

PERFIL MICROBIOLÓGICO NA FIBROSE CÍSTICA

ELIZABETH A. MARQUES

RESUMO

As infecções respiratórias permanecem como a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com Fibrose Cística. *S. aureus* é o micro-organismo mais frequente em crianças, embora *Haemophilus influenzae* e *P. aeruginosa* possam ocorrer de forma ocasional. Quando os pacientes atingem a adolescência, as infecções por *P. aeruginosa* tendem a prevalecer, se tornar crônicas e associadas à presença do fenótipo mucoide. Adicionalmente, outros micro-organismos podem colonizar as vias aéreas desses pacientes, destacando-se o Complexo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia gladioli*, dentre outros. Fungos e Micobactérias não tuberculosas têm sido reportados. Embora muitos desses micro-organismos não estejam estabelecidos como verdadeiros patógenos, é fundamental que os laboratórios de microbiologia estejam preparados para o seu reconhecimento. A correta caracterização dos patógenos tem implicações na escolha das melhores estratégias de tratamento e de controle da infecção. Este é um dos grandes desafios para os laboratórios de microbiologia clínica.

PALAVRAS-CHAVES: *Fibrose cística; Pseudomonas aeruginosa; Complexo Burkholderia cepacia; Diagnóstico microbiológico.*

INTRODUÇÃO

Quando a fibrose cística (FC) foi reconhecida como uma “doença”, em 1938, por Dorothy Andersen, as infecções pulmonares eram primariamente associadas ao *Staphylococcus aureus*. Com a disponibilidade da penicilina, as crianças com FC foram tratadas e responderam de forma clinicamente favorável. Assim, foi reconhecido que a antibioticoterapia podia mudar significativamente a progressão da doença pulmonar. Porém, nos anos 50, a *Pseudomonas aeruginosa* emergiu e foi reconhecida como o patógeno mais importante na FC e, até os dias atuais, é responsável pela maioria dos óbitos.

O que é bastante intrigante no perfil microbiológico das infecções pulmonares na FC é que, a despeito a antibioticoterapia constante, esses pacientes são predispostos à infecção por um número relativamente restrito de micro-organismos. Até o momento, apesar de várias especulações, permanece desconhecido o que, de fato, contribui para essa predileção. É certo, porém, que alguns micro-organismos são capazes de colonizar/infetar intermitentemente ou cronicamente as vias aéreas desses pacientes e causar um declínio gradual, mas inexorável, da função pulmonar.

É sabido, também, que na FC existe uma correlação entre a idade do paciente e a predis-

posição à colonização por um micro-organismo em particular. *S. aureus* é o micro-organismo mais frequente em crianças, embora *Haemophilus influenzae* e *P. aeruginosa* possam também colonizar as vias aéreas desses pacientes e, em geral, de forma intermitente. Quando os pacientes atingem a adolescência, as infecções por *P. aeruginosa* tendem a prevalecer, se tornarem crônicas e associadas à presença do fenótipo mucóide.

Com o maior conhecimento da doença e manejo dos pacientes, o aumento da expectativa de vida foi acompanhado pela emergência de “novos” patógenos nas secreções das vias aéreas desses pacientes. A maioria deles pertencentes ao grupo dos Bastonetes Gram Negativos Não Fermentadores, um grupo caracteristicamente ambiental e raro em outros pacientes, sugerindo ser o pulmão desses pacientes um nicho particular para o estabelecimento de micro-organismos oportunistas, destacando-se o Complexo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia gladioli*, dentre outros. Fungos e Micobactérias não tuberculosas têm sido repor-

tados. Embora muitos desses micro-organismos não estejam estabelecidos como verdadeiros patógenos, é fundamental que os laboratórios de microbiologia estejam preparados para o seu reconhecimento.

A correta caracterização dos patógenos tem implicações na escolha das melhores estratégias de tratamento e de controle da infecção impactando na sobrevida e qualidade de vida desses pacientes. Este é um dos grandes desafios para os laboratórios de microbiologia clínica.

PATÓGENOS MAIS FREQUENTES

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

O *S. Aureus*, geralmente, é o primeiro micro-organismo detectado nas culturas respiratórias, se estabelecendo muito precocemente nesses pacientes (Fig.1)¹. Em um estudo conduzido com 42 crianças diagnosticadas com FC na triagem neonatal, a idade média dos pacientes colonizados com *S. aureus* foi de 12,4 meses². Dados americanos obtidos da *Cystic Fibrosis Foundation Registry* mostram *S. aureus* em percentuais acima de 70% das secreções obti-

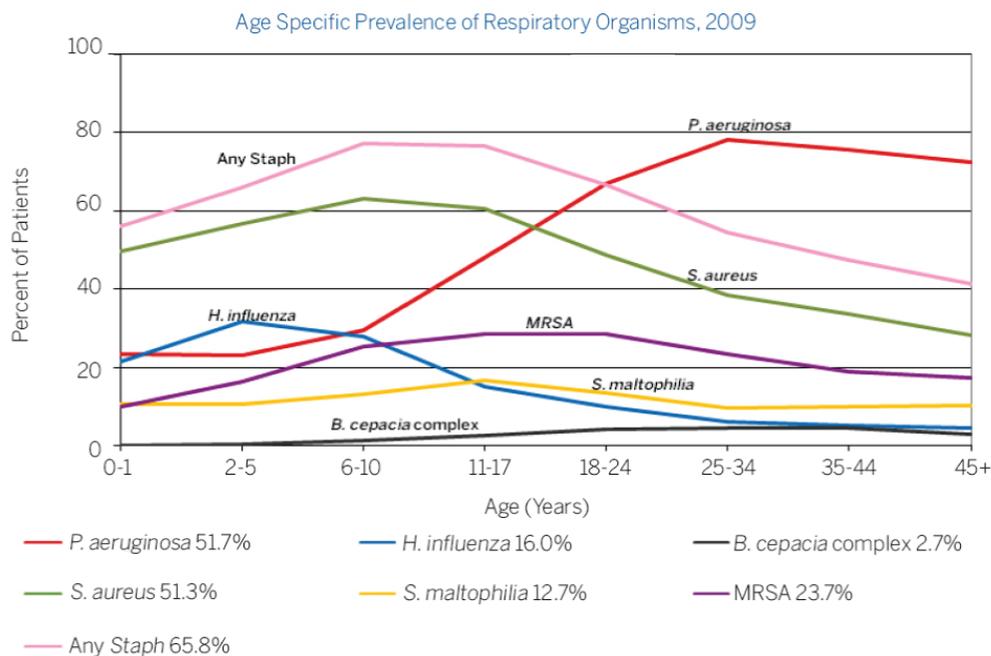


FIGURA 1: PREVALÊNCIA DE PATÓGENOS RESPIRATÓRIAS EM RELAÇÃO A IDADE DOS PACIENTES COM FC. FONTE: REFERÊNCIA 3

das de crianças entre 6 a 10 anos de idade. Nos pacientes adultos, os índices ficam em torno de 35%³. A infecção pulmonar pode ser crônica ou intermitente⁴. Atualmente, o seu impacto na sobrevida dos pacientes é controverso. Alguns estudos não associam SA com piora do estado clínico⁴, enquanto que outros correlacionam o encontro de SA a um declínio da função pulmonar mais rápido em casos de colonização crônica ou quando os pacientes estão colonizados por cepas de resistentes aos beta-lactâmicos^{4,5}. De um modo geral, as consequências das infecções crônicas por *S. aureus* parecem ser menos graves quando comparadas com as infecções crônicas por *P. aeruginosa*.

