



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RITA FRANCISCA SOARES COSTA

***Correlação entre a toma de antibioterapia com a
microbiologia e estudo funcional na Fibrose Quística***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA JESSICA CEMLYN-JONES

MARÇO/2018

Correlação entre a toma de antibioterapia com a microbiologia e estudo funcional na fibrose quística

Artigo Científico Original

RITA FRANCISCA SOARES COSTA

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), Portugal

ritafscosta@gmail.com

ORIENTADORA: Dr.^a JESSICA CEMLYN-JONES

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), Portugal

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

jcemlynjones@yahoo.com

Sumário

Resumo.....	3
Palavras-chave.....	5
Abstract	6
Keywords	7
Introdução.....	8
Materiais e Métodos	10
Tipo e Período de Estudo.....	10
Amostra	10
Definição de Variáveis	10
Análise Estatística.....	12
Resultados	13
Estatística Descritiva	13
Correlações	19
Discussão.....	20
Limitações	21
Agradecimentos.....	22
Referências bibliográficas	23
Anexo 1 – Microbiologia registada nos 5 anos	26
Anexo 2 – Correlações	28

Lista de abreviaturas

BMI – *Body Mass Index*

CF – *Cystic Fibrosis*

CFTR – *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

FEV1 – Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

FP – Função pulmonar

FQ – Fibrose Quística

IMC – Índice de Massa Corporal

LF – *Lung Function*

Resumo

Introdução: A Fibrose Quística é uma doença autossómica recessiva sendo a mutação mais frequentemente envolvida a F508del. Estima-se que em Portugal existam 338 doentes. A média de idade dos doentes adultos seguidos na consulta do Centro Hospitalar de Coimbra é de 31,3 anos. O órgão maioritariamente responsável pela morbimortalidade é o pulmão, sendo o seu declínio funcional agravado por vários fatores, nomeadamente agentes colonizadores, exacerbações frequentes, atingimento de outros órgãos e *Diabetes mellitus*. Este estudo tem como objetivo correlacionar a antibioterapia com a microbiologia e a Função Pulmonar. Adicionalmente, pretende-se realizar uma caracterização demográfica dos doentes adultos da região Centro seguidos em Consulta de Adultos de FQ.

Materiais e Métodos: Foi efetuado um estudo retrospectivo de cinco anos abrangendo os doentes seguidos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra com idade superior a 18 anos, excluindo os doentes transplantados. Foram recolhidos dados demográficos, perfil genético, melhor valor de função pulmonar de cada ano e peso correspondente, microrganismos identificados na expetoração, número anual de ciclos de antibioterapia oral e intravenosa e comorbilidades presentes; foi calculado o IMC e realizada uma análise estatística, testando a normalidade das variáveis quantitativas e a existência de correlação entre FP, microbiologia e ciclos de antibioterapia.

Resultados: Dos 29 doentes registados, 55,2% eram do sexo feminino, a média de idades era de $31,6 \pm 11,8$ anos e a altura média de 1,64 metros. 86,20% dos 29 doentes tinham uma mutação F508del, sendo 37,93% da população homocigota para esta mutação. A segunda mutação mais frequente foi R3334W. 7% dos 29 doentes tinham baixo peso, 66% peso normal, 21% excesso de peso e 7% obesidade. O agente microbiológico mais prevalente foi *Staphylococcus aureus*. O número máximo de ciclos de antibioterapia oral e intravenosa foi 7.

75,9% dos 29 doentes tinham insuficiência pancreática e 13,8 % *Diabetes mellitus*. Verificou-se uma correlação positiva entre ciclos de antibioterapia intravenosa e presença de *Rothia mucilaginosa* nas secreções e número de ciclos de antibioterapia intravenosa e presença de *Burkholderia cepacia*, e uma correlação negativa entre FP e presença de *Pseudomonas aeruginosa*. Não se verificaram mais correlações entre as variáveis estudadas.

Discussão: Houve um aumento da prevalência da mutação F508del e da insuficiência pancreática, contudo houve uma diminuição dos casos de desnutrição. A presença de *Rothia mucilaginosa*, *Burkholderia cepacia* e *Pseudomonas aeruginosa* nas secreções traduz um pior prognóstico. São necessários mais estudos para esclarecer o papel de várias bactérias colonizadoras dos doentes com FQ.

Palavras-chave

Fibrose quística, testes de função respiratória, antibacterianos, microbiologia.

Abstract

Introduction: Cystic Fibrosis is a recessive autosomal disease. The most frequent related mutation is F508del. In Portugal there are an estimated 338 patients. The average age of adult patients in the outpatient clinic is 31.23 years old. The lung is the main organ that conditions morbidity and mortality. Its gradual function loss is aggravated by multiple factors such as colonizing agents, frequent exacerbations, other organs involvement and *Diabetes mellitus*. The aim of this study is to correlate the cycles of antibiotic therapy with current microbiology status and lung function. In addition, a demographic characterization of the adult patient population of the Centre of Portugal was carried out.

Methods: In this five-year retrospective study we included adult patients from the CF outpatient clinic of Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Every patient was over 18 years old and transplanted ones were excluded. Demographic data, mutational profile, best annual lung function measurement and its corresponding weight, annual cumulative microbiology, number of intravenous and oral antibiotic cycles and associated comorbidities of every patient were assessed. BMI was also calculated. The statistical analysis included quantitative variable normality tests and correlation tests between LF, microbiology and number of antibiotic cycles.

