

# Fibrose Cística: diagnóstico e tratamento

Karyne Ferreira Rezende

Especializanda de 2º Ano  
Universidade Federal de São Paulo

Escola Paulista de Medicina

Departamento de Pediatria

Disciplina da Gastroenterologia

# Introdução

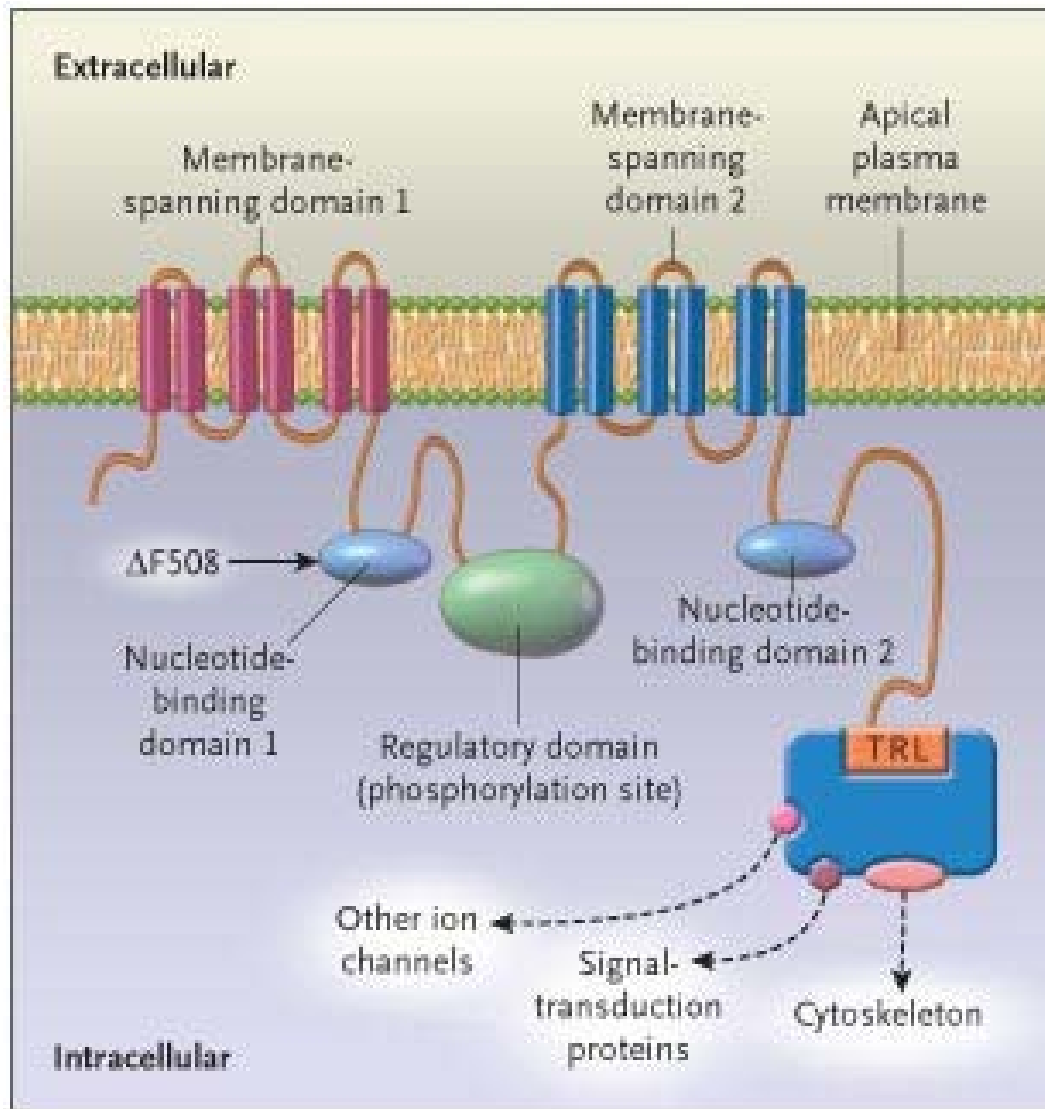
- Fibrose cística (FC) → Mucoviscidose
- Doença genética autossômica recessiva, crônica, com manifestações sistêmicas
- É considerada a enfermidade congênita mais freqüente em caucasianos (Europa central, Estados Unidos e Austrália)
- A incidência varia entre as raças, 1:2000 a 1:5000 caucasianos; menos freqüente em negros 1:17000 e rara em asiáticos
- Estima-se que a incidência na America Latina seja 1:10000.

# Histórico

- Andersen (1938) fez a primeira descrição, ressaltando considerações sobre o caráter familiar e a patogenia ; formulou hipótese da etiologia da doença e propôs normatização do tratamento, tornando-a entidade clínica conhecida nos países de língua inglesa
- Em 1985, o gene da FC foi, finalmente, localizado no cromossomo 7
- Lap-Chee, Tsui e Francis Collins et al., em 1989, utilizando técnicas de clonagem posicional e salto cromossômico, isolaram e mapearam o gene FC no braço longo do cromossomo 7q 21-31

# Genética

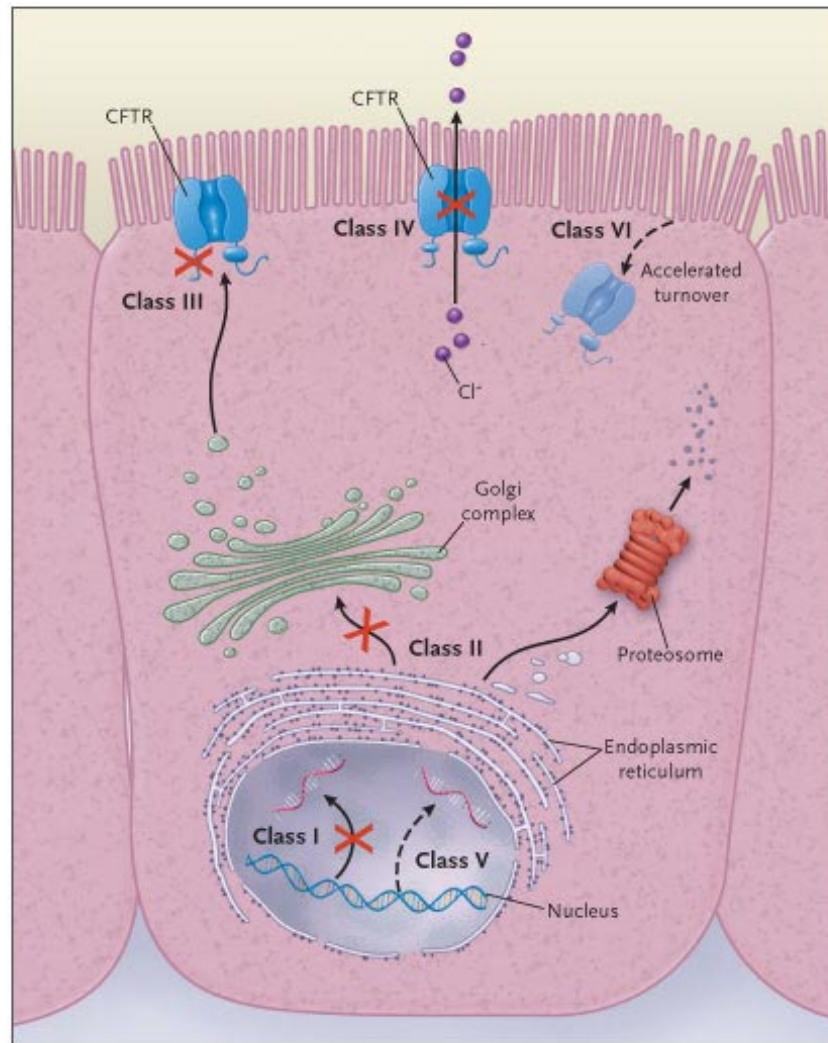
- O gene 7 codifica uma proteína denominada CFTR (cystic fibrosis conductance regulator), a proteína reguladora da condutância da transmembrana da FC
- CFTR funciona como um canal de cloro nas membranas das células epiteliais das vias aéreas, pâncreas, trato gastro-intestinal, vias biliares e ductos deferentes regulando o balanço hídrico nos epitélios
- Ausência ou defeitos funcionais da CFTR causam aumento da viscosidade das secreções exócrinas levando à disfunção ciliar, impactação de muco e infecção crônica no pulmão



Hypothesized Structure of CFTR. The protein contains 1480 amino acids and a number of discrete globular and transmembrane domains.