Embora infecções por cepas de *S. aureus* resistentes à oxacilina/meticilina (ORSA/ MRSA) têm sido descritas na FC desde o início da década de 80, mais recentemente, esse fenótipo tem emergido nesses pacientes. Na população americana, os índices compilados pelo *Cystic Fibrosis Foundation Registry* mostram um aumento significativo da prevalência de MRSA nas últimas décadas passando de 2,1% em 1996 para 22,6% em 2008³. A prevalência desse fenótipo difere entre os centros de referência hospitalares, possivelmente, refletindo diferenças regionais nas medidas de controle. Esse fenótipo, geralmente, é caracterizado laboratorialmente por apresentarem Concentração Inibitória Mínima (CIM) para Oxacilina acima de 4µg/mL e pela presença do gene *mecA*, que codifica as proteínas ligadoras de penicilina (PBPs)¹. Enquanto que a aquisição de MRSA estava associada ao ambiente hospitalar (HA-MRSA), mais recentemente, infecções por MRSA foram descritas em pacientes comunitários (CA-MRSA). Essas cepas se caracterizam pela expressão da toxina Panton-Valentine-Leucocidina (PVL) e a susceptibilidade a certos antimicrobianos (clindamicina, sulfametoxazol-trimetoprim e fluoroquinolonas) que, em geral, são ineficazes para as cepas de HA-MRSA¹. As cepas CA-MRSA também já foram encontradas em pacientes com FC. Goodrich e colaboradores⁶ encontraram MRSA em 2,7% de 707 pacientes

acompanhados na Universidade da Carolina do Norte. Essas cepas representaram 14% dos MRSA isolados. Alguns estudos mostram correlação entre a presença de cepas CA-MRSA PVL+ com a doença pulmonar mais grave⁶ e também a sua transmissão entre familiares de pacientes com FC⁷.

Um fato complicador adicional no manejo desses pacientes é a descrição de cepas de *S. aureus* com o fenótipo *borderline* (BORSA), que se caracteriza por CIM próxima a 4µg/mL e a ausência do gene *mecA*. Leahy e colaboradores⁸ demonstraram que 50% de 32 pacientes atendidos no *Hospital for Sick Children* (Toronto) eram colonizados pelo fenótipo BORSA. Estudos prospectivos são necessários para avaliar o impacto clínico desses fenótipos.

S. aureus pode persistir durante anos e, em geral, sofre adaptações que favorecerão a sua manutenção no ambiente pulmonar. A mais comum delas é a formação de *Small-colony variants* (SCV). Essas variantes são mutantes da população selvagem infectante que crescem mais lentamente nos meios usados em laboratório clínico, resultando em colônias bacterianas atípicas, além de se mostrarem mais resistentes aos antimicrobianos⁹. O impacto clínico das variantes na progressão da doença é desconhecido.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

P. aeruginosa é o patógeno mais comum na FC e a sua prevalência aumenta com a idade. Cerca de 60-80% dos pacientes adultos já estão colonizados de forma crônica. É um micro-organismo oportunista do grupo dos BGN-NF, amplamente distribuído na natureza e com especial predileção para os ambientes úmidos. Evidências sugerem que a maioria dos indivíduos com FC adquire a *P. aeruginosa* através do contato com reservatórios naturais^{1,10}.

P. aeruginosa coloniza o orofaringe e ganha o trato respiratório inferior por microaspiração. A colonização inicial caracteriza-se pelo encontro intermitente do fenótipo não mucoide (NM), característico da espécie. A detecção precoce da primo-infecção propicia a rápida instituição de

antibioticoterapia com objetivo de retardar o início da infecção crônica¹¹.

Esta bactéria possui uma grande plasticidade fenotípica e genotípica que permite a sua manutenção e adaptação dentro no pulmão dos pacientes com FC para o estabelecimento da infecção crônica. Dentre as características de adaptação, destaca-se o fenótipo mucoide (MUC), conseqüente à hiperprodução de um polissacarídeo denominado alginato, um polímero de ácido D-manurônico e ácido L-glicurônico. Uma vez estabelecida a infecção pelo fenótipo MUC, é praticamente impossível sua erradicação^{1,10}.

O encontro do fenótipo MUC confere certas vantagens para a *P. aeruginosa* como, por exemplo, a sua associação com a formação de biofilmes. O biofilme é um consórcio de bactérias estruturadas e embebidas em uma matriz polimérica autoproduzida constituída de polissacarídeo, proteína e DNA. Nos pulmões dos pacientes com FC, o alginato é a parte principal da matriz do biofilme. As bactérias em biofilme estão associadas à infecção crônica não só pela sua resistência aos componentes do sistema imune, mas também devido ao aumento de sua tolerância aos antibióticos^{12,13}.

É bem conhecido que a antibioticoterapia pode melhorar o estado clínico e reduzir a concentração bacteriana, mas a erradicação de *P. aeruginosa* nas infecções aéreas dos pacientes com FC, geralmente, é falha. Isto pode ser justificado pelo fato do antibiótico ser capaz de produzir um alívio sintomático por eliminação da população selvagem, mas, como o biofilme não é eliminado, uma nova exacerbação pode ocorrer quando o antibiótico é removido.