Results: 55.2% of the 29 registered patients were female, median age was 31.6±11.8 years and median height was 1.64 m. 86.20% of the 29 patients had at least one F508del mutation and 37.93% were F508del homozygotes. The second most common mutation was R3334W. 7% of the patients were underweight, 66% were normal weight, 21% were over-weight and 7% were obese. The most common microbiological agent found was *Staphylococcus aureus*. The highest number of antibiotic oral and intravenous cycles was 7. 75.9% of the patients had pancreatic insufficiency and 13.8% had *Diabetes mellitus*. A positive correlation was found

between antibiotic intravenous cycles and presence of *Rothia mucilaginosa* in secretions; antibiotic intravenous cycles and presence of *Burkholderia cepacia* in secretions. There was a negative correlation between LF and presence of *Pseudomonas aeruginosa* in secretions. No other correlations between variables were found.

Discussion: There was an increase in the number of patients with F508del mutation and with pancreatic insufficiency, still there was a decrease in the number of underweight patients. The presence of *Rothia mucilaginosa*, *Burkholderia cepacia* and *Pseudomonas aeruginosa* in secretions leads to a poorer prognosis. More studies are needed to clarify the role of multiple colonizing agents in CF.

Keywords

Cystic fibrosis; respiratory function tests; anti-bacterial agents; sputum/microbiology.

Introdução

A fibrose quística (FQ) é uma doença autossómica recessiva e o gene implicado, *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR), codifica uma proteína, expressa nas células epiteliais, que regula a secreção exócrina ao funcionar maioritariamente como um canal de cloro.¹ Existe um vasto número de mutações neste gene que levam à FQ, sendo estas classificadas de acordo com o mecanismo molecular afetado.² A mutação F508del é a mais frequente em Portugal, na Europa e nos Estados Unidos da América, e resulta na degradação precoce da CFTR ao conduzir à sua deficiente maturação.²⁻⁵

Atualmente, há mais de 42 mil doentes registados na base da Sociedade Europeia de Fibrose Quística e, em Portugal, calcula-se que existam cerca de 338.⁴ A idade de diagnóstico na União Europeia é de em média 4,3 meses, havendo, no entanto, registo de diagnósticos na idade adulta.⁴ Em Portugal, estima-se que a incidência da doença seja de 1:5700 nados vivos e na região Centro de 1:1400.^{6,7} Apesar da inexistência de um registo nacional, a média de idade dos doentes seguidos em consultas de adultos em Centro de Referência é de aproximadamente 31,23 anos.³

Apesar da FQ afetar múltiplos órgãos, é o pulmão que vai condicionar mais preponderantemente a morbimortalidade. As secreções espessas e difíceis de eliminar favorecem a colonização por agentes patogénicos, promovendo um ambiente pró-inflamatório que vai levar a um remodelamento das vias aéreas com deterioração da função pulmonar (FP) ao longo do tempo.^{8,9} Está descrita uma grande variedade de agentes identificados nas secreções destes doentes, sendo a *Pseudomonas aeruginosa* o mais frequentemente isolado e considerado como fator de risco para o declínio da FP.¹⁰ *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenza* são também muitas vezes identificados, especialmente em doentes mais jovens.¹¹ A presença destes e de outros microrganismos colonizadores pode condicionar

um declínio da FP mais acentuado e conseqüentemente um pior prognóstico, como é o caso da presença de *Burkholderia cepacia*.¹² Apesar de haver uma constante investigação sobre o papel que vários agentes desempenham na FQ, microrganismos emergentes, como *Achromobacter xylosoxidans*, são cada vez mais frequentemente isolados na expetoração dos doentes e a sua fisiopatologia ainda não se encontra bem esclarecida.¹³ Para além da colonização, sabe-se que o declínio da FP é também agravado por exacerbações frequentes que muitas vezes conduzem a múltiplos internamentos para antibioterapia eficaz.^{14,15}

A evolução da doença depende também do envolvimento de outros órgãos, nomeadamente de glândulas exócrinas como o pâncreas. Este atingimento é frequente, especialmente na presença da mutação F508del, levando à sua falência, traduzida por uma clínica de mal absorção com sintomatologia marcada se não houver intervenção farmacológica com enzimas pancreáticas, que pode culminar em estados de desnutrição grave.¹⁶ Para além disto, o pâncreas endócrino pode também ser afetado, com a manifestação de *Diabetes mellitus*, que é um fator de risco para uma progressão mais acentuada da doença.^{17,18} Outras comorbilidades também podem estar presentes, como por exemplo a patologia psiquiátrica que é bastante prevalente nesta população.¹⁹

Com o objetivo de correlacionar a necessidade de antibioterapia com a microbiologia e FP de modo a identificar fatores que traduzam um maior risco para agravamento da FP, foi efetuado o presente estudo abrangendo os doentes adultos seguidos na consulta de FQ dos CHUC, tendo também sido realizada a caracterização demográfica desta população.

Materiais e Métodos

Tipo e Período de Estudo

Estudo retrospectivo que abrangeu cinco anos, de 2012 a 2016.

Amostra

Foram selecionados os doentes seguidos, no período abrangido, em Consulta de Adultos de FQ (Centro de Referência) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, com idade superior a 18 anos, tendo sido excluídos aqueles sujeitos a transplante pulmonar.

Os dados pertinentes para este estudo foram previamente anonimizados. Foram considerados relevantes: sexo, idade, perfil de genético do CFTR, melhor valor de FP de cada ano e peso correspondente, microorganismos identificados na expetoração, número de ciclos de antibioterapia oral e intravenosa anuais. Foi registada a existência de insuficiência pancreática, presença de *Diabetes mellitus* relacionada com a FQ e de outras comorbilidades.