# Genética

- Mais de 1.000 mutações foram descritas na CFTR
- Os tipos de defeitos podem ser agrupados em seis classes: 1- CFTR não é produzida; 2- defeitos no processamento; 3- regulação defeituosa; 4- condutância defeituosa; 5- produção parcialmente defeituosa e 6- regulação defeituosa de outros canais
- Classe 1-3 de mutações são mais comuns e estão associadas a insuficiência pancreática, já as mutações classe 4-6 normalmente não acarretam insuficiência pancreática



Categories of CFTR Mutations. Classes of defects in the CFTR gene include the absence of synthesis (class I); defective protein maturation and premature degradation (class II); disordered regulation, such as diminished ATP binding and hydrolysis (class III); defective chloride conductance or channel gating (class IV); a reduced number of CFTR transcripts due to a promoter or splicing abnormality (class V); and accelerated turnover from the cell surface (class VI)

# Quadro clínico

- A clínica da FC é determinada pelos fenômenos obstrutivos decorrentes de secreções espessas e viscosas em diversos órgãos
- O quadro clássico caracteriza-se por infecção bacteriana das vias aéreas e seios da face, má digestão de gorduras pela insuficiência pancreática, infertilidade nos homens (azoospermia obstrutiva) e elevação das concentrações de cloreto e sódio no suor. Os casos atípicos de FC são aqueles pacientes que apresentam acometimento em um órgão e concentrações de cloreto e sódio normais ou valores intermediários (40-60mEq/l); a maioria destes pacientes são suficientes pancreáticos

Tabela 2: Relação entre a quantidade de CFTR funcional produzida e a expressão fenotípica

% da função do CFTR normal	Manifestações da FC
< 1 %	doença clássica
< 4.5 %	doença pulmonar progressiva, suficiente pancreático
< 5 %	Anormalidade das glândulas sudoríparas
< 10 %	Ausência congênita dos vasos deferentes (infertilidade masculina), freqüente cloro no suor normal
10-49 %	Nenhuma anormalidade conhecida
50-100 %	Nenhuma anormalidade conhecida

# Doença Pulmonar

- As manifestações pulmonares são a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com FC
- A falta de atividade CFTR → diminuição da secreção de cloreto e hipocaptação de sódio, resultando em uma diminuição do volume de líquidos da superfície das vias aéreas
- Conseqüentemente ocorre retenção de muco, colapso dos cílios respiratórios e prejuízo do transporte mucociliar nas vias aéreas inferiores. Microorganismos inalados não podem ser eficazmente limpos, o que predispõe os pacientes com FC à infecção bacteriana crônica e exacerbações pulmonares recorrentes

- Nas vias aéreas superiores os locais mais afetados na FC são o nariz e os seios paranasais. A inflamação crônica pode formar pólipos nasais
- O pulmão é histologicamente normal ao nascimento, sendo raros os sintomas respiratórios no período neonatal
- Lactentes menores de 6 meses podem apresentar taquipnéia, sibilância e tosse. Estes sintomas podem ser desencadeados ou agudizados por uma infecção viral
- Com o tempo a tosse é diária, geralmente com expectoração. Os fibrocísticos nos estágios tardios da doença tornam-se dependentes de oxigênio com retenção de dióxido de carbono

- Os pacientes fibrocísticos não apresentam evidência de imunodeficiência primária, mas há uma intensa resposta imune hiperestimulada, secundária à infecção crônica, com hipergamaglobulinemia e formação de imunocomplexos
- As infecções pulmonares atraem neutrófilos para as vias respiratórias que desencadeiam uma cascata inflamatória, resultando em elevados níveis de elastase livre
- Elastase digere a elastina e outras proteínas estruturais, aumenta a secreção de muco e estimula a liberação de interleucina-8, causando mais recrutamento neutrofílico e opsoninas, que impedem a destruição bacteriana pelos neutrófilos. Isso resulta em um ciclo vicioso de infecção e inflamação das vias aéreas, com um declínio na função pulmonar

- As infecções agudas e crônicas são causadas principalmente pelas bactérias
- As infecções virais estão associados com episódios agudos, e podem facilitar a aquisição de *Pseudomonas aeruginosa* e agravo da função pulmonar
- A colonização é geralmente iniciada por *S.aureus* ou *Haemophilus influenzae*. Mais tarde, a microbiologia torna-se mais complexa, quando a *P.aeruginosa* e outros bacilos Gram negativos não fermentadores, tais como, o complexo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Alcaligenes xylosoxidans* surgem na evolução

- Atualmente, as infecções pelo complexo *Burkholderia cepacia* ocorrem em 3% dos fibrocísticos de todas as idades e em 8% dos pacientes adultos
- Os fungos, como a *Candida* podem estar presentes principalmente após antibióticoterapia. Os *Aspergillus sp* são cultivados em média em 4% e o cultivo aumenta com a idade
- Muitos pacientes são portadores assintomáticos, entretanto, alguns desenvolvem a aspergilose broncopulmonar alérgica com agravo do quadro pulmonar

- *S. aureus*: em geral é o responsável pelo primeiro episódio de infecção pulmonar bacteriana. A prevalência de *S.aureus* nas secreções respiratórias é de 40% no primeiro ano de vida, aumenta para 58% na adolescência e diminui na vida adulta
- *Pseudomonas aeruginosa (Pa)*: é a principal bactéria responsável pela doença pulmonar progressiva. A *P. aeruginosa*, em até 30% dos lactentes fibrocísticos, pode ser o primeiro patógeno cultivado nas secreções respiratórias e aumenta para 80% nos maiores de 18 anos

- O principal interesse em detectar precocemente a *P. aeruginosa* no pulmão dos fibrocísticos consiste em retardar a infecção crônica responsável pela persistente e irreversível lesão pulmonar
- A colonização se refere ao desenvolvimento bacteriano sobre uma superfície, sem efeito prejudicial; por outro lado, a infecção indica um efeito deletério decorrente da invasão do microorganismo nos tecidos, embora este fato seja raro na FC
- A infecção deve ser considerada uma colonização com efeito patológico. A diferenciação clínica entre colonização e infecção pela *P.aeruginosa* é virtualmente impossível

# Doença Gastrointestinal

- O defeito genético da FC pode ser encontrado em todas as células secretoras do organismo, comprometendo o TGI e sua função absorptiva
- As manifestações clínicas dependem da classe de mutação da CFTR: classes 1, 2 e 3 → graves
- Além da insuficiência pancreática, outros fatores contribuem para o desenvolvimento da má-absorção, como o comprometimento dos sais biliares, alteração da motilidade intestinal e diminuição da área de superfície absorptiva em decorrência de cirurgias prévias

# Comprometimento Pancreático

- A alteração inicia-se na vida intra-uterina com obstrução dos ductos pancreáticos causada pela diminuição da concentração de  $\text{HCO}_3$  e conseqüente diminuição da água, redução da fluidez e volume da secreção
- Acredita-se que a obstrução levaria à lesão tecidual pela ativação das enzimas ainda dentro dos ductos

- Estima-se que 85-95% dos pacientes com FC apresentam insuficiência pancreática, caracterizada por apetite voraz mas com pouco ganho ponderal, perdas fecais volumosas e freqüentes (diarréia crônica), com odor fétido pela má digestão de proteínas, aspecto brilhante (esteatorréia) e deficiências de vitaminas lipossolúveis (ADEK)
- É freqüente a desnutrição protéico-calórica e em alguns casos graves os lactentes podem apresentar anemia, hipoalbuminemia e edema generalizado (anasarca)
- Flatulência e distensão abdominal são comuns

- O aparecimento da esteatorréia ocorre quando há lesão pancreática importante, com capacidade enzimática secretora inferior a 10%
- Dependendo da gravidade da lesão pancreática, pode ocorrer numa etapa mais tardia o comprometimento da função endócrina, resultando em diabetes relacionada à FC; é um fenômeno raro em crianças
- Os pacientes com suficiência pancreática geralmente são portadores de uma doença pulmonar mais branda e apresentam poucos sintomas relacionados ao TGI

