



ESTADO DE SANTA CATARINA
Secretaria de Estado da Saúde
Superintendência de Gestão do SUS
Superintendência dos Hospitais Públicos Estaduais
Diretoria do Hospital Infantil Joana de Gusmão

Fibrose Cística

Enfoque Multidisciplinar

Norberto Ludwig Neto
Editor

2009

2ª edição
Revisada e Ampliada

Todos os direitos de reprodução são reservados à Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. Somente será permitida a reprodução parcial ou total desta publicação, desde que citada a fonte.

Edição, distribuição e informações:

Hospital Infantil Joana de Gusmão

Centro de Estudos Miguel Salles Cavalcanti

Caixa Postal 3081 – Centro

CEP 88010-970 - Florianópolis – SC – Brasil

Fone: (48) 3251-9098 - Fax (48) 3251-9120

E-mail institucional: hijg@saude.sc.gov.br

SITE da Instituição: <http://www.saude.sc.gov.br/hijg/>

Coordenação geral: Norberto Ludwig Neto

Consultoria editorial: Vinícius Medina Kern – Editor e diretor do Instituto Stela

Metodologia bibliográfica e editorial: Biblioteconomista Luiz Carlos Peres

Organização textual: Rosélia Assunção da Costa - Assistente Social da ACAM

Revisão gramatical: Profª Carmem Sílvia da Costa

Revisão gramatical: Cidnei Raul Soares

Capa: Ângela Maria Alves

Editoração e arte final: Heloisa de Oliveira Ganzo

Revisores temáticos: Ana Carolina Almeida, Concetta Esposito, Cristiano Marques, Eliana Barbosa,

José Eduardo Góes, José Eduardo Pereira Ferreira, Leticia Santos de Moura, Luciana Saraiva, Luiz Carlos

Peres, Mônica Chang Wayhs, Norberto Ludwig Neto, Rosélia Assunção da Costa, Sônia Gonçalves Costa

S. Palácios, Teresa Soledade Velasco

Ficha catalográfica elaborada pela Escola de Saúde Pública de Santa Catarina

Bibliotecário responsável: Luis Carlos Peres - CRB 443

S231f Santa Catarina. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência da Rede de Serviços Próprios. Hospital Infantil Joana de Gusmão. Fibrose cística enfoque multidisciplinar / Secretaria de Estado da Saúde; Coordenação geral Norberto Ludwig Neto. - Florianópolis, 2008. 688 p.

ISBN 978-85-98854-02-1

1. Fibrose Cística. 2. Mucoviscidose 3. Pneumologia. 4. Ludwig Neto, Norberto. I. Título

CDU: 616.2

www.stela.org.br

Fibrose Cística

Enfoque Multidisciplinar

Norberto Ludwig Neto
Editor

Sumário

Autores	7
Agradecimentos	17
Uma palavra da Secretaria de Estado da Saúde ao leitor	19
Apresentação	21
Prefácio	23
Capítulo I: Epidemiologia	25
Capítulo II: Diagnóstico	43
Capítulo III: Teste do suor	59
Capítulo IV: Genética e diagnóstico molecular	77
Capítulo V: Triagem neonatal	93
Capítulo VI: Microbiologia	115
Capítulo VII: Método de imagem	153
Capítulo VIII: Vias aéreas superiores	171
Capítulo IX: Doença pulmonar	191
Capítulo X: Doença gastrintestinal	213
Capítulo XI: Doença hepatobiliar	239
Capítulo XII: Nutrologia	257
Capítulo XIII: Nutrição	293
Capítulo XIV: Diabetes	329
Capítulo XV: Processos músculo-esqueléticos	349
Capítulo XVI: Reabilitação pulmonar	371

Capítulo XVII: Transplante pulmonar	391
Capítulo XVIII: Cuidados intensivos e paciente terminal	405
Capítulo XIX: Fibrose Cística no adulto	421
Capítulo XX: Novas abordagens terapêuticas destinadas a corrigir o defeito básico na Fibrose Cística	449
Capítulo XXI: Fisioterapia	495
Capítulo XXII: Método de Reequilíbrio Tóraco Abdominal na Fibrose Cística	525
Capítulo XXIII: Assistência de enfermagem à criança, adolescente e família fibrocística	557
Capítulo XXIV: Aspectos psicológicos	573
Capítulo XXV: Serviço Social Hospitalar	591
Capítulo XXVI: Pedagogia	603
Capítulo XXVII: Qualidade de vida e Fibrose Cística	617
Capítulo XXVIII: O papel das associações de Fibrose Cística	639
Capítulo XXIX: A informação na Fibrose Cística: Um Indicativo para atualização permanente	651
Capítulo XXX: Especialistas e grupos de pesquisas brasileiros em Fibrose Cística no Portal Inovação	665
Índice	678

Autores

Os autores dos 30 capítulos de Fibrose Cística: Abordagem Multidisciplinar são apresentados a seguir, em ordem alfabética, juntamente com suas qualificações profissionais:

Aducio L. Thiesem: Médico patologista clínico, mestre em Biociências Nucleares pela Universidade de Estado do Rio de Janeiro, UERJ. Professor aposentado da cadeira de Biofísica da Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC. Diretor proprietário do Laboratório Médico de Santa Catarina.

Alcione Donisete Mota: Presidente da Associação Catarinense de Assistência ao Mucoviscidótico, gestão 2007-2009.

Ana Carolina da Silva Almeida: Fisioterapeuta do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Graduada pela Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC – 2000. Especialista em Fisioterapia Ortopédica e Traumatológica pelo Colégio Brasileiro de Estudos Sistêmicos – CBES - Curitiba – PR, 2002. Membro da Equipe multidisciplinar de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Andressa Armando Oliveira: Graduada em Fisioterapia pela Universidade do Estado de Santa-Udesc. Especialista em fisioterapia Córdio-Respiratório – Centro Brasileiro de Estudos Sistêmico CBES. Curso de RTA - Reequilíbrio Tóraco-Abdominal.

Carlos C. Dornelles Schoeller: Professor adjunto do Depart-

mento de Pediatria da Universidade Federal de Santa Catarina. Gastroenterologista pediátrico do Hospital Infantil Joana de Gusmão – Florianópolis - SC.

Catarina Cortez Cunha: Biomecanicista Centro de Estudos de Técnicas GDS. Ministrante do Método RTA.

Cássia Maria Zoccoli: Diretora técnica do Laboratório Médico Santa Luzia – Florianópolis - SC.

Concetta Esposito: Médica pneumologista do Hospital Nereu Ramos – SES – Florianópolis – SC.

Cristiano Marques: Pneumologista pediátrico do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Professor adjunto de Pediatria da Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC. Habilitação em Pneumologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Membro da Equipe multidisciplinar de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Edney Rovere Silveira: Analista clínico do Setor de Microbiologia do Laboratório Santa Luzia (SC).

Eliana Barbosa: Nutricionista clínica do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Especialista em Terapia Nutricional pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Especialista em Nutrição Parenteral e Enteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral – SBNPE. Mestre em Nutrição pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Membro da Equipe multidisciplinar de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Elizabeth de Andrade Marques: Ph.D. Prof.^a Adjunta de Microbiologia Departamento de Microbiologia Faculdade de Ciências Médicas. Chefe do Laboratório de Bacteriologia do Hospital Universitário do Estado do Rio de Janeiro. Doutora em Microbiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Evandro Thomsen Antunes: Médico pediatra com área de

atuação em Pneumologia Pediátrica. Hospital Nossa Senhora da Conceição, Clínica Pró Vida e Hospital Sociemed.

Fernanda Maia Monteiro - Médica otorrinolaringologista do Hospital Infantil Joana de Gusmão - Florianópolis – SC.

Fernando Menegazzo Rosa: Médico pediatra do Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Florianópolis – SC.

Genoir Simoni: Médico pediatra e endocrinologista do Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Universitário da UFSC. Preceptor do Programa de Residência Médica em Pediatria e Endocrinologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Gisele Rozone De Luca: Graduada em Medicina pela UFSC, com especialização em Pediatria em Genética Clínica no Hospital Infantil Darci Vargas - São Paulo - SP. Médica pediatra e geneticista clínica do Hospital Infantil Joana de Gusmão - Florianópolis - SC.

Hamilton Rosendo Fogaça: Médico pediatra com área de atuação em Pneumologia Pediátrica. Professor de Pediatria da Universidade Regional de Blumenau.

Igara Edite Noceti e Vieira: Farmacêutica-bioquímica. Coordenadora Estadual do Programa Nacional de Triagem Neonatal – PNTN.

Jorge Alberto Hazim: Pneumologista pediátrico do Centro Integrado de Pediatria e do serviço de pediatria do Hospital Unimed de Chapecó - SC.

José Eduardo Coutinho Góes: Médico pediatra / intensivista pediátrico. Médico assistente da UTIP do Hospital Infantil Joana de Gusmão – Florianópolis – SC.

José Eduardo Pereira Ferreira: Médico pediatra e gastroenterologista pediátrico do Hospital Infantil Joana de Gusmão – Florianópolis - SC. Membro da Equipe multidisciplinar de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Karl Kunzelmann: Professor de Fisiologia, Departamento de Fisiologia, Universidade de Regensburg, Alemanha.

Laerte Costa Alberton: Médico pediatra, com atuação em pneumologia pediátrica no Hospital Dia do Pulmão de Blumenau – SC.

Lairton Valentim: Médico pediatra, com atuação em pneumologia pediátrica. Mestre em Saúde e Meio Ambiente. Professor de Fisiologia e Pediatria da Universidade de Joinville.

Léa Ruhland: Farmacêutica-bioquímica. Responsável técnica do LRTN/SC.

Letícia Santos de Moura: Fisioterapeuta do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Graduada pela Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC – 2001. Membro da Equipe multidisciplinar de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Luciana Costa Rosatelli: Enfermeira graduada pela Universidade Católica de Petrópolis. Enfermeira Especialista em Nefrologia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR). Chefe da unidade de nefrologia, pneumologia, endocrinologia e pediatria geral do Hospital Infantil Joana de Gusmão e enfermeira do Serviço de Nefrologia.

Luciana Martins Saraiva: Psicóloga pela Unisinos, professora e ex-coordenadora do Curso de Psicologia da Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI. Membro do Centro de Estudos Psicodinâmicos de Santa Catarina - CEPSC. Psicóloga voluntária do Serviço de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão (Florianópolis). Doutora em Engenharia de Produção pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.

Luiz Alberto Gastaldi: Professor adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Santa Catarina. Gastroenterologista pediátrico do Hospital Infantil Joana de Gusmão – Florianópolis - SC.

Luiz Carlos Peres: Biblioteconomista com Especialização em

Administração Hospitalar pela UFSC e em Docência na Área de Saúde pelo FIOCRUZ. Coordenador do Serviço de Biblioteca e Documentação do Hospital Infantil Joana de Gusmão

Marcelo Ladislau da Silva: Bibliotecário Assistente do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Especialista em Gestão de Biblioteca pela Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC

Marcelo Zager: Graduado pela Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC. Especialista em Fisiologia do Exercício pela Universidade Veiga Almeida – RJ. Mestre em Ciências do Movimento Humano pela Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC.

Margarida D. Amaral: Ph.D., Professora Auxiliar com Agregação, Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Portugal. Centro de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde, Lisboa, Portugal.

Maria Augusta Danielski Carbonari: Assistente Social do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Bacharel em Pedagogia pela UDESC. Especialista em Psicopedagogia Clínica pela UNISUL.

Maria Elizabeth Menezes: Ph.D. Diretora do Laboratório DNA-análise de Genética e Biologia Molecular. Graduação em Farmácia. Especialização em Ciências Médicas – Genética. Mestrado em Ciências Biológicas - Microbiologia. Doutorado em Ciências - Microbiologia - UFRJ

Maria Marlene de Souza Pires: Pediatra pela Secretaria de Estado de Saúde/Florianópolis. Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. Nutrologia pela FMUSP. Professora do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC. Coordenadora do Serviço de Nutrologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão (Metabologia e Nutrição - MENU). Membro participante do Departamento Científico de Nutrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria - SBP. Membro efetivo do Departamento Científico de Suporte Nutricional da Sociedade Brasi-

leira de Pediatria – SBP.

Mariângela Pinheiro de Lima: Fisioterapeuta. Especialista nos métodos Bobath, Redução Postural Global e Baby Course. Idealizadora e professora do Método Reequilíbrio Tóraco-Abdominal.

Marileise dos Santos Obelar: Pediatra pela Secretaria de Estado de Saúde/Florianópolis. Mestre em Ciências Médicas/Pediatria - Universidade Federal de Santa Catarina. Serviço de Nutrologia e Metabolologia do Hospital da Universidade Federal de Santa Catarina e do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Equipe de Suporte Nutricional do Hospital Polydoro Ernani Santiago – Universidade Federal de Santa Catarina. Professora de Pediatria da Universidade do Sul de Santa Catarina. Membro efetivo do Departamento de Nutrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Catarinense de Nutrição Enteral e Parenteral

Marilza Leal Nascimento: Mestre em Ciências médicas, área de concentração Pediatria, pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Professora do Departamento de Pediatria da UFSC. Pediatra e endocrinologista do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Preceptora do Programa de Residência Médica em Pediatria e Endocrinologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Responsável pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal de Santa Catarina.

Maristela Ocampos: Diretora técnica do Instituto de Biotecnologia Aplicada - IBIOTECNO. Graduação em Biologia - UFRGS - Porto Alegre. Doutorado em Genética e Biologia Molecular - Universidade de Cambridge - Inglaterra. Aperfeiçoamento em Biotecnologia - UFRGS - Porto Alegre.

Maristela Silva Darella: Pedagoga pela Secretaria de Estado de Saúde/SC. Mestre em educação pela Universidade Federal de Santa Catarina. Coordenadora da Classe Hospitalar do Hospital Infantil Joana de Gusmão - HIJG.

Mônica Lisboa Chang Wayhs: Médica Pediatra e Gastroentero-

logista Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão – Florianópolis - SC. Doutora em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM. Professora adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Santa Catarina. Membro da Equipe multidisciplinar de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Nadyesda Diehl Brandão: Especialista em Reumatologia Pediátrica pelo Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Título de Especialista em Reumatologia Pediátrica.

Nilzete Liberato Bresolin: Médica pediatra/intensivista pediátrica/nefrologista pediátrica. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina. Médica assistente da UTIP e do Serviço de Nefrologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Norberto Ludwig Neto: Pneumologista pediátrico do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Coordenador do Programa de Fibrose Cística da Secretaria Estadual de Saúde de SC. Coordenador da Equipe Multidisciplinar de Fibrose Cística. Presidente do Departamento de Pneumologia da Sociedade Catarinense de Pediatria. Membro do Departamento Científico de Pneumologia da Sociedade Brasileira de Pediatria.

Paulo César Alves Silva: Médico endocrinologista e endocrinologista pediatra do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Chefe do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Preceptor do Programa de Residência Médica em Pediatria e Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Rejane Leal C. C. Araújo: Médica reumatologista. Ex-Fellow da Universidade da Virgínia – USA. Mestre em Educação(UFSC). Professora da UNISUL(SC).

Rodrigo Vieira Ozelame: Radiologista do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Graduado pelo Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Especialista em Radiologia e Neuroradiologia Pediátrica formado pelo Hospital for Sick Children,

Toronto – Canadá.

Rosália Verônica Cunha: Pedagoga - LRTN/SC.

Rosana Cristine Otero Cunha - Médica otorrinolaringologista do Hospital Infantil Joana de Gusmão - Florianópolis – SC.

Rosélia Assunção da Costa: Assistente Social da Associação Catarinense de Assistência ao Mucoviscidótico - ACAM. Membro da Equipe Multidisciplinar de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Rovani José Rinaldi Camargo: Médico com graduação pela Universidade Federal de Pelotas – UFPEL, residência em Cirurgia Geral pela UFPEL e em Cirurgia Torácica na Santa Casa de Misericórdia de Pelotas.

Sandra de Moura Ghisi Rubi: Farmacêutica-bioquímica. Bioquímica do LRTN/SC.

Sandra do Vale Pereira: Farmacêutica-bioquímica, especialista em Microbiologia Clínica. Bioquímica do Laboratório Ciência do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Sergio Henrique Sampaio: Presidente da Associação Brasileira de Assistência a Mucoviscidose.

Sonia Gonçalves Costa Saldias Palacios: Enfermeira formada pela UFSC. Especialista em enfermagem obstétrica. Atua como enfermeira do Centro Obstétrico do Hospital Universitário - UFSC, da UTI do Hospital Infantil Joana de Gusmão, chefe do setor de NPT do Hospital Infantil Joana de Gusmão e membro da Equipe multidisciplinar de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Tânia Maria Fiorini Geremias: Pedagoga e professora da

(UNIFESP). Membro da Equipe multidisciplinar de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Teresa Soledade de Almeida Velasco: Pediatra do Hospital Infantil Joana de Gusmão, área de atuação em pneumologia pediátrica. Pediatra do Hospital Universitário (Universidade Federal de Santa Catarina). Mestre em Pediatria pela Escola Paulista de Medicina (UNIFESP). Membro da Equipe Multidisciplinar de Fibrose Cística de Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Vera Regina Fernandes: Médica pediatra/intensivista pediátrica/cardiologista pediátrica. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina. Médica assistente da UTIP e do Serviço de Cardiologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Viviane Ziebell de Oliveira: Psicóloga do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA. Mestre em Psicologia do Desenvolvimento pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutora em Psicologia do Desenvolvimento pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Vinícius Medina Kern: Pesquisador e diretor de Comunicação, Informação e Conhecimento do Instituto Stela. Professor do Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Gestão do Conhecimento da Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC. Doutor em Engenharia de Produção pela UFSC, com estágios de pesquisa na Virginia Tech e no National Institute of Standards and Technology.

Agradecimentos

Esta obra é dedicada a todos os colegas profissionais que se dedicam à causa da Fibrose Cística no Brasil. Muitos são pioneiros em seus Estados, outros se incorporaram a esta jornada que já alcança quase 30 anos.

Dedico também a todos os profissionais que se empenharam em escrever seus capítulos e, em especial, à Equipe Multidisciplinar de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão, por aceitar este desafio de participar deste livro de maneira tão intensa, num trabalho árduo de reuniões, encontros, trocas e revisões dos textos.

Nosso agradecimento especial à Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Santa Catarina e também às pessoas que se dedicaram, com seu trabalho e esforço, para que este livro se tornasse realidade: o bibliotecário Luiz Carlos Peres, Vinícius Medina Kern, diretor do Instituto Stela e, pela ACAM – Associação Catarinense de Assistência ao Mucoviscidótico -, a Assistente Social Rosélia Assunção da Costa, a Revisora Carmen Silvia Costa e a Secretária Vanessa Boing Nienkotter Borghesan.

Uma homenagem especial ao Dr. Anísio Ludwig, pioneiro na Pneumologia Pediátrica em Santa Catarina, que ao longo dos anos como professor da UFSC e chefe do Serviço de Pneumologia do HIJG dividiu ensinamentos e sabedoria para várias gerações de estudantes e residentes.

Por fim, dedico este trabalho e meu agradecimento a minha esposa Rita e a meus filhos Gustavo e Maria Vitória, pelo apoio e compreen

Uma palavra da Secretaria de Estado da Saúde ao leitor

Inicialmente, cabe agradecer aos autores pelo esforço desenvolvido na realização desta obra que, de imediato, se torna contribuição relevante da saúde pública catarinense, para a melhoria da qualidade da atenção ao paciente com fibrose cística em todo o País.

A obra, que tem a marca da tenacidade do seu organizador, o Médico Pneumologista Norberto Ludwig Neto, é um esforço de revisão da literatura científica publicada sobre o tema acrescido da rica experiência da equipe de saúde do Hospital Infantil Joana de Gusmão de Florianópolis-SC, com o diagnóstico, acompanhamento e avaliação da qualidade de vida desses pacientes por mais de vinte anos.

Com o compromisso de reflexão sobre a prática, assumido pelos autores e colaboradores desta obra, todos ganharam: a equipe de saúde, que compartilhou momentos de pesquisa e produção científica; as instituições envolvidas com o compromisso de atuar de forma competente sobre os problemas de saúde, e a sociedade, que terá mais uma obra para apoiar os profissionais a desenvolverem suas atividades no limite do estado da arte.

