

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Escola Paulista de Medicina - Universidade
Federal de São Paulo, EPM-UNIFESP, São
Paulo, SP.*

HELENA CREMM CINTRA

*Faculdades Metropolitanas Unidas, FMU, São
Paulo, SP.*

*Recebido em janeiro de 2018.
Aprovado em março de 2018.*

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA

RESUMO

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença genética com padrão de herança autossômica recessiva com mutações que envolvem o gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), que codifica uma proteína que regula a condutância transmembrana de cloro. Na FC os pacientes apresentam distúrbios das glândulas exócrinas, com acometimento do sistema respiratório, gastrointestinal e reprodutor. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** A revisão da literatura mostra a importância da proteína CFTR na fisiopatogenia da FC e sua correlação com o fenótipo clínico e o envolvimento de diferentes órgãos e sistemas na evolução natural da doença. **Conclusão:** O diagnóstico precoce e a instalação do tratamento multidisciplinar aumenta a qualidade e expectativa de vida dos pacientes com FC.

Palavras-Chave: fibrose cística; cftr; infecção pulmonar; muco; suor salgado.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease with an autosomal recessive inheritance pattern with mutations involving the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, which encodes a protein that regulates transmembrane conductance of chlorine. In CF, the patients present disorders of exocrine glands, with involvement of respiratory, gastrointestinal and reproductive systems. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained through the research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** The literature review shows the importance of CFTR protein in the pathophysiology of CF and its correlation with clinical phenotype of disease and the involvement of different organs and systems in natural evolution of disease. **Conclusion:** Early diagnosis and installation of multidisciplinary treatment increase the quality and life expectancy of CF patients.

Keywords: cystic fibrosis; cftr; lung infections; mucus; salt sweat.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva, causada pela mutação do gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), que codifica uma proteína responsável pela regulação da permeabilidade do íon Cl⁻ nas células epiteliais (RUBIN, 2017).

A FC leva a um distúrbio funcional das glândulas exócrinas acometendo principalmente os pulmões, pâncreas, intestinos, fígado, glândulas sudoríparas e sistema reprodutor (VILLANUEVA et al, 2017).

A FC é comum em populações caucasianas com incidência mundial de 1 para cada 2500 nascidos vivos (JACKSON, GOSS, 2017). No Brasil a frequência é de 1 para cada 7.576 nascidos vivos; porém, apresenta diferenças regionais, com valores mais elevados nos estados da região Sul (RASKIN et al, 2008).

Pacientes com FC apresentam comprometimento pulmonar, insuficiência pancreática, infertilidade masculina e elevados níveis de eletrólitos no suor. Mesmo que a insuficiência de glândulas exócrinas seja a principal característica da FC, a maior causa da morbimortalidade dos pacientes é a doença pulmonar crônica e pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (VILLANUEVA et al, 2017).

Os critérios para o diagnóstico da FC incluem a apresentação de duas ou mais manifestações clínicas características da doença, como doença sinusal ou pulmonar crônica, insuficiência exócrina pancreática crônica, história familiar de fibrose cística e teste positivo de triagem neonatal. Os critérios confirmatórios para FC incluem a elevação da concentração de cloro no suor, análise das mutações do gene CFTR e medidas da diferença de potencial do epitélio nasal, testes de triagem neonatal e o diagnóstico pré-natal por biologia molecular (RUBIN, 2017; VILLANUEVA et al, 2017).

O tratamento dos pacientes portadores de fibrose cística inclui fisioterapia, fluidificantes, broncodilatadores anti-inflamatórios, antibióticos e acompanhamento nutricional (HUDOCK, CLANCY, 2017).

ETIOPATOGENIA

A FC é uma doença multissistêmica com padrão de herança genética autossômica recessiva, causada por mutações no gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), localizado no cromossomo 7, responsável por codificar uma proteína que regula a permeabilidade do íon Cl⁻ nas células epiteliais, e que compromete o funcionamento das glândulas exócrinas que produzem muco, suor e enzimas pancreáticas (RUBIN, 2017).

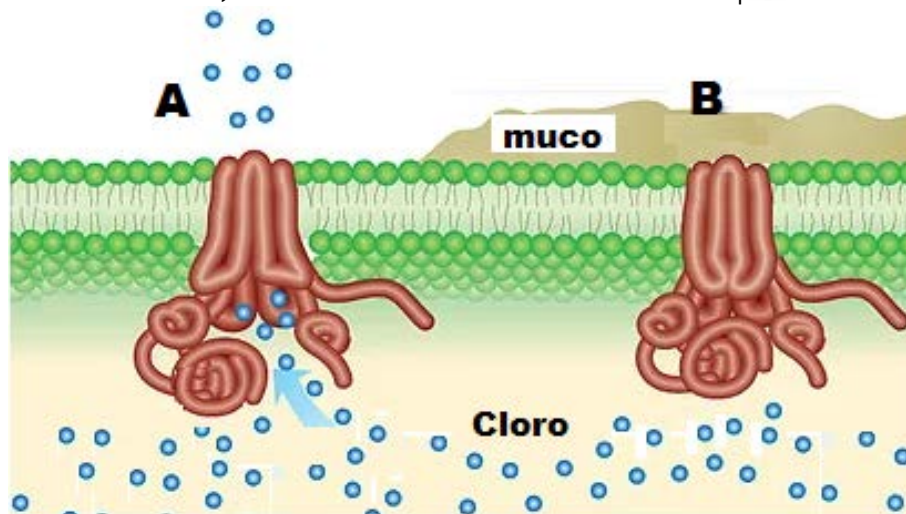
O gene CFTR (KEREM et al, 1989; RIORDAN et al, 1989; ROMMENS et al, 1989) está localizado no braço longo do cromossomo 7q21-31 (BEAUDET, 1992), possui 250 Kb de DNA genômico, e codifica um transcrito de RNA mensageiro de 6,5 Kb, e uma proteína de 1480 aminoácidos (MCCARTHY, HARRIS, 2005).