Definição de Variáveis

Relativamente à variável idade, foi registada a idade dos doentes no final de 2016. A FP anual foi considerada com o registo do melhor valor absoluto de Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (FEV1) em cada ano e foi registado o peso do doente correspondente a este valor em quilogramas. No caso de dois valores de FEV1 iguais e pesos diferentes, o valor mais alto da Capacidade Vital Total foi considerado para o registo do peso. No caso pontual do peso correspondente ao melhor FEV1 não ter sido registado, registamos o segundo melhor FEV1 de cada ano e o seu peso correspondente. Relativamente à microbiologia, foi caracterizada a flora presente na expetoração dos doentes com registo de todos os microorganismos identificados no decurso do ano. Foram também registados os ciclos de antibioterapia oral prescritos durante o acompanhamento e contabilizado o número de internamentos com antibioterapia intravenosa. Consideramos insuficiência pancreática a toma

de enzimas pancreáticas (pancreatina) e/ou valores de elastase-1 fecal inferiores a 200 µg/g de fezes e *Diabetes mellitus* valores de glicemia em jejum superiores a 126 mg/dL.

Para além dos dados obtidos, foi também calculado o valor do Índice de Massa Corporal (IMC) de cada doente, correspondente ao melhor FEV1 anual, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, recorrendo à fórmula: peso/altura², e classificaram-se os doentes como tendo baixo peso (IMC < 18,50); peso normal (IMC de 18,50 a 24,99); excesso de peso (IMC ≥ 25,00); obesidade (IMC ≥ 30,00).²⁰

Tabela 1. Variáveis.

Variável	Observações
Idade	Idade, no final de 2016, em anos
Sexo	Feminino/Masculino
Altura	Em metros
Mutação 1	Perfil genético, denominação coloquial segundo <i>Cystic Fibrosis Mutation Database</i> ²¹
Mutação 2	
Peso	Em quilogramas, correspondente ao melhor FEV1 – Anual
IMC	Peso/altura ² – Anual <ul style="list-style-type: none"> • baixo peso (IMC < 18,50); • peso normal (IMC de 18,50 a 24,99); • excesso de peso (IMC ≥ 25,00); • obesidade (IMC ≥ 30,00).
Função pulmonar	Melhor FEV1– Anual
Microbiologia	Microrganismos identificados na expetoração no decurso de cada ano
Ciclos de antibioterapia oral	Número de ciclos de antibioterapia oral – Anual
Ciclos de antibioterapia intravenosa	Número de ciclos de antibioterapia intravenosa – Anual
Insuficiência pancreática	Toma de enzimas pancreáticas (pancreatina) e/ou valores de elastase-1 fecal inferiores a 200 µg/g de fezes
<i>Diabetes mellitus</i>	Glicemia em jejum superior a 126 mg/dL
Outras comorbilidades	Outras comorbilidades

Análise Estatística

Os dados obtidos foram anonimizados e foi realizada uma análise estatística recorrendo aos programas Microsoft Excel 2016 e ao IBM SPSS Statistics 24. Foram executadas estatísticas descritivas, de tendência central e de assimetria, através da utilização de testes paramétricos.

Foi testada a normalidade das variáveis quantitativas recorrendo aos testes de Shapiro-Wilk (peso 2012, peso 2013, peso 2014, FP 2012, FP 2013 e FP 2014) e de Kolmogorov-Smirnov (idade, altura, peso 2015, peso 2016, FP 2015 e FP 2016). O nível de confiança adotado foi de 0,01.

Foi determinado o coeficiente de Spearman para avaliar a existência de correlação entre as variáveis FP anual, microbiologia presente anual, número anual de ciclos de antibioterapia oral e número anual de ciclos de antibioterapia intravenosa.

Resultados

Estatística Descritiva

Registamos os dados de 15 doentes em 2012, 19 em 2013, 23 em 2014, 27 em 2015 e 29 em 2016. 55,2% (16 casos) dos 29 doentes eram do sexo feminino e 44,8% (13 casos) do sexo masculino. A variável idade seguiu uma distribuição normal (KS (29) = 0,160, p=0,06), sendo a média de idades de $31,6 \pm 11,8$ anos (Gráfico 1).

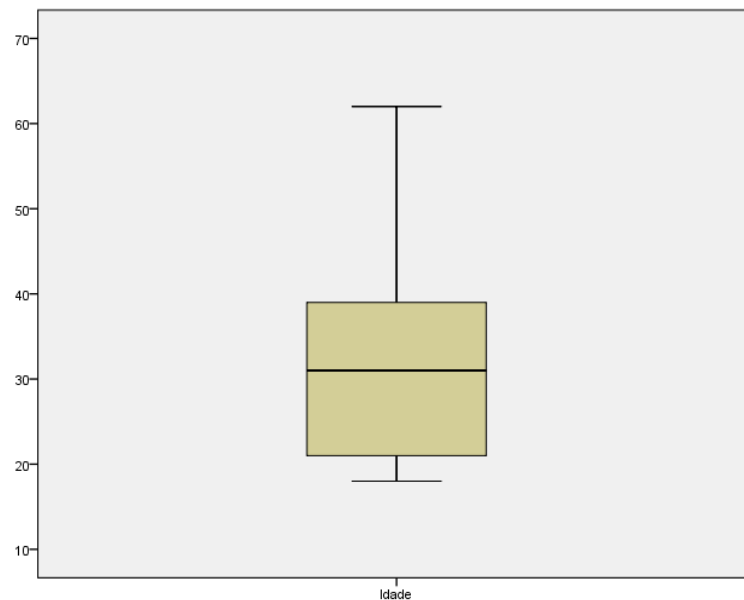


Gráfico 1. Distribuição da idade dos doentes.

A variável altura seguiu uma distribuição normal ($KS(29) = 0,107$, $p=0,200$), sendo a altura média de 1,64 metros (Gráfico 2).