Esta obra valoriza alguns dos eixos que orientam a construção do Sistema de Saúde no Estado e no País. Em primeiro lugar, avaliando o perfil profissional da equipe de autores e colaboradores, podemos confirmar como a interdisciplinaridade é essencial para a atenção qualificada aos problemas de saúde. O objetivo da saúde integral exige que todos os recursos possíveis estejam integrados para promovê-la.

A experiência do Hospital Infantil Joana de Gusmão, com a atenção do paciente com fibrose cística, indica que a institucionalização de um processo de trabalho em equipe caracterizado pelo compartilha

mento das responsabilidades comuns a toda equipe de saúde em torno da promoção da saúde, prevenção da doença e recuperação e manutenção da saúde eventualmente perdida, é um objetivo com resultados consistentes e demonstráveis.

A ambiciosa concepção do SUS, que garantiu a saúde como direito de todos os brasileiros, tem na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística mais um exemplo de que um sistema de saúde orientado pela universalidade, equidade, integralidade e pela participação da comunidade se traduz em uma sociedade mais justa e fraterna, com mais saúde para todos.

Boa leitura.

Luiz Eduardo Cherem
Secretário de Estado da Saúde de Santa Catarina

Apresentação

O diagnóstico e o tratamento da Fibrose Cística vêm apresentando significativo progresso, relacionado principalmente com um maior número de profissionais de saúde motivados e envolvidos com esta grave doença.

Novos centros para o tratamento da enfermidade estão sendo formados e reestruturados em nosso país, e somando-se com os avanços da ciência e, em consequência, a melhoria da qualidade de vida, o prognóstico e a sobrevida dos pacientes são animadores.

No Estado de Santa Catarina, o Centro de Fibrose Cística completou, no ano de 2007, vinte anos. E neste tempo vivenciamos toda a evolução no que se refere à condução da doença. No início desta jornada contávamos com um arsenal terapêutico reduzido, e todas as dificuldades estavam para serem vencidas.

A criação de uma equipe multidisciplinar para o tratamento da doença não foi fácil, como acreditamos também ter acontecido em outros centros por todo o país, em razão da dificuldade de recursos humanos e financeiros.

Mas a luta continuou, com a incorporação de medicamentos e tecnologia no diagnóstico e tratamento da enfermidade. Em Santa Catarina, em 2000 – um ano antes da Portaria do Ministério da Saúde que estabelecia a obrigatoriedade da implantação da Triagem Neonatal para Fibrose Cística –, já contávamos com este benefício.

Hoje, mais da metade dos pacientes acompanhados no Centro de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) obtiveram diagnóstico através da Triagem Neonatal, com evidências positivas do benefício do diagnóstico precoce, favorecendo melhoras nutricionais, metabólicas e como prevenção de complicações decorrentes da

doença.

Desta maneira, a Equipe Multidisciplinar para tratamento da Fibrose Cística do HIJG motivou-se a escrever sobre o tema. Inicialmente, pensamos em elaborar apenas algumas recomendações, mas logo surgiu a idéia de organizar um livro sobre Fibrose Cística.

A finalidade era integrar toda a Equipe, motivar e aprofundar o assunto para proporcionar uma assistência de qualidade à nossa clientela, nos nossos ambulatórios e enfermarias.

Da participação da Equipe Multidisciplinar de Fibrose Cística do HIJG e de qualificados e experientes profissionais de outras cidades catarinenses, além da brilhante colaboração de dois profissionais estrangeiros, no capítulo “Novas Terapias na FC” e, ainda, com o apoio das Associações Catarinense e Brasileira de Fibrose Cística, surgiu esta obra.

Não tivemos a pretensão de esgotar o assunto, tão vasto e complexo, nem de ser perfeitos na elaboração destes capítulos, mas apenas fornecer um material básico de informação e consulta, para estudantes, residentes, pediatras e todos profissionais que vivenciam e trabalham com Fibrose Cística.

Se este livro atingir o objetivo de divulgar a doença e aumentar o número de diagnósticos, terá cumprido a sua missão.

Norberto Ludwig Neto

Prefácio

Nas últimas décadas, a Fibrose Cística passou por importantes transformações, desde os primeiros anos após sua descrição, quando era tida como uma doença pouco freqüente e, conseqüentemente, pouco diagnosticada e apresentando uma sobrevida mediana baixa quando apenas poucos pacientes chegavam à vida adulta. Porém, hoje em dia, é uma das doenças mais estudadas, com um aumento dramático em sua sobrevida, e sendo na atualidade um dos diagnósticos diferenciais mais freqüentemente investigados em pacientes com doença pulmonar crônica ou de apresentação desusada.

A Fibrose Cística tem servido de padrão nosológico para a elaboração de protocolos de acompanhamento de pacientes em ambulatório, para o desenho de planos de dispensação de medicamentos e também como modelo de enfermidade que congrega diversos segmentos da atenção médica ao necessitar da formação de equipes multiprofissionais para um cuidado mais efetivo do paciente. Com a formação desses centros de diagnóstico e tratamento e com o seguimento e estudo dos pacientes fibrocísticos, houve também um maior avanço em diversas áreas, como Fisioterapia, Bacteriologia, Genética, Terapêutica e Medicina de Transplantes, entre outras. Mas um dos maiores ensinamentos que a Fibrose Cística nos trouxe foi da necessidade do trabalho harmônico em equipe multiprofissional para um melhor entendimento e atendimento do paciente.

É com grande satisfação que damos as boas-vindas a esta obra intitulada Fibrose Cística Enfoque Multidisciplinar, produzida pela equipe multiprofissional do Hospital Infantil Joana de Gusmão de Florianópolis. O grupo que realizou este trabalho, liderado por Norberto Ludwig, tem uma experiência consolidada no manejo da Fibrose Cística, e em sua atividade em prol do paciente fibrocístico, não tendo sofrido solução de continuidade ao longo dos anos, estabeleceu um conceituado centro

de excelência, e esses profissionais agora reúnem suas vivências sob a forma de um livro que deverá ser de grande valia aos demais centros do Brasil como fonte de consulta, e também aos novos centros em fase de formação.

Sendo esta a primeira obra do gênero publicada em nosso país, ela é uma importante reflexão nacional sobre a experiência e o impacto da Fibrose Cística em um país em desenvolvimento vindo preencher uma lacuna entre as publicações médicas de autores brasileiros, e, certamente, seus frutos reverterão em benefício do próprio paciente fibrocístico.

Nossos cumprimentos aos autores e nossas boas-vindas a esta obra que, certamente, alcançará a repercussão merecida.

Fernando Antônio de Abreu e Silva
Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística

Capítulo I

Epidemiologia

Evandro Thomsen Antunes

RESUMO

Das doenças genéticas que, na maioria dos casos, levam a óbito ainda na infância, a FC é a doença autossômica recessiva mais comum entre os indivíduos caucasianos, com uma incidência na Europa e EUA que oscila entre 1:2.000 e 1:8.000 nascidos vivos. O quadro epidemiológico da doença tem sofrido mudanças bastante marcantes nas últimas três décadas, quando se avaliam os dados dos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos havia, em 1969, cerca de 8.000 indivíduos oficialmente registrados com FC; em 1991, 18.926; em 2004, este número já alcança 22.714 pacientes. A estimativa é de que 91% dos afetados vivos com FC estejam diagnosticados. A idade média ao diagnóstico era de três anos em 2004. A taxa mediana de sobrevivência aumentou trinta vezes nos últimos cinquenta anos e duas vezes nos últimos vinte anos, e vem aumentando, embora bem menos, na última década. Na América Latina, apenas a partir de 1990, com a criação do Registro Latino-Americano de Fibrose Cística (REGLAFQ), obtiveram-se os primeiros dados epidemiológicos, publicados em 1991. Neste estudo se demonstrou que 743 fibrocísticos provenientes de quatro países latino-americanos foram registrados no período de 1979-89. A idade média ao diagnóstico foi de 3,6 anos; a idade média dos afetados vivos foi de 6,4 anos no Brasil; o tempo médio de sobrevivência dos afetados brasileiros após o diagnóstico foi de 3 anos, e apenas 20% sobreviveram mais de 6 anos. Em estudos realizados no Brasil no ano de 2000, a média de idade ao diagnóstico variou de 1,6 a 9,6 anos. A incidência, segundo o Ministério da Saúde, é de um caso para cada 2.500 nascidos vivos. Porém, Raskin promoveu uma pesquisa em cinco estados brasileiros e concluiu que a incidência total da região foi de 1:7.500 nascidos vivos (descendentes euro-brasileiros). A realidade é que não dispomos de dados epidemiológicos precisos sobre a FC no Brasil. Os poucos estudos realizados no país refletem a situação em um pequeno número de afetados de uma única cidade ou estado. Uma das maiores barreiras existentes para o diagnóstico da fibrose cística no Brasil é o fato de a doença ser muito pouco conhecida, não somente pela população em geral, mas

também por profissionais da área de saúde. Boa parte deste desconhecimento da classe médica em relação à doença é devida à crença de que a FC seja extremamente rara em nossa população e, portanto, este diagnóstico nem sempre é o primeiro a ser investigado pelo médico quando um indivíduo tem sintomas clínicos compatíveis com FC, principalmente naqueles casos em que os sinais e sintomas não são bastante típicos.

INTRODUÇÃO

A Fibrose cística (FC), também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva, crônica, com manifestações sistêmicas, comprometendo os sistemas respiratório, digestivo e reprodutor. Considerada a enfermidade congênita letal mais freqüente em populações caucasianas (Europa Central, Estados Unidos e Austrália), ocorre por uma disfunção das glândulas de secreção exócrina, sendo menos freqüente entre negros e asiáticos^{1,2,3}.

A FC foi descrita pela primeira vez, pelo pediatra suíço Fanconi, como pâncreas fibroso e bronquiectasias, em 1936. Dois anos mais tarde, Dorothy Andersen descreveu as características clínicas, anatomopatológicas e epidemiológicas da FC, e em 1946, Farber e Glanzmann criaram o termo Mucoviscidose ao descreverem que outras secreções do organismo também estavam afetadas. No ano de 1953, Di Sant`Agnese descobriu que esses pacientes tinham um alto conteúdo de eletrólitos no suor ao detectar uma desidratação importante durante um verão muito quente. Dois anos depois, nos EUA, foi criada a *Cystic Fibrosis Foundation*, e em 1959, Gibson & Cooke padronizaram uma técnica para medição da concentração de eletrólitos no suor, padrão áureo para o diagnóstico da FC até os dias de hoje. Em 1985, um grupo de pesquisadores, entre os quais Lap-Chee Tsui, John Riordane Collins, localizou o gene da FC, o qual foi clonado e seqüenciado pelos mesmos pesquisadores em 1989. Nos últimos anos, os avanços estão em busca do diagnóstico precoce e tratamento agressivo, com o objetivo de promover uma boa qualidade de vida e evitar danos irreversíveis^{2,3}.

Apesar da tecnologia molecular sofisticada disponível nos labo-

ratórios de genética, a FC caracteriza-se pelo diagnóstico clínico. A FC clássica é caracterizada por doença pulmonar progressiva, disfunção pancreática, eletrólitos no suor e infertilidade masculina. Entretanto, uma grande variabilidade na expressão clínica (fenótipo) é encontrada entre os pacientes. Até 20% das crianças afetadas nascem com obstrução intestinal e apresentam íleo meconial. Outros pacientes são diagnosticados com vários modos de apresentação da doença, desde o nascimento até a vida adulta. Embora a doença pulmonar progressiva seja a mais comum causa de morte na FC, existe grande variabilidade na idade de início e severidade da doença pulmonar em diferentes grupos etários. A extensão da doença pancreática também varia. Até 15% dos pacientes possuem função pancreática exócrina normal. Um pequeno grupo de pacientes tem sintomas típicos de forma relativamente leve, mas possui teste no suor normal/*borderline*, chamados de “FC Atípica”. A variabilidade também é encontrada na infertilidade masculina. A maioria dos pacientes masculinos é infértil devido à ausência bilateral dos vasos deferentes; entretanto, alguns poucos casos de fertilidade já foram descritos⁴.

INCIDÊNCIA DA FC E MUTAÇÃO GENÉTICA

A incidência da FC varia entre os países (Figura 1), e entre grupos étnicos de um mesmo país, oscilando entre 1:2.000 e 1:5.000 caucasianos nascidos vivos na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá³. Exemplos de alta incidência atribuída à deriva genética são observados em certas partes do Reino Unido (1:3.777) e entre a população *amish* norte-americana (1:640 a 1:1.200). Na população europeia, as maiores incidências são encontradas nas ilhas britânicas (1:2.000), e na França (1:2.500); decrescem para o norte (1:3.700 na Bélgica e Holanda, 1:4.700 na Dinamarca), também para o centro e oeste (1:6.000 na Polônia) e para o sul (1:3.500 na Espanha e Grécia)⁵.

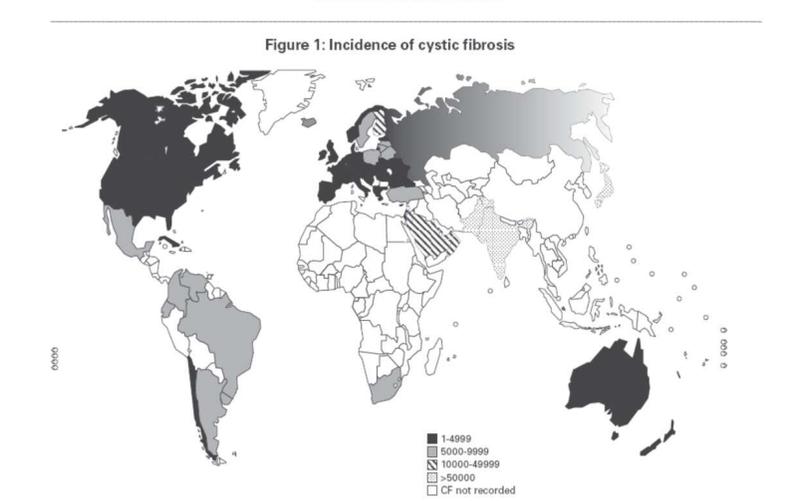


Figura 1 - Incidência da FC no mundo segundo a Organização Mundial de Saúde

A incidência da FC no Brasil e na América Latina é desconhecida. Não existem estudos epidemiológicos ou triagem neonatal abrangente que permitam estimar a incidência nas diversas regiões do país. Há estimativas de que 10% do total anual de afetados são diagnosticados, o que confere uma impressão errônea de baixa incidência na população brasileira⁵. Na Região Sul do país, a incidência estimada é mais próxima da população caucasiana centro-européia, enquanto que, para outras regiões, diminui para cerca de 1:10.000 nascidos vivos^{1,3}.

Raskin⁵, analisando 2.683 recém-nascidos de cinco estados brasileiros, encontrou resultados surpreendentes, mostrando que a incidência da doença no Sul e Sudeste é de 1:7.576 nascidos vivos (Tabela I). No Estado do Rio Grande do Sul, foi observada a mais alta frequência, variando entre 1:1.600 e 1:6.700 (similar a maioria dos países europeus). Isso implica que 1:20 habitantes é portador do gene da FC.

Tabela I - Incidência da FC no Sul e Sudeste do Brasil

Estado	Incidência da Fibrose Cística	Pessoas Portadoras do Gene da Fibrose Cística
Rio Grande do Sul	1:1.587	1:20
Santa Catarina	1:12.195	1:56
Paraná	1:6.803	1:42
São Paulo	1:32.258	1:90
Minas Gerais	1:21.277	1:73
Total	1:7.576	1:44

Fonte: Referência 5

A FC é causada por mutações no gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). Cada indivíduo herda um gene CFTR do pai e um gene CFTR da mãe, e ambos os genes são chamados alelos CFTR. Quando uma mutação é encontrada em somente um alelo, o indivíduo é chamado de portador da FC. Na doença autossômica recessiva, os pais são portadores do gene, mas não têm sintomas. A probabilidade, em cada gravidez, é de um filho(a) com doença (25%), ou portador (50%), ou saudável (25%).

Já foram descritas mais de 1.500 mutações responsáveis pela transmissão da doença, desde a descoberta do gene da FC em 1989. O gene localiza-se no braço longo do cromossomo 7, no locus q31, e tem a propriedade de codificar um RNAm de 6,5 quilobases, que transcreve uma proteína transmembrana, reguladora de transporte iônico, composta por 1.480 aminoácidos, conhecida como CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), estando envolvida na regulação do fluxo de Cl, Na e água^{2,6,7}. A mutação Delta F 508 é a mais freqüente das mutações encontradas na população mundial, embora outras, como G542X, G551D, N1303K e W1282X, podem ser relativamente freqüentes, dependendo da origem étnica da população^{2,7,8}. Estudos demonstram que $\Delta F508$ ocorreu há mais de 52.000 anos, em uma população geneticamente distinta de qualquer grupo europeu atual, e propagou-se por toda a Europa em expansões cronologicamente diferentes⁹.

A Tabela II mostra a incidência da FC e da mutação $\Delta F 508$ em várias regiões do mundo. No Norte da Europa, aproximadamente 70%

dos cromossomos de FC têm a mutação F508, cuja incidência diminui para o Centro e Sul da Europa^{2,4,10}. Sua frequência pode variar de 87% entre os dinamarqueses, até cerca de 20% na Turquia⁴. Na França, a mutação Δ F508 estava presente em 67,7% dos cromossomos de uma população de 2.666 pacientes com FC¹¹.

Na América do Norte, a incidência da FC é cerca de 1:3.500. As mutações refletem a origem geográfica de uma população com forte parentesco com a Europa⁴. Nos Estados Unidos, as mutações mais frequentes foram: Δ F508 (66%), G542X (2,4%), G551D (1,6%), N1303K (1,3%) e W1282X (1,2%)^{8,12}. No Canadá, a maioria das mutações novamente reflete a forte relação com a origem europeia da população caucasóide⁴.

Tabela II - Incidência da FC e mutação Δ F508 em diversos países

País ou População	Incidência (1 caso por x nascimentos)	ΔF508 (%)
Finlândia	25.000	46,2
México	8.500	41,6
Suécia	7.300	66,6
Polônia	6.000	57,1
Irlanda do Norte	5.350	57,1
Rússia	4.900	54,5
Dinamarca	4.700	87,5
Noruega	4.500	60,2
Holanda	3.650	74,2
Espanha	3.500	52,9
Grécia	3.500	52,9
Estados Unidos	2.835	68,6
República Tcheca	2.833	70,0
Reino Unido	2.600	75,3
Austrália	2.500	76,9
Itália	2.438	50,9
França	2.350	67,7
Suíça	2.000	57,2

Irlanda	1.800	70,4
Emirados Árabes	15.876	26,9
Brasil	6.902	47,7
Chile	4.000	29,2
Escócia	1.984	71,3

Fonte: Referência 4

Na Ásia, a FC é normalmente rara e existem poucos registros de pessoas afetadas de origem asiática. A incidência exata não é bem conhecida, mas a incidência para asiáticos no Reino Unido (principalmente paquistaneses e indianos) é 1:10.000, e 1:40.000 nos EUA. No Japão, a incidência estimada é 1:100.000 a 350.000 nascidos vivos. Existem poucas informações disponíveis da maioria dos países. A frequência da mutação $\Delta F508$ alcança 60% nos pacientes paquistaneses, e 20% nos indianos, e 10% nos japoneses⁴.

Na América Latina, a composição étnica é muito heterogênea. Em países como o Uruguai e Argentina, cerca de 90% da população é caucasiana, enquanto que em outros, por exemplo, México, Colômbia ou Chile, entre 57% e 85% são mestiços (caucasóides + ameríndios). Em acréscimo, no Uruguai, Equador, Colômbia, Venezuela e Brasil, a presença de descendentes africanos é importante, embora este percentual não exceda 10%⁴. No estudo de Bobadilla e cols. para análise comparativa, a América do Sul foi dividida em costa oeste (Colômbia, Equador e Chile) e costa leste (Venezuela, Brasil e Argentina). Foi encontrada uma diferença significativa na frequência da mutação $\Delta F508$, isto é, 29,9% nos países do Oeste versus 45,3% nas nações do Leste, confirmando um laço maior com a colonização europeia vindo, principalmente, com os portugueses, espanhóis e judeus¹².