A expressão do gene CFTR é restrita as células epiteliais do trato respiratório, com baixo nível de transcrição, em oposição a um maior nível de transcrição do RNA em células do pâncreas, glândulas salivares e sudoríparas, trato gastrointestinal e reprodutor (TREZISE, BUCHWALD, 1991).

Inicialmente foi identificada uma deleção de 3 pares de base (adenosina-timina-timina) no exon 10 do gene CFTR, levando a perda do aminoácido fenilalanina na posição 508, denominada DF508, considerada a mutação mais comum em pacientes com FC (XU et al, 2011).

O gene CFTR codifica um canal transportador de íons que possui dois domínios transmembranares, cada um deles com seis segmentos hidrofóbicos que juntos formam um canal por onde os íons passam. Também possui dois domínios de ligação de nucleotídeos NBF1 e NBF2 que participam do transporte de íons, além do domínio regulador (R) que

Figura 2 - A. Canal CFTR normal, que permite a passagem de Cl⁻ do meio intracelular para o meio extracelular. B. Canal CFTR mutado, que não é capaz de mover o íon Cl⁻ do meio intracelular para o meio extracelular, levando ao acúmulo de muco sobre a superfície celular.



Fonte= MARTIN et al, 2017.

Durante o processo inflamatório, macromoléculas como DNA e actina polimerizada proveniente de leucócitos degenerados são encontradas no muco aumentando sua viscosidade gerando a obstrução dos ductos em órgãos e tecidos como pulmões, pâncreas, fígado e pele. No pulmão leva ao acúmulo de muco viscoso que favorece a colonização local por bactérias patogênicas; no pâncreas causa prejuízo na secreção de enzimas pancreáticas e conseqüentemente na digestão e absorção de nutrientes; e nas glândulas sudoríparas leva ao bloqueio da reabsorção de sais, tornando a concentração de eletrólitos elevada no suor (WINE et al, 2017).

As mutações na FC são determinadas a partir de classes. A classe I corresponde a alteração da biossíntese, produção de uma proteína CFTR defeituosa por alelos múltiplos, como a mutação G542X, R553X e W1282X. A classe II provoca processamento defeituoso da proteína CFTR, por exemplo na mutação DF508. A classe III causa alteração na ativação e regulação da proteína CFTR pelo AMP cíclico, apesar da produção e transporte adequado da proteína (mutação G551D e A455E). Na classe IV ocorre condução defeituosa com redução do transporte de Cl⁻ (mutação R334W). Na classe V ocorre redução dos níveis da proteína CFTR funcional, que é transportada para a membrana celular (mutação 3272-26A>G); e na classe VI ocorre defeito na estabilidade da proteína CFTR (LOMMATZASCH, ARIS, 2009).

Manifestações clínicas

A manifestação clínica mais comum é a tosse crônica persistente que pode ocorrer desde as primeiras semanas de vida, comprometendo o sono e a alimentação do recém-nascido. Os recém-nascidos com FC apresentam íleo meconial por insuficiência pancreática, icterícia neonatal prolongada por colestase, vômitos, esteatorréia e baixo ganho pondero estatural. Em lactentes, pode ocorrer ingestão adequada de leite sem ganho de peso. É comum a bronquiolite de repetição, pneumonias recidivantes e síndrome do lactente chiador (GALLUCI et al, 2017).

Crianças com idade pré-escolar apresentam tosse crônica às vezes com expectoração purulenta, pneumonia, retardo de crescimento e ganho de peso, diarreia crônica, prolapso retal, sabor salgado na pele, dor abdominal frequente ao beber ou comer e pólipos nasais. Crianças com idade escolar possuem sinais e sintomas respiratórios crônicos, presença de *Pseudomonas aeruginosa* em secreções brônquicas, sinusite crônica, diarreia crônica, síndrome de obstrução intestinal distal,

pancreatite, prolapso retal, hepatomegalia e hipocratismo digital (RANGANATHAN et al, 2017).