Os métodos laboratoriais usados para a determinação da suscetibilidade a antimicrobianos visam, especificamente, à terapia de infecções por *P. aeruginosa*, em estado selvagem, associadas a infecções sanguíneas e urinárias, só tendo sido validado para essas condições. Conseqüentemente, estes testes podem não ser adequados para guiar o tratamento das bactérias que estão nas vias aéreas na forma de biofilme. Em estudo

realizado por nosso grupo, 40 *P. aeruginosa*, obtidas de 20 pacientes com infecção crônica, atendidos em dois centros de referência no Rio de Janeiro, foram avaliadas para a determinação das CMI's de cepas em estado selvagem e em condições de crescimento em biofilme (concentração inibitória do biofilme – BIC) frente a cinco antimicrobianos (amicacina, gentamicina, tobramicina, ceftazidima, e ciprofloxacina). Todas as amostras testadas para a suscetibilidade em estado de biofilme (BIC) foram mais resistentes aos antibióticos quando comparados ao mesmo isolado testado no estado selvagem (CIM). O BIC50 foi 256 vezes maior que a CIM50 para a tobramicina e 64 vezes maior para os outros aminoglicosídeos. Para ceftazidima e ciprofloxacina, o BIC50 foi 30 vezes e 128 vezes maior que a CIM50, respectivamente. Não houve diferença significativa entre valores de BIC em cepas NM e MUC. Esses resultados indicam que os regimes correntes de antimicrobianos baseados no teste de suscetibilidade padrão podem resultar em concentrações subótimas dos antibióticos e pode ser um dos fatores relacionados à falha no tratamento¹⁴.

O rápido desenvolvimento de resistência em *P. aeruginosa* pode estar também relacionado com a presença de cepas hipermutáveis (HM) na população infectante. Essas cepas apresentam índices elevados de mutações espontâneas devido a defeitos nos genes envolvidos nos sistemas de reparo do DNA. A maioria dos mutantes de *P. aeruginosa* isoladas de FC são deficientes no sistema de reparo do mau paramento (*mismatch repair system*) e o genes mais frequentemente afetados são o *mut S*, *mut L* e *urv D*. Cepas HM são encontradas em 37% a 54% da população de *P. aeruginosa* em FC contrastando com a ocorrência de 1% nas amostras associadas a infecções agudas e 6% de amostras ambientais^{1,10,13}. A alta prevalência de cepas HM, nesse grupo de pacientes, sugere que a hipermutação tem papel na adaptação bacteriana, requerida para a sua longa persistência no ambiente pulmonar.

Dentre os pacientes acompanhados regularmente em dois centros hospitalares de referência

para pacientes com FC, na cidade do Rio de Janeiro, selecionamos um grupo que preenchia os critérios de infecção crônica e estudamos a prevalência de cepas HM na população infectante de *P. aeruginosa*. Em 85 % das 179 amostras, observamos subpopulações mutantes. Os resultados das CIMs para os antimicrobianos imipenem (IMP) e ceftazidima (CAZ) mostraram que, para IMP, as faixas de resistência para a população selvagem variaram de 0,10 a 3 µg/mL, com média de 0,908 µg/mL, enquanto para as subpopulações mutantes, a faixa variou de 0,75 a >32 µg/mL, com média de 7,138 µg/mL. Para CAZ, as taxas da população selvagem variaram de 0,032 a 6 µg/mL, com média de 1,203 µg/mL, enquanto que, para as subpopulações mutantes, a variação foi de 0,75 a >256 µg/mL, com média de 26,57 µg/mL. A comparação entre as CIMs mostrou que as cepas HM apresentavam um significativo aumento no nível de resistência para esses antimicrobianos, quando comparados com a população selvagem¹⁵. Vale ressaltar que os testes de sensibilidade aos antimicrobianos realizados usualmente em laboratórios clínicos não detectam essas subpopulações.

Além das variantes NM e MUC, outros

morfotipos de *P. aeruginosa* podem ocorrer como, por exemplo, a presença de *Small Colony Variants* (SCV), que são colônias bacterianas puntiformes, de crescimento mais lento podendo levar mais de 48 horas para crescer nos meios de cultura. Essas variantes podem ser subdiagnosticadas laboratorialmente, mas acredita-se que estejam presentes em 10% das secreções respiratórias de pacientes com FC¹⁶. As SCV têm importantes características fenotípicas como maior aderência a superfícies, perda da mobilidade e, em especial, maior resistência aos antimicrobianos. Até o momento, a relevância clínica desse fenótipo não é conhecida. Hauler e colaboradores¹⁷ observaram menores valores de VEF₁% e CVF% em pacientes colonizados por SCV comparados com pacientes colonizados por outros morfotipos¹⁷.

A presença e o reconhecimento dos diferentes morfotipos: NM, MUC e SCV no mesmo espécime respiratório é um dos problemas enfrentados pelo laboratório de microbiologia. (Fig.2)

Vários estudos demonstram que os pacientes com FC tipicamente são colonizados com cepas de *P. aeruginosa* geneticamente não relacionadas, presumivelmente de aquisição

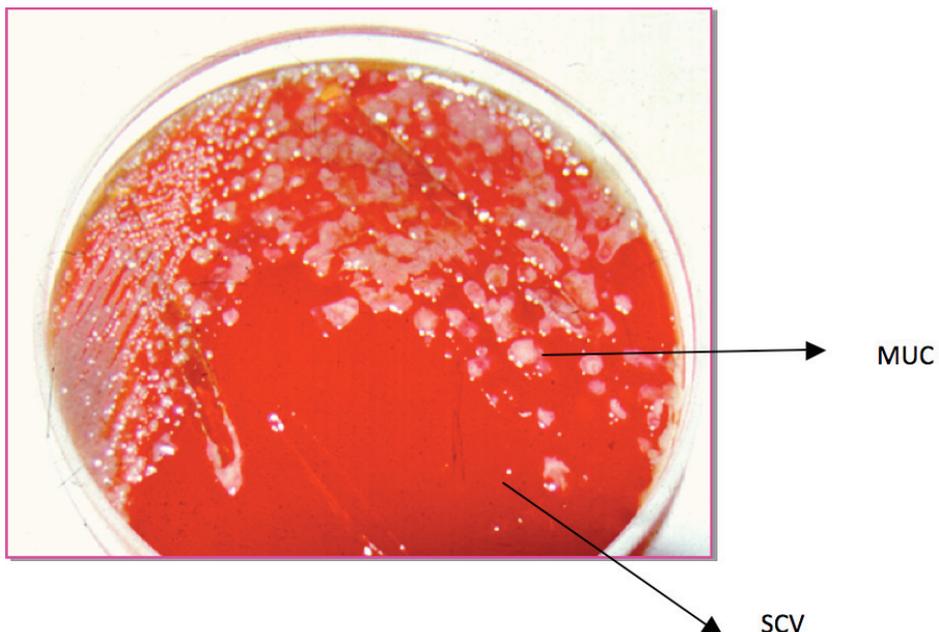


FIGURA 2: DIFERENTES MORFOTIPOS DE *P.AERUGINOSA* ISOLADOS DE UM MESMO ESPÉCIME RESPIRATÓRIO DE PACIENTE COM FC (FOTO: MARQUES, EA).

ambiental^{1,10,18}. Embora a transmissão de cepas entre irmãos seja bem documentada, o risco de transmissão paciente-paciente é considerado pequeno. Entretanto, cepas de *P. aeruginosa* com características de maior transmissibilidade têm sido reportadas com maior frequência, se tornando uma ameaça emergente para esses pacientes¹⁸⁻²³.

