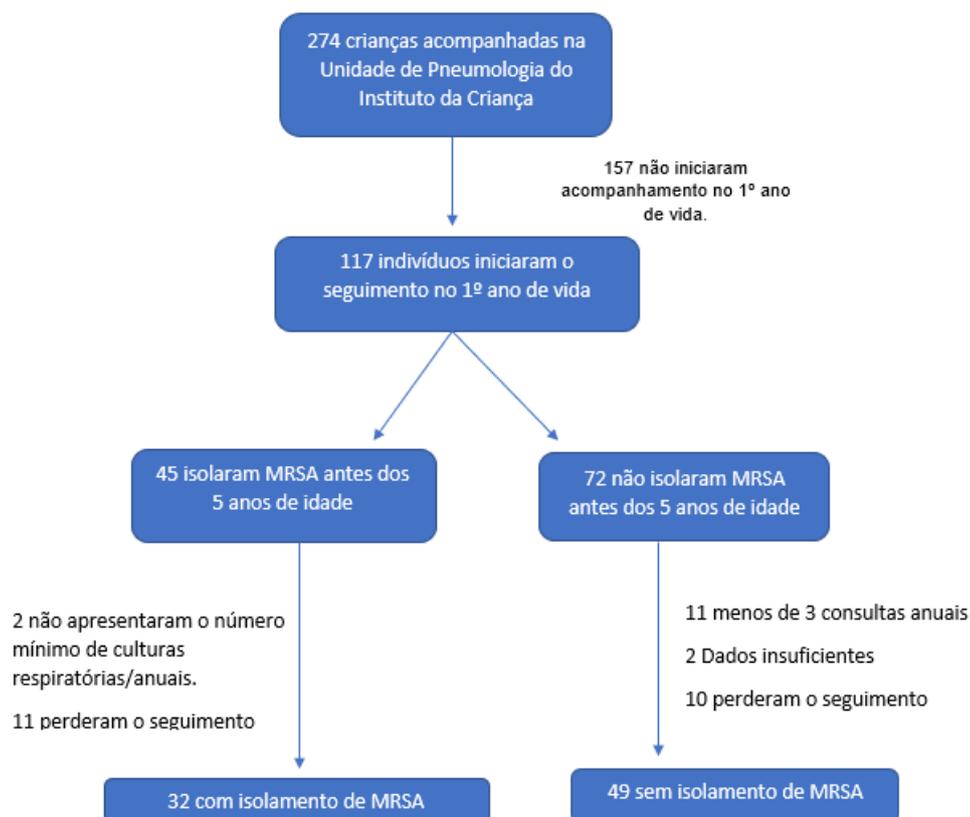
#### **4.10 Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pela CAPPesq HCFMUSP sob o número 36387920.6.0000.0068, e incluiu apenas dados do prontuário e do Registro Brasileiro de FC, tendo obtido autorização de dispensa da aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido. Durante as análises e apresentações dos dados, os pesquisadores mantiveram total anonimato na identificação dos indivíduos incluídos.

**5 RESULTADOS:**

O banco de dados contido na Plataforma do REBRAFC compreende desde dados demográficos, clínicos, métodos diagnósticos utilizados até mesmo terapêutica instituída em cada paciente. De 2009 (ano em que o REBRAFC iniciou) até dezembro do ano de 2020 o banco de dados incluiu 274 crianças em seguimento na Unidade de Pneumologia no Instituto da Criança e do Adolescente. Após estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos 81 indivíduos, sendo 32 indivíduos com isolamento de MRSA antes dos 5 anos de idade (grupo MRSA) e 49 indivíduos elegíveis para o grupo controle (Figura 6).

**Figura 6:** Fluxograma dos indivíduos incluídos no estudo



### **5.1 Descrição dos grupos e análises comparativas:**

A tabela 1 apresenta os dados demográficos, de genética e teste do suor dos casos incluídos. Os grupos foram comparáveis quanto a gênero, etnia, histórico de irmãos com FC, genotipagem, função pancreática ou comorbidades, mas o grupo MRSA apresentou valores mais elevados de cloreto no teste do suor, Figura 7.

**Tabela 1** - Caracterização dos indivíduos quanto à gênero, etnia, história familiar de FC, genética, função pancreática, teste do suor e comorbidades.

	<b>Grupo MRSA</b> (n=32)	<b>Grupo Controle</b> (n=49)	<b>p-valor</b>
<b>Gênero – n (%)</b>			
Masculino	18 (56,2)	22 (44,9)	0,368 <sup>a</sup>
Feminino	14 (43,8)	27 (55,1)	
<b>Etnia - n (%)</b>			
Branca	24 (75,0)	39 (79,6)	0,759 <sup>a</sup>
Negra	2 (6,3)	2 (4,1)	
Mestiça	6 (18,8)	8 (16,3)	
<b>Irmão com FC – n (%)</b>			
Sim	3 (9,4)	8 (16,3)	0,513 <sup>a</sup>
Não	29 (90,6)	41 (83,7)	
<b>Genótipo em relação à variante F508del – n (%)</b>			
Homozigoto	12 (37,5)	17 (34,7)	0,283 <sup>a</sup>
Heterozigoto	13 (40,6)	14 (28,6)	
Outras variantes (Sem F508del)	7 (21,9)	18 (36,7)	
<b>Função pancreática - n (%)</b>			
PI	31 (96,9)	44 (89,8)	0,395 <sup>a</sup>
PS	1 (3,1)	5 (10,2)	

**Teste do suor - cloreto  
(mEq/L) \***

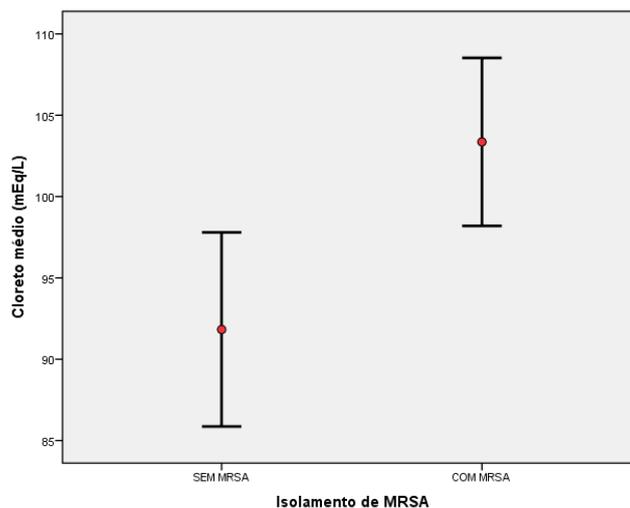
Média (dp)	103,4 (11,6)	91,8 (14,1)	<b>0,004<sup>1</sup></b>
N	22	24	