- Pancreatite é descrita principalmente nos pacientes com suficiência pancreática
- Estudo realizado em 29 países, com 10071 pacientes com FC, foi observada prevalência média de pancreatite aguda em 1,24% dos pacientes; a prevalência nos suficientes foi de 10,27% e nos insuficientes 0,5%
- Os sintomas mais comuns são dor abdominal aguda com aumento da lipase e amilase séricas; podem ocorrer quadros recorrentes

# Íleo meconial

- Enfermidade conhecida pela impactação de mecônio dentro da luz do íleo terminal em decorrência da secreção espessa e alteração da motilidade intestinal, típicas do paciente com FC
- Este processo pode ocorrer durante a gestação, podendo culminar com perfuração das alças intestinais e peritonite, já ao nascimento
- Ocorre em cerca de 10-20% dos pacientes com FC, sendo que, destes, 10% apresentam peritonite meconial ao nascer
- O diagnóstico de FC deve ser confirmado com estudo genético ou teste do suor

# Intuscepção

- Apesar de ocorrer em 1-2% dos pacientes com FC, a intuscepção é 10 a 20 vezes mais comum nestes pacientes que na população geral
- Os sintomas são de obstrução intestinal, com dor abdominal, distensão e massa palpável no quadrante inferior direito
- É interessante observar que nos adultos com FC a intuscepção pode ser assintomática ou apresentar-se como um quadro de dor abdominal recorrente

# Colonopatia Fibrosante

- É uma enfermidade caracterizada por inflamação, encurtamento e fibrose progressiva da submucosa do cólon associada ao uso de altas doses da enzima pancreática
- Clinicamente o paciente apresenta dor e distensão abdominal após a ingestão de alimentos, anorexia, dificuldade para ganhar peso, alteração do hábito intestinal, hemorragia digestiva e ascite quilosa
- O diagnóstico é estabelecido através do enema opaco que demonstra encurtamento do cólon, estenose e diminuição das haustrações, sendo confirmado pelo exame histológico do segmento intestinal ressecado
- Recomenda-se a diminuição da dose da enzima, respeitando máximo de 10.000 UI/kg/dia ou 2.500 UI/kg/refeição

# Enfermidades Concomitantes

- Refluxo gastro-esofageano: o paciente com FC apresenta maior prevalência que a população geral → 25-81%
- Doença Celíaca: deve ser investigada em todo paciente com FC que mantém quadro de má absorção
- Doença Inflamatória Intestinal: o paciente com FC apresenta risco de 7 a 12,5 vezes maior que a população geral
- Sobrecrecimento bacteriano: deve ser pesquisado nos quadros de má-absorção

# Doença Hepatobiliar

- A doença hepática é o diagnóstico inicial em 1,5% dos pacientes com FC, sugerindo que todos os casos de cirrose inexplicada devem realizar teste do suor
- A real prevalência da complicação hepatobiliar da FC é desconhecida, variando de 2 a 37%
- Torna-se aparente com o avançar da idade e as complicações (cirrose, ascite, hipertensão portal, varizes de esôfago e sangramentos) ocorrem na adolescência e na fase adulta

- As mutações na CTRF alteram o fluxo de íons cloro e secreção de água, dificultando a hidratação luminal dos ductos intra-hepáticos
- A obstrução ocasiona proliferação, dilatação ductular, achatamento do epitélio ductal, retenção de ácidos biliares hidrofóbicos potencialmente tóxicos e conseqüente lesão hepatocitária
- Alguns fatores ambientais, como desnutrição, não aderência ao tratamento, hepatites virais, drogas hepatotóxicas, cirurgia abdominal, nutrição parenteral, agravariam o defeito biliar secretório e o dano hepático

Tabela I - Formas clínicas de apresentação da doença hepatobiliar associado à FC com sua frequência de aparecimento.

<b>Formas Clínicas</b>	<b>Frequência Aproximada (%)</b>
Colestase neonatal	< 2
Esteatose hepática	20-60
Cirrose biliar focal	11-70
Cirrose multilobular	5-15
Colelitíase e colecistite	1-10
Microvesícula	30
Colangite esclerosante	< 1
Estenose do colédoco	< 1
Falência hepática	raro
Colangiocarcinoma	raro

Modificada da Referência 5

# Diagnóstico

- É essencial que se confirme ou que se exclua o diagnóstico de FC o mais precocemente possível, mas, além disso, ele deve ser executado com elevado grau de precisão, para que se evite a realização desnecessária de outros testes e para se fornecer de imediato uma terapêutica apropriada
- Três situações principais estão indicadas para ser pesquisado o diagnóstico: (1) manifestações clínicas; (2) triagem neonatal; e (3) história familiar

**Table 2** Clinical manifestations suggestive of CF

Highly suggestive	Suggestive but less specific
<i>Gastrointestinal manifestations</i> Meconium ileus Exocrine pancreatic insufficiency in children	<i>Gastrointestinal manifestations</i> Failure to thrive Hypoproteinaemia Deficiency of liposoluble vitamins Distal intestinal obstruction syndrome Rectal prolapse Biliary cirrhosis Portal hypertension Cholelithiasis in children without haemolytic disorder Primary sclerosing cholangitis Exocrine pancreatic insufficiency in adults Recurrent pancreatitis
<i>Sinopulmonary manifestations</i> Persistent respiratory infection with mucoid <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Bronchiectasis in both upper lobes Persistent respiratory infection with <i>Burkholderia cepacia</i> Nasal polyps in children	<i>Sinopulmonary manifestations</i> Persistent or recurrent respiratory infections with <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Achromobacter xylosoxidans</i> or <i>Haemophilus influenzae</i> Radiological evidence of bronchiectasis, atelectasis, hyperinflation, or persistent infiltrates on chest radiograph Haemoptysis associated with diffuse pulmonary disease other than tuberculosis or vasculitis Chronic and/or productive cough Allergic bronchopulmonary aspergillosis Nasal polyps in adults Radiological evidence of chronic pansinusitis
<i>Other</i> Hypochloraemic alkalosis in the absence of vomiting Congenital bilateral absence of the vas deferens	<i>Other</i> Digital clubbing Osteopenia/osteoporosis <40 years of age Atypical diabetes

# Triagem neonatal

- O teste do “pezinho”, nome popular, foi incorporado ao SUS no ano 1992, que incluía a avaliação para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito
- Em 2001 o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), incluindo o diagnóstico precoce pra fibrose cística, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias

# Coleta

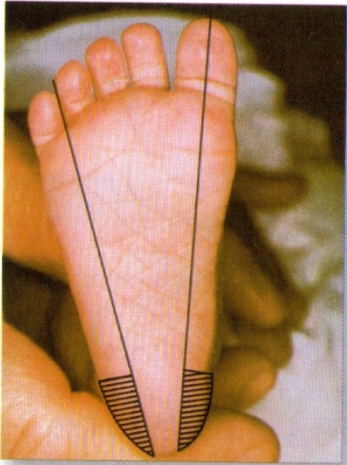


Figura 1 - Local ideal para a coleta



Figura 2 - Assepsia

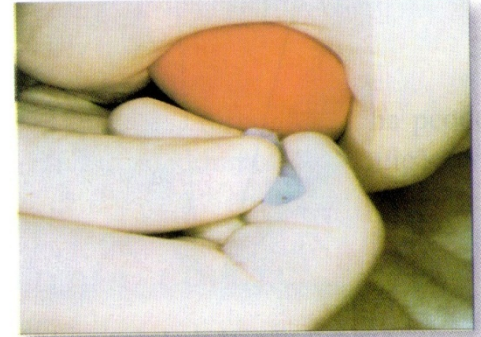


Figura 3 - Punção

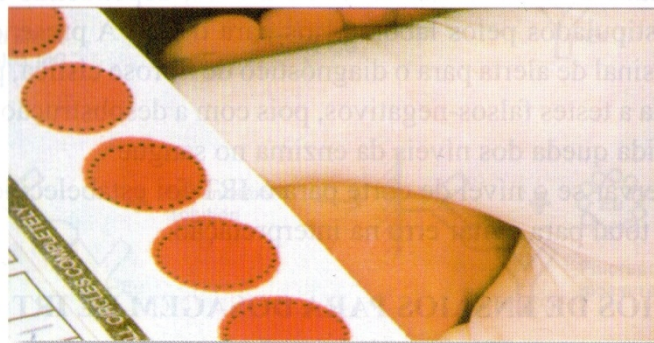


Figura 4 - Cartão de coleta corretamente preenchido

- A metodologia usada baseia-se na dosagem do tripsinogênio imunorreativo (IRT), que é um indicador indireto da doença, pois avalia a integridade da função pancreática
- A sensibilidade situa-se ao redor de 95%, porém sua especificidade é baixa, variando 34-75%
- Íleo meconial pode estar relacionado a testes falso-negativos, pois com a desobstrução intestinal ocorre rápida queda dos níveis de IRT no sangue