A presença de clones comuns circulantes entre diferentes pacientes tem sido descrita, principalmente, em centros europeus de assistência a pacientes com FC. Na Alemanha, o clone epidêmico denominado “clone C” foi o primeiro descrito em pacientes com FC. O clone transmissível – *Liverpool Epidemic Strain* (LES) foi identificado em Liverpool, onde “superinfectava” indivíduos e eventualmente substituiu a cepa infectante original. Além disso, o clone “Midlands”¹, originado em Birmingham, foi caracterizado como o segundo mais prevalente no Reino Unido. Também, um clone transmissível multirresistente (“Manchester”) foi identificado em pacientes adultos em um centro de tratamento para pacientes com FC, em Manchester¹⁸⁻²³.

Alguns desses clones são altamente resistentes aos antimicrobianos e parecem estar associado a um curso clínico desfavorável²⁰⁻²². Para impedir a disseminação de clones transmissíveis, políticas e medidas de controle têm sido instituídas em vários países, incluindo a recomendação do uso de um método molecular de tipagem para identificar a possibilidade de infecção cruzada.

No Brasil, os relatos sobre a epidemiologia de FC são raros. Ao realizarmos a tipagem molecular de 78 amostras de *P. aeruginosa* de pacientes com FC por técnica de eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE), observamos grande diversidade clonal com 38 perfis PFGE entre as amostras. Na análise comparativa dos clones observados em nosso estudo com as cepas epidêmicas de outros países (clone C, LES, Manchester e Midlands), não observamos similaridade entre elas. É importante ressaltar que consideramos nesse estudo apenas amostras de pacientes do Rio de Janeiro, e, portanto, um

estudo de vigilância nacional é necessário para confirmar a presença ou ausência de clones epidêmicos de *P. aeruginosa* entre os pacientes de FC no Brasil²⁴.

COMPLEXO *BURKHOLDERIA CEPACIA*

O Complexo *Burkholderia cepacia* (CBc) compreende um grupo de micro-organismos intimamente relacionados, de origem ambiental e de extrema versatilidade, sendo utilizados na área agrícola para diferentes fins, como biocontrole, biorremediação e promoção de crescimento. Entretanto, a sua capacidade, como grupo oportunista, de causar infecções humanas e, em especial nos pacientes com FC, dificulta o seu uso em tais aplicações biotecnológicas. A taxonomia desse grupo tem evoluído dramaticamente nos últimos anos. Até recentemente, o CBc compreendia 9 espécies: *B. cepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*, *B. stabilis*, *B. vietnamiensis*, *B. dolosa*, *B. ambifaria*, *B. anthina* e *B. pyrrocinia*. Mais recentemente, foram descritas as espécies: *B. ubonensis*, *B. latens*, *B. diffusa*, *B. arboris*, *B. seminalis* e *B. metallica*, *B. contaminans* e *B. lata* perfazendo, até o momento, 17 espécies dentro do CBc. Baseado na análise de sequências do gene *recA*, a espécie *B. cenocepacia* é ainda subdividida em quatro grupamentos ou clusters filogenéticos: designados de IIIA, IIIB, IIIC e IIID²⁵.

Exceto *B. ubonensis*, as demais espécies já foram isoladas das secreções respiratórias de pacientes com FC, entretanto existem variações na frequência de isolamento e significado clínico-epidemiológico. As espécies *B. cenocepacia* e *B. multivorans* são as mais prevalentes, e juntas representam 80 a 90 % das infecções pelo CBc^{1,25}. Estas duas espécies também foram as mais prevalentes em estudo realizado entre 59 pacientes com FC atendidos no Instituto Fernandes Figueira, centro de referência para pacientes pediátricos no Rio de Janeiro, no final da década de 90²⁶. A colonização das vias respiratórias pelo Cbc, em geral, envolve apenas uma espécie de forma transitória ou crônica^{26,27}. É importante documentar que o primeiro caso

de isolamento de *B. cepacia* [na época designada como *Pseudomonas cepacia*] em pacientes com FC no Brasil foi descrito em 1991²⁸.

O CBc ganhou notoriedade na FC na década de 80 (ainda designada como *B. cepacia*) quando foi demonstrada a capacidade de transmissão entre os pacientes tanto dentro como fora do ambiente hospitalar^{1,10}. Na época, foram descritos vários surtos com alta mortalidade. Uma das cepas mais estudadas e descritas como altamente transmissível é conhecida como ET-12, [reconhecida posteriormente como sendo da espécie *B. cenocepacia* IIIA], causou infecções devastadoras no Canadá, Reino Unido e populações europeias de pacientes FC²⁷. Além da ET-12, atualmente, são reconhecidas outras cepas, consideradas de alta virulência sendo identificadas localmente por técnicas de tipagem bacteriana em centros que estudam os patógenos relacionados à FC. Apesar da importância das cepas epidêmicas na epidemiologia do Cbc, é importante enfatizar que a maioria dos pacientes com FC alberga cepas geneticamente distintas.

O curso clínico após a colonização inicial pelo CBc pode variar. A maioria dos pacientes apresenta um declínio gradual e contínuo da função pulmonar resultando em morte devido à falência cardiorrespiratória. Uma minoria desenvolve quadros mais graves com alta mortalidade, conseqüente à doença progressiva, invasiva, com um rápido declínio da função pulmonar e sepse (incomum na FC), conhecida como “síndrome cepacia”^{1,10}.

B. cenocepacia é a espécie mais prevalente, com características de maior virulência e transmissibilidade e associada aos maiores índices de mortalidade e morbidade^{1,10}. Em estudo observacional de 18 anos, a mortalidade cumulativa em pacientes com FC infectados por *B. cenocepacia* foi de 43% contra 5% de *B. multivorans*²⁹. Pouco é conhecido sobre o impacto clínico das outras espécies¹⁰. A colonização pelo CBc é uma contra-indicação para o transplante pulmonar devido a sua associação com infecções graves e baixa sobrevida pós-transplante³⁰. Em conjunto,

esses dados sugerem que a patogenicidade varia em relação às espécies do CBc.

Devido ao impacto causado pela aquisição de espécies do CBc, que preocupa tanto em relação ao curso clínico variável da doença pulmonar quanto à alta capacidade de transmissão de algumas cepas, foi preconizada a instituição de medidas de prevenção nos centros de atendimento a FC que incluíam a segregação dos pacientes colonizados além do desencorajamento do contato social, visando diminuir o risco da transmissão cruzada entre os pacientes. Se por um lado, as medidas de segregação resultam em diminuição na incidência e prevalência de cepas epidêmicas, e em particular da espécie *B. cenocepacia*, por outro lado, não impede a aquisição de outras espécies do CBc (especialmente a partir do ambiente), que podem se constituir atualmente nas espécies responsáveis pelas “novas infecções”, ou seja, uma mudança na epidemiologia das infecções pelo CBc tem sido recentemente observada¹. A primo-infecção por *B. vietnamiensis* tem sido mais frequente na população americana de pacientes com FC¹.