No Brasil, na casuística de Alvarez e cols. (2004)¹¹, a mutação $\Delta F508$ estava presente em 50% dos 192 cromossomos estudados de uma amostra de 104 pacientes fibrocísticos em São Paulo. As outras mutações foram encontradas nas seguintes porcentagens: G542X (4,17%), N1303K (2,08%), G551D (1,04%), R553X (0,52%), W1282X (0,52%).

Também no Brasil, Raskin e cols. (1993)¹³ estudaram 190 pacien-

tes do Sul e Sudeste: 60 do Rio Grande do Sul, 24 de Santa Catarina, 17 do Paraná, 58 de São Paulo e 31 de Minas Gerais. Eles encontraram uma média de 47% dos alelos com a mutação $\Delta F508$. As outras mutações foram G542X (5,5%), N1303K (2,6%), R553X (0,8%) e G551D (0,2%). Entretanto, quando a frequência foi considerada em relação ao estado de origem dos pacientes, eles encontraram a mutação $\Delta F508$ em 49% no Rio Grande do Sul, 27% em Santa Catarina, 44% no Paraná, 52% em São Paulo e 53% em Minas Gerais^{2, 11,14}. Por outro lado, em estudo com 33 pacientes com diagnóstico clínico de FC nascidos no Estado do Pará, Região Norte do Brasil, Araújo e cols. detectaram a mutação em 22,7% dos pacientes⁷. Similarmente, um estudo conduzido no Rio de Janeiro¹⁵ encontrou uma frequência reduzida de $\Delta F508$ (30.68%) em comparação com as taxas mundiais e aquelas registradas em outras populações do Sul e Sudeste brasileiros. Portanto, como pode ser visto na Tabela III, vários outros estudos sobre a prevalência da fibrose cística no Brasil têm sido realizados indicando uma frequência menor desta mutação em comparação aos estudos europeus e norte-americanos (cerca de 70%), provavelmente devido à grande miscigenação de raças no Brasil^{11, 14}.

Tabela III - As quatro mutações mais prevalentes da FC no Brasil

Região	Número de alelos	MUTAÇÕES (%)				Referências
		$\Delta F508$	G542X	G551D	R553X	
SUL						
Rio Grande do Sul	106	49,1	2,8	0	0	16
Rio Grande do Sul	154	48,7	3,2	0	0,7	17
Santa Catarina	58	55,2	3,5	0	0	16
Santa Catarina	48	27	0	0	0	18
Paraná	100	39	9	0	2	16
SUDESTE						
São Paulo	110	52,7	10	0,9	2,7	16
Rio de Janeiro	88	30,7	2,3	1,1	0	15

Rio de Janeiro	148	25,7	0	0	0	19
Rio de Janeiro	34	35,3	-	-	-	18
Minas Gerais	62	32,6	4,2	0	0	16
NORTE						
Belém	66	22,7	0	3	0	7

Fonte: Adaptado de Araújo FG e cols⁷.

Considerando a heterogeneidade da população brasileira, o fluxo migratório entre as regiões e a composição étnica diferenciada na população das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, espera-se que a frequência das mutações FC, como também sua incidência, varie entre as diferentes regiões e populações do Brasil, bem como na América Latina⁵.

IDADE AO DIAGNÓSTICO E IDADE ATUAL

O diagnóstico pode ser feito em várias oportunidades: antenatal, quando já houver casos na família (por biópsia de vilosidade coriônica, seguida de análise genética), o que poderia reduzir a prevalência de FC após o aconselhamento genético; no primeiro ano de vida, por manifestações precoces, como íleo meconial; pela realização da triagem neonatal ou, finalmente, quando há manifestações clínicas da doença¹.

Nos EUA e países da Europa, o diagnóstico é feito precocemente, antes do primeiro ano de vida, o que proporciona a essas crianças serem tratadas e monitoradas quanto a variáveis que influenciam diretamente no prognóstico da doença¹. Existem, porém, poucos trabalhos analisando a população de fibrocísticos dos países em desenvolvimento. Desta forma, o tratamento e as medidas de saúde pública oferecidos aos fibrocísticos de tais países são baseados em dados internacionais, sem se levar em conta suas peculiaridades¹¹.

No Brasil estima-se que haja 2.000 pacientes com FC, registrando-se perto de 3.000 internações pela doença nos últimos cinco anos⁸. O diagnóstico em 40 a 50% dos casos é feito após os três anos de idade². Dados do Registro Latino-Americano de *Fibrosis Quística*

(REGLAFQ), onde estão incluídos também os registros do Brasil, mostram que a média de idade ao diagnóstico era de 3,6 anos em 1991^{5,20}, e de 3,9 anos em 1996⁵.

É perceptível a diferença no número de casos diagnosticados e acompanhamento no Brasil, na América Latina e nos EUA. Os dados epidemiológicos do Brasil relativos ao número total de afetados são semelhantes aos de outros países da América Latina (REGLAFQ 1992, 1997). Enquanto nos EUA apenas no ano de 1996 foram diagnosticados cerca de 900 casos novos e aproximadamente 20.886 afetados eram acompanhados em centros de referência, isto em um país que tem população menos de duas vezes maior do que a brasileira (*Cystic Fibrosis Foundation*, 1997), em toda a América Latina foram diagnosticados apenas 168 casos (REGLAFQ, 1997)⁵.

Em estudos realizados no Brasil, a média de idade ao diagnóstico variou de 1,6 a 9,6 anos¹⁰. No estudo de Alvarez e cols., 104 pacientes acompanhados por 10 anos (1990-2000), a mediana de idade no diagnóstico foi de 2 anos e 4 meses¹¹. O Registro Brasileiro de Mucoviscidose (REBRAM) divulgou em 1995 que a idade média do diagnóstico no Brasil era de 4,5 anos. Raskin, em seu estudo, no período de 1971 a 2000, analisando 300 pacientes afetados de cinco estados brasileiros (Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, São Paulo e Minas Gerais), encontrou a média de 3,1 anos de idade ao diagnóstico (mediana de 14 meses), e idade média de 12,6 anos (mediana 11,8 anos)⁵.

Na Europa, a média em 1998 foi 2,5 anos, de acordo com os dados do *Epidemiology Registry of Cystic Fibrosis Annual Report*²¹. Por outro lado, nos Estados Unidos, segundo *Cystic Fibrosis Foundation*²² de 2004, que tem registrado 22.714 pacientes, a média de idade ao diagnóstico é de três anos e a mediana de seis meses; 41,8% dos pacientes têm mais de 18 anos. Estes dados comparativos estão evidenciados na Tabela IV.

Tabela IV - Comparação estatística na FC, relativos à idade atual e do diagnóstico

	USA 2004	EUROPA 1998	AM. LATINA 1997	BRASIL* 2000
Número de pacientes	22.714	9.717	1.717	300
Idade ao Diagnóstico				
Média (a)	3,0	2,5	3,9	3,1
Mediana (m)	6,0	12,0	17	14
Idade Atual				
Média (a)	16,0	15,5	10,4	12,6
Mediana (a)	13,8	14,0	8,6	11,8

(a) = anos; (m) = meses.

* dados estatísticos de 5 estados brasileiros

É evidente que a América Latina como um todo necessita aumentar os esforços para realizar o diagnóstico precoce da FC, como ressalta a Organização Mundial de Saúde, desenvolvendo centros de diagnóstico e tratamento para FC com equipe multidisciplinar; triagem neonatal para determinar a incidência e identificar os recém-nascidos afetados; implementação dos laboratórios para identificar as mutações da FC; organização nacional envolvendo familiares, amigos e outros voluntários; estabelecimento de um registro nacional; divulgação sobre esta condição para profissionais de saúde, autoridades públicas e população geral¹¹.

O atraso em se fazer o diagnóstico da FC talvez se deva à superposição de sinais e sintomas de patologias comuns do nosso meio, como é o caso das diarreias crônicas, da desnutrição e das infecções pulmonares^{2, 6}.

No Canadá, aproximadamente um em cada 3.600 nascidos vivos tem FC; aproximadamente 60% são diagnosticados no primeiro ano de vida, e 90% até os 10 anos de idade. Dados do *Canadian Cystic Fibrosis Foundation* de 2004 têm registrado 3.453 pacientes com a doença, sendo 47,6% da população fibrocística, adultos com mais de 18 anos²³.

SOBREVIDA

Entre 1930 e 1940, quando a FC foi identificada pela primeira vez, a sobrevida acima dos cinco anos era muito rara; a doença era considerada uma doença da infância, com 80% das crianças afetadas morrendo no primeiro ano de vida. Nos últimos 30 anos, com maior entendimento da doença, diagnóstico precoce, acesso à terapêutica adequada e as associações de pais, aproximadamente 35% das crianças sobrevivem até a idade adulta^{8, 10, 24}. Porém, ainda assim, 15-20% das crianças com FC morrem antes de seu décimo ano de vida².

Na América Latina, em um estudo retrospectivo (1960-1989), com participação de 34 centros provenientes de 10 países, totalizando 1.827 pacientes, pode-se observar que 50% das crianças seguiam vivos seis anos após o ingresso ao centro de referência. Esta cifra baixou para 26,2% aos 10 anos de seguimento, e somente 10% dos pacientes permaneciam vivos 15 anos depois do seu ingresso²⁵. A média de idade ao diagnóstico, ingresso e falecimento é vista na Tabela V.

Tabela V - Idade ao diagnóstico, ingresso ao Centro de Referência e falecimento de pacientes com FC na América Latina (1960-1989)

	<i>Média</i>	Desvio padrão
Idade ao diagnóstico	3,7 anos	5,22 anos
Idade ao ingresso	4,51 anos	6,10 anos
Idade ao falecimento	6,68 anos	8,46 anos

Fonte: Referência 21

Fernandez e cols.²⁶ citam, em seu trabalho, um registro comparando a sobrevida posterior ao diagnóstico em quatro países latino-americanos em 1991, observando-se que não existe diferença significativa entre eles, excetuando-se o caso da Argentina, em que 65,4% dos pacientes com fibrose cística alcançaram os quatro anos de vida. Entre os brasileiros, apenas 20% sobreviveram mais de 6 anos, conforme Tabela VI.

Tabela VI - Sobrevida posterior ao diagnóstico na FC

<i>Sobrevida (anos)</i>	<i>Argentina %</i>	<i>Brasil %</i>	<i>Chile %</i>	<i>México %</i>
1	90,8	85,9	84,0	86,5
2	83,6	68,8	72,0	79,5
3	72,7	50,0	64,0	69,9
4	65,4	40,0	54,3	58,8
5	58,6	27,2	42,8	46,5
6	51,1	20,0	33,3	33,8

Fonte: Referência 22

No Brasil, no Estado de Minas Gerais, Reis e cols.¹⁰, estudando os pacientes admitidos em um período de 20 anos (1977-1997), demonstraram que a probabilidade de sobrevida de cinco anos após o diagnóstico foi estimada em 80%, e após os 10 anos, em 73%. Em outro estudo, deste mesmo autor, a sobrevida mediana, após o nascimento, de uma coorte de 111 pacientes diagnosticados entre 1970 e 1994, em Minas Gerais, foi de 12,6 anos. Na casuística de Alvarez e cols.¹¹ foram estudados 104 pacientes atendidos em São Paulo, entre 1990 e 2000; a sobrevida mediana após o diagnóstico foi de 18,4 anos.

Nos Estados Unidos, a sobrevida mediana aumentou de um ano em 1940 para 20 anos em 1980. Outro estudo cita que a expectativa de vida em 1988 era de 29 anos e em 1996 atingiu 31,3 anos^{11,27}. Segundo dados da *Cystic Fibrosis Foundation*²², em 2004 este número alcançou 35,1 anos, e na Europa, dados de 1998 revelam uma sobrevida de 32 anos²¹ (Tabela VII).

Em um estudo envolvendo 10 países da Europa, América do Norte e Austrália, concluíram que a média internacional da idade da morte aumentou de 8 anos em 1974 para 21 anos em 1994²⁴.

A desnutrição e a deterioração da função pulmonar já estão bem documentadas como fatores de mau prognóstico. Nossos pacientes apresentam peso e estatura abaixo do percentil 5, muito mais significativos que os pacientes norte-americanos e europeus (Tabela VII). A

demora no diagnóstico entre as nossas crianças e o reduzido número de centros especializados no tratamento da FC são também outros fatores que contribuem para a piora da sobrevida entre os fibrocísticos⁶.

Tabela VII - Dados estatísticos da FC nos EUA, Europa e Brasil

	<i>EUA 2004</i>	<i>Europa 1998</i>	<i>Brasil 2006</i>
Números de pacientes	22.714	9.717	2.181
Números de centros	113	204 (8 países)	22
< p 5 peso (%)	15,7	17,4	39,0*
< p 5 estatura (%)	16,3	-	38,0*
Idade sobrevida Mediana (a)	35,1	32	-

* REBRAM 1995

A baixa sobrevida, embora tenha uma melhora gradativa com o passar dos anos, ainda é preocupante quando comparado a países desenvolvidos da Europa e Estados Unidos, sugerindo que temos de melhorar as condições diagnósticas e terapêuticas em nosso meio^{11, 25}.

TRIAGEM NEONATAL

Atualmente, a maioria dos estados do Brasil não realiza triagem neonatal para FC, e sua realização gera controvérsias. Os pontos negativos para a realização da triagem incluem o custo elevado, os resultados falso-positivos e falso-negativos e o fato de revisões recentes não terem demonstrado diferença na evolução da FC entre pacientes diagnosticados por triagem neonatal e aqueles que tiveram diagnóstico após o início dos sintomas^{1, 10, 28, 29}.

Até o momento, poucos países, como Austrália, Nova Zelândia, França, Áustria, Polônia, Estados Unidos e Inglaterra, têm um programa Nacional de Triagem Neonatal. No Brasil, a triagem para FC foi implantada em 2001 pelo Ministério da Saúde, e atualmente somente

três estados (Tabela VIII) fazem o exame no primeiro mês de vida: Paraná, Santa Catarina e Minas Gerais¹.

Tabela VIII - Triagem neonatal para FC no Brasil até dezembro/ 2005

	Início	Triados	Diagnóstico	Incidência
Santa Catarina	Outubro/2001	383.012	44	1:8.704
Paraná	Setembro/2001	508.989	56	2:9.089
Minas Gerais	Julho/2003	648.454	61	1:10.630
Brasil		1.540.455	161	1:9.568

Fonte: ABRAM

Os programas experimentais, com triagem neonatal, realizados com milhões de crianças na Europa, não trouxeram conclusões objetivas². No Brasil, como se demora em média quatro anos para realizar o diagnóstico, o prognóstico torna-se desfavorável para o fibrocístico. O diagnóstico precoce por meio da triagem neonatal tem proporcionado aos profissionais que acompanham essas crianças um melhor conhecimento sobre a doença e sua história natural¹, associado a alguns benefícios, como tratamento nos primeiros meses de vida, aconselhamento genético e prevenção de complicações, como, por exemplo, o acompanhamento da curva pôndero-estatural e a presença de colonização de vias aéreas superiores por patógenos, que têm relação íntima com pior prognóstico da doença^{1, 2, 10, 11, 27}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos GP, Domingos MT, Witting EO. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no Estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. J Pediatr (Rio J). 2005; 81:240-4.
2. Ribeiro JD, Ribeiro MO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl. 2): s171-s86.

3. Tagle MS. Epidemiología de la fibrosis quística del páncreas en Chile. Revisión de 60 Pacientes. *Rev. Pediatría (Santiago)*, 1988; 31: 212 -17.
4. World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS. 2004.
5. Raskin S. Estudo multicêntrico das bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras [tese]. Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná; 2001.
6. Dornelas EC, Fernandes MM, Galvão LC, et al. Estudo do quadro pulmonar de pacientes com fibrose cística. *J Pediatr (Rio Janeiro)*. 2000; 76(4):295-9.
7. Araújo FG, Novaes FC, Santos NC, et al. Prevalence of $\Delta F508$, G551D, G542X, and R553X mutations among cystic fibrosis patients in the North of Brazil. *Braz. J Med Biol Res*. 2005; 38:11-15.
8. Rozov T, Cunha MT, Nascimento O, et al. Validação lingüística dos questionários de qualidade de vida em fibrose cística. *J Pediatr (Rio Janeiro)*. 2006; 82(2):151-6.
9. Morral N, Bertranpetit J, Estivill X, et al. The origin of the major cystic fibrosis mutation ($\Delta F508$) in European populations. *Natur Genet*. 1994; 7:169-75.
10. Reis FJ, Oliveira MC, Penna FJ, *et al.* Quadro clínico e nutricional de pacientes com fibrose cística: 20 anos de seguimento no HC-UFMG. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2000, vol. 46, no. 4 [citado 2006-9-10], 325-330. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302000000400031&lng=pt&nrm=iso>.
11. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, et al. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80:371-9.
12. Bobadilla JL, Macek M, Fine J, et al. Cystic fibrosis: A Worldwide analysis of *CFTR* mutations – Correlation with incidence data and application to screening. *Human Mutation*. 2002; 19:575-606.
13. Raskin S, Phillips JA, Krishnamani MR, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie Cards. *Am J*

- Med Genetics. 1993; 46:665-9.
- 14.Okay TS, Oliveira wp, Raiz-Júnior R, et al. Frequency of the $\Delta F508$ mutation in 108 cystic fibrosis patients in São Paulo: comparison with reported brazilian data. Clinics. 2005; 60(2):131-4.
 - 15.Cabello GM, Moreira AF, Horovitaz D, et al. Cystic fibrosis: low frequency of the DF508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. Human Biol. 1999; 71:189-96.
 - 16.Raskin S & Fauze FR (2001). Aspectos genéticos da fibrose cística. In: Carakushansky G (Editor), Doenças Genéticas em Pediatria. Guanabara Koogan, São Paulo, SP, Brazil.
 - 17.Streit C, Burlamarque-Neto AC, Silva FE, Giugliani R & Pereira MLS (2003). CFTR gene: Molecular analysis in patients from South Brazil. Molecular Genetics and Metabolism, 78:259-264.
 - 18.Raskin S, Philips JA, Kaplan G et al. (1999). Geographic heterogeneity of 4 common worldwide cystic fibrosis non-DF508 mutations in Brazil. Human Biology, 71: 111-121.
 - 19.Cabello GM, Cabello EH, Fernande O & Harris A (2001). The 3120+1G→A splicing mutation in CFTR is common in Brazilian cystic fibrosis patients. Human Biology, 73: 403-409.
 - 20.Registro Latino Americano de Fibrosis Quística (REGLAFQ). Informe del cuarto año. Buenos Aires; 1993.
 - 21.Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Annual Report; 1998.
 - 22.Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2004 Annual Report, Bethesda, Maryland.
 - 23.Facts about CF. Canadian Cystic Fibrosis Foundation. Disponível em: <http://www.cysticfibrosis.ca/page.asp?id=21> Acesso em: 19/09/2006.
 - 24.Fogarty A, Hubbard R, Britton J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. Chest.2000; 117:1656-1660.
 - 25.Macri CN, Gentile AS, Manterola A. Estúdio clínico epidemiológico latinoamericano de la fibrosis quística (mucoviscidosis). Arch Arg Pediatr.1992; 90:111-18.

26. Fernandez JL, Gonzalez D, Fernandez MA. Fibrosis quística em México: análisis de sus principales aspectos epidemiológicos. *Bol Méd Hosp Infant Mex.* 1994; 51(5):305-10.
27. Santana MA, Matos E, Fontoura MS, et al. Prevalence of pathogens cystic fibrosis patients in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2003; 7(1):69-72.
28. Assael BM, Castellani C, Ocampo MB, et al. Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area intense neonatal screening over 30 years. *Am J Epidemiol.* 2002; 156 (5):397-401.
29. Danker-Roelse J, Meerman G. Screening for cystic fibrosis – time to change our position?. *N Engl J Med.* 1997; 337:997-999.