- A interpretação do resultado do IRT é estabelecida como referência valores abaixo de 70ng/ml de sangue total, em até 30 dias de vida
- Se positivo, realizar nova dosagem após 2 semanas; se ainda se mostrar elevada, um teste do suor ou análise do DNA deve ser realizado para a tentativa de confirmação diagnóstica
- Mesmo diante de um IRT normal, o que não descarta completamente o diagnóstico de FC, se uma criança apresentar sintomas sugestivos da doença, deve ser submetida ao teste do suor

**Tabela 1** - Procedimentos laboratoriais da triagem neonatal no Brasil<sup>2,15,47,53</sup>

Doença	Triagem em papel-filtro (método)	Confirmação	Falso-positivos	Falso-negativos
Fenilcetonúria	- Fenilalanina - Fluorimétrico, enzimático ou MS/MS	- Repetir em nova amostra ou fenilalanina e tirosina por HPLC ou MS/MS	- Mãe com fenilcetonúria - Ingestão protéica elevada	- Coleta precoce - Baixa ingestão protéica - Prematuridade - Transfusão - Diálise
Hipotireoidismo	- TSH ou T4 e TSH- RIE, fluorimétrico ou enzimático	- T4 e TSH em sangue venoso por RIE	- Coleta nas primeiras 24 horas de vida - Prematuridade	- Transfusão
Doença falciforme	- Hemoglobina - FIE ou HPLC	- FIE ou HPLC - Se houver transfusão, aguardar 3 meses	- Transfusão - Prematuridade	- Transfusão
Fibrose cística	- IRT - Imunofluorimetria ou TRF	- Repetir IRT em papel-filtro após 15 dias, teste do suor e/ou análise de DNA	- Apgar baixo - Agenesia de ductos pancreáticos - Obstrução intestinal	- Íleo meconial - Pacientes sem insuficiência pancreática - Coleta após 30 dias de vida

FIE = focalização isoelétrica; HPLC = cromatografia líquida de alta resolução; IRT = tripsina imunoreativa ; MS/MS = espectrometria de massa em tandem; RIE = radioimunoensalo; TRF = fluorescência resolvida no tempo.

# História Familiar

- Recomenda-se que os irmãos da criança afetada sejam investigados pelo teste do suor. Devido à notável heterogeneidade clínica, mesmo dentro das famílias, a falta de sintomas é insuficiente para excluir o diagnóstico da FC
- Conhecimento do estado de portador é importante para as questões de reprodução no futuro e deve ser oferecido adequado aconselhamento genético

# Teste do suor

- O teste do suor continua sendo o teste específico mais confiável para diagnóstico da FC
- Existem vários fatores que podem afetar o suor e os resultados do teste
- Idealmente, o teste deveria ser realizado em recém nascido somente após a segunda semana de vida, com peso maior que 3 kg, hidratação normal e sem doença sistêmica significativa
- O teste deve ser adiado em pacientes que estejam desidratados, com doença sistêmica, eczema afetando o local de estimulação, pacientes edematosos, uso de corticóide sistêmico e que estejam recebendo O2 por sistema de distribuição aberta

- O teste do suor geralmente é realizado em 3 etapas: estimulação do suor por iontoforese de pilocarpina, coleta do suor com gaze, papel filtro, espiral ou tubo capilar, e análise quantitativa ou qualitativa do suor para concentração de cloro, sódio e condutividade
- O equipamento Macroduct 3700-SYS é outro aparelho indutor e coletor muito utilizado por hospitais, clínicas e laboratórios de análises para o diagnóstico de FC



Figura 1 - Aparelho de Iontoforese

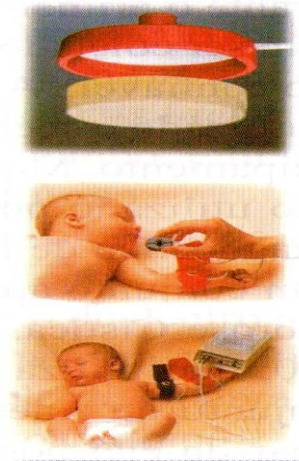


Figura 2 - Estimulação

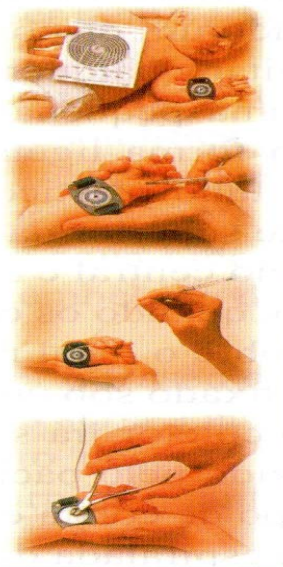


Figura 3 - Coleta Macroduct

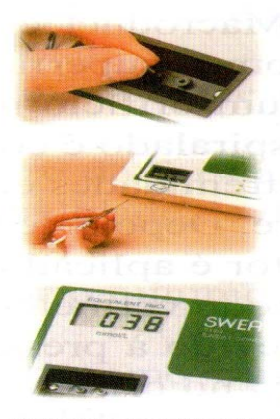


Figura 4 - Aparelho de Análise

- As seguintes definições são recomendadas para interpretação:
  - ✓ a concentração de cloro no suor  $> 60$  mmol/l suporta o diagnóstico de FC;
  - ✓ concentração intermediária de cloro entre 40-60 mmol/l é sugestivo, porém não diagnóstico;
  - ✓ concentração de cloro  $< 40$  mmol/l é normal
  - ✓ Sódio não deve ser interpretado sem um resultado do Cloro
  - ✓ Condutividade  $< 60$ mmol/l é improvável ser associado a FC e valores  $> 90$ mmol/l são sugestivos de FC
  - ✓ a FC não deve ser diagnosticada baseada somente na medida da condutividade

- O teste do suor pode ser *falso positivo* nas seguintes situações a saber: geralmente nas doenças endócrinas ou metabólicas, que dificilmente se confundem com a FC em seus aspectos clínicos; insuficiência supra renal não tratada; displasia ectodérmica; hipoparatiroidismo; diabetes insípido nefrogênico; deficiência de glicose 6-fosfatase; síndrome nefrótica; doença de von Gierke; fucosidose; colestase familiar; pseudo hipoadosteronismo; hipotireoidismo e mucopolissacaridose

# Análise Genética

- A identificação do gene da FC, assim como das suas mutações, que se relacionam com as manifestações clínicas relação genótipo-fenótipo, levantou a possibilidade de se utilizar a análise das mutações (teste de DNA) no auxílio diagnóstico
- Até hoje já foram descritas mais de 1000 mutações e não seria surpresa que a CFTR possa causar uma variação enorme de manifestações clínicas, que, às vezes, se superpõem

**Tabela 2 - Mutações mais frequentes que causam fibrose cística**

<b>Mutação</b>	<b>Freqüência (%)</b>	
	<b>EE.UU</b>	<b>Brasil*</b>
DF508	66,0	47,0
G542X	2,4	5,5
G551D	1,6	0,2
N1303K	1,3	2,6
W1282X	1,2	-
R533X	0,7	0,8
621+1G>T	0,7	-
1717-1G>T	0,6	-

\* em pacientes caucasóides (Raskin et al., com. Pessoa, 1994)

- A identificação de *duas mutações conhecidas de FC, em laboratório credenciado*, confirma o diagnóstico de FC
- O achado de *uma única mutação deve* ser associada à confirmação de disfunção da CFTR, além de manifestações clínicas compatíveis com FC
- A não detecção de mutações *não afasta o diagnóstico de FC*
- Deve ficar bem claro que, na maioria absoluta dos casos, o diagnóstico *será confirmado pelo teste de suor positivo e não pela identificação de duas mutações da FC*
- Entretanto a análise genética dos pacientes com FC é desejável no sentido de se obter informações prognósticas complementares