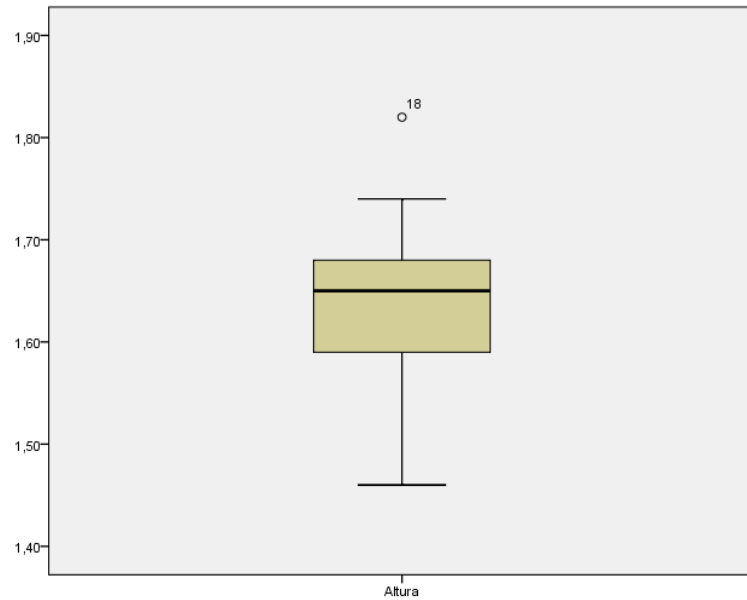


Gráfico 2. Distribuição da altura dos doentes.

Quanto a mutações registadas, 86,20% (25 casos) dos 29 doentes tinham uma mutação F508del, sendo 37,93% (11 casos) homocigotos para esta mutação. A segunda mutação mais frequente foi R3334W, verificada em 24,14% dos 29 doentes (7 casos). Todas as mutações registadas estão descritas nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Mutação 1 registrada.

Mutação 1	Frequência	Percentagem (arredondada às centésimas)
3272-26A-G	1	3,45%
A561A	1	3,45%
DeltaF508	25	86,20%
R334W	2	6,90%
Total	29	100%

Tabela 3. Mutação 2 registrada.

Mutação 2	Frequência	Percentagem (arredondada às centésimas)
2184insA	1	3,45%
3171delC	2	6,90%
A561E	1	3,45%
3272-26A- >G	2	6,90%
DeltaF508	11	37,93%
E831X	1	3,45%
G542X	1	3,45%
P205S	2	6,90%
R334W	7	24,14%
R709X	1	3,45%
Total	29	100%

Verificamos que o peso registrado em 2012 seguiu uma distribuição normal (SW (15) = 0,883, $p=0,053$). Os pesos registrados em 2013, 2014, 2015 e 2016 não seguiram uma distribuição normal (SW (19) = 0,856, $p=0,008$; SW (23) = 0,882, $p=0,011$; KS (27) = 0,189, $p=0,015$; KS (29) = 0,228, $p<0,001$, respectivamente).

Em 2016, 7% dos doentes tinha baixo peso, 66% peso normal, 21% excesso de peso e 7% obesidade. A variação do IMC ao longo dos 5 anos encontra-se representada na Gráfico 3.

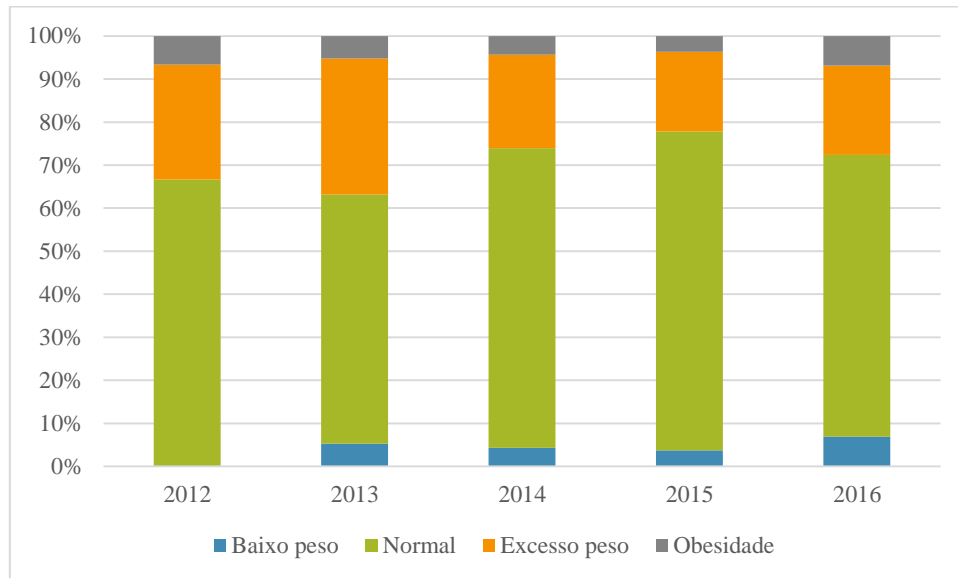


Gráfico 3. Índice de Massa Corporal (em percentagem) nos 5 anos.

As variáveis FP 2012, 2013, 2014, 2015 e 2016 seguiram uma distribuição normal (SW (15) = 0,923, $p=0,217$; SW (19) = 0,777, $p=0,001$; SW (22) = 0,935, $p=0,155$; KS (27) = 0,128, $p>0,200$; (KS (29) = 0,107, $p>0,200$, respetivamente) (Gráfico 4).