Outra espécie importante dentro do gênero *Burkholderia* e fora do CBc, que vem se destacando em termos de frequência nos pacientes com FC é a *Burkholderia gladioli* (Fig.3). Até o momento, está associada primariamente à colonização transitória³¹. Esses dados reforçam a necessidade da implementação de programas de vigilância epidemiológica regulares em centros regionais de atendimento a FC.

OUTROS BASTONETES GRAM NEGATIVOS NÃO FERMENTADORES

A emergência de BGN-NF não usuais, inerentemente multirresistentes, como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* e diferentes espécies dos gêneros *Ralstonia spp*, *Pandora spp* e *Cupriavidus spp* é outro fator agravante no prognóstico da FC^{1,10}. Em estudos anteriores, descrevemos o primeiro caso de *Burkholderia pseudomallei*³² e *Paenebacillus cineris*³³ em pacientes com FC. Embora para alguns desses micro-organismos

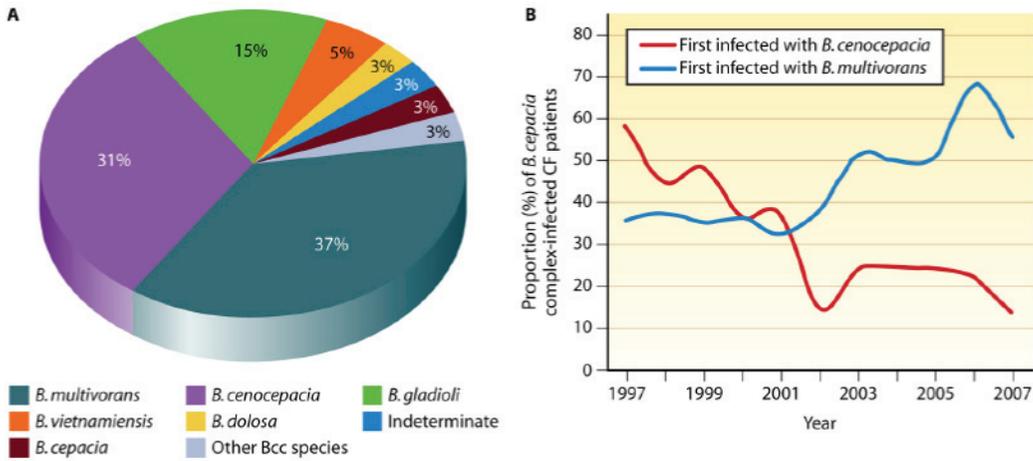


FIGURA 3: DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DO CBC NA POPULAÇÃO AMERICANA DE PACIENTES COM FC. FONTE: REFERÊNCIA 1.

ainda não se tenha um papel preciso em relação a sua contribuição na doença pulmonar, outros estão associados a um curso clínico desfavorável. Esses micro-organismos são muito similares fenotipicamente, sendo fundamental a sua identificação precisa e a exclusão do CBC, para que as medidas de controle possam ser estabelecidas em bases confiáveis e seguras. Entretanto são de difícil caracterização e costumam ser identificados de forma incorreta ou não identificados por métodos fenotípicos, sendo necessária também a utilização de técnicas moleculares.

ESPECIFICIDADES DO DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO NA FC

Os micro-organismos que infectam o paciente com FC irão determinar o tratamento, a qualidade de vida, as perspectivas para o transplante e a sua sobrevivência global. A qualidade do acompanhamento clínico desses pacientes é dependente de um suporte microbiológico de excelência^{35,36}.

O processamento dos espécimes obtidos de pacientes com FC está entre os mais trabalhosos e onerosos realizados em laboratório de microbiologia. Embora o número de patógenos pulmonares clássicos seja restrito, frequentemente as infecções são polimicrobianas e muitos micro-organismos apresentam fenótipos atípicos como, por exemplo, o crescimento sob

forma de colônias puntiformes (SCV) ou a ausência de pigmento “verde” característico de *P. aeruginosa*, ou mesmo a presença do fenótipo MUC de *P. aeruginosa* que tende a mascarar *in vitro* o reconhecimento dos demais micro-organismos, sendo imprescindível a utilização de meios seletivos para cada um dos patógenos em potencial. Além das bactérias “clássicas”, fungos, vírus e as micobactérias podem estar presentes e requerem metodologias específicas para o seu reconhecimento (Tab.1). É fundamental que o médico requisitante dos exames microbiológicos indique se é um paciente com FC e o tipo de cultura desejada: bactérias clássicas, fungos ou micobactérias.

A identificação não só de antigos, mas de novos patógenos compreende um conjunto de testes fenotípicos extensivos associados a métodos moleculares. Além disso, a cultura quantitativa (que, em média, corresponde a rotina de três culturas não quantitativas) para determinação da carga microbiana infectante (UFC/mL) é recomendada. Também o antibiograma deve ser realizado, não só de cada uma das espécies como também de cada morfotipo distinto dentro de cada espécie.

POR QUE É DIFÍCIL IDENTIFICAR AS ESPÉCIES DO CBC?

A caracterização correta de uma bactéria como pertencente ao CBC é crítica para o acom-

TABELA 1: RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE ESPÉCIMES RESPIRATÓRIOS DE PACIENTES COM FC.