# Diferença de Potencial Nasal

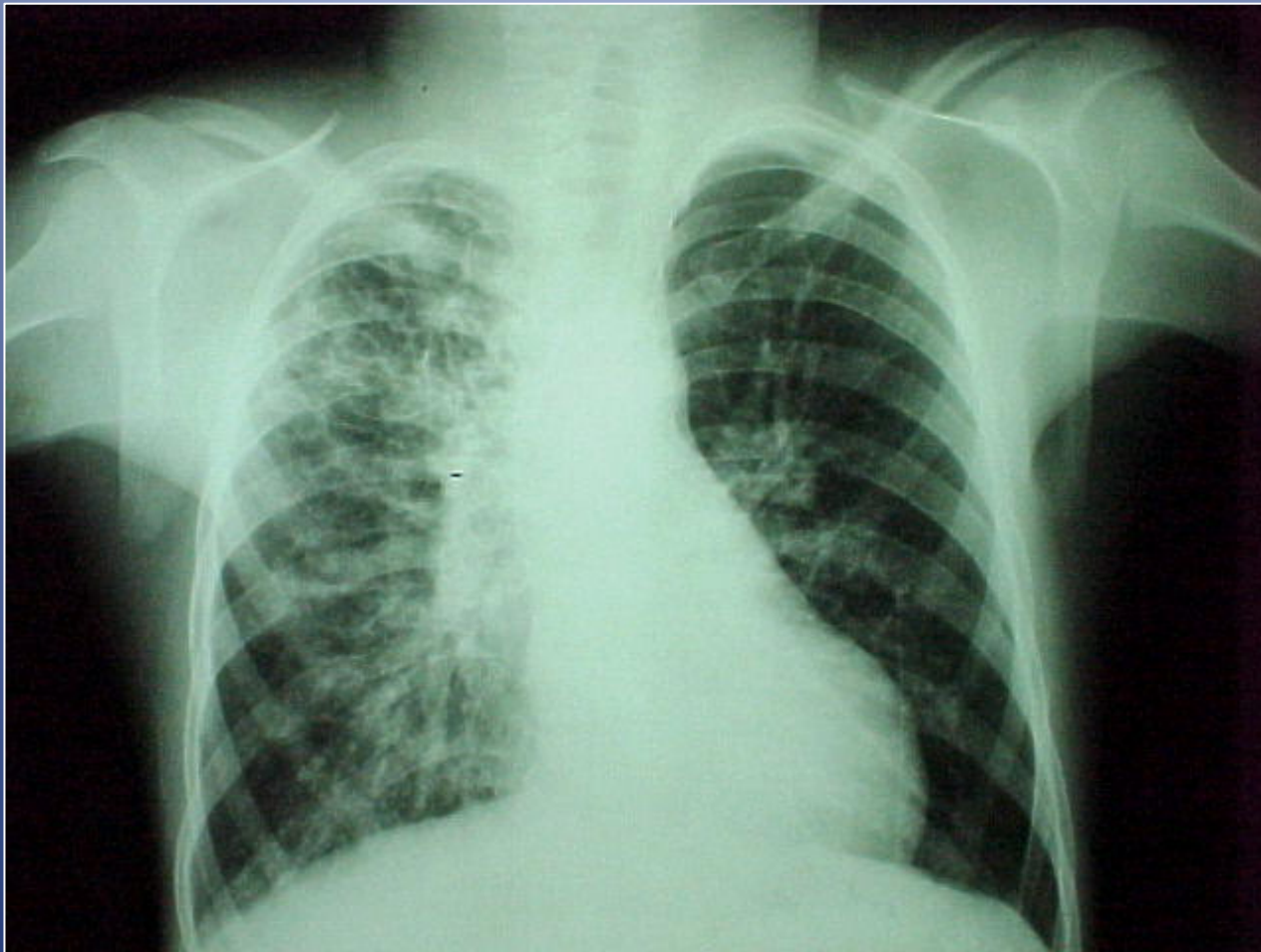
- O transporte ativo de íons através do epitélio respiratório, inclusive o nasal, gera uma diferença de potencial elétrico através desse epitélio
- *O transporte anormal dos íons através do epitélio nasal de pacientes com FC corresponde a uma alteração no padrão de diferença de potencial nasal em relação aos indivíduos saudáveis*
- Na realidade, essas diferenças refletem a disfunção da proteína CFTR nos pacientes com FC

- Durante o exame afere-se ao mesmo tempo o potencial elétrico no epitélio nasal e no antebraço do paciente gerando, assim, uma diferença de potencial
- O epitélio nasal é exposto a quatro tipos de soluções, e de acordo com a reação a cada uma delas, é possível obtermos o resultado do exame
- É indicado quando o Teste do Suor apresentar resultados normais e/ou duvidosos, associados a alguns sinais e sintomas sugestivos da doença

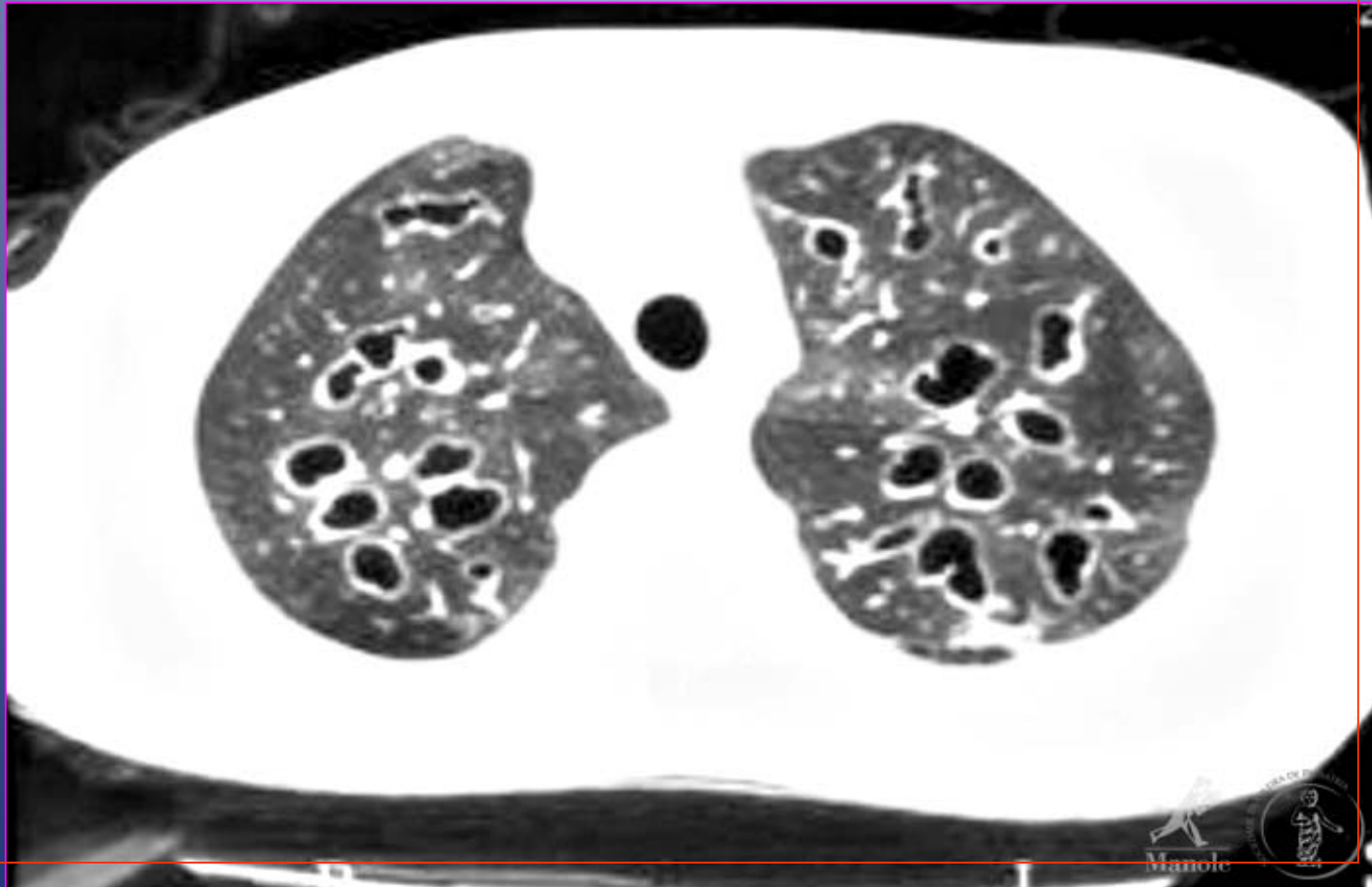
# Exames Radiológicos

- Raio-X de tórax pode demonstrar: hiperinsuflação pulmonar; espessamento peribrônquico; bronquiectasias; atelectasias; impatações mucóides
- Na tomografia de tórax há evidências de bronquiectasias; atelectasias; áreas de aprisionamento de ar; impatações mucóides

# Rx de tórax



# TC de tórax



Forma avançada de FC com bronquiectasias difusas e graves.