As manifestações gastrintestinais são na sua maioria secundárias a insuficiência pancreática; isto ocorre pela obstrução dos canalículos pancreáticos por tampões mucosos que impedem a liberação de enzimas pancreáticas no duodeno, levando a má digestão e absorção de nutrientes. Ocorre diarreia crônica, presença de fezes volumosas, gordurosas, pálidas e desnutrição calórico proteica. Também ocorre diminuição na secreção de bicarbonato de sódio para o tamponamento dos ácidos gástricos no duodeno, reduzindo o efeito das enzimas pancreáticas e precipitação dos sais biliares. Com o passar do tempo o tecido pancreático passa a ser substituído por tecido fibrogorduroso, podendo acometer a porção endócrina do pâncreas com redução da secreção de insulina, glucagon e polipeptídeo pancreático, levando ao surgimento de intolerância à glicose e diabetes mellitus (BOUDREAN et al, 2016; KEREM, 2017).

Pacientes jovens e adultos apresentam enfermidade pulmonar infecciosa crônica, polipose nasal, dor abdominal recorrente, pancreatite, síndrome de obstrução intestinal distal, retardo do crescimento e desenvolvimento na puberdade, esterilidade masculina, diminuição da fertilidade feminina e hipocratismo digital (VILLANUEVA et al, 2017). Além das infecções pulmonares facilitadas pela produção de muco viscoso associado, outras complicações incluem hemoptise, pneumotórax, hipoxemia e falência respiratória (NAJADA, DAHABREH, 2010).

Com o aumento da sobrevida dos pacientes, as manifestações hepatobiliares se apresentam em maior frequência, com a formação de cálculos biliares, cirrose hepática e hipertensão distal (ASSIS, DEBRAY, 2017; DEBRAY et al, 2017).

A lesão hepática acarreta danos na síntese endógena de vitamina D e seus metabólitos, levando a doenças ósseas e alterações no metabolismo do Ca^{2+} , diminuindo a densidade óssea e aumentando o risco de fraturas, tanto das vértebras quanto do colo femoral. Contribuem para a perda da densidade óssea o baixo índice de massa corpórea, baixa prática de exercícios físicos, uso de glicocorticóides, hipogonadismo e distúrbios no metabolismo do Ca^{2+} (MARQUETTE, HAWORTH, 2016).

A doença pulmonar crônica em estágio terminal é a principal causa de mortalidade em adultos com FC. A última alternativa terapêutica é o transplante pulmonar. A morte nos primeiros seis meses após o transplante ocorre por infecções oportunistas. A rejeição aguda é um fator de risco à sobrevida dos pacientes transplantados (SNELL et al, 2017).

Alguns sinais e sintomas incomuns podem aparecer nos pacientes com FC, como asma brônquica, aspergilose broncopulmonar alérgica ou doença pulmonar crônica inexplicada sem nenhum outro sinal de FC, pancreatite recorrente e azoospermia. A infertilidade masculina está comumente associada a agenesia congênita bilateral dos vasos deferentes, obstrução dos dutos ejaculadores e azoospermia secretória (ELIA et al, 2014; JONES, WALSHAW, 2015), e uma maior incidência de neoplasias no trato gastrointestinal (TGI). A inflamação e a disbiose bacteriana na FC contribuem para o processo de carcinogênese do TGI (GARG, OOI, 2017; HEGAGI et al, 2017).

Alguns pacientes podem sofrer de ausência de manifestações clínicas, sendo considerados assintomáticos. A identificação precoce de pacientes assintomáticos oferece a possibilidade de tratamento preventivo e aconselhamento genético adequado (SCHRAM, 2012).

DIAGNÓSTICO

No Brasil, a maioria dos recém-nascidos passa pela triagem neonatal com dois a sete dias de vida. Essa triagem consiste no teste do pezinho que se tornou obrigatório com a Portaria GM/MS número 22 de 15 de janeiro de 1992 (BRASIL, 1992). Em 2001, a Portaria GM/MS número 822 de 06 de junho de 2001, ampliou a triagem neonatal, com o

objetivo de alcançar 100% dos recém-nascidos vivos no país, pondo em prática os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS), equidade, universalidade e integralidade (BRASIL, 2001).

Existem três tipos de teste do pezinho: básico, ampliado e plus. O teste básico consiste em pesquisar no sangue retirado do pé do bebê, doenças como hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria e outras aminoacidopatias. O teste ampliado detecta todas as doenças do teste básico, mais a hiperplasia adrenal congênita e FC. O teste plus identifica todas as doenças do teste ampliado, além da galactosemia, deficiência de biotinidase e toxoplasmose congênita (REICHERT, PACÍFICO, 2003).

O diagnóstico de FC ocorre na presença de uma ou mais manifestações clínicas características, como doença sinusal ou pulmonar crônica, insuficiência exócrina pancreática crônica, história familiar de FC e teste positivo na triagem neonatal (VILLANUEVA et al, 2017).