Capítulo II

Diagnóstico

Lairton Valentim

RESUMO

O diagnóstico da Fibrose Cística, apesar de muitas vezes ser difícil, vem aumentando no Brasil. Isto se deve a um maior conhecimento e preocupação relacionada à doença em escolas médicas e também à divulgação para a população em geral, por meio de campanhas de esclarecimentos, como o Dia Nacional de Divulgação e Conscientização da Fibrose Cística, com participação importante de profissionais de saúde e associações de pais. O diagnóstico já pode ser feito intra-útero, com o desenvolvimento de modernas técnicas associadas à genética ou no período neonatal, com implantação da Triagem Neonatal para Fibrose Cística em alguns estados brasileiros, incluindo Santa Catarina. A história familiar positiva, associada a uma ou mais características fenotípicas e/ou *screening* neonatal positivo e com dosagem de cloro no suor alterada (em duas amostras > que 60 meq/l com intoforese com pilocarpina), realiza o diagnóstico. Em locais onde a identificação de mutações para Fibrose Cística é possível, a presença de dois alelos também é suficiente para a comprovação da doença. Em alguns casos de difícil elucidação, a demonstração de transporte iônico anormal em epitélio nasal ou retal pode ser necessária. Exames que avaliam a função pancreática, como elastase pancreática ou pacientes que estão em investigação de esterilidade, também podem ser úteis no diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) ainda não tem sua incidência e prevalência mapeadas em nosso país, assim também seu diagnóstico encontra

dificuldades de realização em várias regiões. A doença merece atenção, cuidados e conhecimentos específicos, em virtude, principalmente, do prognóstico e suas implicações genéticas e familiares. A precocidade, no diagnóstico é fundamental, por se tratar de doença de complicações freqüentes, de implicações clínicas multissistêmicas e abordagem multidisciplinar, envolvendo importantes correlações socioeconômicas.

Sinais e sintomas já podem ocorrer nas primeiras semanas de vida, como tosse, cristais de sal sobre a testa, e suor muito salgado. Em torno de 5% dos pacientes apresentam obstrução intestinal por íleo meconial. As manifestações pulmonares, gastrintestinais, atraso de crescimento e desenvolvimento ou formas menos freqüentes, como hipoproteinemia e depleção de sal, são apresentações clássicas da enfermidade.

Tabela I - Manifestações Clínicas e Diagnóstico da Fibrose Cística Johns Hopkins Hospital – 194 pacientes

Manifestação inicial	Porcentagem	Intervalo do Diagnóstico Meses
Pulmonar	33,5	9,3
História Familiar	19,6	1,1
Esteatorréia	11,4	20,9
Esteatorréia e Pulmonar	10,3	3,8
Miscelânea	9,3	22,2

Reproduzido: I Rosenstein, B.J. and gbaum, T.S. Diagnosis, in Cystic Fibrosis, Lynn Taussig, p. 85-110

As manifestações pulmonares precoces, como sibilância, tosse persistente e pneumonia, são as mais comuns e freqüentes (Tabela I). Ocorrem ainda manifestações não tão freqüentes, classificadas como miscelânea, que incluem alcalose metabólica crônica, síndrome depleção de sal, hipoproteinemia, edema, pólipos nasais, icterícia neonatal prolongada e prolapso retal (Tabela II).

Tabela II – Manifestações clínicas iniciais menos frequentes para o Diagnóstico da Fibrose Cística

Neonatal	Respiratório	Gaстрintestinal	Malabsorção	Depleção Sal
Atresia Intestinal	Pólipos Nasais	Pancreatite Recorrente	Deficiência Vit. A,D,E, K	“Gosto salgado”
Volvo intestinal	Mucocele	Hepatomegalia	Edema	Desidratação Hipotônica
	Bronquite por P. Aeruginosa/E. Aureus		Hipoproteïnemia	Alcalose Metabólica Crônica
Icterícia prolongada	Aspergilose bronco-pulmonar	Impactação Mucóide Apendicular		
		Intussuscepção		

Fonte: Diagnosis, in Cystic Fibrosis, Lynn Taussig, Ed Thieme-Stratton Inc, New York ,1984.

Nos países desenvolvidos, a maioria dos pacientes tem diagnóstico firmado antes dos dois anos de idade. No Brasil, 40 a 50% dos casos são diagnosticados após três anos de idade. É responsabilidade do pediatra geral estar alerta para as manifestações clínicas da FC, para melhor orientar os exames diagnósticos.

Tabela III – Critérios maiores e menores para o Diagnóstico da Fibrose Cística

Critérios Maiores	Critérios Menores
Duas Mutações no gene da FC	Doença Pulmonar obstrutiva ou Supurativa
Dois testes do Suor Alterados	Doença Sinusal Crônica
	História Familiar de FC
	TIR Neonatal
	Medida Potencial na Mucosa Nasal

Fonte: Ribeiro, J.D. J. Pediatr. (Rio de J.) v.78 supl. 2, Porto Alegre, nov./dez. 2002.

Esta realidade não se confirma, e o diagnóstico tardio ainda é um grande desafio a ser vencido, exceção feita aos locais onde é realizada a triagem neonatal para FC.

Dezenas de procedimentos e exames foram testados ao longo dos últimos anos, a maioria descartada devido à sua imprecisão na confirmação do diagnóstico. Dentre os testes já utilizados e descartados, destacam-se: a pesquisa da albumina meconial com uma incidência falso-positiva acima de 10% e falso-negativa em torno de 25% a 40%, por causa, provavelmente, da função residual pancreática ^{5,6}.

GENÓTIPOS E FENÓTIPOS

Quando se quer pesquisar a presença de um alelo ou um gene para FC, um genótipo, pode-se utilizar a análise de polimorfismo de fragmentos do DNA, que, quando comparados com sondas padrões, podem identificar a seqüência dos marcadores de genes através da *reação em cadeia da polimerase* ⁷.

Podem-se colher estas amostras de um óvulo que ainda será implantado (inseminação artificial), do sangue do paciente ou dos pais ou parentes, e, por meio da análise do vilo coriônico, em torno da 12^a semana de gestação. O grande desafio que encontramos está na correlação de genótipos com fenótipos, uma vez que dispomos de uma imensa variedade de subtipos e subgrupos de alterações gênicas. A proteína CFTR, clonada em 1989 e mapeada ao longo do cromossomo 7, foi o início para encontrar subtipos de alterações genéticas mais frequentes dentro das populações de países ou até de subpopulações, por intermédio da técnica de reação em cadeia de polimerase ^{7,8}. Em populações pequenas ou sem muita miscigenação, como a população judaica Ashkenazi, isto foi possível graças à mutação W1282X, responsável por 50% do total de casos. Infelizmente este fato não ocorre no Brasil, apesar de termos uma grande percentagem de caucasianos, e de uma boa parte dos pacientes identificados como DeltaF508 ⁹. Para complicar ainda mais esta questão, as relações entre genótipos e fenótipos encontram outros

elementos que interferem na expressão da doença, incluindo fatores diferentes da proteína CFTR, influências do meio ambiente e fatores infecciosos, além, evidentemente, dos tratamentos médicos, tanto na sua precocidade como na sua qualidade¹⁰. Sabe-se, por exemplo, que o DeltaF508, G542x e o N1301K estão relacionados com doença pancreática e pulmonar mais severa, enquanto o R117H e Q1291H, a quadros mais leves. Os tipos R117H e D1152h com suficiência pancreática e testes do suor normais ou pouco aumentados e manifestações clínicas mais tardias^{11,12}. O genótipo mais estudado é o DeltaF508, mas este também apresenta comportamentos clínicos diferentes. Podemos ter pacientes desse grupo com perda precoce da função pulmonar e outros com capacidades pulmonares muito razoáveis na segunda ou na terceira década de vida⁷. Outros estudos mostraram que combinações genotípicas distintas, como DeltaF508 num alelo, e G542x em outro, produziam doenças com quadros graves, como se houvesse a mesma mutação nos dois alelos; portanto, combinações de formas severas geram fenótipos severos¹³.

Do ponto de vista clínico, a presença de insuficiência pancreática está relacionada diretamente ou não com os resultados dos testes diagnósticos e triagem, como, por exemplo, a tripsina imunorreativa⁷. Infelizmente, quando tentamos correlacionar o genótipo com o quadro pulmonar, não encontramos a mesma correlação¹⁴.

Outra importante questão está nos genótipos R117H e P67L, que apresentam somente ausência bilateral dos vasos deferentes e não doença pulmonar, nem insuficiência pancreática, colocando esses pacientes em um grupo que poderia ser uma nova doença, mas não a Fibrose Cística¹⁵.

Novos conceitos de análise genotípica sugerem que poderia haver . que produziriam uma proteína CFTR alternativa, reduzindo a gravidade da doença e, portanto, favorecendo para essa variedade de manifestações clínicas que nos apresenta na atualidade¹⁶.

SCREENING NEONATAL (TESTE DA TRIPSINA IMUNORRE- ATIVA – TIR)

Não abordaremos aqui as questões técnicas ligadas à dosagem da TIR no período neonatal, abordadas em outro capítulo do livro, e nos deteremos a falar sobre as questões polêmicas envolvendo o teste em relação ao diagnóstico da FC.

A tripsina imunorreativa é um marcador de insuficiência pancreática e, portanto, pode estar alterado em outras doenças ligadas ao mau funcionamento do órgão no período neonatal. Durante um período onde está elevado, até cerca de 6 semanas, atinge níveis entre 5 a 10 vezes os valores normais. O aumento da enzima ocorre devido uma obstrução dos canalículos pancreáticos, fazendo com que a TIR aumente seus níveis sanguíneos, uma vez que é absorvida pelas células pancreáticas. Após o período de 6 semanas retorna a níveis normais¹⁷.

O teste de triagem neonatal da TIR não tem como objetivo o diagnóstico da doença, tendo a finalidade de separar populações sadias e populações que apresentam a possibilidade de ter a doença. Muita polêmica ainda existe acerca do teste, principalmente pelos exames falso-positivos ou negativos. Alguns autores têm apresentado a teoria de que os testes não seriam indicados para famílias com história negativa para Fibrose Cística¹⁸. Por outro lado, existem evidências de que o diagnóstico, logo nos primeiros meses da doença, poderia alterar seu curso natural, pela precocidade das intervenções^{19, 20}.

Uma revisão foi publicada recentemente, patrocinada pela Cystics Fibrosis Foundation, envolvendo vários autores de vários continentes, em que relatam que o diagnóstico precoce realizado pelo teste do TRI deve ser aconselhado, demonstrando grandes benefícios aos pacientes relacionados a fatores nutricionais, número de hospitalizações e aumento da sobrevivência²¹.

Quando se avalia somente o dado morte, percebe-se que boa parte poderia ser evitada com um diagnóstico precoce neonatal²². Contrariamente à opinião anterior, alguns especialistas colocam que a ansiedade

da família e a presença das crianças a clínicas de Fibrose Cística exporiam os mesmos a riscos desnecessários^{23, 24}.

O teste realizado em alguns estados brasileiros deve ser encarado como um assunto sério e que deve ser sempre acompanhado de um sistema adequado, com médicos preparados, equipes multidisciplinares, serviço de aconselhamento genético e acompanhamento intensivo das famílias envolvidas.

A triagem neonatal para Fibrose Cística também pode ser realizada com a incorporação do estudo genético associado ao TIR. Porém algumas falhas podem ocorrer quando não se incluem mutações não tão freqüentes nesses testes²⁵.

Gregg e colaboradores compararam o uso da TIR sozinho e em associação com a sonda do DNA, para as 10 mutações mais freqüentes, e encontraram resultados muito parecidos em ambos os métodos²⁶.

TESTE DO SUOR

Desde a descrição de di Sant'Agnesse em 1953, sobre a composição anormal de sódio e cloro no suor em Fibrose Cística, até os dias de hoje, o teste do suor não teve alteração³. Padrão ouro para o diagnóstico da FC, com elevada sensibilidade e especificidade (>95%), baixo custo e não invasivo. Atualmente, o único procedimento aceitável é o da dosagem quantitativa de cloretos no suor, obtido pelo método da iontoforese por pilocarpina, padronizado por Gibson & Cooke⁴. A quantidade de suor deve ter no mínimo entre 50 mg e 100 mg, como é abordado no capítulo específico.

Tabela IV – Principais indicações para realização do Teste do Suor

Respiratória	Gaстрintestinal	Metabólicas e outras
Tosse crônica	Íleo meconial	História Familiar
Pneumonia repetição	Icterícia neonatal prolongada	Atraso do crescimento e desenvolvimento
Sibilância crônica	Esteatorreia	
Hiperinsuflação pulmonar	Prolapso retal	Hipoproteinemia
Atelectasias	Impactação Mucóide Apendicular	Edema
Bronquiectasias	Obstrução intestinal inespecífica	Beijo Salgado
Hemoptise	Intussuscepção recorrente	Cristais de sal sobre a pele
Infecção respiratória pelo <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	Cirrose Hepática	Síndrome depleção de sal
Pólipos nasais	Hipertensão Porta	Alcalose metabólica
Pansinusite	Pancreatite Recorrente	Hipoprotrombinemia
Hipocratismo Digital		Deficiência vit. A
		Azospemia e infertilidade

Fonte: Rosenstein, B.J. and Gbaum, T.S. Diagnosis, in Cystic Fibrosis, Lynn Taussig, Ed Thieme-Stratton Inc, New York, 1984.

Apesar de ser o teste mais utilizado e aprovado para o diagnóstico da FC, existem casos de falso-positivo e falso-negativos. Os sintomas e sinais clínicos em conjunto com o teste do suor irão auxiliar no diagnóstico.

O teste normal de suor não exclui o diagnóstico de formas atípicas de FC. Atualmente, os casos duvidosos podem ser confirmados por estudo genético ou da medição da diferença de potencial do epitélio nasal ou biópsia retal²⁷.

O grande problema enfrentado pela maioria dos médicos num país continental como o Brasil é a falta de um rigoroso controle técnico e de qualidade para a realização do teste do suor. Deve-se aguardar a criança completar o primeiro mês de vida para obter uma quantidade

razoável de suor, já que os recém-nascidos não respondem adequadamente à estimulação da pilo-carpina, produzindo pequenas quantidades de suor. Em casos de maior urgência, alguns autores consideram que a partir da segunda semana se poderia tentar colher o suor, e se em quantidade suficiente, realizar a dosagem dos íons²⁸.

TESTES GENÉTICOS

Os testes genéticos ainda têm seu uso restrito devido ao seu custo ainda elevado e nem sempre útil para a realização do diagnóstico da doença. Temos a sua aplicação necessária em algumas situações, como diagnóstico incerto, formas atípicas de doença pulmonar e gastrintestinal, além de pacientes com forte suspeita, mas com testes do suor negativos. Um teste negativo não afasta a doença pelo fato de existir centenas de subtipos de alterações genotípicas já descritas na literatura²⁹. Uma vez confirmada a enfermidade e definido seu genótipo, poderemos, em muitos casos, ter uma idéia sobre a evolução da doença e possíveis complicações que poderão ajudar a nortear a condução do tratamento.

Deve-se ter muito cuidado em fazer previsões sobre uma base genotípica, uma vez que fatores ainda não completamente claros podem forçar os pacientes a terem evoluções clínicas não compatíveis com os padrões supostamente previstos. Poderemos ter evoluções fatais muito rápidas, bem como quadros clínicos muito brandos para o mesmo subgrupo genético³⁰. As informações obtidas devem ser compartilhadas com outros parentes, para que novos aconselhamentos genéticos possam ocorrer, além de se discutir sobre estas evoluções não previsíveis da FC.

Os testes acima são, na verdade, muito caros, cuja aplicação em nosso país ainda se torna difícil para grande parcela da população, apesar de termos alguns centros especializados que realizam os procedimentos, e devemos ter a consciência da existência e de sua aplicabilidade. O National Institute of Health dos Estados Unidos publicou uma lista de recomendações onde deixa claro que o teste naquele país deve ser oferecido a casais que possuem história familiar da doença³¹.

Tabela V – Situações onde é indicada a realização dos testes genéticos.

Parentes de pacientes com diagnóstico de FC.

Irmãos de pacientes com FC.

Cônjuges que possuem parentes com FC e querem saber dos riscos de terem um filho com a doença.

Óvulo antes de ser implantado para que os pais possam escolher entre ter um filho com FC ou selecionar um outro óvulo sem as alterações genéticas existentes na família.

Confirmação de casos duvidosos.

Pessoa do sexo masculino com infertilidade.

Fonte: <http://consensus.nih.gov/1997/1997GeneticTestCysticFibrosis106html.htm>

DIFERENÇA DE POTENCIAL NASAL

Pacientes com forte suspeita clínica da doença, mas com dosagem do cloro no limite ou até abaixo do valor mínimo preconizado para o diagnóstico poderão precisar de outros exames para confirmar ou afastar a enfermidade. Podemos utilizar íons como marcador principal em local de fácil acesso para medir a diferença de potencial, como as mucosas respiratórias³¹.

Sem a abertura do canal de cloro, devido ao defeito da proteína CFTR e o conseqüente aumento na reabsorção de sódio celular, haverá uma diferença de potencial em nível da parede celular, que poderá ser medido com microeletrodos colocados em mucosas. O exame compara o cloro intra e extracelular, medido através da diferença de potencial, que estará elevada; em segundo lugar, uma inalterada mudança de potencial na presença de solução livre de cloro com o uso do isoproterenol, e, em terceiro, uma inibição exagerada na presença de amiloride⁷.

O amiloride funciona como um bloqueador de canal de sódio. Uma vez bloqueado o canal de sódio, a diferença de potencial será reduzida, podendo-se, então, comprovar a disfunção celular envolvendo os canais alterados.

Os microeletrodos devem ser colocados em um tecido que seja similar ao epitélio pulmonar, como, por exemplo, a mucosa nasal, que, uma vez estimulada por meio de elementos químicos, irá promover uma diferença de potencial.

OUTROS TESTES

Muitas são as alterações químico metabólicas ligadas à FC, algumas delas poderiam servir de marcadores para o diagnóstico nos casos duvidosos. O aumento do ácido araquidônico e docosahenacóico é exemplo de alguns desses elementos que poderiam facilitar um diagnóstico duvidoso. A dosagem desses ácidos pode ocorrer tanto nas secreções nasais como nas secreções retais ou no sangue. Freedman procurou saber da eficácia do exame para pacientes heterozigotos. Apesar de a pesquisa ter sido realizada em ratos, comprovou-se o benefício do exame no que tange à detecção de heterozigotos portadores de FC^{7, 32}.

A mucosa retal, assim como a mucosa nasal, também possui células onde o transporte iônico está alterado, com eliminação de alta quantidade de sódio e principalmente cloro. Com o intuito de desenvolver uma nova técnica acessível no que tange ao transporte eletrolítico transepitelial, verificou-se que o transporte do sódio não se modificava com o uso do amiloride, um potente estimulador de secreções iônicas. Por outro lado, estímulo por monofosfato de adenosina cíclica e cálcio, mediadores das secreções de sódio, alteravam o potencial elétrico da célula drasticamente em todos os pacientes portadores de FC que realizaram biópsia diagnóstica. No grupo da FC observou-se ainda que alguns pacientes, quando estimulados pelo cálcio, mostravam, na sua maioria, defeito na secreção aniônica, mas não na secreção catiônica; e um segundo grupo apresentou secreção aniônica subnormal.

TESTES DE FUNÇÃO PANCREÁTICA

Como já relatado anteriormente, nem todos os pacientes portado-

res de FC apresentarão insuficiência pancreática (IP), e muitos podem apresentar quadros de insuficiência leve no início da vida. Os testes de função pancreática, apesar de não específicos para Fibrose Cística, poderão colaborar, em conjunto com os demais exames, para a elucidação do diagnóstico, nos casos duvidosos^{33,34,35}. Este assunto será tratado em outro capítulo deste livro.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO NA FC

O RX de tórax tem sido utilizado para o diagnóstico e acompanhamento da FC, em alguns casos, pela dificuldade da realização de prova de função pulmonar, principalmente em lactentes. Os achados radiológicos são compatíveis com uma doença pulmonar obstrutiva crônica, espessamento brônquico, áreas de aeração não uniformes, atelectasias, sinais de hiperinsuflação pulmonar, como diafragmas rebaixados, hiperlucencia, cifose, aumento do diâmetro antero-posterior de tórax, evoluindo para os achados clássicos de atelectasias segmentares, lobares, formação de cistos e bronquiectasias, que predominam nos lobos superiores^{37,38}. A hiperinsuflação pulmonar é o sinal mais clássico e precoce da doença, não sendo, porém, específico da FC. Outro sinal precoce e importante é o espessamento peribrônquico, que pode ser temporário devido a processos inflamatórios ou degenerativos que se instalam lenta e progressivamente².