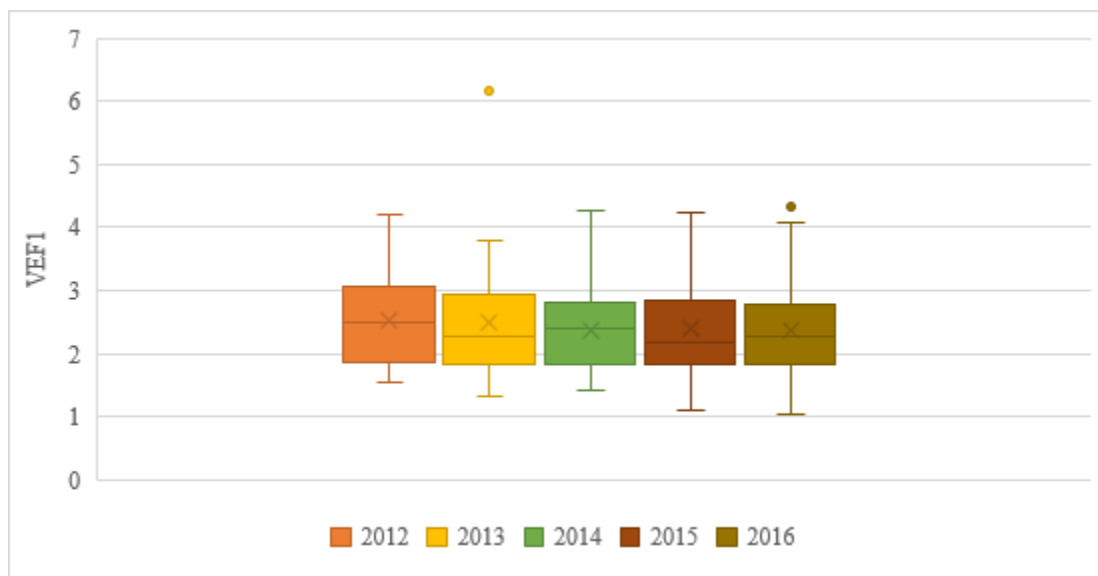


Gráfico 4. Função pulmonar nos 5 anos.

Todos os agentes microbiológicos encontrados e a sua respetiva frequência na população encontram-se descritos na tabela do Anexo 1. O Gráfico 5 traduz a distribuição dos agentes microbiológicos presentes em mais de 10% dos doentes ao longo dos 5 anos. O agente mais prevalente nos doentes em todos os anos foi *Staphylococcus aureus*, com a exceção do ano 2013, em que foi *Pseudomonas aeruginosa*.

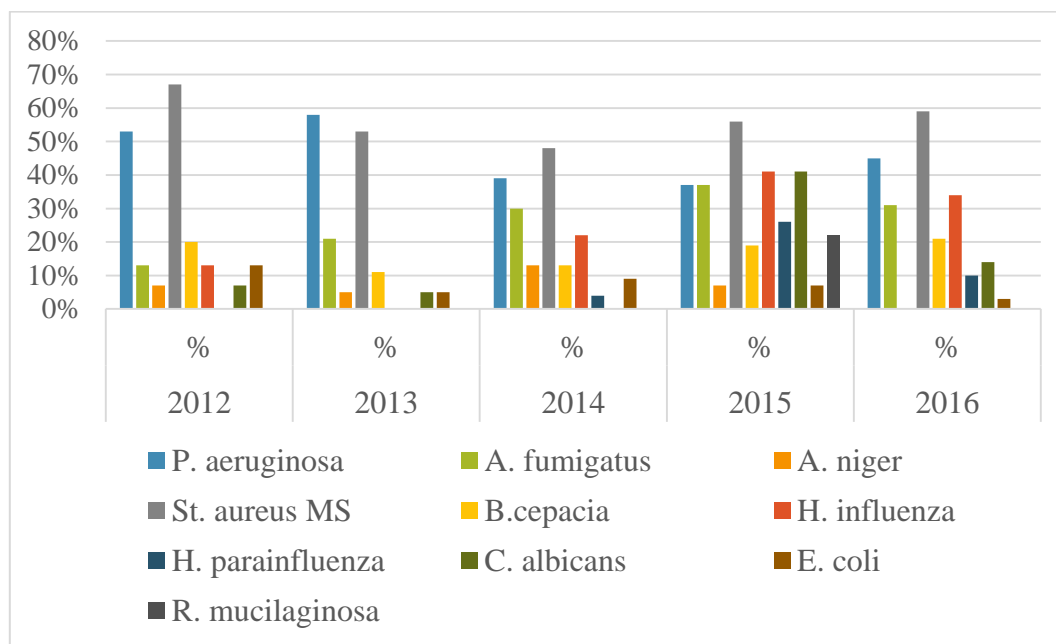


Gráfico 5. Agentes microbiológicos nos 5 anos, em percentagem.

Relativamente ao número de ciclos de antibioterapia, o número máximo de ciclos orais registados foi de 7, em 2016, e o número mínimo de 0 (tabela 4).

Tabela 4. Antibioterapia oral.

Ano	Máximo	Mínimo	Moda	Mediana	Média
2012	6	0	3	3	3
2013	6	0	5	4	3
2014	5	0	1	2	2
2015	6	0	0	2	2
2016	7	0	2	2	2

Em termos de antibioterapia intravenosa, o número máximo de ciclos foi de 7 ciclos, em 2013, e o número mínimo de 0. (tabela 5).

Tabela 5. Antibioterapia intravenosa.

Ano	Máximo	Mínimo	Moda	Mediana	Média
2012	5	0	0	1	1
2013	7	0	0	0	1
2014	4	0	0	0	1
2015	4	0	0	0	1
2016	7	0	0	0	1

No que toca a comorbilidades, verificamos que 75,9% dos doentes apresentavam insuficiência pancreática e 13,8% *Diabetes mellitus* (Gráficos 6 e 7). Para além disto, 31% da população apresentou patologia do foro psiquiátrico (ansiedade/depressão).