**Comorbidades – n (%)**

Asma	18 (56,3)	22 (44,9)	0,318 <sup>b</sup>
Rinite alérgica	12 (37,5)	19 (38,8)	0,908 <sup>b</sup>
Acometimento hepático	6 (18,8)	7 (14,3)	0,758 <sup>a</sup>
Sd obstrução intestinal distal	3 (9,4)	6 (12,2)	0,688 <sup>b</sup>
Diabetes	3 (9,4)	1 (2,0)	0,295 <sup>a</sup>
Colelitíase	2 (6,3)	2 (4,1)	0,646 <sup>a</sup>
Oxigenioterapia até 5 anos	2 (6,3)	1 (2,0)	0,559 <sup>a</sup>
Aspergilose broncopulmonar alérgica	2 (6,3)	–	0,153 <sup>a</sup>
DRGE	1 (3,1)	6 (12,2)	0,153 <sup>b</sup>
Polipose nasal	1 (3,1)	6 (12,2)	0,153 <sup>b</sup>
Atelectasia crônica	–	2 (4,1)	0,247 <sup>b</sup>
Pancreatite	–	1 (2,0)	0,416 <sup>b</sup>
Outros	12 (37,5)	22 (44,9)	0,510 <sup>b</sup>

Legenda: MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; FC = fibrose cística; PI = pancreato insuficiente; PS = pancreato suficiente; n = número; DRGE = doença do refluxo gastroesofágico. <sup>a</sup> Teste exato de Fisher. <sup>b</sup> Teste de qui-quadrado. dp = desvio-padrão; <sup>1</sup> teste *t Student*. Nenhum paciente tinha cirrose com hipertensão portal.

**Figura 7:** Valores de médias e intervalos de confiança 95% da dosagem de cloreto no suor.



Analisando exclusivamente o grupo MRSA (Tabela 2), temos que a idade da primeira cultura positiva para MRSA teve mediana de 15,5 meses, variando de 2 a 58 meses. O tratamento de erradicação do patógeno foi realizado em 20 (62,5%) indivíduos, com uma mediana de tempo de tratamento de 14 dias. Cabe destacar que não foi reportado o tempo de tratamento empregado na erradicação em 8 dos 20 pacientes submetidos à intervenção. O antibiótico mais utilizado foi o sulfametoxazol/trimetoprima, de forma isolada (8 pacientes) ou associada (4 pacientes). Em sete casos (21,9%) o tratamento de erradicação envolveu internação e antibióticos por via intravenosa. Quanto à exposição dos indivíduos aos antibióticos antes do isolamento inicial de MRSA, 26 (81,25%) indivíduos receberam antibioticoterapia, com mediana de 8 cursos de tratamento e 71 dias de duração total dos ciclos, Tabela 2. Os principais antimicrobianos usados antes do isolamento inicial de MRSA foram amoxicilina/clavulanato, azitromicina, sulfametoxazol/trimetoprima e ciprofloxacina. Vinte e sete (84,37%) indivíduos tiveram internações prévias ao isolamento do MRSA, com número mediano de admissões hospitalares de dois eventos e total de dias de internação variando entre 0 e 170 dias, Tabela 2. Os principais antimicrobianos usados em tratamentos por via intravenosa foram oxacilina, amicacina e ceftazidima.

**Tabela 2** – Descrição do grupo com isolamento de MRSA quanto à idade da primeira cultura positiva, tratamentos de erradicação, internações hospitalares e exposição a antimicrobianos antes do primeiro isolamento do patógeno.

	<b>Indivíduos com isolamento de MRSA (n=32)</b>
<b>Isolamento de MRSA (meses)</b>	
Mediana (IIQ)	15,5 (4,0 – 36,5)
Mínimo-Máximo	2 - 58
<b>Tratamento de erradicação de MRSA – n (%)</b>	20 (62,5)
<b>Tempo de tratamento da erradicação (dias)</b>	
Mediana(p25-p75)	14,0 (14,0 – 21,0)

Mínimo-máximo	1 - 21
<b>Admissão hospitalar durante o tratamento de erradicação de MRSA - n (%)</b>	7 (21,9)
<b>Nº de admissões hospitalares antes da primeira cultura positiva para MRSA</b>	
Mediana (IIQ)	2,00 (0,75 – 4,00)
Mínimo-máximo	0 – 10
<b>Tempo de internações (dias)</b>	
Mediana (IIQ)	9,50 (3,00 – 49,80)
Mínimo-máximo	0 - 170
<b>Nº de cursos de ATB antes da primeira cultura positiva para MRSA</b>	
Mediana (IIQ)	8,00 (1,00 – 12,00)
Mínimo-máximo	5 – 50
<b>Uso de ATB antes da primeira cultura positiva para MRSA (dias)</b>	
Mediana (IIQ)	71,0 (6,0 – 120,0)
Mínimo-máximo	0 - 255

---

Legenda: MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina dp = desvio padrão; IIQ = intervalo interquartil; n = número; ATB = antibióticos;

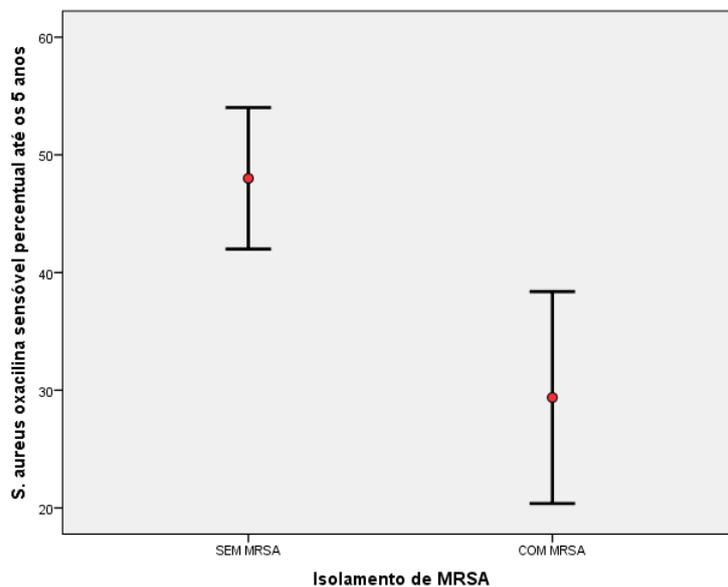
A mediana de idade na primeira consulta foi de 2 meses, semelhante em ambos os grupos (Tabela 3). Os indivíduos com MRSA apresentaram menor percentual de culturas positivas para *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina em culturas de secreção respiratória (29,4 vs 48,0,  $p < 0,001$ ), Tabela 3 e Figura 8. Os indivíduos com isolamento de MRSA apresentaram maior número de cursos de antibióticos até os 5 anos de idade (19,2 vs 13,8  $p = 0,032$ ), bem como maior número de total de dias em uso de antibióticos nesse período (193 vs 128,2,  $p = 0,012$ ). Não houve diferença entre os grupos, tanto no quesito de número de admissões hospitalares, quanto no total de dias internados. (Tabela 3 e Figura 9).