As tomografias têm a capacidade de detectar as complicações com maior sensibilidade, e pode demonstrar alterações compatíveis com a doença muito antes de aparecer no RX simples. Pelo seu custo e pelas dificuldades técnicas, e necessidade de anestesia e radiação, não deve ser um método de rotina, mas um elemento a mais para o diagnóstico³⁹.

A ressonância magnética tem a vantagem de não expor o paciente a altas doses de radiação, tendo, porém, custo elevado, não trazendo grandes vantagens quando se pretende avaliar o parênquima pulmonar. É melhor que os demais exames para se avaliar os linfonodos mediastinais^{40,41}.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR

As provas de função pulmonar, principalmente a espirometria, são muito úteis no acompanhamento de pacientes fibrocísticos, mas podem também ser utilizadas no diagnóstico em relação à avaliação dos componentes obstrutivos, restritivos e de pequenas vias aéreas⁴².

Já a função pulmonar em lactentes ainda não está à disposição da maioria dos centros médicos que tratam os pacientes com FC no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosenstein, BJ. and Gbaum, TS. Diagnosis, in cystic fibrosis. New York: Thieme-Stratton Inc; 1984. p. 85-110.
2. Rosenstein BJ, Langbaum TS, Metz SJ. Cystic fibrosis: diagnostic consideration John Hopkins Med J. 1982; 150:113-22.
3. di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA et al. Abnormal eletrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas: clinical significance and relationship to the disease. Pediatrics. 1953; 12: 549-63.
4. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of eletrolytes in sweat in cysytic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics. 1959; 23:545-9.
5. Hellsing K and Kolberg H. Analysis of albumin in meconium for early detection of cystic fibrosis:methodological study. Scand J Cli Lab Invest. 1974; 33:222-340.
6. Goodchild MC & Watson E. Diagnostic methods and screening. In: Hodson MH, Geddes DM, Cystic Fibrosis. London: Chapman & Hall Medica. 1995;180-209.
7. Wilfond BJ & Taussig LM. Cystic Fibrosis:general Overview. In Taussig L M, Landau L I. Pediatric Respiratory Medicine. St. Louis : Mosbyi, 1999; 982-1009.
8. Riordam JR at el. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 1989; 245(4922):1066-73.

9. Abeliovich D et al. Screening for five mutations detects 97% of cystic fibrosis (CF) chromosomes and predicts carrier frequency of 1:29 in the jewish Ashkenazi population. *Am J. Hum Genet* 1992; 51(5):951-56.
10. McIntosh I & Cutting GR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and the etiology and pathogenesis of cystic fibrosis, *FASEB J.* 1992; 6(10):2775-82.
11. Worldwide survey of the delta F508 mutation: report from the cystic fibrosis analysis consortium, *Am J Hum Genet.* 1990; 47(2):354-9.
12. Tsui. Mutation and sequence variations detected in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator(CFTR) gene: a report from the cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium, *Hum Mutat.* 1992;(3):197-203.
13. Cutting GR. Genotype defect: its effect on cellular function and phenotypic expression. *Semin Respir Crit Care Med* 1994.15(5):356-63.
14. Hamosh A, Corey M. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis: The cystic fibrosis Genotype-Phenotype consortium, *N Eng J Med.* 1993;329(18):1308-13.
15. Angiuano A et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA* 1992; 267(13):1794-7.
16. Rozmahel R et al. Modulations of disease severity in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficient mice by secondary genetic factor. *Nat Genet* 1996;12(3):280-7.
17. Lemna WK; Feldman GL; Kerem B; Fernbach SD; Zevkovich EP; O'Brien WE et al. Mutation analysis for heterozygote detection and the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *N. Engl J Med* 1990;322(5):291-6.
18. Caskey CT, Kaback MM, Beaudet AL, Cavalli-Sforza LL. The American Society of Human Genetics statement on cystic fibrosis screening. *Am J Hum Genet* 1990; 46(2):393.
19. Wilcken B Chalmers G, Reduced morbidity in patients with cystic fibrosis with cystic fibrosis detected by neonatal screening. *Lancet.* 1985; 2(8468):1319-21.
20. Preston, WB & White TB. Newborn screening for cystic fibrosis an opportunity to improve care and outcomes. *J. Pedia.* 2005; 147 (3 Suppl):S98-100.

21. Farrel, PM et al, Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *New Engl J Med.* 1997; 337:963-969.
22. Dankert-Roelse. J. et al. V Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe. *J Pediatr.* 2005; 147(3 Suppl):S15-20.
23. Grosse, SD Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe. *J Pediatr.* 2006;149(3):362-6.
24. Merelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001402.
25. Scotet. V et al Immunoreactive Trypsin/DNA newborn screening for cystic fibrosis: should the R117H variant be included in *CFTR* mutation panels. *Pediatrics.* 2006;118 (5):e1523-9.
26. Gregg. R et al Newborn screening for cystic fibrosis in wisconsin: comparison of biochemical and molecular methods. *Pediatrics.* 1987;99:819-24.
27. Labecau, P et al. Mutations of cystic fibrosis gene and intermediate sweat chloride levels in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):757-61.
28. Augarten, A Mild cystic fibrosis and normal or borderline sweat test in patients with the 3849 + 10 kb C->T mutation. *Lancet* 1993;342 (8862):25-6.
29. Parad RB et al Sweat testing infants detected by cystic fibrosis newborn screening *J Pediatr.* 2005; 147(3 Suppl): S69-72.
30. Wertz DC, et al. Attitudes toward prenatal diagnosis of cystic fibrosis: factors in decision making among affected families. *Am J Hum Genet.* 1992; 50(5):1077-85.
31. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement Genetic Testing for cystic fibrosis. [acesso em 2006 Jan 10] Disponível em <http://consensus.nih.gov/1997/1997GeneticTestCysticFibrosis106html.htm>
32. Delmarco A et al Nasal potential difference in cystic fibrosis patients presenting borderline sweat test. *Eur Respir J.* 1997; 10:145-9.
33. Freedman A. Accuracy of *CFTR* in cystic fibrosis heterozygotes *AJRD.* 2004; 359(6):560-9.

34. Durie PR et al. Pancreatic function testing in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984; 3(suppl 1):s89-98,
35. Standaert, TA. Standardized procedure for measurement of nasal potential difference :an outcome measure in multicenter cystic fibroses clinica trials. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 37(5): 385-92,
36. Stein J et al. Immunoreactive elastase 1: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem.* 1996; 42:222-6.
37. Veeze, HJ et al. Íon tspot abnormalities in rectal suction biopsies from children with cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 1991;101:398-403.
38. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística - do pediatra ao especialista. *J. Pediatr. (RJ).* 2002; 78 (Suppl 1.2): S171-86.
39. Durie PR et al. Age related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis with and without pancreatic insufficiency. *Ped Respir.* 1986; 20:209-13.
40. Ramsey B and Marshall S. Respiratory system in cystic fibrosis. London: Chapman & Hall Medical. 1995; p. 215-34.
41. Walkowiak, J, Cichy WK, Herzig, KH. Comparison of fecal elastase-1 determination with the secretin-cholecystokinin test in parents with cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34(2):202-7,.
42. Greene K et al. Radiographic changes seen in acute exacerbations of cystic fibrosis in adults: a pilot study. *Am J Radiol.* 1994; 163:557-62.
43. Santis G, Hodson M, Strickland B: High-resolution computed tomography in adult cystic fibrosis with mild lung disease. *Clin Radiol.* 1991; 44:20-2.
44. Fiel, S et al. Magnetic resonance imaging in young adults with cystic fibrosis. *Chest.* 1987; 91:181-94.
45. Puberbach, M et al. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: comparison to CT. *Eur Radiol.* 2007 Mar; 17(3):716-24.
46. O'Sullivan BP, et al. Early pulmonary manifestation of cystic fibrosis in children with the Delta F 508/R117H-7T genotype. *Pediatrics.* 2006; 118(3):1260.

Capítulo III

Teste do suor

Aducio L. Thiesem
Laerte Costa Alberton

RESUMO

Mesmo com um avanço no conhecimento genético na Fibrose Cística (FC), o teste do suor continua sendo o teste específico mais confiável para o diagnóstico da doença. É indicado nos pacientes com história familiar, fenótipo sugestivo, teste de triagem positivo do recém-nascido para FC e em casos de suspeita de fenótipo atípico. Deveria ser realizado em laboratórios com técnicos habilitados e seguindo normas para realização do procedimento. Feito em três etapas: estimulação, coleta e análise do suor. O procedimento conhecido como o método de iontoforese de pilocarpina quantitativo, realizado através da técnica de Gibson-Cooke, é o mais acurado para o diagnóstico. Os métodos satisfatórios e aceitos para a dosagem de cloro no suor são: colorímetro, coulométrico e eletrodo íon específico. E os de sódio são: fotometria de chama e eletrodo íon específico. A concentração de cloro no suor > 60 mmol/l suporta o diagnóstico de FC, entre $40 - 60$ mmol/l é sugestivo, e cloro < 40 mmol/l é normal com baixa probabilidade de FC. O sódio não deve ser interpretado sem um resultado de cloro, e quando dosado, os valores entre os eletrólitos deve ter uma diferença usualmente de até 15 mmol/l. A condutividade é também utilizada para análise do suor no diagnóstico de FC e é aceita como um teste qualitativo de triagem. Valor da condutividade acima de 90 mmol/l é sugestivo de FC. Existem causas que podem alterar um resultado de cloro no suor, tanto para falsamente negativo quanto para positivo.

INTRODUÇÃO

O teste do suor continua sendo o teste específico mais confiável para o diagnóstico de Fibrose Cística (FC). Nesta década em que houve um avanço no conhecimento genético do grande número de mutações do gene CFTR, a confirmação do diagnóstico pelo teste genético é limitada e o fundamento do diagnóstico é o teste do suor.

As indicações para o teste de suor incluem¹:

- fenótipo sugestivo de fibrose cística;
- história familiar de fibrose cística;
- teste de triagem positivo do recém-nascido;
- suspeita de um fenótipo atípico.

Na maioria dos pacientes fibrocísticos com quadro típico e mutações para FC identificadas, o teste do suor é diagnóstico. Em quadro atípico onde mutações para FC têm sido identificadas, o teste do suor pode ser intermediário, mas ele usualmente ajuda a fazer o diagnóstico. O diagnóstico de FC pode permanecer incerto naqueles pacientes com quadro clínico sugestivo, e teste do suor intermediário e nenhuma mutação identificada. Mas, raramente, o teste do suor é normal em um paciente com um genótipo de FC^{2,3}.

Existem vários fatores que podem afetar o suor e os resultados do teste de suor. Em situações em que o teste do suor tem sido duvidoso, a genotipagem pode ser o teste de escolha para o diagnóstico.

Idealmente, o teste do suor deveria ser realizado em recém-nascido somente após a segunda semana de vida, com peso maior que 3 kg, que esteja com hidratação normal e sem doença sistêmica significativa. Deveria ser adiado em pacientes que estejam desidratados, com doenças sistêmicas, que tenham eczema afetando o local de estimulação do suor, pacientes edematosos, em uso de corticóide sistêmico e que estejam recebendo oxigênio por sistema de distribuição aberta.

O termo teste do suor é um termo geral referindo a análise quantitativa ou qualitativa do suor para determinar a concentração eletrolítica, condutividade ou osmolaridade, para a confirmação de um diagnóstico

de fibrose cística.

O teste do suor geralmente é realizado em três 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, concentração de sódio e condutividade.

O transporte de íon anormal, consistente com FC, é demonstrado por altas concentrações de sódio e cloro no suor. O teste do suor determina a quantidade de cloro no suor⁴. O cloro fornece mais acurácia do que a análise de sódio, logo muitos centros usam níveis de sódio somente como um controle, isto é, muita diferença no resultado entre os dois eletrólitos indica um erro em alguma etapa do teste. Pacientes com FC teriam proporcionalmente altos valores para ambos eletrólitos, com uma diferença usualmente de 15 mmol/l.

ESTIMULAÇÃO E COLETA DO SUOR

A primeira etapa do teste é a estimulação do suor ou iontoforese, realizada através de um aparelho indutor de suor que gera uma corrente elétrica induzindo as glândulas sudoríparas a liberarem o suor. A seguir, normas para realização do procedimento:

- limpar o antebraço com gaze molhada em água bidestilada ou deionizada, iniciando a limpeza na área central onde vai ser coletado o suor;
- secar o antebraço com outra gaze seca;
- colocar uma gaze umedecida com solução de pilocarpina 60 mg% no antebraço do paciente e sobre ela uma placa de chumbo, amarrando-os e fixando-os com fita ou tubo de látex;
- colocar uma gaze umedecida com ácido sulfúrico a 0,02 N ou pilocarpina 60 mg% no braço e fixar a placa de chumbo amarrando-a com fita ou tubo de látex;
- conectar o eletrodo vermelho (pólo positivo) na placa de chumbo sobre o antebraço e o eletrodo preto (pólo negativo) na placa de chumbo sobre o braço;

- ligar o aparelho indutor com uma voltagem inicialmente de 0,5 mA e aumentar lentamente até 4 mA, mantendo nesta durante 5 minutos. Após, desligar o aparelho lentamente. Alguns pacientes podem ter uma leve sensação de formigamento ou incômodo local;
- o aparelho indutor de suor muito utilizado no Brasil é produzido nacionalmente e conhecido como Iontokit ;
- desconectar os eletrodos das placas de chumbo, retirar as placas e as gazes com pilocarpina e/ou ácido sulfúrico;
- lavar novamente o antebraço com água bidestilada e secar com gaze seca;
- retirar com pinça uma gaze ou papel filtro de dentro de um frasco de plástico numerado e pré-pesado em balança analítica;
- colocar a gaze ou papel filtro sobre a pele do antebraço cobrindo com plástico transparente e fixar com esparadrapo;
- aguardar a coleta do suor durante 30 minutos;
- retirar a gaze ou papel filtro embebido de suor com uma pinça e colocar no mesmo frasco previamente numerado;
- o frasco deve ser bem vedado para evitar evaporação e alterar sua concentração;
- pesar novamente o frasco com a gaze ou papel filtro embebida de suor em balança analítica e anotar o peso total;
- a diferença entre a pesagem antes e depois fornece o peso da amostra de suor;
- pipetar 5 ml de água bidestilada para dentro do frasco com gaze ou papel filtro embebido de suor, com a finalidade de diluição do mesmo;
- tampar e manter o frasco em geladeira por, no mínimo, 12 horas;
- a próxima etapa seria a análise.

O procedimento descrito acima conhecido como o método de iontoforese de pilocarpina quantitativo (IPQ) é o método mais acurado para o diagnóstico⁵.

Este é um método bem estabelecido e necessita ser realizado em laboratórios com técnicos bem treinados, experientes e habilitados. Por

outro lado, exige tempo prolongado de realização e abre muitas origens para erros. Dificuldades têm surgido na realização do teste em recém-nascidos durante o primeiro mês de vida porque, pelo menos, 75 mg de suor deveriam ser coletados em papel filtro ou gaze em 30 minutos para um resultado confiável⁶. Atualmente, existe o sistema de coleta Macroduct, que é utilizado e aceito internacionalmente^{7,8,9}.

O equipamento Macroduct 3700-SYS é o aparelho indutor e coletor muito utilizado por hospitais, clínicas e laboratórios de análises para o diagnóstico de fibrose cística em recém-nascidos, crianças e adultos. É um conjunto aprovado e recomendado pela Fundação Americana de Fibrose Cística. Compõe-se de um indutor de suor Webster modelo 3700, que utiliza o princípio de iontoforese por pilocarpina, e de um conjunto de coletores de suor Macroduct. O indutor de suor possui um par de eletrodos, nos quais são encaixados dois discos de pilocarpina, que são aplicados e pressionados por uma pulseira sobre o braço do paciente. O indutor gera uma baixa corrente elétrica (1,5 mA) que induz as glândulas sudoríferas a liberarem o suor, sendo alimentado por duas baterias de 9V e possuindo um dispositivo de segurança para limitar a voltagem aplicada e evitar qualquer risco ao paciente. O coletor Macroduct é basicamente uma pequena peça plástica descartável, com a superfície inferior em forma ligeiramente côncava e possuindo um orifício no centro. Um tubo plástico com diâmetro de 0,64 mm espiralado é colocado na parte superior da peça plástica, com uma das extremidades enfiada no orifício central e a outra extremidade ficando livre. Depois de feita a indução, quando os eletrodos são retirados, o coletor é aplicado exatamente sobre o local no qual estava aplicado o eletrodo vermelho do indutor, e fixado sob uma pressão por uma pulseira. Devido à pressão aplicada, o coletor irá sugar, pela extremidade enfiada no orifício, o suor produzido pelo paciente. Esta amostra de suor, cujo tamanho depende do tempo de coleta e das características do paciente, ficará então retida na parte espiralada do tubo plástico. Em média, um paciente irá produzir uma amostra de suor de aproximadamente 60 ul após um período de 30 minutos.

As figuras 1, 2, 3 e 4 demonstram o teste do suor pelo método Macroduct.



Figura 1 - Aparelho de Iontoforese

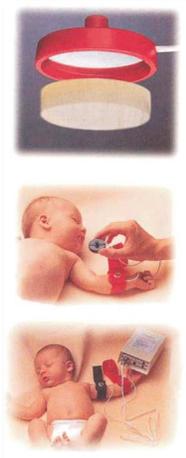


Figura 2 - Estimulação



Figura 3 - Coleta Macroduct



Figura 4 - Aparelho de Análise

A maioria dos centros de realização do teste do suor utiliza preferencialmente a superfície flexora do antebraço como o local de coleta. Outros locais podem ser utilizados no caso de eczemas em ambos os braços, ou quando estes forem muito pequenos ou por outra razão inadequados.

Alguns centros fazem coleta em dois locais separados em um mesmo paciente. Mas evidências indicam que ocorre um aumento no tempo de realização do exame com maior desconforto e sem melhora no índice de diagnóstico¹.

A seguir, algumas normas do Guidelines NCCLS⁶ em relação à coleta do exame:

- o suor não deve ser estimulado em uma área de inflamação difusa, descarga sanguínea ou serosa;
- utilizar sempre gaze ou papel filtro, que tenham baixo conteúdo de sódio e cloro;
- lavar com água bidestilada e secar a pele do paciente rigorosamente;
- não manusear diretamente os materiais utilizados na coleta e o local de coleta com os dedos;
- usar sempre pinças ou luvas livres de pó.

Para garantir um resultado confiável de um teste quantitativo de suor usando gaze ou papel filtro (isto é, técnica de Gibson-Cooke), é necessário um mínimo de taxa de suor de 1 g/m²/min, correspondendo a 75 mg coletado em 30 minutos.

ANÁLISE DO SUOR

Após a estimulação e coleta realizada por meio do método de Gibson-Cooke feitas com gaze ou papel filtro, descritas anteriormente, segue-se a análise:

- pipetar 1 ml da solução diluída de suor e transferir para o tubo de ensaio;
- pingar três gotas de difenil carbazona no tubo de ensaio como

- indicador ou marcador de reação;
- pingar uma gota de ácido nitrito no tubo de ensaio como catalisador ou marcador de reação;
 - agitar bem o tubo para homogeneização da mistura;
 - aspirar com pipeta graduada 2 ml da solução de nitrito de mercúrio e gotejar lentamente;
 - após cada gota colocada no tubo com suor diluído, agitá-lo até perceber a viragem da coloração da solução de incolor para lilás claro;
 - anotar o volume de nitrito de mercúrio gasto;
 - com o volume de nitrito de mercúrio gasto pela titulação mais o peso do suor, utiliza-se uma fórmula para o cálculo de cloretos em mEq/l ou mOsm/l;
 - a fórmula utilizada para o cálculo:

$$\text{Cl (mEq/l)} = (5 + \text{peso do suor(g)} \times 5 \times \text{volume nitrito de mercúrio (ml)}).$$

Peso do suor

- este método utilizado para dosagem de cloro no suor é chamado de colorimétrico.

Os métodos satisfatórios e aceitos para dosagem de cloro no suor são: colorimétrico, coulométrico e eletrodo de íon específico (I.S.E.)⁶.