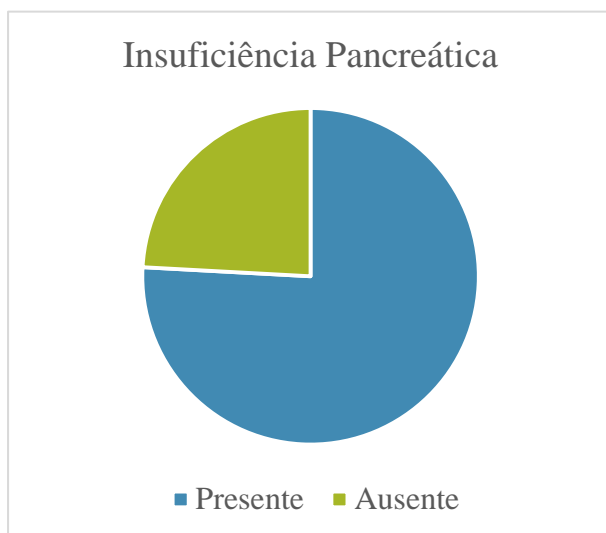


Gráfico 6. Insuficiência Pancreática.

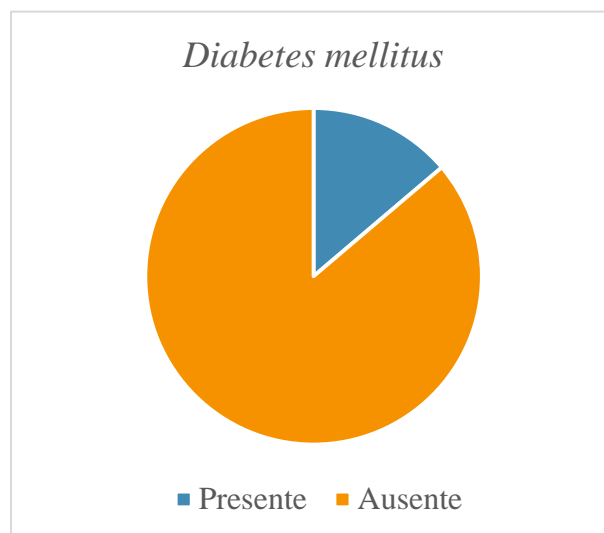


Gráfico 7. Diabetes mellitus.

Correlações

Verificamos que existe uma correlação positiva e moderada entre as variáveis número de ciclo de antibioterapia intravenosa e presença de *Rothia mucilaginosa* nas secreções ($\rho=0,497$, $p=0,008$); entre as variáveis número de ciclo de antibioterapia intravenosa presença de *Burkholderia cepacia* nas secreções ($\rho=0,490$, $p=0,007$). Observamos, por fim, uma correlação negativa e moderada entre as variáveis FP e presença de *Pseudomonas aeruginosa* nas secreções ($\rho=-0,485$, $p=0,008$).

Não verificamos a existência de outras correlações entre as variáveis estudadas, nomeadamente FP e Número de ciclos de antibioterapia oral ($\rho=-0,230$, $p=0,231$), nem FP e número de ciclos de antibioterapia intravenosa ($\rho=-0,037$, $p=0,847$). Todas as correlações testadas encontram-se no Anexo 2.

Tabela 6. Principais correlações.

Variável		FP	Ciclos de antibioterapia intravenosa
FP		-----	Sem correlação
Microbiologia	<i>Rothia mucilaginosa</i>	Sem correlação	Correlação positiva
	<i>Burkholderia cepacia</i>	Sem correlação	Correlação positiva
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Correlação negativa	Sem correlação
Ciclos de antibioterapia oral		Sem correlação	Sem correlação
Ciclos de antibioterapia intravenoso		Sem correlação	-----

Discussão

A amostra deste estudo, constituída no total por 29 doentes, demonstrou a presença de uma população adulta com FQ na região Centro com características semelhantes à população existente no país.³ A idade média dos doentes foi ligeiramente superior à registada por Silva A. *et al.* 2016 e registou-se uma maior percentagem de doentes do sexo feminino relativamente ao observado no panorama europeu, onde o sexo masculino é mais predominante.⁴ 86,20% dos doentes tinham uma mutação F508del, sendo 37,93% homocigotos para esta mutação, o que demonstra um aumento dos doentes com a mesma relativamente ao previamente estabelecido por Lemos S. *et al.* 2010, contudo a segunda mutação mais frequente continuou a ser R334W.⁶ Relativamente ao IMC, houve uma diminuição dos casos de desnutrição relativamente aos dados anteriormente descritos, verificando-se também um aumento dos casos de excesso de peso, o que poderá traduzir uma melhoria no acompanhamento nutricional dos doentes.³

Em termos de microbiologia, tal como foi observado anteriormente na população portuguesa, o *Staphylococcus aureus* foi o agente mais prevalente, seguido da *Pseudomonas aeruginosa*.³ O número de ciclos de antibioterapia foi variável entre doentes e entre os anos analisados neste estudo.

No que toca a comorbilidades, verificou-se que uma percentagem superior de doentes tinha insuficiência pancreática (75,9%), relativamente aos dados de Silva, A. *et al.* 2016 (56%).³ Para além disto, uma parte importante da população (31%) apresentava patologia do foro psiquiátrico, tal como foi constatado por Quittner, A. L. *et al.* 2014.¹⁹ Esta prevalência de patologia psiquiátrica demonstra a especial necessidade de acompanhamento psicológico e psiquiátrico para esta população.