# Outros Exames

- Avaliação da má-absorção:
  - ✓ Sudam III: análise qualitativa da perda de gordura fecal
  - ✓ Esteatócrito: análise semi-quantitativa
  - ✓ Método de van de Kamer (padrão-ouro): paciente é submetido a uma dieta com conteúdo de gordura conhecido durante 6 dias e as fezes passam a ser coletadas a partir do terceiro dia; há má absorção quando a gordura fecal é  $>$  que 3,0g/24h até 3 anos e  $>$  5,0g/24h até 5 anos

- Avaliação da função pancreática:
  - ✓ Teste da secretina-pancreozimina: padrão ouro para confirmação da insuficiência pancreática, mas é raramente utilizado na prática clínica
  - ✓ Dosagem da elastase fecal: enzima específica do pâncreas, com sensibilidade e especificidade > 90%; valores inferiores a 200 mcg/g são indicativos de insuficiência pancreática

# Tratamento

- O tratamento da fibrose cística pelo envolvimento de vários órgãos deve ter uma abordagem de uma equipe multidisciplinar
- É essencial assistir os pacientes e suas famílias, no entendimento da doença e otimizar as intervenções do tratamento
- Os princípios do tratamento são: controle e tratamento das infecções pulmonares, medidas de alívio da obstrução brônquica, tratamento da insuficiência pancreática, correção do déficit nutricional e tratamento de problemas físicos, psicossociais e complicações da doença

# Tratamento da Doença Pulmonar

- A prevenção da infecção pulmonar bacteriana é considerada como um dos principais objetivos do tratamento da FC
- O diagnóstico microbiológico é baseado na cultura do escarro ou orofaringe posterior (crianças menores com dificuldade de obter secreção brônquica)
- A escolha do antibiótico apropriado baseia-se na revisão de culturas recentes das secreções das vias aéreas
- Altas doses de antibióticos por pelo menos 14 dias

Adv Pediatr 2008

Eur J Pediatr 2008

J Clin Gastroenterol 2005

- Farmacocinética de antimicrobianos sistêmicos estão alteradas. Os fibrocísticos tem maior volume de distribuição e mais rápida eliminação renal de algumas drogas como os aminoglicosídeos e betalactâmicos (cefalosporina e penicilina). Deverão ser usadas em doses maiores
- O tratamento antibiótico contra os patógenos isolados das secreções respiratórias é de fundamental importância no manejo das infecções pulmonares
- O antibiótico inalatório pode ser útil como suporte ou em substituição à terapia sistêmica (amicacina, gentamicina, tobramicina, polimixina E)

- A maioria dos antimicrobianos são prescritos em três situações :
  - ✓ Tratamento agressivo da *P. aeruginosa* para retardar a colonização/infecção crônica pela bactéria
  - ✓ Tratamento de manutenção nos fibrocísticos com colonização/infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*. A finalidade é a supressão do número e atividade da *P.aeruginosa*, embora a infecção não seja erradicada. O objetivo é diminuir o declínio da função pulmonar, reduzir a frequência e morbidade das agudizações pulmonares

Adv Pediatr 2008

Eur Jpediatr 2008

J Clin Gastroenterol 2005

- ✓ nos períodos de agudizações dos sintomas pulmonares, tais como: aumento da tosse, escarro e/ou mudança na coloração, aumento da dificuldade respiratória e diminuição da tolerância à atividade física, hemoptise, anorexia, fadiga, perda de peso, febre de 38°C em mais de uma ocasião na semana anterior, piora da saturação de oxigênio > 10% do basal obtido nos últimos 3 meses, mudança na ausculta pulmonar, aumento do aprisionamento aéreo ou aparecimento de novos infiltrados no RX de tórax)

Adv Pediatr 2008

Eur Jpediatr 2008

J Clin Gastroenterol 2005

# Tratamento da *P.aeruginosa*

- Nos pacientes internados é importante a associação de 2 drogas anti *Pseudomonas* pelo sinergismo e diminuição do surgimento de resistência. Geralmente o uso de um aminoglicosídeo e um betalactâmico são recomendados (cefalosporina, carbapenêmicos)
- Para o tratamento ambulatorial a droga de escolha é a ciprofloxacina, associada a um antibiótico inalatório (aminoglicosídeo ou polimixina E)
- Alguns centros fazem o uso regular de antibiótico intravenoso a cada 3 a 4 meses independente dos sintomas nos pacientes colonizados cronicamente pela *P.aeruginosa*

Adv Pediatr 2008

Eur Jpediatr 2008

J Clin Gastroenterol 2005

- O uso de tobramicina por via inalatória em meses alternados, no caso de colonização crônica estabiliza o quadro pulmonar e causa uma menor necessidade de antibiótico por via intravenosa
- Todos os pacientes com colonização/infecção pela *P. aeruginosa* devem ser considerados para o uso de antibioticoterapia inalatória com tobramicina ou polimixina E (colomicina) por tempo prolongado

# Tratamento do *S.aureus*

- Recomenda-se o tratamento anti-estafilococos por 2 a 4 semanas, sendo que a erradicação ocorre em 75% com uso de antibiótico por pelo menos 14 dias
- Alguns pacientes tornam-se colonizados cronicamente pela bactéria
- No pulmão de alguns fibrocísticos o *S.aureus* persiste intracelularmente em pequenas colônias; estas variantes nem sempre estão presentes nas culturas de rotina e podem reverter para cepas normais após o término dos antibióticos

Adv Pediatr 2008

Eur Jpediatr 2008

J Clin Gastroenterol 2005

# Tratamento

- O *Haemophilus influenzae* associa-se nos fibrocísticos com aumento dos sintomas pulmonares
- Deve ser tratado quando isolado nas secreções respiratórias. Recomenda-se terapia de erradicação por 2-4 semanas
- *B.cepacia*, *S.maltophilia*, *A.xyloxidans* geralmente são bactérias multirresistentes. Muitas vezes necessitam associação de antimicrobianos. Mais estudos são necessários para otimizar a terapêutica

Adv Pediatr 2008

Eur Jpediatr 2008

Am J Respir Crit Care Med 2003

# Terapia do clearance aéreo

- Fisioterapia torácica convencional (drenagem postural com percussão do tórax e vibração, manualmente ou com percussor mecânico) é indicada já no diagnóstico e por toda a vida
- Técnicas alternativas como drenagem autogênica, ciclo ativo da respiração, flutter, ventilação torácica de alta frequência, válvula de pressão expiratória positiva e ventilação intrapulmonar percussiva são efetivas
- A escolha da melhor técnica deve ser individualizada, com ou sem aparelho, mas é importante que seja aceita pelo paciente e seja efetiva

# Broncodilatadores

- A hiperresponsividade brônquica ocorre em metade dos pacientes fibrocísticos. O uso deve ser em pacientes com resposta ao broncodilatador na prova de função pulmonar ou melhora clínica
- São administrados por inalações ou inaladores dosimetrados antes da fisioterapia respiratória para dilatar as pequenas vias aéreas e facilitar a depuração do muco
- Para pacientes que tem deterioração paradoxal da função pulmonar após inalação com broncodilatadores, estes agentes são contraindicados; tal resposta provavelmente ocorre em pacientes que dependem do tônus da musculatura lisa para prevenir colapso respiratório