O método coulométrico utiliza-se de um cloridrômetro digital que serve para determinar a concentração de íons cloreto em amostras clínicas, tais como urina, soros e extratos biológicos. Consiste de um titulador coulométrico microprocessado, particularmente apropriado para detectar cloretos no suor, no diagnóstico de fibrose cística. Pode também ser utilizado para calibrar instrumentos de eletrodo de íon específico (I.S.E.). Permite utilizar microamostras de 0,1 ml, ou menos, de soro, suor e extratos de tecidos, sem necessidade de processamento anterior ou precipitação da proteína antes da diluição. O tempo total de titulação é de menos de 20 segundos, para concentrações de 100mEq/l.

Os métodos de análise do sódio satisfatórios e aceitos são: fotometria de chama e eletrodo de íon específico.

Outro método utilizado para analisar o suor para diagnóstico de fibrose cística é por intermédio da medida da condutividade. A medida da condutividade foi descrita primeiramente há mais de 50 anos atrás por Licht and Shwachman⁹, e vem sendo realizado por ser um método simples e um teste diagnóstico prático em crianças. A Fundação Americana de Fibrose Cística aceita a condutividade realizada por meio de um analisador de suor Wescor macroduct como somente um teste qualitativo de triagem. O comitê de padronizações de laboratórios clínicos americano não aceita a condutividade como um teste diagnóstico definitivo. De acordo com a fundação, um paciente tendo uma condutividade no suor maior que 50 mmol/l ou igual deveria ser encaminhado para a realização de um teste quantitativo de cloro no suor. Abaixo de 50 mmol/l é considerado normal para a fundação. A condutividade do suor é uma reflexão de todos os ânions no suor; no entanto, em média, a condutividade é aproximadamente 15 mmol/l mais alta do que o cloro^{11,12}.

Hammond et al¹³ compararam o sistema macrocoletor e análise de condutividade com o IQP em 1.090 pacientes durante um período de 10 anos.

Demonstraram que a condutividade é tão efetiva quanto o IQP na sua habilidade em diagnosticar os pacientes com FC daqueles sem FC. A principal desvantagem com o sistema de macrocoletor foi uma quantidade insuficiente de suor em 6,1% dos pacientes, comparados com 0,7% com IQP.

Heeley et al¹⁴ e Mastella et al⁹ também confirmaram estes achados que a condutividade no suor é tão efetiva quanto a medida quantitativa de cloro. Tiveram uma boa sensibilidade e especificidade para o sistema de análise de condutividade: nenhum paciente detectado pela técnica clássica de IQP foi considerado negativo pela condutividade. Mas 9,1% de todos pacientes tinham menos do que 15 ul de suor, que é necessário para a medida de condutividade. A maioria das coletas inadequadas ocorreram em crianças com idade menor de 4 meses.

O maior estudo realizado com a medida de condutividade foi feito por Lezana et al¹⁵, com 3.834 pacientes durante um período de 10 anos. Eles acharam uma média de condutividade de 111 mmol/l (82 a 148) para pacientes com FC e 36 mmol/l (12 a 89) para pacientes sem FC. Calcularam o melhor valor limite para o diagnóstico de FC como maior que 90 mmol/l ou igual, com sensibilidade de 99,7% e especificidade de 100%. Devido aos autores dos trabalhos acima não terem provado dados de estudos com métodos comparativos, a sua validade tem sido questionada por outros autores¹⁶.

Em outro estudo, Juerg Barben et al¹⁷ usaram um novo sistema de medida de condutividade de suor chamado Nanoduct, para tentar identificar pacientes com FC e diferenciá-los de pacientes saudáveis. O Nanoduct é um sistema simples e de análise prática e rápida, utilizando somente 3 ul de suor e com resultado disponível em 30 minutos. O estudo comparou o novo sistema de condutividade com o sistema de coleta do suor Macroduct medindo a concentração de cloro e a osmolaridade. Utilizou 111 pacientes (três crianças não produziram suor e 14 crianças somente a condutividade pôde ser medida). Dos 94 pacientes restantes, o novo sistema identificou todos os pacientes com FC clássica (média condutividade 115 mmol/l) e diferenciou-os dos pacientes saudáveis (média 36 mmol/l), com uma média de tempo de 20 minutos. Concluiu que a medida da condutividade do suor usando o novo sistema Nanoduct seguramente diferenciou entre pacientes com daqueles sem FC. A Tabela I abaixo mostra o resultado de uma pesquisa sobre a análise no teste do suor em 193 laboratórios nos Estados Unidos¹:

Quantidade de Laboratórios	Dosagem
98	sódio e cloro
24	somente cloro
21	somente condutividade
20	somente sódio
20	sódio, cloro e condutividade
6	cloro e condutividade
3	sódio e condutividade
1	somente osmolaridade

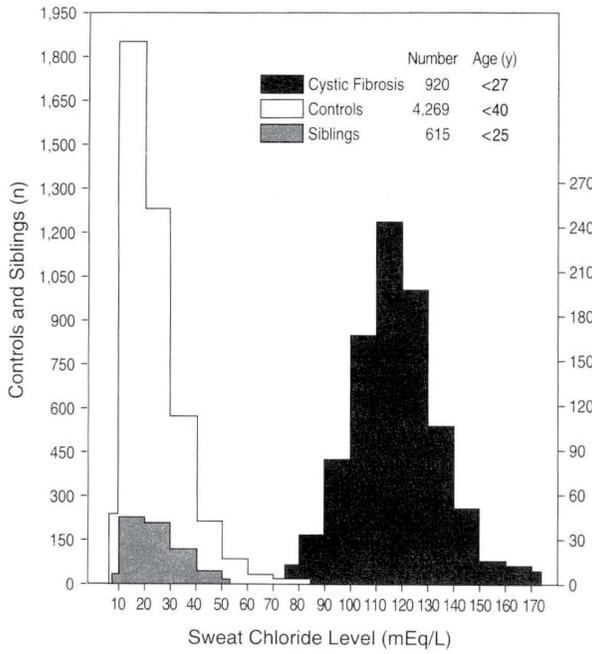
Em relação ao método de coleta, existe uma proporção de 60:40 dos laboratórios coletando suor por intermédio do sistema Wescor (descrito anteriormente) versus papel filtro ou gaze.

INTERPRETAÇÃO DOS ELETRÓLITOS DO SUOR

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, mas não diagnóstico de FC;
- concentração de cloro < 40 mmol/l é normal e há uma baixa probabilidade de FC;
- sódio não deveria ser interpretado sem um resultado de cloro;
- medidas de condutividade com um valor abaixo de 60 mmol/l é improvável ser associado com fibrose cística. Valores acima de 90 mmol/l são sugestivos de diagnóstico de FC^{1,5};
- fibrose cística não deveria ser diagnosticada baseada somente na medida de condutividade.

Resultados de análises quantitativas de cloro no suor em pacientes com FC, irmãos não afetados, e casos controles numa experiência de sete anos são mostrados na Figura 5.



Fonte: Rosestein. Clinics in Chest Medicine, 1998.

A concentração de cloro > 60 mmol/l é consistente com o diagnóstico de FC. Os resultados deveriam ser interpretados com consideração sobre a idade dos pacientes. Existem dados sugerindo que, em lactentes menores que três meses de idade, a concentração de suor maior do que 40 mmol/l é altamente sugestiva do diagnóstico de FC⁶. Alguns adultos não afetados podem ter valores acima de 60 mmol/l, mas o teste do suor permanece o teste confirmatório em adultos^{7,8}.

A concentração de cloro no suor intermediária entre 40 – 60 mmol/l ocorre em aproximadamente 4% a 5% de todos os testes. Nesses casos, repetir o teste pode ajudar a clarear o diagnóstico.

Alguns laboratórios analisam ambos, cloro e sódio, na mesma amostra de um paciente. A concentração de sódio no suor é usualmente menor que a de cloro nos pacientes com FC. Em indivíduos normais, geralmente esta regra é o inverso. A determinação de ambos eletrólitos

pode ser uma técnica útil para monitorar o controle da qualidade, mas pode ter utilidade limitada no diagnóstico. No que se propõe a controlar a qualidade, a discordância significativa entre a concentração dos dois eletrólitos pode indicar erro técnico na coleta, análise, ou ambos.

Em alguns centros é realizado um teste de suor duplo, isto é, coleta e análise do suor em dois locais diferentes no mesmo paciente, tentando assegurar a qualidade do exame. Isso não deveria ser interpretado como dois exames para os critérios diagnósticos. A maioria das concentrações de cloro em teste duplo apresenta uma diferença entre 1 e 5 mmol/l. Uma sugestão é que, para os pacientes com concentrações de cloro menor que 60 mmol/l, os resultados duplos deveriam ter uma diferença em torno de 10 mmol/l, e nas concentrações maiores que 60 mmol/l, esta diferença seria cerca 15 mmol/l.

Os resultados do teste de suor deveriam ser interpretados relacionando o quadro clínico do paciente por um médico conhecedor de FC. O diagnóstico deveria ser feito somente se houvesse uma elevada concentração de cloro no suor em duas ocasiões separadas, em um paciente com uma ou mais características fenotípicas típicas, história familiar, ou um teste de screening no recém-nascido positivo. Aproximadamente em 1% a 2 % dos casos, o diagnóstico é estabelecido por meio de medidas de diferença de potencial nasal, apresentação clínica e mutações genéticas.

FATORES QUE AFETAM O RESULTADO DO TESTE DO SUOR

Métodos duvidosos, erros técnicos e erros na interpretação podem contribuir para falsos resultados do teste do suor. Métodos que não quantificam a coleta do suor ou não têm um mínimo de peso ou volume de amostra estabelecido estão sujeitos a falsos-negativos, em virtude de uma inadequada taxa de suor que não foi conseguida. Outros problemas com o teste do suor incluem erros técnicos de evaporação e contaminação, diluição, calibração de instrumento e na descrição do resultado¹⁰. Os erros acontecem mais freqüentemente em centros que

realizam poucos testes. Falta de conhecimento do método laboratorial, falha em repetir resultados positivos e borderline, e falha em repetir testes de pacientes com apresentações não clássicas de FC podem levar a resultados falsos.

Coleta do suor não deveria ser continuada após um período de 30 minutos, e duas amostras insuficientes de suor não deveriam ser analisadas juntas quando for obtido um volume de suor inadequado. Durante a estimulação com pilocarpina, taxas do suor aumentam rapidamente depois dos primeiros 10 minutos e, então, diminuem até o basal por volta dos 60 minutos¹⁸. Acima dos 30 minutos, a concentração eletrolítica diminui; então, prolongando a coleta além de 30 minutos resultaria em acrescentar uma pequena quantidade de suor relativamente diluído, na qual poderia diminuir o resultado do valor do cloro no suor. Existem várias causas potenciais para alterar um resultado de cloro no suor, tanto para falsamente negativo quanto para positivo^{19,20}. As tabelas II e III descrevem estas causas respectivamente.

Tabela II - Causas de resultados do teste do suor falsamente negativos

Problemas técnicos	Problemas fisiológicos
Falha em secar a pele antes da coleta do suor	Volume inadequado secundário a baixa taxa de suor
Erros em pesagem, diluição, eluição, ou computação	Edema

Tabela III - Causas de resultados do teste de suor falsamente positivos

Reversíveis	Não reversíveis
Insuficiência Adrenal	Disfunção Autonômica
Anorexia Nervosa	Displasia Ectodérmica
Dermatite Atópica	Colestase Familiar
Doença Celíaca	Fucosidose
Hipoparatiroidismo Familiar	Deficiência de desidrogenase
Hipotireoidismo não tratado	Glicose-6-fosfato
Desnutrição	Doença depósito glicogênio tipo 1
Munchausen por procuração	Hipogamaglobulinemia
Diabetes Insípido Nefrogênico	Síndrome de Klinefelter
Nefrose	Síndrome de Mauriac
Infusão de prostaglandina E1	Mucopolissacaridose Tipo 1
Pseudohipoaldosteronismo	
Falência do crescimento psicológico	

Existem várias mutações no gene CFTR (regulador da condutância da membrana) que têm sido associadas com concentrações de cloro no suor normal ou borderline, algumas descritas na Tabela IV^{21, 22, 23}.

Tabela IV - Lista parcial das mutações CFTR associadas com níveis de cloro no suor normal ou borderline

3849 + 10kb C>T	R117H
G551S	A455E
D1152H	IVS8 (5T)
L206W	2789 + 5G >A

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK; 2002.
2. Highsmith We, Burch LH, Zhou Z, Olsen JC, Boat TE, Spock a, Gorvoy JD, Quittell L, Friedman KJ, Silverman LM, Boucher RC and Knowles MR. Anovel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. N. Engl.J. Med. 1994;331,974-80.
3. Augarten A, Kerem B-S, Yahav Y, Noiman S, Rivlin Y, Tal A, Blau H, Bent-Tur L, Szeinberg A, Kerem E, Gazit E. Mild cystic fibrosis and normal or borderline sweat test in patients with the 3849+10kb C- T mutation. Lancet. 1993;342;25-26.
4. M.Beauchamp, Bsc and L.C.Lands. Sweat-Testing: A Review of Current Technical Requirements. Pediatric Pulmonology. 2005;39:507-511.
5. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics. 1959;23:545-9.
6. Legrys VA, Burritt MF, Gibson LE ,et al. Sweat Testing: sample collection and quantitiative analysis: aroved guideline. National committee for Clinical laboratory Standards. Publication No C34-A2. 1994. Villanova, Pa.
7. Rosestein BJ, Cutting GR, for the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr. 1998;132:589-95.
8. LeGrys VA. Assessing quality assurance for sweat chloride testing. Clin Lab Sci. 1992;5:354-7.
9. Mastella G, Di cesare G, Borruso A, Menin L, Zanolla L. Reability of sweat testing by the Macoduct collection method combined with conductivity nalysis in comparison with the classic Gibson and Cooke tchnique. Acta paediatr. 2000;89:933-7.
10. Licht TS, Stern M, Shwachman H. Measurement of the electrical conductivity of sweat. Clin Chem. 1957;3:37.

11. Legrys VA. Sweat analysis proficiency testing for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:476-80.
12. Legrys VA. Sweat-testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. *J Pediatr.* 1996;129:892-897.
13. Hammond KB, Nelson L, Gibson LE. Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1994;124:255-60.
14. Heeley ME, Woolf DA, Heeley AF. Indirect measurements of sweat electrolyte concentration in the laboratory diagnosis of cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2000;82:420-4.
15. Lezana JL, Vargas Mh, Karam-Bechara J, Aldana Rs, Furuya MEY. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cystic Fibrosis.* 2003;2:1-7.
16. Legrys VA. Sweat chloride and conductivity (letter). *Arch Dis Child.* 2001;84:450.
17. Juerg Barben, Roland A. Ammann, Agnes Metlagel, Martin H. Schoeni, And on Behalf Of The Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;146:183-8.
18. Webster HL. A clinical appraisal of cystic fibrosis sweat-testing guidelines. *Am Clin Lab.* 2001;20:39-42.
19. Legrys VA, Wood RE. Incidence and implications of false negative sweat test reports in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1988;4:169-72.
20. Rosestein BJ. Diagnosis part A: diagnostic methods. In: Hodson ME, Guedes DM. editors. *Cystic fibrosis*, 2nd ed. London: Arnold. 2000. p 178-188.
21. Farrel PM, Kosciak RE: Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1996;97:524.
22. Davis PB, Del Rio S, Muntz JA, et al: Sweat chloride concentration in adults with pulmonary diseases. *Am Rev Resp Dis.* 1983;128:34.
23. Di Sant Agnese Pa, Davis PB: Cystic fibrosis in adults. Seventy-five cases and review of 232 cases in the literature. *Am J med.* 1979;66:121.

Capítulo IV

Genética e diagnóstico molecular

Gisele Rozone De Luca
Maria Elizabeth Menezes
Maristela Ocampos

RESUMO

A fibrose cística é a doença genética autossômica recessiva mais comum entre a população caucasiana. As mutações no gene CFTR (gene regulador da condutância transmembrânica da fibrose cística) causam a doença fibrose cística. Essa doença afeta principalmente o sistema brônquico e o trato gastrointestinal, conferindo aos afetados uma expectativa média de vida em torno de 30 anos. A mutação $\Delta F508$ é a mutação mais comum na população de afetados; porém a proporção deste alelo e outras mutações da CFTR varia consideravelmente entre os indivíduos, dependendo da sua localização geográfica. O gene CFTR foi isolado a partir da sua localização cromossômica no braço longo do cromossomo 7 na região q31 (7q31). O gene é grande, estendendo-se por 250 kb do DNA genômico em 27 éxons. A proteína CFTR tem 1.480 aminoácidos e trata-se de um regulador do canal iônico de cloreto ligado à membrana com diversos domínios funcionais.

As mutações no gene CFTR causam fibrose cística e, atualmente, mais de 1.000 mutações já foram descritas nesse gene. Podem ser agrupadas em cinco classes funcionais: (1) supressão da síntese da proteína; (2) bloqueio no processamento da proteína, (3) redução na regulação do canal de cloreto; (4) redução na condução do canal de cloreto; e (5) redução na quantidade da proteína normal CFTR. Além da mutação mais freqüente, $\Delta F508$, as mutações G542X, G551D, N1303K e W1282 também são encontradas com relativa freqüência, dependendo da etnicidade da população estudada³⁴.

O diagnóstico genético nos dias de hoje é capaz de identificar e rastrear todas

as mutações presentes já identificadas no gene CFTR de uma forma eficaz e rápida a partir de uma pequena amostra de DNA. As técnicas baseadas na biologia molecular, associadas à nanotecnologia, permitem a triagem de diferentes mutações no gene.

Por meio do diagnóstico molecular é possível caracterizar as mutações dos indivíduos afetados pela doença fibrose cística, e a partir disso: (1) realizar a triagem populacional; (2) propor métodos de prevenção através do aconselhamento genético; (3) tratamento aos indivíduos afetados relacionando o genótipo e fenótipo do paciente; e (4) tratamento clínico.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC), também conhecida como Mucoviscidose, é uma patologia complexa, comprometendo diversos sistemas orgânicos, sendo crônica e grave. A FC possui um padrão de herança autossômico recessivo, caracterizando-se, relevantemente, por infecções e obstrução crônica do aparelho respiratório, insuficiência pancreática exócrina progressiva e suas repercussões nutricionais, associada a anormalidades das glândulas exócrinas e por altos níveis de eletrólitos no suor. A FC acontece em igual proporção de indivíduos afetados e portadores de ambos os sexos. A fibrose cística é a doença hereditária letal mais habitual na infância em populações caucasóides, ocorrendo em uma incidência aproximada de 1 para cada 2.500 nascimentos, com uma frequência de um portador do gene em 40 pessoas nesta raça. É mais observada em indivíduos descendentes de europeus ocidentais e centrais. Atinge 1 para 18.000 nascimentos na raça negra e 1 para 90.000 nascimentos entre os orientais, sendo variável nas diversas populações, em decorrência da miscigenação racial.

A fibrose cística foi a primeira doença genética elucidada por meio da clonagem posicional, isto é, por meio do mapeamento genético^{1,2}. Esta desordem genética é atualmente um dos maiores problemas de saúde pública em continentes como a Europa³.

A fibrose cística é causada por mutações no gene CFTR (Gene Regulador da Condutância transmembrânica da FC) que atua como regulador da condução de íons através das membranas celulares da FC.

A expectativa média de vida dos indivíduos afetados está em torno de 30 anos⁴.

Ao longo dos anos, várias mutações foram relacionadas com o gene CFTR, sendo que a mutação mais freqüente da fibrose cística e a mais bem caracterizada é do tipo deleção, denominada $\Delta F508$ ⁵. Atualmente, mais de 1.500 mutações diferentes do gene CFTR já foram reportadas⁶, e a maneira mais fácil e eficiente de identificar estas mutações é por meio do diagnóstico molecular.