**Tabela 3** - Comparações entre os grupos MRSA e controle quanto à variáveis relacionadas à idade na primeira consulta, porcentagem de culturas positivas para *Staphylococcus aureus* e exposição a antibióticos por via oral e hospitalizações antes dos 5 anos de idade.

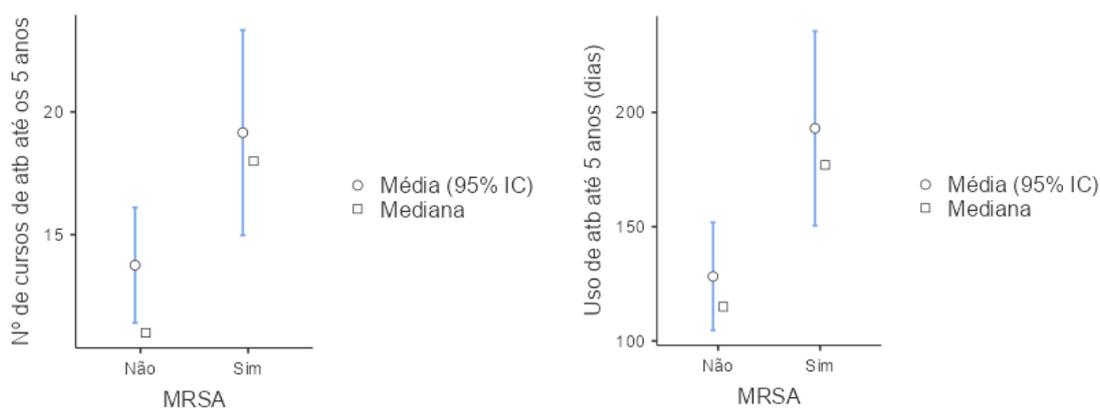
	<b>Grupo MRSA (n=32)</b>	<b>Grupo controle (n=49)</b>	<b>p-valor Teste t</b>
<b>Idade na primeira consulta (meses)</b>			
Mediana (IIQ)	2 (1,7-3,0)	2 (2 – 3)	0,816 <sup>1</sup>
N	32	48	
<b>Isolamento de <i>Staphylococcus aureus</i> oxaciclina sensível até os 5 anos (%)</b>			
Média (dp)	29,4 (25,0)	48,0 (20,9)	<b>&lt;0,001<sup>1</sup></b>
N	32	49	
<b>Cursos de antibióticos</b>			
Média (dp)	19,2 (12,1)	13,8 (8,4)	<b>0,032 <sup>2</sup></b>
N	32	49	
<b>Tempo de uso de antibióticos (dias)</b>			
Média (dp)	193,0 (122,7)	128,2 (84,3)	<b>0,012 <sup>2</sup></b>
N	32	49	
<b>Número de admissões hospitalares</b>			
Mediana (IIQ)	4 (2-7)	3 (0-5)	0,133 <sup>1</sup>
N	32	49	
<b>Tempo total internado (dias)</b>			
Mediana (IIQ)	22,5 (10-76,7)	12 (0-61)	0,171 <sup>1</sup>
N	32	49	

Legenda: MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina; dp = desvio-padrão; IIQ = intervalo interquartil; n = número; <sup>1</sup> Teste de Mann-Whitney; <sup>2</sup> Teste T de Welch

**Figura 8:** Percentual de identificação de *S. aureus* oxacilina sensível nas culturas de secreção respiratória até os 5 anos



**Figura 9-** Gráficos referentes à tabela 3: Intervalo de confiança de 95% para os valores de tempo de uso de antibiótico e cursos de antibiótico até os 5 anos de idade



Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto às medidas de antropometria, nos três momentos de avaliação (Tabela 4).

**Tabela 4** - Comparações entre os grupos MRSA e controle quanto aos dados de antropometria, na primeira consulta, aos 12 meses e aos 5 anos de idade.

	<b>Grupo MRSA</b> (n=32)	<b>Grupo Controle</b> (n=49)	<b>p-valor</b> Teste t
<b>Escore Z de peso para idade na primeira consulta)</b>			
Média (dp)	-1,05 (1,44)	-1,26 (1,83)	0,574 <sup>1</sup>
N	32	48	
<b>Escore Z de peso para idade aos 12 meses de idade</b>			
Média (dp)	-0,42 (1,34)	-0,63 (1,44)	0,496 <sup>1</sup>
N	32	49	
<b>Escore Z do IMC aos 5 anos de idade</b>			
Média (dp)	-0,04 (1,30)	-0,40 (0,88)	0,193 <sup>2</sup>
N	30	47	

Legenda: MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina; dp = desvio-padrão; n=número. <sup>1</sup> Teste T Student; <sup>2</sup> Teste T de Welch

Na avaliação dos resultados de teste de espirometria realizado entre 6 e 7 anos de idade, observou-se valores significativamente piores entre os indivíduos do grupo MRSA quando comparados ao grupo controle (Tabela 5 e Figura 10).

**Tabela 5** - Comparações entre os grupos MRSA e controle quanto aos dados de espirometria entre 6 e 7 anos de idade.

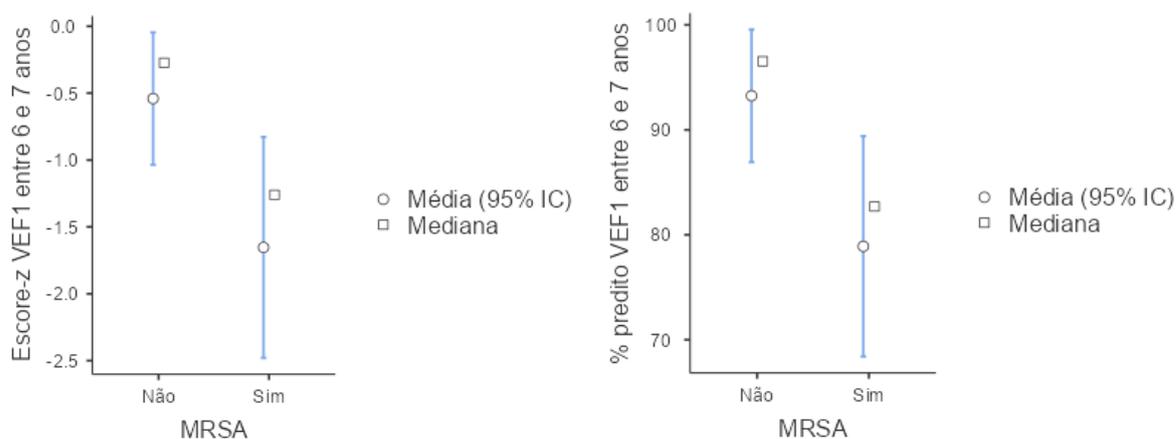
	<b>Grupo MRSA</b> (n=32)	<b>Grupo Controle</b> (n=49)	<b>p-valor</b> Teste t
<b>Escore Z do VEF1 entre 6 e 7 anos de idade</b>			
Média (dp)	-1,65 (1,84)	-0,54 (1,24)	<b>0,031<sup>2</sup></b>
N	19	24	

**% Predito do VEF1 entre 6 e 7 anos de idade**

Média (dp)	78,90 (23,36)	93,24 (15,79)	<b>0,021<sup>1</sup></b>
N	19	24	

Legenda: MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo dp = desvio-padrão; <sup>1</sup> Teste T Student; <sup>2</sup> Teste T de Welch

**Figura 10** - Gráficos referentes à tabela 5: Intervalo de confiança de 95% para as medidas de espirometria (variáveis em que foram evidenciadas diferenças entre os grupos).