O algoritmo de triagem neonatal para fibrose cística usado no Brasil baseia-se na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo em duas dosagens, sendo a segunda feita em até 30 dias de vida. Na presença de duas dosagens positivas, é realizado o teste do suor para a confirmação ou a exclusão da FC. A dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor ≥ 60 mmol/L em duas amostras, confirma o diagnóstico. Outras alternativas para o diagnóstico são a identificação de duas mutações relacionadas a FC e testes de função da proteína CFTR (ATHANAZIO et al, 2017).

Testes laboratoriais para conformar o diagnóstico de FC incluem o teste do suor, análise das mutações, medidas da diferença de potencial do epitélio nasal, teste de triagem neonatal e diagnóstico pré-natal (VILLANUEVA et al, 2017).

Exames complementares são realizados com o intuito de contribuir de forma secundária para o diagnóstico avaliando a gravidade da doença ou para o planejamento de diferentes abordagens terapêuticas. Estes testes incluem avaliação pancreática (teste da elastase-1 fecal), avaliação funcional pulmonar (espirometria), avaliação microbiológica do escarro (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, micobactérias não tuberculosas, *Ralstonia* sp, *Cupriavidus* sp, *Pandoraea* sp, *Inqulinus limosus* e *Aspergillus* sp), e avaliação dos seios da face e do trato gênito-urinário masculino (para casos em que não há espermatozóides no sêmen ejaculado) (DALCIN, SILVA, 2008).

Teste do suor

O teste do suor deve ser realizado quando o paciente se encontra clinicamente estável, hidratado, sem presença de doenças agudas ou uso de mineralocorticoides. O teste do suor é realizado através do método padronizado por Gibson e Cooke, que consiste em realizar a iontoforese pelo nitrato de pilocarpina a 2,5 g/L em solução aquosa em discos de gel sobre a superfície flexora do antebraço (GIBSON, COOKE, 1959).

Neste local é aplicada uma corrente de até 4 mA através da utilização de eletrodos durante 5 minutos para que a pilocarpina se mova para dentro da pele, aumentando os níveis intracelulares de Ca^{2+} , estimulando a produção de suor através da abertura dos canais de Cl^{-} ativados pelo Ca^{2+} .

Após a estimulação os eletrodos são removidos e a pele é limpa, sendo colocado imediatamente papel filtro ou gaze durante 20 a 30 minutos. A análise do suor é quantitativa, mensurando a concentração de Cl^{-} por colorimetria, coulometria ou por eletrodo íon sensível; a concentração de Na^{+} deve ser realizada por fotometria de chama, espectrofotometria ou eletrodo íon seletiva (FARIA et al, 2016).

O teste deve ser realizado duas vezes em momentos diferentes, podendo ser no mesmo dia. O resultado é positivo para FC quando a concentração de cloretos é maior que 60 mEq/L no recém-nascido. Porém, em adolescentes e adultos valores entre 30 a 40, mas abaixo de 60 mEq/L são considerados duvidosos (SERVIDONI et al, 2017).

Também é realizada a dosagem de Na⁺ no suor, em casos onde há dúvida quanto a quantidade de Cl⁻ no suor. Ambos os eletrólitos deverão estar elevados no caso de FC, e a diferença entre os níveis de Cl⁻/Na⁺ não deve ultrapassar 20 mmol/L (FARIA et al, 2016). O teste do suor com níveis normais de eletrólitos não exclui o diagnóstico de FC atípica. Para confirmar casos como este deve-se realizar o estudo genético e a aferir a diferença de potenciais do epitélio nasal.

Análise das mutações da fibrose cística

A análise das mutações da FC pode substituir o teste do suor, quando a concentração de cloreto é duvidosa. O achado de uma ou de nenhuma mutação no gene da CFTR não exclui o diagnóstico de FC (DALCIN, SILVA, 2008). A análise molecular escalonada para a identificação de mutações do gene CFTR estão descritos na tabela 1 (ATHANAZIO et al, 2017).

Tabela 1 - Análise molecular para a identificação de mutações do gene CFTR.

Mutação	Técnica	Motivo
DF508	PCR convencional ou em tempo real	Maior prevalência
Pesquisa de duas mutações já identificadas na família	PCR sítio dirigida, RFLP, hibridização por reverse dot blot, ARMS, mini sequenciamento ou técnica similar	Presença na família do caso índice
Identificação individual de mutações de maior prevalência por painéis direcionados; mutações não identificadas nos testes anteriores	Sondas de hibridização para PCR em tempo real; arrays e kits de mutações comerciais; Sequenciamento bidirecional do gene CFTR pelo método analítico de Sanger ou sequenciamento de próxima geração, de todos os exons e regiões flanqueadoras de exons/introns do gene CFTR, incluindo as variantes poli T no intron 8.	Elevada prevalência, necessidade de infraestrutura pequena Identificação de mutações no gene CFTR com menor prevalência.
Mutações não identificadas nos testes anteriores	Análise de grandes rearranjos no gene CFTR, incluindo deleções, inserções e duplicações por técnicas semiquantitativas como PCR em tempo real, MLPA ou técnicas fluorescentes quantitativas (PCR multiplex fluorescente)	Identificação de mutações no gene CFTR com menor prevalência.