HERANÇA GENÉTICA

As doenças genéticas autossômicas recessivas são relativamente raras na população. Os heterozigotos portadores de genes de doenças recessivas são muito mais comuns do que os homozigotos afetados. Quando os pais são portadores, ou seja, cada um tem um gene para a fibrose cística (FC) em cada gestação, o risco de nascer um filho com a doença é de 25%, e a probabilidade de nascer um filho sem a doença é de 25%, e a probabilidade de nascer um filho saudável, contudo portador, é de 50%. Conseqüentemente, os pais dos indivíduos afetados com doença autossômica recessiva são, normalmente, ambos, heterozigotos portadores. O que se espera no heredograma de fibrose cística é um quarto da prole de pais heterozigotos ser de homozigotos normais, dos quais metade será de portadores heterozigotos fenotipicamente normais e um quarto será de homozigotos afetados com a doença. As doenças autossômicas recessivas são normalmente observadas em um ou mais irmãos, mas não em gerações passadas. Os homens e as mulheres são afetados em proporção igual⁷.

O heredograma abaixo (Fig. 1) é típico de uma herança autossômica recessiva, onde se observa que o indivíduo afetado (FC) aparece na combinação de pais heterozigotos carreadores para FC.

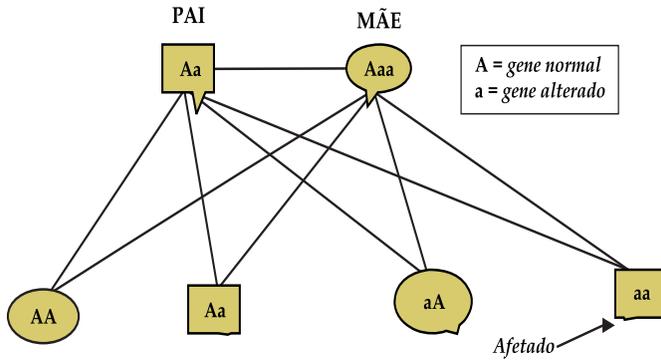


Figura 1 - Heterozigotos (Aa) e possível progênie do casal heterozigoto: Aa, AA e aa.

GENE E PROTEÍNA

A alteração gênica da FC está localizada no braço longo do cromossomo 7 (Figura 2) no *locus* 7q31 e é composto de 250.000 pares de base e contém 27 éxons^{8,9} que codificam uma proteína de 1.480 aminoácidos com uma massa molecular de 168.138 Kdaltons. A proteína CFTR é encontrada em vários tipos celulares, como as células do epitélio do pulmão, as células das glândulas submucosas, as células do pâncreas, as células do fígado, as células dos ductos sudoríparos e do trato reprodutivo. As mutações do gene CFTR provocam uma alteração de fluxo do Cl⁻ e do Na⁺ na membrana das células dos afetados, acarretando altas concentrações de íons no suor dos pacientes. As células mutantes, quando comparadas às células normais, possuem um decréscimo na secreção de cloreto e um aumento na absorção de sódio, causando altas concentrações destes íons no suor do paciente¹⁰.

A proteína CFTR é um regulador do canal iônico de cloreto ligado à membrana com diversos domínios funcionais: dois domínios de ligação nucleotídica (codificados pelos éxons 9-12 e 19-23), um domínio regulador (éxons 12-14a) e dois domínios de transporte transmembrânico (éxons 3-7 e 14b-18) (Fig. 3). Cada um desses últimos

domínios consiste em seis segmentos transmembrânicos. O domínio de ligação nucleotídica 1 (NBD1) confere atividade ao canal de cloreto regulador por cAMP, sendo nesse domínio que se localiza a mutação mais comum de FC a $\Delta F508$. A proteína CFTR faz parte da família de transportadores ABC (cassete de ligação ao ATP). Seu domínio R contém prováveis sítios para a fosforilação das proteinoquinasas A e C¹¹.

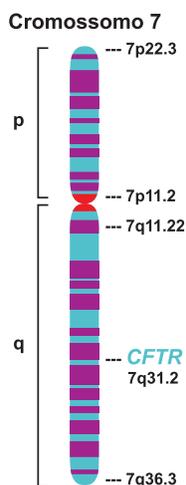


Figura 2 - Cromossomo humano 7

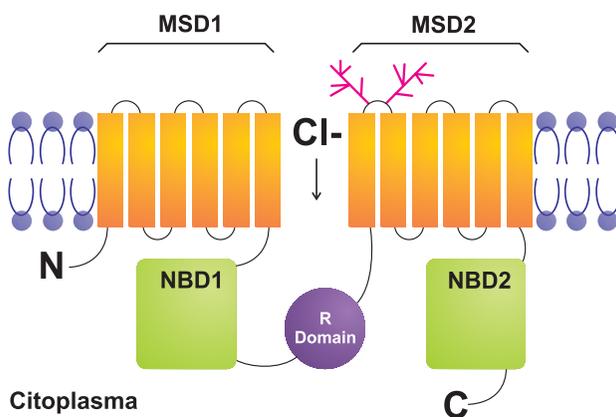


Figura 3 - Canal da membrana – CFTR

FUNÇÃO DO CANAL DE CLORO

As primeiras hipóteses referentes ao funcionamento da proteína CFTR eram baseadas em duas possibilidades. A primeira: a proteína CFTR é um canal Cl⁻. Esta hipótese era compatível com o defeito na permeabilidade dos íons Cl⁻ na membrana epitelial apical. A segunda: propunha que a proteína CFTR não era um canal iônico, mas ocupava um papel na regulação dos canais de Cl⁻ através da associação com eles ou então os transportando para dentro ou fora da célula, e assim funcionando como um regulador dos canais de Cl⁻. A segunda hipótese é a mais aceita, uma vez que algumas observações a respeito já foram comprovadas, como, por exemplo: (1) as anormalidades fenotípicas vistas no epitélio FC, particularmente a absorção do sódio pelo epitélio respiratório. É difícil justificar múltiplas anormalidades fenotípicas para um único canal de Cl⁻; (2) a seqüência primária da proteína CFTR não se parece com nenhum outro canal iônico.

Em estudos preliminares funcionais desta hipótese, o cDNA do CFTR selvagem foi expressado em células epiteliais respiratórias e pancreáticas¹².

INCIDÊNCIA DAS MUTAÇÕES DO GENE CFTR

O gene CFTR é altamente susceptível a mutações devido ao seu tamanho. A metade das mutações detectadas é do tipo substituições; 20% são devidas a erros de edição, e o restante é causado por mutações sem sentido, alteração do códon de leitura (pequenas deleções e inserções) ou por mutações no promotor do gene¹³. A distribuição das mutações CFTR em várias regiões do mundo foi realizada¹⁴ com o intuito de entender a evolução da doença em cada região e melhorar as decisões com relação à triagem da doença. As mutações de FC mais frequentes na população mundial são: $\Delta F508$ (66%), G542X (2,4%), G551D (1,6%), N1303K (1,3%) e W1282X (1,2%).

A mutação mais bem caracterizada da fibrose cística é a $\Delta F508$,

que se constitui em uma deleção do códon para o aminoácido fenilalanina na posição 508 para a proteína CFTR. A frequência relativa da mutação $\Delta F508$ tem uma variabilidade muito grande entre diferentes regiões geográficas e distintos grupos étnicos. Por exemplo: estudos desenvolvidos na Turquia mostram uma população afetada pela mutação $\Delta F508$ de 26%, e na Dinamarca, de 80%, o que comprova a diferença de afetados por esta mutação em regiões geográficas diferentes^{15,16}.

Existem várias hipóteses a propósito da alta ocorrência das mutações FC na população caucasóide. Entre estas hipóteses estão¹⁴:

- Deriva ou Fluxo Gênico;
- Heterogeneidade genética;
- Taxa de mutação elevada; e
- Vantagem seletiva para os heterozigotos (mais aceita em razão de determinados fatores favoráveis em termos de reprodução e sobrevivência contra os mecanismos seletivos, atuais ou passados).

No Brasil, detectam-se consideráveis níveis de miscigenação africana e ameríndia, e, portanto, a mutação $\Delta F508$ é muito menos comum do que na Europa. No Rio de Janeiro, a mutação $\Delta F508$ representa apenas 31% de todas as mutações identificadas, seguida em frequência pelas mutações G542X (2,3%) e G551D (1,1%). No Brasil, as mutações mais comumente estudadas, a G542X, G551D, R553X e N1303K, representam apenas 9% do número total de alelos FC brasileiros, havendo enorme heterogeneidade em nosso país. A frequência varia no Estado de Minas Gerais onde é 53%, 52% em São Paulo, 49% no Rio Grande do Sul, 44% no Paraná e 27% em Santa Catarina. Essas variações nas frequências de mutações da fibrose cística estão relacionadas com o processo distinto de formação populacional brasileiro^{17, 18, 19, 20, 21, 22}.

As mutações do gene da fibrose cística identificadas nos estudos realizados no Brasil são as descritas abaixo²³:

- PHE508DEL: A deleção de três pares de base do códon de fenilalanina do éxon 10 caracteriza a mutação $\Delta F508$ ¹⁴, e a sua distri-

buição geográfica acompanha a migração dos primeiros agricultores na Europa, que partiam do Centro-Leste para o Norte-Oeste da Europa. Atualmente, existem dados de frequência de $\Delta F508$ em várias regiões do mundo e se observa que ela varia muito conforme a origem étnica da população da região estudada. Conforme observado no Brasil.

- R1162X: A mudança de nucleotídeo na posição 3616 no éxon 19 com mudança de códon Arg para códon de Parada na posição 1162. Esta mutação pode ser detectada com análise de enzimas de restrição.
- G542X: A mudança de uma base nucleotídica de G para T na posição 1756 no éxon 11, que é responsável por um códon de parada na posição 542. Esta mutação está associada com insuficiência pancreática.
- N1303K: A mudança de nucleotídeo de C para G na posição 4041 no éxon 21, que é responsável pela mudança de Asn para Lis na posição 1303.
- G551D: A mudança de nucleotídeo de G para A na posição 1784 no éxon 11, que é responsável pela mudança de Gli para Asp na posição 551. Esta mutação está envolvida em insuficiência pancreática.
- R553X: A mudança de nucleotídeo de C para T na posição 1789 no éxon 11, que é responsável pela mudança de Arg para Parada na posição 553. Esta mutação está envolvida em doença pulmonar leve.
- W1282X: Mudança de nucleotídeo de G para A na posição 3978 no éxon 20, levando a substituição de Trp para o códon de Parada. Esta mutação está envolvida com severa insuficiência pancreática.

RELAÇÃO GENÓTIPO & FENÓTIPO

O conceito de mutações leves e mutações moderadas surgiu como

uma explicação da heterogeneidade da fibrose cística. Entretanto, a sua grande variabilidade clínica e o grande número de mutações identificadas tornou a caracterização da relação genótipo – fenótipo muito difícil, com exceção da mutação $\Delta F508$. O que se observa é a caracterização das mutações em cinco grupos: denominado grupo I até grupo V, que são baseados nos mecanismos moleculares decorrentes das mutações do gene CFTR e na relação genótipo – fenótipo pancreático²⁴. A relação genótipo – fenótipo pulmonar já é mais complicada de ser estabelecida, porém vários estudos continuam sendo realizados com esta finalidade²⁵.

Aproximadamente metade dos pacientes afetados por fibrose cística são homozigotos para a mutação $\Delta F508$. Os indivíduos homozigotos $\Delta F508$ apresentam a forma clássica da doença, ou seja, um aumento de eletrólitos no suor, insuficiência pancreática e a obstrução crônica das vias aéreas. A comparação feita entre as características do quadro clínico dos pacientes homozigotos para $\Delta F508$, e as do quadro clínico dos pacientes de diferentes genótipos mostra as conseqüências fenotípicas destas outras mutações. Os estudos também mostram uma variedade de sintomas diferentes em pacientes com fibrose cística de uma mesma família; portanto, o genótipo, no caso do gene CFTR, não é o único responsável pelo fenótipo do afetado²⁶. Nos casos de insuficiência pancreática, porém, há exceções a esta regra e se verifica que o fenótipo dos afetados de uma mesma família é o mesmo em todos os indivíduos analisados²⁷. As anormalidades moleculares possuem efeitos variáveis na proteína CFTR e em suas funções²⁸, o que resulta em diferentes fenótipos.

Os estudos realizados com a mutação A455E mostram uma associação deste genótipo com anormalidades pulmonares. Em lugares como na Holanda, a mutação A455E é relativamente freqüente, e foi observado que pacientes com fibrose cística com genótipos $\Delta F508/A455E$ ²⁶ possui níveis reduzidos de colonização de *Pseudomonas aeruginosa* em relação a pacientes $\Delta F508/\Delta F508$. Esses resultados mostram que a mutação A455E causa uma forma da doença pulmonar menos severa

que a mutação $\Delta F508$.

Em relação à função pancreática, os estudos mostram que pacientes com uma ou duas mutações de sentido trocado do tipo R117H, R334W, R347P, A455E ou P574H possuem uma função pancreática exócrina conservada, quando comparada às mutações causadas por alteração por erro de edição, mutação sem sentido ou alteração de códon de leitura, que levam à insuficiência pancreática. As mutações associadas com a função pancreática normal são consideradas moderadas, e as associadas com insuficiência pancreática são consideradas mutações severas. Da mesma forma, pacientes que possuem um alelo para insuficiência pancreática e outro alelo para função pancreática normal possuem um fenótipo de função pancreática normal. É observado que existem pacientes homocigotos para $\Delta F508$ que apresentam insuficiência pancreática e outros que apresentam um funcionamento normal.

Este tipo de análise é bastante complexo, porque uma mutação pode modificar o efeito de uma segunda mutação herdada. Há registros de pacientes com genótipo R553X/ $\Delta F508$ com função pancreática associada com envolvimento pulmonar típico e baixo nível de suor, indicando que a mutação R553X altera o fenótipo da mutação $\Delta F508$.

O polimorfismo do íntron 8 do gene CFTR modifica a penetração da mutação de sentido trocado R117H no éxon 4. Esta mutação não foi associada somente com o fenótipo de função pancreática, mas também com a ausência bilateral congênita dos vasos deferentes (CBAVD)²⁹.

Já com relação aos portadores da mutação R1162X, estudos mostram que a proteína é parcialmente funcional nessa mutação e o fenótipo desse paciente causa doença pulmonar de leve a moderada intensidade. Talvez esse tipo de fenótipo ocorra porque, quando a mutação está presente, a proteína ainda contém domínios regulatórios, o primeiro nucleotídeo ligante e os dois domínios transmembrânicos. O fenótipo 2183 AA – G causa a doença de uma forma mais moderada quando comparado às outras mutações.

CORRELAÇÃO DAS MUTAÇÕES DO GENE CFTR COM O FUNCIONAMENTO DOS CANAIS DE CL –

Os mecanismos pelos quais as mutações no gene CFTR causam fibrose cística foram classificados em cinco grupos baseados no seu efeito funcional: (I) produção defeituosa da proteína com final prematuro da produção da proteína CFTR. Estas mutações causam pouca produção de enzima; (II) processamento defeituoso da proteína; (III) regulação defeituosa da proteína; (IV) transporte defeituoso da proteína, e (V) quantidade reduzida da proteína funcional CFTR. As classes de mutações I, II e III estão associadas a severas alterações, já as mutações das classes IV e V possuem o gene CFTR suficientemente funcional e resultam fenótipos leves.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Nas doenças autossômicas recessivas, quando os pais são portadores, ou seja, cada um dos genitores tem gene para a fibrose cística (FC), em cada gestação o risco de nascer um filho com a doença é de 25%, e a probabilidade de nascer um filho saudável, contudo também portador, é de 50%³⁰.

Portanto, é fundamental proceder ao aconselhamento genético informando assim aos pais os riscos de recorrência da FC para futuras gestações. A Figura 4 ilustra, de uma forma esquemática, desde a detecção do fenótipo da CFTR até a prevenção e detecção molecular das mutações gênicas. O diagnóstico clínico é feito iniciando a partir do fenótipo do paciente até o reconhecimento genético e molecular da doença.

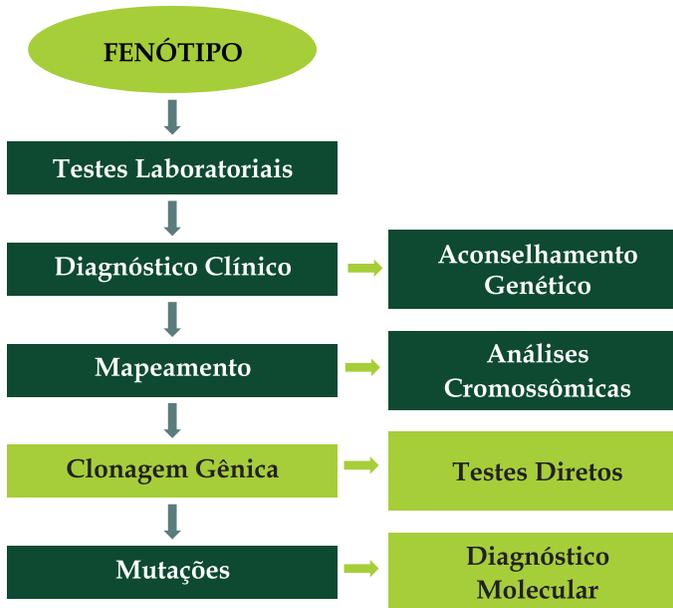


Figura 4 - Procedimento para aconselhamento genético e diagnóstico molecular da FC.

Os avanços recentes permitiram conhecimento das bases etiológicas, acompanhados pelos estudos de genética molecular, permitindo, assim, a melhor compreensão da incidência e da etiopatogenia da doença e suas variações regionais.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

O século passado foi marcado pelas grandes descobertas nas Ciências Biológicas, particularmente na área de Biologia Molecular. A Biologia Molecular é uma disciplina que procura o entendimento completo das moléculas da célula e a expressão gênica nessas células. As descobertas científicas na área biológica ao longo dos anos, até o ano de 1953, em que James Watson e Francis Crick propuseram a estrutura de dupla-hélice do DNA e sua replicação, contribuíram para o entendimento da estrutura e funcionamento dos genes humanos. Nestes últimos

50 anos muito foi feito na área biológica e o diagnóstico molecular tornou-se uma realidade. Atualmente, muitos dos genes causadores de doenças genéticas foram identificados, e as ferramentas de genética molecular podem ser utilizadas para determinar a sua função e corrigir erros identificados nesses genes. O diagnóstico genético está evoluindo junto com as novas técnicas desenvolvidas, e no caso da fibrose cística, a tecnologia do DNA recombinante permitiu a descoberta do gene e a identificação das mutações mais frequentes do gene CFTR. Atualmente, por intermédio de técnicas como hibridização de ácidos nucleicos, PCR (reação da cadeia de polimerase) e mesmo os microarranjos de DNA e/ou a técnica de “lab-chip”, podemos aprimorar este diagnóstico cada vez mais para a identificação de mutações já descritas e mesmo identificar novas mutações.