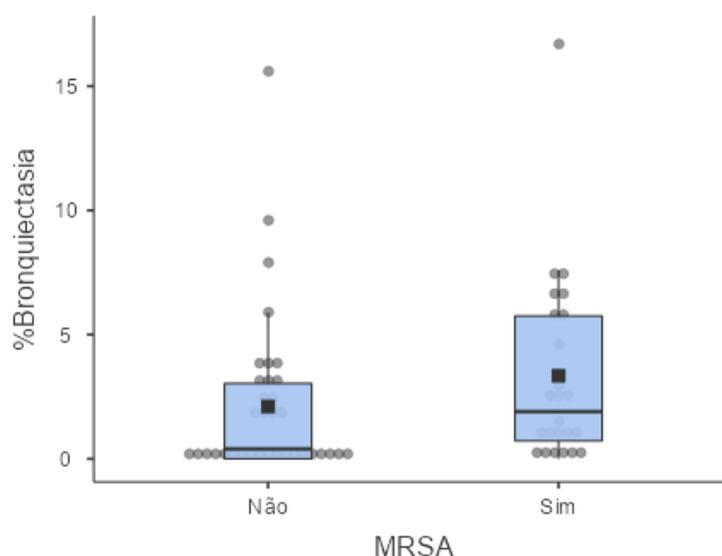
Quanto às alterações radiológicas, a idade da realização da primeira TC de tórax não apresentou diferença estatística entre os grupos. Nem todos os indivíduos tiveram exames tomográficos adequados para avaliação, quer seja por protocolo de realização inapropriado, ou artefatos de respiração muito intensos. Apesar do percentual de achados compatíveis com a normalidade terem sido semelhantes entre os grupos, os indivíduos com MRSA apresentaram maior percentual de achados de bronquiectasia ( $3,34 \pm 3,83$  vs  $2,10 \pm 2,33$ ,  $p=0,041$ ), Tabela 6, Figura 11.

**Tabela 6** – Comparações entre os grupos MRSA e controle quanto aos achados de tomografia de tórax, segundo o escore PRAGMA-CF(21)

	<b>Grupo MRSA (n=32)</b>	<b>Grupo controle (n=49)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Idade da 1ª TC de tórax (meses)</b>			
Média (dp)	44,8(25,1)	41,0(19,3)	0,455 <sup>1</sup>
N	32	46	
<b>Resultado das tomografias</b>			
<b>Normal (% de achados)</b>			
Mediana (IIQ)	87,7 (78,4-92,8)	89,8 (83,5-98,0)	0,187 <sup>2</sup>
N	24	35	
<b>Bronquiectasias (% de achados)</b>			
Mediana (IIQ)	1,9 (0,7 – 5,7)	0,4 (0,0 – 3,0)	<b>0,041<sup>2</sup></b>
N	24	35	
<b>Atelectasia (% de achados)</b>			
Mediana (IIQ)	0 (0,0 – 0,2)	0 (0,0 – 0,0)	0,953 <sup>2</sup>
N	24	35	
<b>Impactação mucoide- (% de achados)</b>			
Mediana (IIQ)	1,0 (0,0 – 3,0)	0,1 (0,0 – 2,2)	0,295 <sup>2</sup>
N	24	35	
<b>Outras alterações (vidro fosco, consolidação, espessamento de paredes brônquicas) - (% de achados)</b>			
Média (dp)	8,1 (4,0)	7,0 (5,9)	0,418 <sup>1</sup>
N	24	35	

Legenda: MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina dp = desvio-padrão; IIQ = intervalo interquartil; TC = tomografia computadorizada; n = número. <sup>1</sup>Teste T Student, <sup>2</sup>Teste Mann-Whitney.

**Figura 11-** Gráfico referente à tabela 6: Percentual de bronquiectasias comparativamente entre os grupos.



Não houve diferença entre os grupos quanto a idade da introdução de alfadornase, nem quanto à idade da primeira cultura positiva para *P. aeruginosa* (Tabela 7). Quatro pacientes de cada grupo evoluíram com infecção crônica por *P. aeruginosa* entre 6 e 7 anos de idade, mas o grupo MRSA apresentou maior proporção de infecção crônica por MRSA entre 6 e 7 anos de idade (7 casos – 21,9%) em comparação ao grupo controle (2 casos – 4,2%),  $p=0,026$  (Tabela 7).

**Tabela 7** - Comparações entre os grupos MRSA e controle quanto à variáveis relacionadas à idade da introdução da alfadornase, isolamento *P. aeruginosa* e cronicidade de MRSA e *P. aeruginosa*

	Grupo MRSA (n=32)	Grupo controle (n=49)	p-valor Teste t
<b>Idade da introdução de alfadornase (meses)</b>			
Média (dp)	39,6(25,8)	38,2 (18,7)	0,787 <sup>2</sup>
N	32	48	

**Idade da 1ª cultura positiva para *P. aeruginosa* (meses)**

Mediana (IIQ)	10,0 (7,0-12,5)	14,0 (7,7 – 23,2)	0,114 <sup>1</sup>
N	32	44*	

**Infecção crônica por *P. aeruginosa* entre 6 e 7 anos de idade – n (%)**

Sim	4 (14,3)	4 (9,3)	0,704 <sup>a</sup>
Não	24 (85,7)	39 (90,7)	
N	28	43	

**Infecção crônica por MRSA entre 6 e 7 anos de idade – n (%)**

Sim	7 (21,9)	2 (4,2)	<b>0,026</b> <sup>a</sup>
Não	25 (78,1)	46 (95,8)	
N	32	48	

---

Legenda: MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina dp = desvio-padrão; IIQ = intervalo interquartil; TC = tomografia computadorizada; n = número. <sup>1</sup>Teste Mann-Whitney <sup>2</sup> Teste T Student, <sup>a</sup> Fisher. \*5 pacientes nunca isolaram *Pseudomonas aeruginosa*

Com relação aos desfechos dos indivíduos do grupo MRSA de acordo com a realização ou não de tratamento de erradicação do patógeno, a proporção de casos que evoluiu com infecção crônica para MRSA foi superior entre os casos que receberam tratamento de erradicação (6/20) quando comparado aos que não receberam esse tratamento (1/12). Não houve diferença nos valores de função pulmonar realizada entre os 6 e 7 anos entre os indivíduos submetidos ou não a tratamentos de erradicação, nem entre os escores de achados tomográficos, Tabela 8. Ainda que tenha sido um estudo de população pediátrica, houve 6 óbitos entre os casos incluídos, sendo três em cada grupo, Tabela 9

**Tabela 8:** Comparação entre os indivíduos do grupo MRSA que receberam e não receberam terapia de erradicação quanto à valores espirométricos, escore Z do IMC aos 5 anos, percentual de achados de bronquiectasias e cronicidade para MRSA entre 6 e 7 anos.