# Mucolíticos

- O DNA recombinante humana alfa-dornase é uma enzima que cliva o DNA extracelular proveniente dos núcleos de neutrófilos degenerados, reduzindo a viscosidade da secreção brônquica
- O dornase alfa diminui a viscoelasticidade no escarro e isto facilita a fisioterapia
- É utilizado por via inalatória na dose: 2,5 mg 1x/dia
- Indicações:
  - ✓ Secreções brônquicas purulentas
  - ✓ Obstrução na espirometria
  - ✓ Alterações estruturais no RX ou TC
  - ✓ Lactentes (atelectasias)

Adv Pediatr 2008

Eur Jpediatr 2008

J Clin Gastroenterol 2005

# Inalador a jato



- A solução salina hipertônica tem um efeito favorável sobre o muco *in vitro*. NaCl 6% sempre deve ser precedido com inalação de um broncodilatador para prevenção da hiperresponsividade brônquica
- Outras drogas que atuam no muco como gelsolin e timosina  $\beta_4$ , proteínas que atuam na actina, outro produto das células inflamatórias que contribui para a viscosidade do escarro, estão em estudo

# Terapia Antiinflamatória

- Infiltração neutrofílica e a presença da elastase neutrofílica ativa parecem ocorrer muito precocemente no curso da doença pulmonar e têm sido detectadas até mesmo em pacientes estáveis com doença pulmonar leve e que não apresentaram surto de exacerbação pulmonar
- A terapia antiinflamatória pode ser necessária precocemente na vida e continuada indefinidamente para limitar a destruição pulmonar

- O ibuprofeno, em altas doses, inibe a migração de neutrófilos e liberação de enzimas lisossomais
- É indicado em pacientes com doença pulmonar leve
- Risco de hemorragia gastrointestinal e a necessidade de monitorar os níveis séricos limitam seu uso

Adv Pediatr 2008

Eur Jpediatr 2008

J Clin Gastroenterol 2005

- Os corticosteróides são utilizados para tratar pacientes com FC, com hiperreatividade das vias aéreas “asma” ou ABPA (aspergilose bronco pulmonar alérgica)
- Inibem a quimiotaxia e ativação dos leucócitos e interferem com a síntese ou ação dos mediadores inflamatórios
- A prednisona (1mg/kg/dia), em dias alternados, pode ser usada até 24 meses pois causa melhora da função pulmonar, porém, necessita de vigilância quanto aos efeitos colaterais
- O corticóide oral pode ser útil no tratamento das exacerbações pulmonares junto com antibióticos sistêmicos
- Os corticóides inalados são usados no tratamento da doença pulmonar, embora poucos estudos demonstrem sua eficácia. Mas tem o seu papel nos fibrocísticos com sintomas de asma ou hiperreatividade brônquica

# Macrolídeos

- Possuem atividade antiinflamatória e limitam a formação do biofilme, permitindo a penetração dos antibióticos
- O uso da azitromicina é recomendado para pacientes colonizados cronicamente pela *P. aeruginosa*

# Drogas moduladoras do transporte eletrolítico

- Algumas drogas como ATP (trifosfato de adenosina) e UTP (trifosfato de uridina) atuam na via aérea humana aumentando a concentração intracelular do Cálcio e, dessa forma, ativam a condução do Cloro por via alternativa
- Uma diferença de potencial basal muito alta nas vias aéreas do FC pode ser reduzida pela aplicação de amiloride, um diurético que administrado por via inalatória bloqueia a reabsorção de sódio aumentando sua concentração e, conseqüentemente, a de água na luz aérea diminuindo a viscosidade da secreção
- Terapia combinada com UTP e amiloride objetivam corrigir as concentrações de ambos os íons

# Atividade Física

- O exercício físico adequado aumenta aptidão cardiovascular, aumenta a capacidade funcional e melhora a qualidade de vida
- Por estas razões, com o exceção daqueles pacientes cujo quadro clínico impede ele, todos os pacientes com FC devem ser encorajados a exercer
- Atividades aeróbicas, como natação, corrida e ciclismo, são as formas mais comumente recomendadas de exercício físico

# Terapia gênica

- FC é uma excelente candidata para terapia gênica pois trata-se de doença cujo defeito está em um único gene
- Pequenas quantidades de CFTR funcional (estimada em 10% dos níveis totais normais) são suficientes para prevenir a doença pulmonar
- Apenas uma pequena proporção de células no epitélio necessita expressar CFTR para a correção total das propriedades do transporte de Cloro no mesmo
- Vetores virais e não virais estão sendo estudados

# Transplante pulmonar

- Na última década, o transplante pulmonar tornou-se uma opção terapêutica para pacientes portadores de FC com doença pulmonar no estágio final
- Essa opção terapêutica deve ser considerada para aqueles pacientes com doença pulmonar em estágio terminal, ou seja, quando a expectativa de vida com tratamento convencional seja inferior àquela esperada com essa modalidade terapêutica

- Em 2006 a ISHLT ( International Society for Heart and Lung Transplantation) elaborou um guia para seleção dos pacientes:
  - ✓ VEF 1 < do que 30% do predito;
  - ✓ Rápido declínio da VEF1, principalmente em pacientes do sexo feminino < 20 anos, situação de pior prognóstico;
  - ✓ Exacerbação da doença respiratória, necessitando de UTI;
  - ✓ Aumento da frequência de exacerbações, necessitando de antibióticoterapia
  - ✓ Pneumotórax refratário e/ou recorrente;
  - ✓ Hemoptise recorrente não controlada com embolizações;
  - ✓ Oxigênio-dependência;
  - ✓ Hipercapnia;
  - ✓ Hipertensão pulmonar

- As contra-indicações são:
  - ✓ Absolutas: aspergilose pulmonar invasiva, não adesão ao tratamento, tuberculose, doença psiquiátrica intratável ou com inabilidade em cooperar ou consentir com o tratamento, neoplasia nos últimos 5 anos, infecção por HIV, HBS Ag positivo
  - ✓ Relativas: colonização por *P. aeruginosa* multirresistente ou com *B. cepacia*, DM, disfunção hepática, cirurgia torácica ou pleural prévia, necessidade de VM

- A taxa de sobrevivência nos grandes centros é de 85% com 1 ano e 67% com 2 anos para pacientes que receberam transplante duplo
- Morte nos primeiros 6 meses após o transplante é predominantemente devido à infecção, enquanto que as tardias ocorrem geralmente devido à bronquiolite obliterante
- Rejeição aguda é comumente vista nos primeiros 3 a 6 meses pós transplante

# Terapia Enzimática

- É o tratamento medicamentoso da insuficiência pancreática
- Objetivos:
  - ✓ Corrigir a má absorção de macro e micronutrientes
  - ✓ Minimizar os sintomas gastrointestinais
  - ✓ Possibilitar a ingestão de dietas com conteúdo de gordura normal ou aumentado
  - ✓ Proporcionar ritmo intestinal e fezes normais
  - ✓ Manter um ganho ponderal adequado com bom estado nutricional

- As enzimas devem ser administradas concomitantes a qualquer refeição com gordura, não sendo necessária administração junto com frutas
- Existem vários tipos de enzimas disponíveis comercialmente, com preparação em pós, comprimidos, cápsulas com microesferas, dose padrão e altas doses ( >20.000 UI de lipase), sendo o tipo prescrito dependente da disponibilidade local e idade do paciente
- As mais utilizadas são cápsulas de microesferas revestidas com uma proteção entérica sensível ao pH e de origem suína