PCR=polimerase chain reaction; RFLP=restriction fragment length polymorphism;
 ARMS=amplification refractory mutation system; MLPA=multiplex ligation-dependent probe.

Fonte: ATHANAZIO et al, 2017.

Diferença de potencial do epitélio nasal

O teste da diferença de potencial do epitélio nasal é um exame realizado nas narinas que avalia in vivo a diferença bioelétrica através do epitélio nasal em função do transporte iônico transepitelial dos íons Na⁺ pelo canal epitelial de Na⁺, e Cl⁻ pelo canal CFTR. Este teste avalia global e individualmente o transporte de íons através do epitélio nasal e o funcionamento de seus canais, sendo utilizado no diagnóstico de casos atípicos de FC (ROWE, CLANCY, WILSCHANSKI, 2011).

A diferença encontrada no potencial do epitélio nasal (DPN) está associada a anormalidades do transporte iônico no epitélio respiratório na FC. Estas diferenças refletem a disfunção da CFTR nos pacientes com FC. Três fatores são determinantes para o diagnóstico da FC: DPN basal elevada, maior inibição da DPN quando há perfusão nasal

com amilorida e pouca ou nenhuma alteração da DPN quando há perfusão nasal com solução de cloreto contendo isoproterenol (DALCIN, SILVA, 2008).

Teste de triagem neonatal

O teste de triagem neonatal envolve a dosagem da tripsina imunorreativa (TIR) realizado no teste do pezinho ampliado (REICHERT, PACÍFICO, 2003). Níveis de tripsina imunorreativa elevados indicam insuficiência pancreática. Quando o teste for positivo (resultado da primeira amostra ≥ 70 ng/mL) deve ser repetido em torno de 15 a 30 dias para confirmação do diagnóstico. Se o segundo resultado da amostra for positivo deve-se realizar o teste do suor (SANTOS et al, 2005).

Diagnóstico pré-natal

Para realizar o diagnóstico pré-natal é necessário conhecer a mutação genética presente nos pais. O segundo passo é a coleta de células nucleadas fetais na décima semana de gestação por biópsia das vilosidades coriônicas ou na décima sétima semana através de amniocentese. O DNA é analisado por reação em cadeia da polimerase (PCR) permitindo identificar se o feto tem ou não mutação no gene CFTR (RATKIEWICZ et al, 2017).

TRATAMENTO

Com o intuito de amenizar os danos causados pela doença, o tratamento dos pacientes com FC tem dado enfoque à fisioterapia, fluidificantes, broncodilatadores, anti-inflamatórios e antibióticos, além do acompanhamento nutricional dos pacientes.

O objetivo das intervenções pulmonares é manter os pulmões limpos através de aerossóis e fisioterapia respiratória (PIZZIGNACCO et al, 2011).

Além de manter o bom estado nutricional do paciente (reposição de enzimas pancreáticas), a pesquisa de infecção bacteriana se faz necessária para realizar a devida antibioticoterapia e possível hospitalização (HOLLANDER et al, 2017; KEREM, 2017).

Por se tratar de uma doença com complexa terapêutica diária, se faz necessário o auxílio de familiares durante o tratamento, principalmente quando se trata de pacientes jovens (CAMMIDGE et al, 2016).

Tratamento da doença pulmonar

A expectativa de vida dos pacientes com FC depende da gravidade e evolução da doença pulmonar. A secreção mucosa presente no pulmão leva a obstrução e inflamação das vias aéreas inferiores. As secreções mucosas são viscosas e causam redução da depuração mucociliar além de maior colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (CAUDRI et al, 2017; STEFANI et al, 2017).

O tratamento da doença pulmonar consiste no uso de terapia antimicrobiana, fisioterapia, broncodilatadores, mucolíticos, fármacos moduladores do transporte eletrolítico e transplante pulmonar (HUDOCK, CLANCY, 2017).

A fisioterapia respiratória retarda o processo de deterioração pulmonar na FC, melhorando a ventilação pulmonar e a qualidade de vida (PRITCHARD, 2016). As técnicas de fisioterapia mais utilizadas são a drenagem postural, percussão manual pulmonar, percussão e vibração mecânica, vibração pulmonar manual, técnica de expiração forçada e drenagem autógena (VERONEZI, SCORTEGAGNA, 2011).

Os broncodilatadores utilizados no tratamento da FC promovem relaxamento da musculatura lisa facilitando o processo de respiração. Os broncodilatadores mais utilizados correspondem a classe dos beta-adrenérgicos (na forma de spray ou pó seco inalado), como o formoterol e o salmeterol. São utilizados antes da fisioterapia

respiratória com intuito de facilitar a depuração mucociliar (HALFHIDE, EVANS, COURIEL, 2005).

Como ocorre redução do conteúdo hídrico e aumento da viscosidade das secreções exacerbada pela presença de DNA e actina polimerizada de leucócitos degenerados (SATHE, FREEMAN, 2016), os agentes mucolíticos ou fluidificadores de muco associados a antibióticos reduzem viscosidade do muco e a colonização do trato respiratório inferior por bactérias. Isto leva a uma diminuição do número de infecções pulmonares e processos obstrutivos.