	Recebeu terapia de erradicação de MRSA (n=20)	Não recebeu terapia de erradicação de MRSA (n=12)	p-valor Teste t
<b>% Predito do VEF1 entre 6 e 7 anos de idade</b>			
Média (dp)	79,07 (27,77)	78,66 (17,34)	0,972 <sup>2</sup>
N	11	8	
<b>Escore Z do VEF1 entre 6 e 7 anos de idade</b>			
Média (dp)	-1,65 (2,19)	-1,65 (1,35)	0,993 <sup>2</sup>
N	11	8	
<b>Escore Z do IMC aos 5 anos de idade</b>			
Média (dp)	- 0,17 (1,25)	0,15 (1,4)	0,528 <sup>2</sup>
N	18	12	
<b>Bronquiectasias (% de achados)</b>			
Mediana (IIQ)	2,8(4,8)	1,1(5,8)	0,519 <sup>1</sup>
N	15	10	
<b>Infecção crônica por MRSA entre 6 e 7 anos de idade – n (%)</b>			
Sim	6 (30)	1 (8,33)	0,191 <sup>3</sup>
Não	14(70)	11 (91,67)	
N	20	12	

Legenda:MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo dp = desvio-padrão; IIQ = intervalo interquartil; n = número. <sup>1</sup>Teste Mann-Whitney <sup>2</sup> Teste T Student , <sup>3</sup> Teste exato de Fisher

**Tabela 9:** Relação de óbitos analisados comparativamente entre os grupos MRSA e controle quanto à variáveis de idade do diagnóstico, idade do óbito, genética, isolamento de *Pseudomonas aeruginosa*, idade da primeira TC de tórax e percentual de achados de bronquiectasia

Iniciais dos indivíduos	Idade ao diagnóstico (meses)	Idade no óbito (anos)	Genética	Idade do primeiro isolamento de MRSA (meses)	Idade do primeiro isolamento de <i>P. aeruginosa</i> (meses)	Idade da primeira TC de tórax (meses)	Bronquiectasias (% de achados)
SAC	1	4	F508del/F508 del	NA	20	48	Muito artefato
LLSC	5	5	F508del/R553X	NA	6	27	5,9%
GDT	0,9	7	17171-G>A/991del5	NA	4	27	2,9%
BRS	1	7	F508del/F508del	45	8	28	6,7%
MHRP	3	7	F508del/G542X	17	12	18	Protocolo inapropriado
CBS	1	11	F508del/3120+1G>A	5	3	30	16,7%

Legenda: MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina NA: não se aplica TC: Tomografia de tórax

**6 DISCUSSÃO:**

Esta coorte retrospectiva de crianças jovens com FC mostra que a infecção precoce por MRSA está de fato associada à doença pulmonar precoce, caracterizada por piores desfechos estruturais e funcionais. A magnitude dessas associações é significativa, uma vez que as crianças infectadas por MRSA apresentaram maiores escores de bronquiectasias na TC de tórax realizadas com mediana de idade de três anos e valores de VEF1 entre 6 e 7 anos de idade bem abaixo do grupo controle. Esses achados indicam que a infecção por MRSA em crianças com FC deve ser valorizada como marcador de gravidade, e tentativas padronizadas de tratamento de erradicação do patógeno devem ser sempre consideradas, uma abordagem que não foi consistente em nosso Centro na última década.

Nossos achados de valores significativamente menores de função pulmonar em idades precoces (6 a 7 anos de idade) entre crianças com FC colonizadas por MRSA nos primeiros 5 anos de vida estão de acordo com outros estudos que indicam declínios mais rápidos da função pulmonar em pacientes cronicamente colonizados por MRSA (28, 32, 42,43, 48). A taxa de declínio do VEF1 é uma importante medida evolutiva, pois está intimamente ligada à mortalidade e morbidade na FC (42, 58), mas a maioria dos estudos envolvendo dados evolutivos de função pulmonar frente à infecção por MRSA incluiu indivíduos mais velhos, como adolescentes e adultos jovens(48).O presente estudo não avaliou trajetórias de função pulmonar, mas o achado de que a identificação de MRSA em secreção respiratória de indivíduos com FC nos primeiros 5 anos de idade foi associado à piores valores de função pulmonar em indivíduos tão jovens (6 a 7 anos de idade) merece atenção especial.

Além das alterações de função pulmonar evidenciadas entre 6 e 7 anos, o achado mais frequente de bronquiectasias no grupo MRSA indica que, de fato, a identificação do patógeno antes dos 5 anos está associada a piores desfechos de doença pulmonar. Ainda que não seja possível estabelecer uma relação de causalidade entre os achados, houve associação entre os fenômenos de microbiologia e de imagem, sendo os exames de TC de tórax realizados em uma idade média ainda mais jovem (3 anos). Em outro estudo nacional que avaliou escores tomográficos em crianças com FC de acordo com os achados de microbiologia da secreção respiratória, os autores descrevem piores escores entre os casos com *P. aeruginosa*, mas não há descrição de casos colonizados

com MRSA (15). Adicionalmente, a idade média dos casos incluídos foi ao redor de 10 anos, e o escore tomográfico utilizado foi o escore de Bhalla (15, 59). Outro estudo brasileiro recente avaliou a correlação entre os achados de TC de tórax e função pulmonar em indivíduos com FC com idade superior a 5 anos, indicando que a TC de tórax pode ser uma ferramenta importante na detecção da doença pulmonar precoce da FC (60). O escore tomográfico utilizado pelos autores, entretanto, foi o escore de Brody(61), cujo acesso é mais fácil e isento de custo. Apesar das controvérsias quanto ao uso da TC de tórax no acompanhamento dos indivíduos com FC, por conta da radiação ionizante envolvida e da inconsistência de alguns achados ao longo do tempo(14, 62, 63), esse recurso segue empregado com frequência em nosso Centro para identificação de doença pulmonar precoce. O uso de métodos sistematizados na avaliação quantitativa de lesões, como o escore PRAGMA-CF (21), pode contribuir para o acompanhamento evolutivo da doença pulmonar nesses indivíduos, e há no horizonte próximo a perspectiva de que esse processo seja inteiramente automatizado e realizado por ferramentas de inteligência artificial(62-64). O acesso a esses recursos, no entanto, ainda é limitado pelo alto custo envolvido.