Microrganismos	Meio seletivo	Condições de incubação	Métodos de Identificação	Testes de Suscetibilidades
<i>Haemophilus influenzae</i>	Agar chocolate com ou sem 300 µg de bacitracina	35°C-37°C, 72h, 5-10% CO ₂ .	Convencional	De acordo com os documentos normatizadores, como CLSI, EUCAST e outros
<i>Staphylococcus aureus</i>	MSA ou CSA	35°C-37°C, 72h, ar ambiente.	Convencional	De acordo com os documentos normatizadores, como CLSI, EUCAST e outros
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MacConkey ou EMB	35°C -37°C, 72h, ar ambiente.	Convencional	Disco difusão, E-test, sistemas automatizados não são recomendados.
Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>	Escolha:BCSA, Opcionalmente: OFBL, PCagar	35°C -37°C, 96-120 h ar ambiente	Triagem: Convencional Definitivo:Molecular	Disco difusão, E-test, CIM por microdiluição em caldo para os antimicrobianos que constam nos documentos normatizadores, como CLSI, EUCAST e outros
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	MacConkey, ou EMB	35°C -37°C, 72h, ar ambiente	Convencional	Disco difusão, E-test, CIM por microdiluição em caldo para os antimicrobianos que constam nos documentos normatizadores, como CLSI, EUCAST e outros
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	MacConkey ou EMB	35-37°C, 72h, ar ambiente.	Triagem: Convencional Definitivo: Molecular	CIM por microdiluição em caldo para os antimicrobianos que constam nos documentos normatizadores, como CLSI, EUCAST e outros.
<i>Burkholderia gladioli</i> , <i>Ralstonia spp.</i> , <i>Pandoraea spp.</i> , <i>Inquilinus spp.</i>	BCSA e MacConkey ou EMB	35°C -37°C, 96-120h, ar ambiente.	Triagem: Convencional Definitivo: Molecular	CIM por microdiluição em caldo para os antimicrobianos que constam nos documentos normatizadores, como CLSI, EUCAST e outros.
NTM	Caldo 7H9, Löwenstein-Jensen	35 -37°C, 6 semanas (caldo) 8 semanas (LJ), ar ambiente.	Convencional e molecular	CIM de microdiluição em caldo para crescimento rápido
<i>Aspergillus spp.</i>	Meio para fungos contendo gentamicina	30°C, 3 semanas, ar ambiente.	Convencional	Não aplicável

MSA – Manitol salt agar; EMB – Eosin Methylene-blue agar; BCSA – *Burkholderia cepacia* seletive Agar; OFBL – Oxidação-Fermentação, Polimixina B, Bacitracina e Lactose Agar; PC – *Pseudomonas cepacia* Agar; CSA – CHRO *Mágar Staph aureus* Agar; CLSI – Clinical Laboratory Standards Institute; EUCAST – The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. **Adaptado das referências: 35-36.**

panhamento dos pacientes com FC, porém é um dos grupos de maior dificuldade de identificação laboratorial. É imprescindível a utilização de meios seletivos para o isolamento primário do CBc a partir dos espécimes respiratórios de pacientes com FC. Várias formulações estão disponíveis comercialmente. Estes meios inibem o crescimento de outros, especialmente *P. aeruginosa*, que cresce mais rapidamente e em maior quantidade do que o CBc, consequentemente podendo mascarar a sua presença. Porém, apenas o crescimento de um micro-organismo no meio de cultura seletivo não deve ser usado para identificá-lo definitivamente como CBc, já que outros BGN-NF como *B. gladioli*, *Ralstonia spp.*, *Pandorae spp* podem também crescer.

Além da diferenciação entre o CBc e outros micro-organismos fenotipicamente similares, o maior desafio é a caracterização das diferentes espécies dentro do CBc. Adicionalmente, várias espécies podem coexistir no mesmo material clínico, sendo que algumas delas possuem morfologias coloniais semelhantes. Os testes fenotípicos empregados na rotina laboratorial incluindo os sistemas comerciais e especialmente os métodos automatizados levam a erros frequentes de identificação entre as diferentes espécies de CBc, como também *B. gladioli* e *Ralstonia pickettii* como sendo *B. cepacia*.

Apesar das dificuldades de identificação, o resultado de alguns testes fenotípicos convencionais podem ser úteis para a triagem inicial e propiciam a inclusão de um micro-organismo suspeito no CBc, tais como: mobilidade positiva; oxidase positiva, descarboxilação da lisina – a maioria das espécies é positiva, crescimento em MacConkey ágar e resistência às polimixinas.

IDENTIFICAÇÃO POR MÉTODOS MOLECULARES

A complexidade da taxonomia do gênero *Burkholderia* com novas espécies sendo rapidamente descritas gera grande dificuldade na identificação laboratorial. Como já mencionado, as espécies do CBc assim como outros gêneros de BGN-NF similares, geralmente não são

identificadas ou identificadas incorretamente por testes fenotípicos. A situação é ainda pior quando se utilizam testes automatizados, uma vez que esses sistemas geralmente não podem acompanhar em tempo real as mudanças na taxonomia. Os testes fenotípicos em geral e, vale reforçar, que devem compreender um conjunto amplo de testes, podem permitir a exclusão de BGN-NF correlatos e inclusão do micro-organismo no CBc, porém a identificação definitiva necessariamente implica a utilização de métodos moleculares. Assim, resultados cuja identificação por métodos fenotípicos (comerciais ou preparados no laboratório) mostrem *B. cepacia*, *Ralstonia spp.*, bem como aqueles “não identificados” devem ser caracterizados por metodologia molecular. São recomendadas as técnicas de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) usando, principalmente, como alvos os genes *recA* e 16S rRNA. Como a maioria dos laboratórios de rotina não dispõem dessa metodologia, recomenda-se que as amostras sejam encaminhadas para laboratórios de referência

PECULIARIDADES NA REALIZAÇÃO DE TESTES DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

Os testes para a determinação da suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA) são realizados através de um método padronizado e validado como difusão em agar (disco-difusão) e/ou microdiluição em caldo conforme recomendação de órgãos internacionais como o *Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)* ou *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*. São métodos baseados em recomendações para micro-organismo que causam infecções agudas e modelos de PK/PD usando níveis séricos. Nenhum deles contempla os desafios específicos do tratamento de pacientes com FC, onde concentrações séricas baixas podem ser obtidas após administração do antimicrobiano por via sistêmica ou, inversamente, níveis pulmonares altos são encontrados quando o antimicrobiano é instituído por via inalatória.

Os métodos correntes também não são

apropriados para as especificidades dos patógenos associados à infecção crônica onde misturas de morfotipos são observadas. A suscetibilidade de cada morfotipo pode ser variável, além da suscetibilidade do mesmo morfotipo poder variar dentro do mesmo espécime respiratório. Variantes típicas e atípicas (incluindo variantes de crescimento lento) podem coexistir na mesma população infectante.

Alguns dos micro-organismos isolados na FC são raramente encontrados em outros pacientes. Assim, não existem critérios para a interpretação diferenciada do TSA para as espécies do CBC ou para outros BGN-NF como *A. xylosoxidans*, *B. gladioli*, *Ralstonia spp* e outros.

Esse conjunto de fatores dificulta a interpretação do TSA e podem comprometer a sua utilização como guia da antibioticoterapia e previsão da eficácia clínica. É fundamental o contato estreito entre a equipe clínica e o microbiologista para a definição conjunta de algumas questões como, por exemplo: Qual a periodicidade do TSA em pacientes colonizados cronicamente por *P. aeruginosa*? Como fazer e/ou interpretar o TSA quando for isolado um BGN-NF para o qual não existe padronização?