O gelsolin e timosina B4 são agentes fluidificadores do muco utilizado em pacientes com FC (KATER, HENKE, RUBIN, 2007). A alfadornase ou DNase recombinante humana (rhDNase), administrada pela via inalatória, diminui a viscosidade do muco pela degradação do DNA extracelular (YANG et al, 2017).

O transplante pulmonar é indicado para pacientes debilitados e com dificuldade de resposta ao tratamento medicamentoso, sendo considerado como última opção de tratamento. O principal obstáculo para a realização do transplante pulmonar é a disponibilidade de doador. A rejeição aguda e infecções são fatores de risco à sobrevida dos pacientes transplantados, que aumenta a probabilidade de morte em dois anos após o transplante (SNELL et al, 2017).

Tratamento Nutricional

O inadequado ganho de peso dos pacientes com FC ocorre pelo desequilíbrio energético decorrente da doença respiratória crônica, má absorção de nutrientes, anorexia ou metabolismo aumentado. A má nutrição ocorre pela disfunção epitelial e má absorção de nutrientes não hidrolisados no lúmen pela insuficiência da secreção hepática e pancreática. Ela constitui grave risco ao paciente, levando a parada do crescimento, emagrecimento acentuado, deficiências nutricionais específicas, puberdade retardada e comprometimento da função pulmonar (CIRO et al, 2013).

A dieta adotada deve ser livre e sem restrição de gorduras por conta do gasto calórico elevado dos pacientes com FC. Alguns chegam a ficar desnutridos, ou com baixo índice de massa corpórea necessária para manter a qualidade de vida (SMYTH, RAYNER, 2017).

Na FC os ductos pancreáticos são obstruídos pelo muco espesso, impedindo a chegada do suco pancreático ao duodeno. A partir do momento que as enzimas pancreáticas não chegam ao duodeno é necessária a reposição enzimática para se evitar a desnutrição. Em 85% dos pacientes não há produção de enzimas pancreáticas suficientes para digestão dos alimentos, levando a má digestão e má absorção de lipídeos, proteínas, e em menor escala carboidratos. Isto pode causar esteatorréia e uma grande perda de vitaminas lipossolúveis (KESSLER, ABELY, 2016).

Por conta da insuficiência pancreática, a maioria dos pacientes faz uso de enzimas encapsuladas antes das refeições. Estas enzimas são liberadas no intestino, auxiliando no processo de digestão (SOMARAJU, SOLIS-MOYA, 2016). Exemplos de preparações enzimáticas utilizadas para a reposição enzimática na insuficiência pancreática exócrina são descritos na tabela 2.

Tabela 2 - Preparações enzimáticas comerciais.

	Lipase*	Protease*	Amilase*
Cotazim®	8.000	30.000	30.000
Creon®	10.000	33.200	37.500
Creon®	25.000	74.700	62.500
Pancrease®	4.000	25.000	20.000
Pancrease MT10®	10.000	30.000	30.000
Ultrase®	4.500	25.000	20.000
Ultrase MT12®	12.000	39.000	39.000

*Concentração enzimáticas em U.S.P. unidades por caps/tabl. Fonte: GRANDO et al., 2014.

As preparações enzimáticas consistem em preparações de liberação rápida e sem proteção, até preparações de microesferas com proteção ácido-resistentes. Suas concentrações variam de acordo com peso e faixa etária do paciente (GRANDO, PALUDO, MARCADENTI, 2014).

A educação alimentar dos pacientes e a orientação da família, o uso correto de enzimas e suplementos hipercalóricos garantem um ótimo suporte nutricional. Para o melhor aproveitamento do tratamento nutricional o paciente com FC deve fazer refeições a cada 3 horas, evitar pequenos lanches entre as refeições, utilizar a reposição enzimática antes de todas as refeições ajustando a dose com a quantidade de alimento da refeição, observar mudanças durante as evacuações e estar atento as alterações da massa corpórea. A suplementação de sais minerais e vitaminas A, D, E e K é recomendada (HOLLANDER et al, 2017).

Novos medicamentos para o tratamento da FC

Os novos medicamentos para o tratamento da FC atuam sobre a atividade funcional da proteína CFTR, sendo divididos de acordo com seu mecanismo de ação como potencializadores (ajudam no funcionamento do canal CFTR que já está na superfície da célula a se abrir) e os corretores (auxiliam o canal CFTR a chegar à superfície das células), estabilizando a passagem do íon Cl⁻ (HUDOCK, CLANCY, 2017).

O ivacaftor é um exemplo de medicamento modulador do CFTR aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), capaz de aumentar a regulação dos canais iônicos, melhorando o transporte de Cl⁻ (JIH et al, 2017). No Brasil, o ivacaftor (Kalydeco®) não é fornecido e nem aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Outro medicamento modulador aprovado nos EUA pela FDA, é uma associação de ivacaftor e lumacaftor (Orkambi®), com função de corrigir a disfunção e potencializar a função da proteína CFTR. O lumacaftor regula a quantidade de fluido na superfície das células dos pulmões e do sistema digestivo (TALAMO, MACCOLLEY, 2017).