A natureza retrospectiva desta coorte dificulta uma análise mais profunda dos fatores de risco para aquisição de MRSA em idades tão precoces, mas, níveis mais elevados de cloro no suor foram encontrados entre as crianças do grupo MRSA. Como os níveis de cloro no suor podem ser vistos como um marcador da função *CFTR* (1), esse achado poderia indicar um impacto potencial do HEMT (Terapia moduladora altamente eficaz) no risco de aquisição de MRSA (65, 66) Embora a distribuição das categorias genotípicas não tenha sido diferente entre os grupos neste estudo, houve maior proporção de crianças com função pancreática suficiente no grupo controle (10% vs 3%), o que não foi estatisticamente significativo devido ao pequeno número de casos.

Crianças com FC são tratadas com antimicrobianos com bastante frequência, quer seja quando apresentam sintomas de exacerbação pulmonar aguda (25, 67), ou ainda em situações de aparecimento de patógenos potencialmente deletérios nas culturas de secreção respiratória, nas abordagens de erradicação (50, 68). A exposição mais frequente à antibióticos e às hospitalizações podem ser considerados fatores de risco para colonização dos indivíduos por MRSA (30), e de fato esse estudo evidenciou que o grupo que

isolou MRSA antes dos 5 anos de idade recebeu mais cursos e maior tempo de antibioticoterapia do que o grupo controle. Esse achado foi distinto do descrito no grande estudo de coorte norte-americano, que utilizou dados do Registro de pacientes da *Cystic Fibrosis Foundation* e não evidenciou maior frequência de exacerbações nem maior número de dias de uso de antibiótico no grupo com MRSA quando comparado ao grupo controle (42). Também diferentemente do que foi encontrado em um estudo realizado no Reino Unido (30), não observamos maior frequência de hospitalizações dos indivíduos do grupo MRSA antes dos 5 anos, quando comparados ao grupo controle.

Apesar do status nutricional estar intimamente relacionado à gravidade da doença, não identificamos diferenças significantes em marcadores de desfecho nutricional entre grupo MRSA e controles, nos três momentos de avaliação, assim como já havia sido descrito em estudos prévios (35, 45, 69, 70). De fato, a nutrição de crianças e adolescentes com FC vem melhorando nos últimos anos, por conta do diagnóstico mais precoce e intervenções nutricionais mais agressivas(71).

A infecção por MRSA é considerada um grande desafio no seguimento de pessoas com FC (33). Nos últimos anos, a constatação de que existem impactos deletérios em aspectos clínicos, funcionais, e até de sobrevida em pessoas com FC colonizadas por MRSA (42, 43) tem motivado propostas de esquemas terapêuticos para erradicação do patógeno (31, 50, 72). Esses esquemas são bastante variáveis em sua composição e tempo de tratamento recomendados (31, 50, 72), e ainda não existe um consenso a respeito da melhor estratégia terapêutica. Nos últimos anos, nosso Centro tem realizado tratamentos de erradicação para MRSA com mais frequência, mas ainda se trata de prática assistencial pouco consistente, tanto em sua indicação como em sua composição, por dificuldades inerentes no acesso a antimicrobianos como rifampicina e mupirocina em nosso meio. Esse fato aparece em nosso estudo de forma evidente, na medida em que cerca de um terço dos casos com identificação de MRSA antes dos 5 anos não recebeu tratamento de erradicação para o patógeno.

Além dos desfechos piores de função pulmonar e marcadores estruturais de doença pulmonar (bronquiectasias), indivíduos no grupo MRSA tiveram maior frequência e tempo de uso de antibióticos do que os indivíduos do grupo controle.

Ainda que isso possa não ter qualquer relação com o risco de aquisição do patógeno, denota, ao menos, maior gravidade da doença pulmonar e maior necessidade de tratamento de problemas respiratórios. Apesar de não termos evidenciado nenhuma associação entre infecção precoce por MRSA e idade do primeiro isolamento de *P. aeruginosa* ou de infecção crônica pela bactéria entre 6 e 7 anos de idade, o grupo MRSA teve maior proporção de indivíduos categorizados como portadores de infecção crônica por MRSA entre os 6 e 7 anos de idade. Trata-se de um achado preocupante, uma vez que muitos dos estudos de impacto clínico e funcional de MRSA em pessoas com FC analisa especificamente os casos em que a colonização pelo patógeno é crônica (48, 73).

Outro aspecto interessante observado no presente estudo, foi de que os indivíduos do grupo MRSA que foram submetidos a tratamento de erradicação do patógeno não tiveram desfechos diferentes do que aqueles não tratados e, ao contrário, tiveram até uma maior proporção de casos com infecção crônica por MRSA entre 6 e 7 anos e idade. Esses dados indicam que o tratamento foi falho em boa parte dos casos, mas como citado anteriormente, os esquemas terapêuticos para erradicação de MRSA em nosso Centro foram inconsistentes e não foram avaliados em detalhe nesse estudo. As avaliações dos desfechos de protocolos de erradicação vem sendo amplamente estudadas (50, 72). Em 2017, um primeiro estudo randomizado e controlado avaliando desfechos de um protocolo de erradicação de MRSA foi publicado (40). O estudo, que incluiu crianças e adultos, mostrou redução das taxas de isolamento de MRSA nos 28 dias após o término do tratamento, mas a negatificação das culturas não foi sustentada seguimento posterior (40). Em outro estudo mais recente, os autores descreveram redução dos percentuais de positividade das culturas ao longo de até 12 meses de seguimento, no entanto sem diferença estatística (50).

Nosso estudo tem limitações relacionadas ao número amostral e decorrentes da própria natureza retrospectiva, que podem ter restringido a detecção de outros desfechos clínicos envolvidos com o isolamento precoce de MRSA. Além disso, a análise das tomografias de tórax, ainda que sistematizada com o uso do sistema PRAGMA-CF, foi realizada por um único radiologista, com potencial de viés do observador. Também não realizamos nenhum tipo de análise clonal das cepas de MRSA identificadas, e há evidências de que alguns

subtipos, como as cepas portadoras do cassete cromossômico *SCCmec* (*Staphylococcal cassette chromosome mec*) tipo II, mais associadas à aquisição hospitalar, podem estar associadas a piores desfechos (26, 44, 72, 74).