Relativamente às correlações encontradas, verificou-se que o isolamento de *Rothia mucilaginosa* nas secreções levou a um aumento do número de ciclos de antibioterapia intravenosa, o que significou um aumento do número de exacerbações com necessidade de internamento o que pode traduzir um aumento do declínio da FP, tal como autores como Paganin, P. *et al.* 2015 sugerem, apesar desta correlação não ter sido aqui verificada.²² A presença *Burkholderia cepacia* nas secreções também se associou a um aumento do número de ciclos de antibioterapia intravenosa, indicando assim as suas características patogénicas que levam a um agravamento mais acelerado da FP, como verificado em estudos anteriores.¹² A presença de *Pseudomonas aeruginosa* nas secreções associou-se a uma diminuição da FP, sendo esta identificação microbiológica considerada como fator de pior prognóstico, tal como já tinha sido descrito previamente.¹⁰

Não foi possível estabelecer correlações entre outras variáveis, nomeadamente ciclos de antibioterapia e FP, o que poderia, caso se verificasse, ser utilizado como um sinalizador clínico de doentes em risco para declínio mais rápido. São por isso necessários mais estudos para esclarecer o papel de outras bactérias colonizadoras, isoladas nos doentes com FQ, que poderão condicionar o prognóstico.

Limitações

Com o decurso do estudo, verificamos um possível enviesamento dos dados registados em relação ao registo da antibioterapia oral. O número de ciclos poderá ter sido subestimado nos casos em que a prescrição de antibioterapia tenha sido realizada por um médico externo ao hospital, sem o seu devido registo, ou sobrestimado nos casos em que a adesão do doente à terapêutica não se tenha verificado. Outra limitação que o estudo teve foi o facto de se tratar de um estudo retrospectivo em que houve registo dos doentes que se encontravam vivos em 2017, não tendo sido assim possível contabilizar os doentes que faleceram neste período de tempo nem os seus dados clínicos.

Agradecimentos

Primeiramente quero agradecer à Dra. Jessica Jones por todos os conselhos e disponibilidade prestada e à Dra. Fernanda Gamboa pela disponibilidade para a consulta dos processos. Quero agradecer também aos meus pais, pelo apoio que me deram durante todo este percurso.

Referências bibliográficas

1. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *The Lancet* 2009;373(9678):1891-1904.
2. Cant N, Pollock N, Ford RC. CFTR structure and cystic fibrosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2014;52(Supplement C):15-25.
3. Silva A, Amorim A, Azevedo P, Lopes C, Gamboa F. Cystic fibrosis - characterization of the adult population in Portugal. *Rev Port Pneumol (2006)* 2016;22(3):141-5.
4. Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, Rens Jv, al e. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2015. In: European Cystic Fibrosis Society; 2017.
5. Marshall BC. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2016 Annual Data Report. In: Cystic Fibrosis Foundation; 2017.
6. Lemos S, Gamboa F, Pinheiro J. Fibrose quística na Região Centro de Portugal. *Acta Pediátrica Portuguesa* 2010;41(1):11-15.
7. Marcão A, Lopes L, Carvalho I, Sousa C, Fonseca H, Rocha H, Barreto C, Vilarinho L. Preliminary Results of the Pilot Study for Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal. In. *9th ISNS European Neonatal Screening*: Repositório Científico Do Instituto Nacional De Saúde; 2014.
8. Yonker LM, Cigana C, Hurley BP, Bragonzi A. Host-pathogen interplay in the respiratory environment of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015;14(4):431-439.
9. Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation and its genesis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2015;50 Suppl 40:S39-56.
10. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziagorou E, Ellemunter H, Drevinek P, Gulmans V, Krivec U, Olesen H. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J* 2014;43(1):125-33.

11. Coutinho HDM, Falcão-Silva VS, Gonçalves GF. Pulmonary bacterial pathogens in cystic fibrosis patients and antibiotic therapy: a tool for the health workers. *International Archives of Medicine* 2008;1:24-24.
12. Courtney JM, Dunbar KEA, McDowell A, Moore JE, Warke TJ, Stevenson M, Elborn JS. Clinical outcome of *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis adults. *Journal of Cystic Fibrosis* 2004;3(2):93-98.
13. Lambiase A, Catania MR, Del Pezzo M, Rossano F, Terlizzi V, Sepe A, Raia V. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(8):973-80.
14. Amadori A, Antonelli A, Balteri I, Schreiber A, Bugiani M, De Rose V. Recurrent exacerbations affect FEV(1) decline in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 2009;103(3):407-13.
15. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, Paterson N, Jackson M, Loughheed MD, Kumar V, Aaron SD. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2011;66(8):680-5.
16. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: Challenges for nutrition therapy. *Digestive and Liver Disease*;46(10):865-874.
17. Chamnan P, Shine BSF, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a Determinant of Mortality in Cystic Fibrosis. *Diabetes Care* 2010;33(2):311.
18. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009;32(9):1626-31.
19. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Sole A, Tibosch MM, Bergsten Brucefors A, Yuksel H, Catastini P, Blackwell L, Barker D. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The

International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax* 2014;69(12):1090-7.

20. WHO: *Global Database on Body Mass Index: an interactive surveillance tool for monitoring nutrition transition*. <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro.html>.

21. *Cystic Fibrosis Mutation Database*. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/Home.html>.

22. Paganin P, Fiscarelli EV, Tuccio V, Chianciani M, Bacci G, Morelli P, Dolce D, Dalmastrì C, De Alessandri A, Lucidi V, Taccetti G, Mengoni A, Bevivino A. Changes in cystic fibrosis airway microbial community associated with a severe decline in lung function. *PLoS One* 2015;10(4):e0124348.