Devido à complexidade da microbiologia da FC, é imprescindível que os laboratórios assistenciais que se propõem a realizar exames microbiológicos desses pacientes tenham implementado rotinas diferenciadas, bem como tenham profissionais capacitados e atualizados com aspectos taxonômicos, epidemiológicos e diagnósticos, que contribuam para a caracterização de todos os possíveis patógenos pulmonares e, principalmente, que saibam do impacto do resultado incorreto na sobrevida dos pacientes.

E os clínicos devem se perguntar: *o laboratório de microbiologia para os quais eu envio as amostras respiratórias está preparado para o acompanhamento microbiológico de pacientes com FC?*

AGRADECIMENTOS

Meu reconhecimento e agradecimento à Dra. Ludma Trota Dallalana, pioneira no Bra-

sil no acompanhamento de pacientes com FC, exemplo de profissional competente, comprometida e responsável pelo meu olhar apaixonado pela Microbiologia na Fibrose Cística. A Erica Aparecida dos Santos e Jane Anacleto Moura, biólogas do Laboratório de Bacteriologia do HUPE, um agradecimento especial pela dedicação na realização dos exames microbiológicos dos pacientes com FC.

REFERÊNCIAS

1. Li Puma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:299-323.
2. Abman SH, Ogle JW, Harbeck RJ, *et al.* Early bacteriologic, immunologic, and clinical courses of young infants with cystic fibrosis identified by neonatal screening. *J Pediatr* 1991; 119:211-13.
3. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report 2009. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, MD cited 2011 June 3. Available from www.cff.org.
4. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:194-222.
5. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:275-86.
6. Goodrich JS, Sutton-Shields TN, Kerr A, *et al.* Prevalence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2009; 47(4):1231-3.
7. Elizur A, Orscheln RC, Ferkol TW, *et al.* J Pediatr. Transmission of Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* between patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2007; 151(1):90-2.
8. Leahy TR, Yau YC, Atenafu E, *et al.* Epidemiology of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Pediatric Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011 Feb 17. doi: 10.1002/ppul.21383. [Epub ahead of print]
9. Schneider M, Mühlemann K, Droz S, *et al.* Clinical characteristics associated with isolation of small-colony variants of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2008; 46:1832-4.
10. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, *et al.* Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24:29-70.
11. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, *et al.* Longitudinal assessment of *Pseudomonas*

- aeruginosa in young children with cystic fibrosis *J Infect Dis* 2001; 183(3):444-52.
12. Rogers GB, Hoffman LR, Whiteley M, *et al.* Revealing the dynamics of polymicrobial infections: implications for antibiotic therapy. *Trends Microbiol* 2010; 18(8):357-64.
 13. Feliziani S, Luján AM, Moyano AJ, *et al.* Mucoidy, quorum sensing, mismatch repair and antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis chronic airways infections. *PLoS One* 2010; 5(9). pii: e12669.
 14. Ferreira AG, Leao RS, Carvalho-Assef AP, *et al.* Influence of biofilm formation in the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* from Brazilian patients with cystic fibrosis. *APMIS* 2010; 118:606-15.
 15. Leão, RS. O sistema de reparo do DNA em *Pseudomonas aeruginosa*: caracterização molecular e ocorrência natural de mutantes [Tese]. Doutorado em Microbiologia Medica Humana. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, UERJ, 2009.
 16. Häussler S, Ziegler I, Löttel A, *et al.* Highly adherent small-colony variants of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Med Microbiol* 2003; 52(Pt 4):295-301.
 17. Häussler S, Tümmler B, Weissbrodt H, *et al.* Small-colony variants of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:621-5.
 18. Romling U, Fiedler B, Bosshammer J, *et al.* Epidemiology of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1994; 170:1616-21.
 19. Speert DP, Campbell ME, Henry DA, *et al.* Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis in British Columbia, Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:988-93.
 20. Pollini S, Fiscarelli E, Mugnaioli C, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis caused by an epidemic metallo- β -lactamase-producing clone with a heterogeneous carbapenem resistance phenotype. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jan 17. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03466.x. [Epub ahead of print]
 21. Al-Aloul M, Crawley J, Winstanley C, *et al.* Increased morbidity associated with chronic infection by an epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain in CF patients. *Thorax* 2004; 59:334-6.
 22. de Vrankrijker AM, Brimicombe RW, Wolfs TF, *et al.* Clinical impact of a highly prevalent *Pseudomonas aeruginosa* clone in Dutch cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:382-5.
 23. Scott FW, Pitt TL. Identification and characterization of transmissible *Pseudomonas aeruginosa* strains in cystic fibrosis patients in England and Wales. *J Med Microbiol* 2004; 53:609-15.
 24. Leão RS, Carvalho-Assef APDA, Bello AA, *et al.* Comparison of the worldwide transmissible *Pseudomonas aeruginosa* with isolates from Brazilian cystic fibrosis patients. *Braz J Microbiol* 2010; 21:1079 -81.
 25. Vandamme P, Dawyndt P. Classification and identification of the *Burkholderia cepacia* complex: Past, present and future *Syst Appl Microbiol* 2011; 34:87-5.
 26. Carvalho GM, Carvalho AP, Folescu TW, *et al.* Transient isolation of *Burkholderia multivorans* and *Burkholderia cenocepacia* from a Brazilian cystic fibrosis patient chronically colonized with *Burkholderia vietnamiensis* *J Cyst Fibros* 2005; 4:267-70.
 27. Speert DP, Henry D, Vandamme P, *et al.* Epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex in patients with cystic fibrosis, Canada. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:181-7.
 28. Marques EA, Pinto RM, Dallallana LT, *et al.* Isolation of *Pseudomonas cepacia* in cystic fibrosis patient. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1993; 88:125-9.
 29. Mahenthalingam E, Vandamme P, Campbell ME, *et al.* Infection with *Burkholderia cepacia* complex genomovars in patients with cystic fibrosis: virulent transmissible strains of genomovar III can replace *Burkholderia multivorans*. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1469-75.
 30. Charbeneau J, Marshall BC, LiPuma JJ. Impact of *Burkholderia* infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Murray S, Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(4):363-71.
 31. Segonds C, Clavel-Batut P, Thouverez M, *et al.* Microbiological and epidemiological features of clinical respiratory isolates of *Burkholderia gladioli*. *Clin Microbiol* 2009; 47:1510-6.
 32. Barth AL, Silva FAA, Hoffmann A, *et al.* Cystic fibrosis patient with *Burkholderia pseudomallei* infection acquired in Brazil *J Clin Microbiol*. 2007; 45:4077-80.
 33. Leão RS, Pereira RH, Ferreira AG, *et al.* First report of *Paenibacillus cineris* from a patient with cystic fibrosis *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010; 66:101-3.
 34. Laboratory Standard for processing microbiological samples from people with cystic fibrosis. 2010. Cystic Fibrosis Trust. cited 3 June 2011 Available from www.cfttrust.org.uk
 35. Gilligan PH, Kiska DL, Appleman MD. Cystic Fibrosis Microbiology 2006. Coordinating ed.M.D. Appleman. ASM Press, Washington DC.