A despeito disso, o estudo é inovador ao trazer dados de uma população mais jovem, com seguimento clínico regular e consistente, demonstrando dados inéditos de impacto da infecção precoce por MRSA em desfechos de doença pulmonar da FC. Esses resultados indicam a importância da implementação de estratégias mais organizadas de indicação, composição e duração de esquemas terapêuticos de erradicação de MRSA para pessoas com FC, bem como sinaliza a necessidade de mais estudos na população pediátrica, incluindo outros marcadores de doença pulmonar como exames de *washout* de nitrogênio (12, 13, 75, 76) e indicadores de resposta inflamatória e lesão pulmonar (5, 11). Num momento de grande entusiasmo para pessoas com FC pela descoberta e ampliação crescente dos moduladores de *CFTR* (2, 65, 66, 77), é fundamental conservar a saúde das pessoas jovens com FC, para que possam usufruir ainda mais dos benefícios desses novos medicamentos e reduzir sua carga de tratamento diário.

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em suma, esse estudo de coorte retrospectiva evidenciou associações entre infecção precoce por MRSA e piores desfechos de doença pulmonar em crianças com FC. Novos estudos são necessários para avaliar de forma mais clara os potenciais fatores de risco para aquisição do patógeno, bem como os mecanismos envolvidos na piora da doença pulmonar. A padronização das estratégias de erradicação do MRSA, bem como o acesso dos indivíduos aos medicamentos indicados, são outros aspectos a desenvolver em nosso meio.

## **8 CONCLUSÕES**

1. No grupo MRSA a mediana de idade do primeiro isolamento de MRSA ocorreu com 15,5 meses e apenas 20 (62,5%) dos pacientes realizaram tratamento de erradicação do patógeno
2. O grupo de indivíduos com isolamento de MRSA em secreção respiratória antes dos 5 anos de idade e o grupo controle tiveram valores similares de idade da primeira consulta, idade do primeiro isolamento de *P. aeruginosa*, categoria de genotipagem e função pancreática. No entanto, os valores de cloreto no suor foram maiores entre os indivíduos com isolamento de MRSA em secreção respiratória antes dos 5 anos de idade, quando comparados ao grupo controle;
3. Indivíduos com isolamento de MRSA em secreção respiratória antes dos 5 anos de idade receberam mais cursos de antibioticoterapia e mais dias de tratamento do que o grupo controle, mas não houve diferença no número de admissões hospitalares nem no total de dias de hospitalização no período;
4. Não houve diferença em marcadores de desfecho nutricional entre os indivíduos com isolamento de MRSA em secreção respiratória antes dos 5 anos de idade e o grupo controle, em nenhum dos três momentos analisados (primeira consulta, primeiro ano de idade e aos cinco anos de idade);
5. Indivíduos com isolamento de MRSA em secreção respiratória antes dos 5 anos de idade demonstraram maior proporção de áreas com bronquiectasias nas tomografias de tórax avaliadas, quando comparados ao grupo controle;
6. Indivíduos com isolamento de MRSA em secreção respiratória antes dos 5 anos apresentaram piores valores de função pulmonar (VEF1) entre os 6 e 7 anos de idade;
7. Não foram evidenciadas diferenças entre os grupos quanto a evolução para infecção crônica por *P. aeruginosa*, no entanto o grupo com isolamento de MRSA antes dos 5 anos de idade apresentou maior ocorrência de infecção crônica por MRSA.

**9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Hartmut Grasmann MD, and Felix Ratjen, M.D. Cystic Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2023;389:1693-707.
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124.
3. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):15-22.
4. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) . Registro Brasileiro de Fibrose Cística, Relatório Anual de 2020. Disponível em: [http://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2020.pdf](http://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2020.pdf). Acessado em 18 de novembro de 2023. 2020.
5. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med*. 2015;372(4):351-62.
6. Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. [Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: evaluation 30 months after implementation]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(3):240-4.
7. BM, Especializada. A. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal – Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 2002.
8. Athanazio RA, Silva Filho L, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny E, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-45.
9. Korten I, Kieninger E, Yammine S, Cangiano G, Nyilas S, Anagnostopoulou P, et al. Respiratory rate in infants with cystic fibrosis throughout the first year of life and association with lung clearance index measured shortly after birth. *J Cyst Fibros*. 2019;18(1):118-26.
10. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Early airway infection, inflammation, and lung function in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2002;87(4):306-11.
11. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(2):194-222.
12. Stanojevic S, Bowerman C, Robinson P. Multiple breath washout: measuring early manifestations of lung pathology. *Breathe (Sheff)*. 2021;17(3):210016.
13. Koucký V. Multiple breath washout test in infants-still in search for technical ideal. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(8):2397-8.
14. Loeve M, Krestin GP, Rosenfeld M, de Bruijne M, Stick SM, Tiddens HA. Chest computed tomography: a validated surrogate endpoint of cystic fibrosis lung disease? *European Respiratory Journal*. 2013;42(3):844-57.
15. Folescu TW, Marques EdA, Boechat MCB, Daltro P, Higa LYS, Cohen RWF. Escore tomográfico em pacientes com fibrose cística colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2012;38:41-9.
16. Loeve M, van Hal PT, Robinson P, de Jong PA, Lequin MH, Hop WC, et al. The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with CF with severe advanced lung disease. *Thorax*. 2009;64(10):876-82.
17. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, de Jongste JC, Brink M, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;61(1):80-5.
18. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Paré PD, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2004;23(1):93-7.
19. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):146-52.

20. Tiddens H. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2006;7(3):202-8.
21. Rosenow T, Oudraad MCJ, Murray CP, Turkovic L, Kuo W, de Bruijne M, et al. PRAGMA-CF A Quantitative Structural Lung Disease Computed Tomography Outcome in Young Children with Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(10):1158-65.
22. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Jr., Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):957-69.
23. Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680-9.
24. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest*. 1996;110(4):889-95.
25. Paixão VA, Barros TF, Mota CM, Moreira TF, Santana MA, Reis JN. Prevalence and antimicrobial susceptibility of respiratory pathogens in patients with cystic fibrosis. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(4):406-9.
26. Goss CH, Muhlebach MS. Review: Staphylococcus aureus and MRSA in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011;10(5):298-306.
27. Bittencourt PH, Pimentel CS, Bonfim BS, Marostica PJ, Souza EL. Incidence and treatment of methicillin-resistant *S. aureus* infection in cystic fibrosis patients: a cohort study. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(1):107-11.
28. Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, Schechter MS, Wagener JS, Fisher KA, et al. Presence of methicillin resistant Staphylococcus aureus in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lower lung function. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(6):513-8.
29. Jean-Pierre V, Boudet A, Sorlin P, Menetrey Q, Chiron R, Lavigne JP, et al. Biofilm Formation by Staphylococcus aureus in the Specific Context of Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1).
30. Nadesalingam K, Conway SP, Denton M. Risk factors for acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) by patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2005;4(1):49-52.
31. Solis A, Brown D, Hughes J, van Saene HKF, Heaf DP. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatric Pulmonology*. 2003;36(3):189-95.
32. Muhlebach MS. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in cystic fibrosis: how should it be managed? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2017;23(6):544-50.
33. Doe SJ, McSorley A, Isalska B, Kearns AM, Bright-Thomas R, Brennan AL, et al. Patient segregation and aggressive antibiotic eradication therapy can control methicillin-resistant Staphylococcus aureus at large cystic fibrosis centres. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010;9(2):104-9.
34. Cox DW, Kelly C, Rush R, O'Sullivan N, Canny G, Linnane B. The impact of MRSA infection in the airways of children with cystic fibrosis; a case-control study. *Ir Med J*. 2011;104(10):305-8.
35. Cohen RWF, Folescu TW, Daltro P, Boechat MCB, Lima DF, Marques EA, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in cystic fibrosis patients: do we need to care? A cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(5):420-7.
36. Champion EA, Miller MB, Popowitch EB, Hobbs MM, Saiman L, Muhlebach MS. Antimicrobial susceptibility and molecular typing of MRSA in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(3):230-7.
37. Sawicki GS, Rasouliyan L, Pasta DJ, Regelmann WE, Wagener JS, Waltz DA, et al. The impact of incident methicillin resistant Staphylococcus aureus detection on pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(11):1117-23.