CONCLUSÃO

Houve um aumento significativo na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com FC em função do diagnóstico precoce e novos medicamentos para o seu tratamento, além do tratamento multidisciplinar visando a prevenção da deterioração da função pulmonar e desnutrição. Também é fundamental a criação de centros especializados no tratamento de pacientes com FC, conferindo maior suporte aos pacientes e seus familiares.

REFERÊNCIAS

ASSIS DN, DEBRAY D. Gallbladder and bile duct disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* v.16, Supl 2, p.S62-S69, 2017.



- ATHANAZIO RA, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol*. v.43, n.3, p.219-245, 2017.
- BEAUDET AL. Genetic testing for cystic fibrosis. *Medical Genetic II: Pediat Clin Nort America*. v.39, p.213-228, 1992.
- BOUDREAN V, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: matching pathophysiology and addressing current challenges. *Can J Diabetes*. v.40, n.5, p.466-470, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n.22 de 15 de janeiro de 1992. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília (DF), 14 dez. p.3, 1992.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n.822 de 06 de junho de 2001. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília (DF), 20 nov. p. 3, 2001.
- CAMMIDGE SL, et al. When women with cystic fibrosis become mothers: psychosocial impact and adjustments. *Pulm Med*. 2016: 2016:9458980. doi: 10.1155/2016/9458980.
- CAUDRI D, et al. The association between *Staphylococcus aureus* and subsequent bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. v.S1569-1993, n.17, p.30980-30983, 2017.
- CIRO D, et al. Growth retardation and reduced growth hormone secretion in cystic fibrosis. Clinical observations from three CF centers. *J Cyst Fibros*. v.12, n.2, p.165-169, 2013.
- DALCIN, PTR; SILVA FAA. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol*. v. 34, n. 2, p. 107-117, 2008.
- DEBRAY D, et al. Cystic fibrosis-related liver disease: research challenges and future perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. v. 65, n.4, p.443-448, 2017.
- ELIA J, et al. Impact of cystic fibrosis transmembrane regulation (CFTR) gene mutations on male infertility. *Arch Ital Urol Androl*. v.86, n.3, p.171-174, 2014.
- FARIA AG, et al. Quality of sweat test (ST) based on the proportion of sweat sodium (Na) and sweat chloride (Cl) as diagnostic parameter of cystic fibrosis: are we on the right way? *Diagn Pathol*. v.11, n.1, p.103, 2016. Erratum in: *Diagn Pathol*. v.12, n.1, p.22, 2017.
- GALLUCI et al. A pediatric disease to keep in mind: diagnostic tools and management of bronchiectasis in pediatric age. *Ital J Pediatr*. v.43, n.1, p. 177, 2017.
- GARG M, OOI CY. The enigmatic gut in cystic fibrosis: linking inflammation, dysbiosis, and the increased risk of malignancy. *Curr Gastroenterol Rep*. v.19, n.2, p.6, 2017.
- GIBSON LE, COOKE RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. v.23, p.545-549, 1959.
- GRANDO T, PALUDO J, MARCADENTI A. Tratamento com enzimas pancreáticas e absorção de nutrientes na fibrose cística. *Rev Bras Nutr Clin*. v.29, n.3, p.251-255, 2014.
- HALFHIDE C, EVANS HJ, COURIEL J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. v.19, n.4, p. CD003428, 2005.
- HEGAGI M, et al. Increased prevalence of colonic adenomas in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. v.16, n.6, p.759-762, 2017.