Anexo 1 – Microbiologia registrada nos 5 anos

Tabela 7. Agentes microbiológicos registrados nos 5 anos.

Agente	2012		2013		2014		2015		2016	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>P. aeruginosa</i>	8	53%	11	58%	9	39%	10	37%	13	45%
<i>A. fumigatus</i>	2	13%	4	21%	7	30%	10	37%	9	31%
<i>A. niger</i>	1	7%	1	5%	3	13%	2	7%	0	0%
<i>A. flavus</i>	0	0%	1	5%	1	4%	1	4%	2	7%
<i>K. pneumoniae</i>	1	7%	1	5%	1	4%	1	4%	1	3%
<i>K. ozonae</i>	1	7%	1	5%	1	4%	0	0%	0	0%
<i>K oxytoca</i>	1	7%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<i>St. aureus MS</i>	10	67%	10	53%	11	48%	15	56%	17	59%
<i>St aureus. MR</i>	1	7%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<i>B. cepacia</i>	3	20%	2	11%	3	13%	5	19%	6	21%
<i>B. cenocepacia</i>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	3	10%
<i>B. pickettii</i>	0	0%	0	0%	1	4%	2	7%	1	3%
<i>H. influenza</i>	2	13%	0	0%	5	22%	11	41%	10	34%
<i>H. parainfluenza</i>	0	0%	0	0%	1	4%	7	26%	3	10%
<i>S. marcescens</i>	1	7%	0	0%	1	4%	2	7%	0	0%
<i>S. multivorum</i>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<i>C. albicans</i>	1	7%	1	5%	0	0%	11	41%	4	14%
<i>C. glabrata</i>	0	0%	0	0%	0	0%	1	4%	0	0%
<i>C. parapsilosis</i>	0	0%	0	0%	0	0%	2	7%	2	7%
<i>C. crusei</i>	0	0%	0	0%	0	0%	1	4%	1	3%
<i>P. mirabilis</i>	0	0%	1	5%	1	4%	0	0%	0	0%
<i>E. coli</i>	2	13%	1	5%	2	9%	2	7%	1	3%
<i>E. coli multirresistente</i>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	3%
<i>C. freundii</i>	1	7%	1	5%	1	4%	0	0%	0	0%
<i>R. mucilaginosa</i>	0	0%	0	0%	0	0%	6	22%	0	0%
<i>M. avium complex</i>	0	0%	1	5%	1	4%	0	0%	0	0%
<i>M. abscessus</i>	0	0%	0	0%	0	0%	1	4%	1	3%

Agente	2012		2013		2014		2015		2016	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>E. aerogenes</i>	0	0%	1	5%	0	0%	0	0%	0	0%
<i>E. clocae</i>	0	0%	0	0%	1	4%	1	4%	1	3%
<i>St. maltophilia</i>	0	0%	1	5%	2	9%	1	4%	1	3%
<i>Sp. multivorium</i>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2	7%
<i>P. pseudoalcaligenes</i>	0	0%	0	0%	1	4%	0	0%	1	3%
<i>Ch. indologenes</i>	0	0%	0	0%	0	0%	1	4%	3	10%
<i>R. mannitolilytica</i>	0	0%	1	5%	0	0%	1	4%	1	3%
<i>A. denitrificans</i>	0	0%	0	0%	0	0%	2	7%	1	3%
<i>A. xylooxidans</i>	0	0%	0	0%	0	0%	2	7%	0	0%
<i>S. apiospermum</i>	0	0%	0	0%	1	4%	2	7%	0	0%
<i>Sp. (pseudo) paucimobilis</i>	0	0%	0	0%	1	4%	0	0%	0	0%
<i>Ca. sputigena</i>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	3%
<i>C. tropicalis</i>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	3%
<i>S. liquefaciens</i>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	3%

Legenda: N: número de casos registrados; %: percentagem na população.

Anexo 2 – Correlações

Tabela 8. Correlações.

Variável		Função pulmonar	Ciclos de antibioterapia intravenosa	Ciclos de antibioterapia oral
Função pulmonar		-----	Sem correlação	Sem correlação
Ciclos de antibioterapia oral		Sem correlação	Sem correlação	----
Ciclos de antibioterapia intravenoso		Sem correlação	----	Sem correlação
Microbiologia	<i>P. aeruginosa</i>	Correlação negativa	Sem correlação	Sem correlação
	<i>A. fumigatus</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>A. niger</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>A. flavus</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>K. pneumoniae</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>K. ozonae</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>K oxytoca</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>St. aureus MS</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>St aureus. MR</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>B. cepacia</i>	Sem correlação	Correlação positiva	Sem correlação
	<i>B. cenocepacia</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>B. pickettii</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>H. influenza</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>H. parainfluenza</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>S. marcescens</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>S. multivorum</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>C. albicans</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>C. glabrata</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>C. parapsilosis</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
	<i>C. crusei</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação
<i>P. mirabilis</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação	
<i>E. coli</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação	
<i>E. coli multiresistente</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação	
<i>C. frendii</i>	Sem correlação	Sem correlação	Sem correlação	

	<i>R. mucilaginoso</i>	Sem correlaçaõ	Correlaçaõ positiva	Sem correlaçaõ
	<i>M. avium complex</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>M. abscessus</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>E. aerogenes</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>E. cloacae</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>St. maltophilia</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>Sp. multivorium</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>P. pseudoalcaligenes</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>Ch. indologenes</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>R. mannitolilytica</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>A. denitrificans</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>A. xylofidans</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>S. apiospermum</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>Sp. (pseudo) paucimobilis</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>Ca. sputigena</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>C. tropicalis</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ
	<i>S. liquefaciens</i>	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ	Sem correlaçaõ