38. 2022 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Highlights. Bethesda, Maryland 2022.
39. Dasenbrook EC. Update on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2011;17(6):437-41.
40. Muhlebach MS, Beckett V, Popowitch E, Miller MB, Baines A, Mayer-Hamblett N, et al. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(4):318-26.
41. Bethesda M. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2021 Annual Data Report. 2021.
42. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *JAMA*. 2010;303(23):2386-92.
43. Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to Recover to Baseline Pulmonary Function after Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(5):627-32.
44. Reiter KC, Machado AB, Freitas AL, Barth AL. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with SCCmec type III in cystic fibrosis patients in southern, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(4):377-81.
45. Muhlebach MS, Miller M, LaVange LM, Mayhew G, Goodrich JS, Miller MB. Treatment intensity and characteristics of MRSA infection in CF. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011;10(3):201-6.
46. Souza HA, Nogueira KS, Matos AP, Vieira RP, Riedi CA, Rosario NA, et al. Early microbial colonization of cystic fibrosis patients identified by neonatal screening, with emphasis on *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):377-82.
47. Miall LS, McGinley NT, Brownlee KG, Conway SP. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2001;84(2):160-2.
48. Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, Lechtzin N, Boyle MP. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(8):814-21.
49. Rodrigues DCS, Lima DF, Cohen RWF, Marques EA, Leão RS. Molecular characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from chronically colonised cystic fibrosis paediatric patients in Brazil. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e149.
50. Belarski E, Pettit R. Outcomes of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) eradication protocol in pediatric cystic fibrosis (CF) patients. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55(3):654-9.
51. DeLeo FR, Diep BA, Otto M. Host defense and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(1):17-34.
52. Lo DK, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD009650.
53. Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS, Angyalosi G, Assael B, et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012;11(6):461-79.
54. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85.
55. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003;2(1):29-34.
56. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):547-52.
57. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association Between Respiratory Tract Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

- and Survival in Cystic Fibrosis. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2010;303(23):2386-92.
58. Zemanick ET, Harris JK, Conway S, Konstan MW, Marshall B, Quittner AL, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy. *J Cyst Fibros*. 2010;9(1):1-16.
59. Calder AD, Bush A, Brody AS, Owens CM. Scoring of chest CT in children with cystic fibrosis: state of the art. *Pediatr Radiol*. 2014;44(12):1496-506.
60. Camargo S, Friedrich F, Pieta MP, Martins LCS, Pinto LA. Correlation between the Brody score and lung function using an ultra-low-dose CT protocol without anesthesia in children with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2023;49(1):e20220085.
61. de Jong PA, Tiddens HA. Cystic fibrosis specific computed tomography scoring. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):338-42.
62. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax*. 2012;67(6):509-16.
63. Nguyen TT, Thia LP, Hoo AF, Bush A, Aurora P, Wade A, et al. Evolution of lung function during the first year of life in newborn screened cystic fibrosis infants. *Thorax*. 2014;69(10):910-7.
64. Schalekamp S, Klein WM, van Leeuwen KG. Current and emerging artificial intelligence applications in chest imaging: a pediatric perspective. *Pediatr Radiol*. 2022;52(11):2120-30.
65. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. *Annu Rev Med*. 2023;74:413-26.
66. Cuevas-Ocaña S, Laselva O, Avolio J, Nenna R. The era of CFTR modulators: improvements made and remaining challenges. *Breathe (Sheff)*. 2020;16(2):200016.
67. Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2002;140(3):299-305.
68. Riquena B, Silva Filho L, Nakaie CMA, Almeida MB, Rodrigues JC, Adde FV. Effectiveness of a multistep *Pseudomonas aeruginosa* eradication treatment protocol in children with cystic fibrosis in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20180294.
69. Cohen RWF, Folescu TW, Daltro P, Boechat MCB, Lima DF, Marques EA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients: do we need to care? A cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(5):420-7.
70. Fermeiro J, Reis P, Castanhinha S, Pereira L, Barreto C. The impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation on paediatric cystic fibrosis patients' morbidity. *Rev Port Pneumol*. 2010;16(4):527-42.
71. Neri LCL, Bergamaschi DP, Silva Filho L. EVALUATION OF NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS ACCORDING TO AGE GROUP. *Rev Paul Pediatr*. 2019;37(1):58-64.
72. Cunningham F, Caldwell E, Mayer-Hamblett N, Goss CH, Muhlebach MS. Eradication of early MRSA infection in cystic fibrosis: a novel study design for the STAR-ter trial. *ERJ Open Res*. 2022;8(4).
73. Vanderhelst E, De Meirleir L, Verbanck S, Pierard D, Vincken W, Malfroot A. Prevalence and impact on FEV1 decline of chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization in patients with Cystic Fibrosis A single-center, case control study of 165 patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012;11(1):2-7.
74. Muhlebach MS, Heltshe SL, Popowitch EB, Miller MB, Thompson V, Kloster M, et al. Multicenter Observational Study on Factors and Outcomes Associated with Various Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Types in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(6):864-71.
75. Saunders C, Bayfield K, Irving S, Short C, Bush A, Davies JC. Developments in multiple breath washout testing in children with cystic fibrosis. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(4):613-20.

76. Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med.* 2009;103(6):793-9.
77. Lopes-Pacheco M, Pedemonte N, Veit G. Discovery of CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Discov.* 2021;16(8):897-913.

---

<sup>1</sup> De acordo com Estilo Vancouver