- HOLLANDER FM, et al. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: latest evidence and recommendations. *Curr Opin Pulm Med.* v.23, n.6, p. 556-561, 2017.
- HUDDOCK KM, CLANCY, JP. An update on new and emerging therapies for cystic fibrosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* v.22, n.4, p.331-346, 2017.
- JACKSON AD, GOSS CH. Epidemiology of CF: How registres can be used to advance our understanding of the population. *J Cyst Fibros.* 2017 Dec 21. pii: S1569-1993(17)30970-0. doi: 10.1016/j.jcf.2017.11.013.
- JIH KY, et al. CFTR potentiators: from bench to bedside. *Curr Opin Pharmacol.* v. 34, p. 98-104, 2017.
- JONES GH, WALSHAW MJ. Potential impact on fertility of new systemic therapies for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* v.16 Suppl 1, p.25-27, 2015.
- KATER A, HENKE MO, RUBIN BK. The role of DNA and actin polymers on the polymer structure and rheology of cystic fibrosis sputum and depolymerization by gelsolin or thymosin beta 4. *Ann N Y Acad Sci.* v.1112, p.140-153, 2007.
- KEREM B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.* v.245, p.1073-1080, 1989.
- KEREM E. Cystic fibrosis: priorities and progress for future therapies. *Paediatr Respir Rev.* v.24, p.14-16, 2017.
- KESSLER L, ABELY M. Pancreatic infringement exocrine and endocrine in cystic fibrosis. *Arch Pediatr.* v.23, n.12S, p.12S21-12S32, 2016.
- LINSDELL P. Architecture and functional properties of the CFTR channel pore. *Cell Mol Life Sci.* v.74, n.1, p.67-83, 2017.
- LOMMATZASCH ST, ARIS R. Genetics of cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care.* v.30, n.5, p.531-538, 2009.
- LUBAMBA B, et al. Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem.* v.45, n.15, p.1132-1144, 2012.
- MARQUETTE M, HAWORTH CS. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* v.20, Suppl, p.2-5, 2016.
- MARTIN SL, et al. Ion channels as target to treat cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros.* 2017. pii: S1569-1993(17)30917-7.
- MCCARTHY VA, HARRIS A. The CFTR gene and regulation of its expression. *Pediatr Pulmonol.* v.40, n.1, p.1-8, 2005.
- NAJADA AS, DAHABREH MM. Clinical profile of cystic fibrosis. Atypical presentation. *Saudi Med J.* v.31, n.2, p.185-188, 2010.
- PIZZIGNACCO TP, et al. A experiência da doença na fibrose cística: caminhos para o cuidado integral. *Rev Esc Enferm USP.* São Paulo. v.45, n.3, p. 639-644, 2011.
- PRITCHARD LL. Respiratory conditions update: cystic fibrosis. *FP Essent.* v.448, p.35-43, 2016.
- RANGANATHAN SC, et al. Early lung disease in infants and preschool children with cystic fibrosis. What have we learned and what should we do about it? *Am J Respir Crit Care Med.* v.195, n.12, p.1567-1575, 2017.
- RASKIN S, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros.* v.7, n.1, p.15-22, 2008.

- RATKIEWICZ M, et al. Role of CFTR mutation analysis in the diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *World J Pediatr.* v.13, n.2, p.129-135, 2017.
- REICHERT, APS; PACÍFICO, VC. Conhecimento de mães quanto à importância do teste do pezinho. *Rev Bras Enferm.* Brasília (DF). v. 56, n. 3, p. 226-229, 2003.
- RIORDAN JR, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* v.245, p.1066-1072, 1989.
- ROMMENS JM, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science.* v.245, p.1059-1065, 1989.
- ROWE SM, CLANCY JP, WILSCHANSKI M. Nasal potential difference measurements to assess CFTR ion channel activity. *Methods Mol Biol.* v.741, p.69-86, 2011.
- RUBIN BK. Cystic Fibrosis 2017-The year in review. *Resp Care.* 2017 Dec 26. pii: respcare.06052. doi: 10.4187/respcare.06052.
- SANTOS GP, et al. Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: Evaluation 30 months after implementation. *J Pediatr (Rio J).* v.81, n.3, p.240-244, 2005.
- SATHE MN, FREEMAN AJ. Gastrointestinal, pancreatic and hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am.* v.63, n.4. p.679-698, 2016.
- SCHRAM CA. Atypical cystic fibrosis: identification in the primary care setting. *Can Fam Physician.* v.58, n.12, p.1341-1345, 2012.
- SERVIDONI MF, et al. Sweat test and cystic fibrosis: overview of test performance at public and private centers in the state of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol.* v;43, n.2, p. 121-128, 2017.
- SMYTH RL, RAYNER O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD000406. doi: 10.1002/14651858.CD000406.pub5.
- SNELL G, et al. The evolution of lung transplantation for cystic fibrosis: A 2017 update. *J Cyst Fibros.* v.16, n.5, p.553-564, 2017.
- SOMARAJU UR, SOLIS-MOYA A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11: CD008227.
- STEFANI S, et al. Relevance of multirug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *Int J Med Microbiol.* v.307, n.6, p.353-362, 2017.
- TALAMO GM, MACCOLLEY AS. The safety of lumavaflor and ivacaflor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf.* v.16, n.11, p.1305-1311, 2017.
- TREZISE AEO, BUCHWALD M. In vivo cell-specific expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Nature.* v.353, n.6343, p.434-437, 1991.
- VERONEZI J, SCORTEGAGNA D. Fisioterapia respiratória na fibrose cística. *Rev HCPA.* v.31, n.2, p.192-196, 2011.
- VILLANUEVA G, et al. Diagnosis and management of cystic fibrosis: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2017 Oct 26;359:j4574. doi: 10.1136/bmj.j4574.
- WINE et al, Progress in understanding mucus abnormalities in cystic fibrosis airways. *J Cyst Fibros.* 2017. pii: S1569-1993(17)30882-2. doi: 10.1016/j.jcf.2017.09.003.
- XU et al, MicroRNAs and cystic fibrosis-na epigenetic perspective. *Cell Biol Int.* v.35, n.5, p.463-466, 2011.
- YANG CL, et al. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* v.21, p.65-67, 2017.