**TABLE 5—Minimum Enzyme Content of Pancreatic Enzyme Preparations<sup>1</sup>**

Name	Manufacturer	Lipase IU	Protease IU	Amylase IU
Enteric-coated microspheres				
Nutrizyme GR	Merck	10,000	650	10,000 (BP)
Pancrease	Janssen Cilag	5,000	330	2,900
	McNeil (US)	4,500	25,000	20,000 (USP)
Pancrecarb MS-4	Digestive Care	4,000	25,000	20,000 (USP)
Pancrecarb MS-8	Digestive Care	8,000	45,000	40,000 (USP)
Pancrecarb MS-16	Digestive Care	16,000	52,000	52,000 (USP)
Creon 20	Solvay	20,000	75,000	66,400 (USP)
Ultrase capsules	Axcan Scandipharm	4,500	25,000	20,000 (USP)
Enterio-coated minimicrospheres				
Creon 5	Solvay	5,000	18,750	16,600 (USP)
Creon 10,000	Solvay	10,000	600	8,000 (Ph Eur)
Creon 10		10,000	37,000	33,000 (USP)
Creon Micro per scoop	Solvay	5,000	200	3,600 (Ph Eur)
Creon 25,000	Solvay	25,000	1,000	18,000 (Ph Eur)
Creon 40,000	Solvay	40,000	1,600	25,000 (Ph Eur)
Cotazyme-S	Organon	10,000	750	7,700 (BP)
Enteric-coated microtablets				
Pancrease MT4	McNeil	4,000	12,000	12,000 (USP)
Ultrase MT 12	Axcan Scandipharm	12,000	39,000	39,000 (USP)
Nutrizym 22	Merck	22,000	1,100	19,800 (BP)
Nutrizym 10	Merck	10,000	500	9,000 (BP)
Pancrease HL	Janssen Cilag	25,000	1250	22,500 (BP)
Cotazym S	Organon	8,000	30,000	30,000 (USP)
Pancrease MT 10	McNeil	10,000	30,000	30,000 (USP)
Pancrease MT 20	McNeil	20,000	44,000	56,000 (USP)
Ultrase MT 20	Axcan Scandipharm	20,000	65,000	65,000 (USP)
Nonenteric coated powders				
Pancrex V per g powder	Paines & Byrne	25,000	1,400	30,000 (BP)
Viokase powder	Axcan Scandipharm	16,800	70,000	70,000 (USP)

<sup>1</sup>Conversion table for units of enzyme activity (u, units). Amylase: 1 Ph Eur u = 1 FIP u = 1 BP u = 4.15 USP u. Lipase: 1 Ph Eur u = 1 FIP u = 1 BP u = 1 USP u. Protease: There is no direct equivalence between BP and Ph Eur units. This is because assay methods used measure protease in different ways. BP method only measures “free” protease, while Ph Eur method measures “bound” plus “free” protease. “Free” refers to active protease. “Bound” refers to inactive precursor for protease. When pancreatin is released from enteric-coated granules in gut, inactive “bound” protease precursor is rapidly converted to active “free” protease. Thus it could be argued that Ph Eur units are a more useful measure.<sup>129</sup>

- Estas enzimas dissolvem-se num pH entre 5,5 e 6,0, evitando a inativação pela acidez gástrica
- Preconiza-se uma dose inicial de 500 a 1.500 UI de lipase/kg/refeição ou 400 a 4.000 UI de lipase/g de gordura ingerida/dia
- A dose é aumentada progressivamente de acordo com o controle dos sintomas, ganho ponderal e verificação da perda de gordura nas fezes, até o máximo de 2.500 UI de lipase/kg/refeição e 10.000 UI/kg/dia
- Recomenda-se que a enzima seja dividida em 2 doses ingeridas no início e durante ou fim da refeição

- No caso de lactentes e crianças que não consigam ingerir a cápsula inteira, recomenda-se abrir a mesma e oferecer à criança com leite materno, fórmula infantil ou, preferencialmente, suco ou papa de fruta ácida, mantendo sua proteção entérica, sempre na colher e numa única dose, não misturando no total da comida
- O grânulos não devem ser amassados, o que resultaria na perda da sua proteção entérica e diminuição da sua atividade
- A atividade das enzimas na mucosa oral pode desencadear lesões locais com desenvolvimento de ulcerações

- A monitorização da terapia deverá ser regularmente realizada em consultas periódicas, observando-se controle dos sintomas gastrointestinais, crescimento, ganho ponderal e perda de gordura fecal
- Os pacientes que não apresentarem controle dos sintomas ou ganho ponderal adequado com doses máximas da enzima devem ser investigados para outras causas de má absorção
- Além das doenças gastrointestinais que podem estar associadas à FC, vários outros fatores gastrointestinais, tais como: esvaziamento gástrico, pH intestinal ácido, distúrbios de motilidade, alteração na mucosa intestinal, sobrecrecimento bacteriano, doença hepática/biliar

- Sendo descartadas outras causas de má absorção e confirmada a boa observância do paciente ao tratamento, pode-se optar pela troca do tipo da enzima ou associação com medicamentos inibidores ou bloqueadores da acidez gástrica ( bloqueadores de H2 ou inibidores de bomba de prótons)
- A acidez duodenal inativa as enzimas reduzindo sua eficácia
- Os efeitos colaterais são raros sendo o mais temido a colonopatia fibrosante

- A eficácia da terapia depende de múltiplos fatores: tipo de enzima, dose, esvaziamento gástrico, conteúdo de gordura na dieta, maneira e tempo de administração da enzima
- Outra dificuldade é estabelecer a dose exata necessária para cada paciente, visto existir uma grande variabilidade de manifestações clínicas da FC, havendo inclusive o risco de se estar utilizando doses acima do necessário

# Tratamento da Doença Hepática

- Está indicado o uso de ácido ursodesoxicólico (Ursacol)
  - ✓ Efeito hepatoprotetor/imunomodulador
  - ✓ Inibe absorção intestinal dos ácidos biliares tóxicos
  - ✓ Repõe e aumenta o transporte dos ácidos biliares tóxicos/hidrofóbicos endógenos
  - ✓ Estimula o fluxo biliar
  - ✓ Recomendado o uso em pacientes com evolução para colestase-fibrose-cirrose
  - ✓ Dose: 20mg/Kg/dia

# Recomendações Nutricionais

- O consumo alimentar diário adequado é um componente essencial no tratamento nutricional de pacientes com FC, especialmente quando apresenta insuficiência pancreática
- Devido ao déficit energético que ocorre nestes pacientes, recomenda-se um consumo de 120 a 150% da energia estabelecida para indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo
- Também se indica um maior consumo de lipídeos (35 a 40% das calorias totais), e proteínas (15%) que a recomendação para a população de mesma idade e sexo

- A má absorção de vitaminas lipossolúveis está provavelmente presente na maioria dos pacientes com FC, particularmente com insuficiência pancreática
- As evidências atuais sugerem que apenas a suplementação de vitaminas A, D e E é necessária

Tabela V - Recomendações para suplementação de vitaminas lipossolúveis de acordo com a idade de acordo com o Consenso Americano<sup>20</sup>

<b>Suplementação diária de cada vitamina</b>				
	<b>Vitamina A (UI)</b>	<b>Vitamina E (UI)</b>	<b>Vitamina D (UI)</b>	<b>Vitamina K (mg)</b>
0-12 meses	1500	40-50	400	0,3-0,5*
1-3 anos	5000	80-150	400-800	0,3-0,5*
4-8 anos	5000-100000	100-200	400-800	0,3-0,5*
>8 anos	10000	200-400	400-800	0,3-0,5*

\*Atualmente, produtos comercialmente disponíveis não têm doses ideais para suplementação

Fonte: Borowitz D, et al(2002)<sup>20</sup>

# Prognóstico

- A sobrevida está em torno de 29 a 30 anos nos melhores centros de FC, e naqueles com suficiência pancreática atualmente é de 56 anos
- A previsão para os pacientes nascidos na década de 90 a sobrevida esperada é de aproximadamente 40anos

# Perspectivas futuras

- NBZ salina hipertônica 7%
- NBZ e-flow (mais rápido e eficiente)
- Substâncias capazes de melhorar a expressão da membrana e o funcionamento da proteína CFTR
- Agonistas dos receptores do canal de cloro
- Antagonistas da elastase neutrofílica
- Produtos que interferem na produção de biofilmes pela *Pseudomonas*
- Novos ATBs inalatórios
- Vacina anti-*Pseudomonas*

# Conclusão

- Nas últimas décadas o conhecimento do defeito genético e da fisiopatologia da FC tem progredido muito
- O resultado na melhoria do tratamento sintomático levou a um dramático aumento na expectativa de vida e na qualidade de vida dos pacientes com FC
- Recentes desenvolvimentos científicos criaram esperança para o tratamento do defeito básico CFTR
- Com o advento de novas opções de tratamento, diagnóstico precoce (triagem neonatal) e uma iniciação rápida de tratamento serão ainda mais importantes e devem ser um direito básico de cada paciente com FC



um mundo  
onde  
ninguém  
tenha  
problemas  
para respirar