ABSTRACT

Infection of the respiratory tract remains the leading cause of morbidity and mortality for CF patients. *S. aureus* is the most frequent pathogen in young infants but *Haemophilus influenzae* and *Pseudomonas aeruginosa* may occur occasionally. *P. aeruginosa* is the most common pathogen and the prevalence increases with age. The chronic infection is associated with atypical colony forms of *P. aeruginosa* (mucoid phenotype). Additionally, other microorganisms can also colonize the airway secretions in these patients, highlighting the *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achro-*

mobacter xylosoxidans, *Burkholderia gladioli*, among others. Fungi and *Mycobacteria non tuberculosis* have been reported. Although many of these microorganisms are not established as true pathogens, it is essential that microbiology laboratories are prepared to recognize them. The correct characterization of pathogens has implications for the choice of the best treatment strategies and infection control. This is a major challenge for clinical microbiology laboratories.

KEY WORDS: *Cystic fibrosis*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Burkholderia cepacia* complex; *Microbiology diagnostic*.

TITULAÇÃO DOS AUTORES

EDITORIAL

AGNALDO JOSÉ LOPES

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ;

Coordenador do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

Professora Assistente da disciplina de Pneumologia e Fisiologia da FCM/UERJ;

Médica do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

Mestrando em Ciências Médicas pela Universidade Federal Fluminense (UFF);

Médico do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 1: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA FIBROSE CÍSTICA.

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

AGNALDO JOSÉ LOPES

(Vide Editorial)

ARTIGO 2: PERFIL MICROBIOLÓGICO NA FIBROSE CÍSTICA.

ELIZABETH DE ANDRADE MARQUES

Professora Associada da Disciplina de Microbiologia da FCM/UERJ;

Chefe do Laboratório de Bacteriologia do HUPE/UERJ.

ARTIGO 3: Avanços da Genética na Fibrose Cística.

GISELDA MARIA KALIL DE CABELLO

Doutora em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz;

Pós-Doutorada em Nanociência e Nanotecnologia pelo Centro de Nanociência e Nanotecnologia/ Universidade de Brasília.

ARTIGO 4: Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística.

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

BRUNA LEITE MARQUES

Residente de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

CLÁUDIA HENRIQUE DA COSTA

Professora Adjunta da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ;

Coordenadora da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

ARTIGO 5: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO DA FIBROSE CÍSTICA – VISÃO CRÍTICA.

TÂNIA WROBEL FOLESCU

Médica assistente do Departamento de Pneumologia Pediátrica do Instituto Fernandes Figueira – Fundação Oswaldo Cruz (IFF-FIOCRUZ);
Mestre em Ciências Médicas pela FCM/UERJ.

RENATA WROBEL FOLESCU COHEN

Residente de Pediatria do Instituto Fernandes Figueira – Fundação Oswaldo Cruz (IFF-FIOCRUZ).

ARTIGO 6: A Radiologia do Tórax na Fibrose Cística.

DOMENICO CAPONE

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

RAQUEL E. B. SALLES

Médica do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

MAURÍCIO R. FREITAS

Médico Residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

LEONARDO AZEVEDO

Médico Residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

RODRIGO LUCAS

Médico Residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

OSWALDO MONTESSI

Médico Residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

CARLA JUNQUEIRA

Médica Residente do Serviço de Radiologia e

Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

ARTIGO 7: TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR EM ADULTOS FIBROCÍSTICOS.

AGNALDO JOSÉ LOPES

(Vide Editorial)

ANAMELIA COSTA FARIA

Médica do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

THIAGO THOMAZ MAFORT

Residente de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

RENATO DE LIMA AZAMBUJA

Residente de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

ROGÉRIO RUFINO

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

ARTIGO 8: O TRATAMENTO NA FIBROSE CÍSTICA E SUAS COMPLICAÇÕES

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

(Vide Editorial)

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

ARTIGO 9: TRANSPLANTE NA FIBROSE CÍSTICA.

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

(Vide Editorial)

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

AGNALDO JOSÉ LOPES

(Vide Editorial)

ARTIGO 10: O PAPEL DA FISIOTERAPIA NA FIBROSE CÍSTICA

SUELI TOMAZINE DO PRADO

Fisioterapeuta do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 11: CUIDADOS NA UTILIZAÇÃO E NA LIMPEZA DE NEBULIZADORES E COMPRESSORES PARA A REDUÇÃO DE INFECÇÕES RECORRENTES EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA.

SAMÁRIA A. CADER

Doutora em Fisioterapia.

ADALGISA I. M. BROMERSCHENCKEL

Fisioterapeuta especialista em Pneumofuncional; Coordenadora da Divisão de Fisioterapia da UERJ; Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UERJ.

SUELI TOMAZINE DO PRADO

(Vide Artigo 10)

ARTIGO 12: FIBROSE CÍSTICA E SUPORTE NUTRICIONAL NO ADULTO

CAROLINA FRAGA DE OLIVEIRA

Nutricionista da ACAM/RJ.

MARIANA JORGE FAVACHO DOS SANTOS

Nutricionista do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 13: GESTAÇÃO NA PACIENTE COM FIBROSE CÍSTICA

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

(Vide Editorial)

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

ARTIGO 14: AS REPRESENTAÇÕES SOCIAIS DA FIBROSE CÍSTICA EM PACIENTES ADULTOS

LUCINÉRI FIGUEIREDO DA MOTTA SANTOS

Assistente Social do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 15: O TRABALHO DA ASSOCIAÇÃO CARIOCA DE ASSISTÊNCIA A MUCOVISCIDOSE NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.

ROBERTA CRISTINA GUARINO

Assistente Social e especialista em Responsabilidade Social.

Coordenadora da ACAM/RJ.

TATIANE ANDRADE

Fisioterapeuta da ACAM/RJ;

Mestranda do Curso de Pós-graduação em Ciências do Cuidado da Saúde – EEAAC/UFF.

SOLANGE CUNHA

Assistente Social da ACAM/RJ e especialista em gestão de pessoas;

Coordenadora da ACAM/RJ.

ANA CAROLINA VICTAL

Psicóloga da ACAM/RJ.

CAROLINA FRAGA DE OLIVEIRA

Nutricionista da ACAM/RJ.

JOANA CARVALHO

Acadêmica de Serviço Social e estagiária da ACAM/RJ.

ELOÁ LOPES

Acadêmica de Fisioterapia e estagiária da ACAM/RJ.