TERAPIA GÊNICA

A fibrose cística é um candidato ideal para a terapia gênica, pois: (1) é uma doença monogênica; (2) é uma doença genética recessiva, e os heterozigotos são fenotipicamente normais (sugerindo que os efeitos da dosagem gênica não são críticos); (3) a patologia central é o pulmão, acessível ao tratamento; (4) trata-se de uma doença progressiva com o fenótipo virtualmente normal ao nascer, oferecendo uma janela terapêutica. Levando em conta todos os fatores acima descritos, a fibrose cística tornou-se objeto de estudo para o desenvolvimento de terapia gênica ao longo dos últimos anos; porém os estudos realizados ainda expressam uma quantidade muito pequena do gene e, portanto, oferecem poucos benefícios terapêuticos. O desenvolvimento de novos vetores deverá aprimorar esta técnica para ser testada em pacientes de fibrose cística.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245:1059 - 65.
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel K, Grzelczak Z, et al. Identification of cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245:1066 -73.
3. Kerem E, Kerem B. Genotype – phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22(6):387-395.
4. Tsui LC. The spectrum of cystic fibrosis mutations. *Trends Genet*. 1992;8:392 – 398.
5. Welsh M, Tsui LC, Boat TF and Beaudet, AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D. Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 7th edn. New York. McGraw Hill. 1995;3799-76.
6. Disponível em: <http://www.3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispim?219700>. Acesso em 20/09/2007.
7. Lewis R. *Genética humana-conceitos e aplicações*. 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
8. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. 1989. *Science* 245: 1073 -80.
9. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F and Cutting GR. Cystic fibrosis. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly W and Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw – Hill. 2001;5122-5188.
10. Welsh M, Smith AE. Molecular mechanism of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993;73:1251-1254.
11. Drumm ML, Wilkinson DJ, Smit LS, Worrell RT, Strong TV, Frizzell RA, et al. Chloride conductance expressed by delta F508 and other mutant CFTRs in *Xenopus* oocytes. *Science*. 1991;254:1797-9.
12. Kreda SM, Mall M, Mengos A, Rochelle L, Yankaskas J, Riordan JR et al. Characterization of Wild-type and delta F508 Cistic Fibrosis

- Transmembrane Regulator in Human Respiratory Epithelia. *Mol Bio Cell*. 2005;16:2154-2167.
13. Lima CP. *Genética humana*. 3^a ed. São Paulo: Editora Harbra; 1996.
 14. Bobadilla JL, Macek JrM, Fine JP, Farrell PM. Cystic Fibrosis: a world – wide analysis for CFTR mutations – correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002;19:575-606.
 15. Martins CS, Ribeiro F, Costa FF. Frequency of the cystic fibrosis delta F508 mutation in a population from the State of São Paulo. Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 1993; 26:1037- 40.
 16. Raskin S, Phillips III JA, Krishnamani MRS, Vnencak-Jones C; Parker RA, Rozov T et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am J Hum Genet*. 1993;46:665-669.
 17. Parizotto EA, Bertuzzo CS, Ribeiro AF. Molecular characterization of cystic fibrosis patients in the state of São Paulo. *J Med Genet*. 1997;34:877-81.
 18. Cabello GM, Moreira AF, Horovitz D, Correia P, Santa Rosa A, Llerena Jr, et al. Cystic fibrosis: low frequency of DF 508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. *Hum Biol*. 1999;71:189-96.
 19. Cabello GMK, Cabello PH, Roig SRS, Fonseca A, Carvalho ECD, Fernandes O. Rastreamento da fibrose cística usando-se a análise combinada do teste de IRT neonatal e o estudo molecular da mutação deltaF508. *J Bras Pat*. 2003;39:15-20.
 20. Bernardino AL, Ferri A, Passos - Bueno MR, Kim CE, Nakaie CM, Gomes CE, et al. Molecular analysis in Brazilian cystic fibrosis patients reveals five novel mutations. *Genet Test*. 2000;4:69 -74.
 21. Streit C, Burlamaque – Neto AC, De Abreu e Silva F, Giugliani R, Saraiva Pereira ML. CFTR gene: molecular analysis in patients from the South Brazil. *Mol Genet Metabol*. 2003;78:259-64.
 22. Araújo FG, Novaes FC, dos santos NPC, Martins VC, Souza SM, dos Santos AKC. *Braz. J. Of Med. Biol. Res*. 2005;38:11-15.
 23. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. *Jornal de Pediatria*. 2004; 80: 5.
 24. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2006;67:

117-33.

25. Corey M, Durie P, Moore D, Forstner G, and Levison H. Familial concordance of pancreatic function in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1989;115: 274 -7.
26. Welsh MJ and Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell.* 1993;73:1251- 4.
27. De Braekeleer M, Allard C, Leblanc JP, Simard F and Aubin G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis patients compound heterozygous for the A455E mutation. *Hum. Genet.* 1997;101:208-11.
28. Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui LC et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet.* 1992;50:1178 - 84.
29. Rigot JM, Lafitte JJ, Dumur V, Gervais R, Mnouvrier S, Biserte J et al. Cystic fibrosis and congenital absence of the vas deferens [letter]. *N Engl. J Med.* 1991;325:64-5.
30. Carakushansky G. Doenças genéticas em pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
31. Alton EW, Guedds DM. Gene Therapy for Cystic fibrosis: A clinical prospective. *Gene Ther.* 1995;2:88-95.

Capítulo V

Triagem neonatal

Fernando Menegazzo Rosa
Igara Edite Noceti e Vieira
Léa Ruhland
Norberto Ludwig Neto
Rosália Verônica Cunha
Sandra de Moura Ghisi Rubi

RESUMO

A Triagem Neonatal para Fibrose Cística, embora ainda existam opiniões contrárias, está tornando-se uma importante ferramenta para diagnóstico da doença nos países e regiões implantadas. A redução da mortalidade, a melhora do estado nutricional, a informação dos riscos de uma futura gravidez e a criação de uma oportunidade para uma precoce intervenção na doença pulmonar, antes de danos irreversíveis, são os principais argumentos a favor da Triagem Neonatal para FC. No Brasil, onde temos uma média de diagnósticos mais tardios comparados a países desenvolvidos, somam-se os benefícios, um diagnóstico precoce e também um melhor entendimento da doença do ponto de vista clínico e genético. Deve-se considerar, entretanto, que, para a implantação de um Centro de TNN-FC, vários pré-requisitos são necessários, como uma completa cobertura de outras doenças diagnosticadas pela TNN, como hipotireoidismo e fenilcetonúria, um adequado orçamento financeiro que suporte todo o programa, e uma estrutura hospitalar, ambulatorial e laboratorial com médicos e equipes multiprofissionais sintonizadas com a doença.

INTRODUÇÃO

O termo triagem, que se origina do vocábulo francês *triage*, significa seleção, separação de um grupo, ou mesmo, escolha entre números elementos, e define, em Saúde Pública, a ação primária dos programas de Triagem, ou seja, a detecção – por meio de testes aplicados numa população – de um grupo de indivíduos com probabilidade elevada de apresentarem determinadas patologias.

Ao aplicarmos a definição Triagem Neonatal, estamos realizando esta metodologia de rastreamento especificamente na população com idade de 0 a 30 dias de vida. Na triagem Neonatal, além das doenças metabólicas, podem ser incluídos outros tipos de patologias, como as hematológicas, infecciosas, genéticas, etc.¹.

A Triagem Neonatal é uma ação preventiva, permitindo, desta forma, por meio da triagem e diagnóstico, a instituição do tratamento precoce específico e a diminuição ou eliminação das seqüelas associadas à cada doença¹. É considerada também socialmente justa, pois fornece a mesma condição de diagnóstico para toda população de recém-nascidos².

A Organização Mundial de Saúde (OMS) ressalta a importância dos Programas de Triagem Neonatal. Esses programas devem obedecer a alguns critérios de que a doença deve ser grave e de alta prevalência, sem clínica ao nascimento e que melhore o prognóstico com tratamento precoce. Esses programas devem ter uma ampla cobertura populacional, uma baixa percentagem de falsos-positivos e falsos-negativos. Portanto, os testes laboratoriais utilizados na triagem devem ter especificidade e sensibilidade altas. Os Programas Triagem Neonatal devem também disponibilizar o tratamento e assegurar o seguimento dos afetados¹. A Fibrose Cística é uma doença encontrada em todas as etnias, de tratamento durante toda a vida, com uma incidência de 1 em 2.000 em norte-europeus, 1 em 9.000 em hispânicos, 1 em 17.000 em afro-americanos. No Brasil, em algumas regiões, encontram-se freqüências tão altas como 1 em 2.500 nascidos vivos¹.

Um bom teste de triagem pode identificar cerca de 90 a 95% dos casos de fibrose cística. Um grande problema é o teste falso-negativo que pode causar atraso importante no diagnóstico se a rede básica tomá-lo como definitivo e menosprezar os sinais clínicos da doença. Apesar de um resultado negativo, uma avaliação diagnóstica, incluindo o teste do suor e/ou análise do DNA, deve ser feita em toda criança que apresentar manifestações clínicas de fibrose cística, íleo meconial e aqueles cujos pais são portadores de mutações para fibrose cística³.

HISTÓRICO

A história da fibrose cística remonta ao século XVII, com a descrição das primeiras observações clínicas da enfermidade. Inclusive, na Europa, o anedotário folclórico consagra a referência de que as parteiras beijariam na frente dos recém-nascidos e, se o suor fosse anormalmente salgado, esses recém-nascidos estariam fadados à morte por congestão pulmonar crônica e suas conseqüências (doença do beijo salgado)⁴.

Na década de 70, a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE-SP), numa iniciativa pioneira na América Latina, implantou a versão mais simples do Teste do Pezinho com o diagnóstico precoce da Fenilcetonúria e Hipotireodismo Congênito¹.

Em 1979, Crossley et al (1) observaram nível aumentado de tripsinogênio (IRT) em recém-nascidos com fibrose cística. Acredita-se que o aumento da tripsina sérica seja secundário ao refluxo de secreção pancreática, provocado pela obstrução dos ductos no pâncreas. O teste pode ser realizado com amostra de sangue colhido em papel de filtro, na mesma amostra realizada para o teste do pezinho para fenilcetonúria, hipotireodismo congênito e anemia falciforme^{6, 7, 16}.

O Teste do Pezinho, nome popular para a Triagem Neonatal, foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) no ano de 1992, através da Portaria GM/MS nº 22, de 15 de janeiro de 1992, que determinava a obrigatoriedade do teste em todos os recém-nascidos vivos e incluía a avaliação para Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito. Esses

procedimentos foram incluídos na tabela SIA/SUS, podendo ser cobrados por todos os laboratórios credenciados que realizassem o Teste do Pezinho. Em 2001, o Ministério da Saúde, pela Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001, criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), ampliando pelo Sistema Único de Saúde (SUS) o diagnóstico precoce para fibrose cística, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias, além dos já disponibilizados. Este programa segue alguns princípios e diretrizes¹:

- 1 - Todo recém-nascido tem direito ao acesso à realização de testes de Triagem Neonatal, em conformidade com o disposto nesta Portaria. Os testes deverão ser realizados até o 30º dia de vida (preferencialmente entre o 2º e o 7º dia de vida), com coleta do material efetuada de acordo com os critérios técnicos estabelecidos no Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal, elaborado e publicado pela Secretaria de Assistência à Saúde/SAS/MS²⁶.
- 2 - O Programa Nacional de Triagem Neonatal deverá ser organizado de maneira a garantir plenamente o acesso aos recém-nascidos não só à realização dos exames preconizados e à confirmação diagnóstica, mas também ao acompanhamento e tratamento das doenças detectadas. Devem ser estruturados os fluxos de referência e contra-referência, os postos de coleta adequados e os respectivos Serviços de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas de acordo com a Fase de Implantação do Programa, em conformidade com o estabelecido no Anexo III da Portaria²⁶.
- 3 - Todo recém-nascido suspeito de ser portador de uma das patologias triadas deverá ser reconvocado para a realização dos exames complementares confirmatórios, de acordo com o estabelecido no Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal ²⁶.
- 4 - Todo recém-nascido vivo identificado e confirmado como

portador de uma das patologias triadas tem direito ao acompanhamento, à orientação e ao tratamento adequado, conforme descrito no Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal e nos respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas²⁶.

- 5 - As autoridades sanitárias nos níveis Federal, Estadual e Municipal, de acordo com as respectivas competências e atribuições estabelecidas no Artigo 5º desta Portaria, serão responsáveis pela adoção das medidas pertinentes e adequadas à garantia dos direitos enunciados nas alíneas acima²⁶.

Santa Catarina foi o primeiro Estado brasileiro a disponibilizar na rede pública a Triagem Neonatal para fibrose cística no ano de 2000, por determinação de Termo de Compromisso firmado entre a Promotoria da Infância e Juventude e a Secretaria de Estado da Saúde. Seu credenciamento no SUS ocorreu em 2002, com a habilitação do estado na fase III do PNTN que contempla o diagnóstico precoce para fibrose cística com a dosagem do IRT acoplado à pesquisa de uma mutação genética (deltaF508). No ano anterior, Santa Catarina já havia sido habilitada na fase II do PNTN.

COLETA

A Triagem Neonatal é feita a partir de gotas de sangue colhidas do calcanhar do recém-nascido. Por ser uma parte do corpo rica em vasos sangüíneos, o material pode ser colhido por meio de uma única punção rápida no pezinho, nas laterais inferiores do calcanhar, em papel-filtro SS903, recomendado pelo National Committee of Clinical Laboratory Standards (NCCLS), com áreas demarcadas em círculos. As amostra de sangue só poderão ser coletadas em papel-filtro fornecido pelo laboratório que irá proceder à realização de análises, uma vez que o laboratório controla cada lote de remessa de papel do fabricante¹.

O papel-filtro utilizado na triagem é delicado e requer cuidados especiais no manuseio e armazenagem. Calor e umidade excessivos são as condições do ambiente que precisam ser evitadas, pois podem ser absorvidas pelo papel-filtro sem que se perceba¹.

Em situações excepcionais o sangue poderá ser coletado por punção venosa sem anticoagulante ou ainda por punção no lóbulo auricular ou ponta dos dedos.

A sala de coleta deve ser um local aconchegante e tranqüilo, adequado à finalidade. O uso de ar refrigerado não é recomendado, pois o resfriamento dos pés do bebê irá dificultar a obtenção de sangue¹.

Antes de iniciar a coleta, o profissional deverá se assegurar de que todo o material necessário, citado abaixo, esteja disponível na bancada de trabalho que deve estar convenientemente limpa:

- luvas de procedimento (não é necessário o uso de luvas cirúrgicas);
- lancetas estéreis descartáveis com ponta de aproximadamente 2,0 mm;
- recipiente com álcool a 70% para assepsia;
- algodão e/ou gaze pequena esterilizada;
- papel-filtro do PNTN.

Na bancada deverá estar disponível uma pequena prateleira ou algum outro dispositivo que permita a distribuição dos papéis-filtro já coletados, até a secagem total das amostras¹.

PROCEDIMENTO PARA COLETA

Para que haja uma boa circulação de sangue nos pés da criança, suficiente para a coleta, o calcanhar deve sempre estar abaixo do nível do coração. A mãe, o pai ou o acompanhante da criança deverá ficar de pé, segurando a criança na posição de arrotto¹.

O profissional que vai executar a coleta deve estar sentado, ao

lado da bancada, de frente para o adulto que está segurando a criança.

Realizar a assepsia do calcanhar com algodão ou gaze levemente umedecida com álcool 70%. Massagear bem o local, ativando a circulação.

Certificar-se de que o calcanhar esteja avermelhado. Aguardar a secagem completa do álcool. Nunca realizar a punção enquanto existir álcool, porque sua mistura com o sangue leva à diluição da amostra e rompimento dos glóbulos sanguíneos (hemólise). Não utilizar álcool iodado ou anti-séptico colorido, porque eles interferem nos resultados de algumas das análises.

A escolha do local adequado da punção é muito importante (Figura 1). Um procedimento seguro evita complicações. A punção deve ser executada numa das laterais da região plantar do calcanhar, locais com pouca possibilidade de se atingir o osso acidentalmente¹.

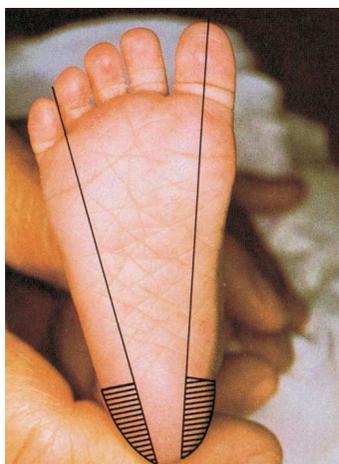


Figura 1 - Local ideal para a coleta

Evitar o uso de agulhas, pois elas podem atingir estruturas mais profundas do pé, como ossos ou vasos de maior calibre, além de provocarem um sangramento abundante que dificulta a absorção pelo papel, sendo este outro motivo muito freqüente de devolução de amostras por

coleta inadequada.

Segurar o pé e o tornozelo da criança, envolvendo com o dedo indicador e o polegar todo o calcanhar, de forma a imobilizar, mas não prender a circulação¹ (Figura 2).

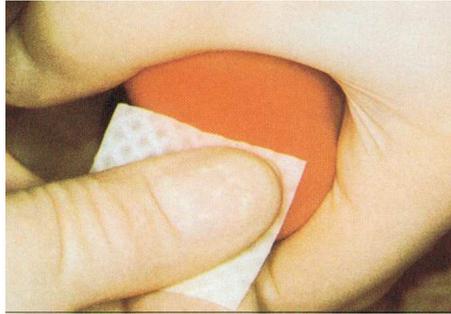


Figura 2 - Assepsia

Feita a punção, é desprezada a primeira gota de sangue para evitar contaminação com outros fluidos teciduais que podem interferir nos resultados (Figura 3).

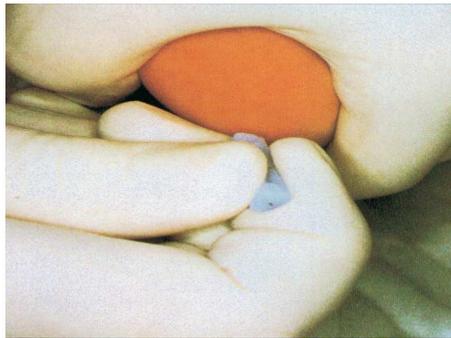


Figura 3 - Punção

Encoste o verso do papel-filtro na nova gota que se forma na região demarcada para a coleta (círculos) e faça movimentos circulares com o papel, até o preenchimento de todo o círculo. Deixe o sangue fluir

naturalmente e de maneira homogênea no papel, evitando concentração de sangue. Não permita que ele coagule nem no papel nem no pezinho. Só desencoste o papel do pezinho quando todo o círculo estiver preenchido. Não toque com os dedos a superfície do papel na região dos círculos. Qualquer pressão poderá comprimir o papel, absorver menor quantidade de sangue e alterar os resultados dos testes.

Encoste o outro círculo do papel novamente no local do sangramento. Repita o movimento circular até o preenchimento total do novo círculo (Figura 4).

Repetir a mesma operação até que todos os círculos estejam totalmente preenchidos¹.



Figura 4 - Cartão de coleta corretamente preenchido

A coleta pode ser realizada pelos postos de saúde municipais, APAEs, maternidades, hospitais etc., e encaminhados ao Laboratório de Referência em Triagem Neonatal do respectivo serviço de referência.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL PARA A FIBROSE CÍSTICA NA TRIAGEM NEONATAL

METODOLOGIA

A metodologia usada para a triagem neonatal da fibrose cística se

baseia na dosagem do tripsinogênio imunorreativo (IRT). A dosagem do IRT é um indicador indireto da doença, pois avalia a integridade da função pancreática. Se esta estiver normal por ocasião do nascimento, o teste poderá ser negativo. O IRT é um precursor da enzima pancreática, cuja concentração costuma estar persistentemente elevada no sangue dos recém-nascidos com fibrose cística, mesmo nos casos onde ainda há suficiência pancreática. Este aumento ocorre porque a fibrose pancreática que a maioria destes pacientes apresenta já ocorre no período intra-útero, levando a um refluxo das enzimas pancreáticas para a circulação, com aumento dos níveis do IRT².

A sensibilidade desse teste se situa ao redor de 95%, porém sua especificidade é baixa, variando de 32 a 74%, dependendo dos níveis de corte estipulados pelos laboratórios para o IRT. A presença de íleo meconial, sinal de alerta para o diagnóstico de fibrose cística, pode estar relacionada a testes falsos-negativos, pois com a desobstrução intestinal ocorre rápida queda dos níveis da enzima no sangue².

Observar se o nível de corte para o IRT foi estabelecido em soro ou sangue total para evitar erro na interpretação.

PRINCÍPIOS DE ENSAIOS PARA DOSAGEM DE IRT

A dosagem de IRT neonatal é realizada de acordo com o protocolo descrito no kit Delfia® (Wallac-EG & G Co.), com metodologia imunofluorimétrica por tempo resolvido. São utilizados picotes de 3 mm de mancha de sangue fixada em papel-filtro. Os picotes são colocados em microplacas, aos quais é adicionado o tampão de teste e incubados. Após o período de incubação, é acrescentada uma solução intensificadora²⁷.

O teste Delfia de IRT neonatal é um ensaio de dois sítios imunofluorimétricos de fase sólida. A reação se baseia na técnica de sanduíche direto, na qual dois anticorpos monoclonais são dirigidos contra dois determinantes antigênicos separados na molécula de IRT. As amostras de sangue contendo IRT reagem simultaneamente com anticorpos

monoclonais imobilizados em fase sólida (dirigidos contra um sítio antigênico específico na molécula de IRT) e anticorpos monoclonais marcados com európio contidos no tampão de testes (dirigidos contra outro sítio específico diferente). A solução intensificadora (enhancement solution) dissocia os íons európio dos anticorpos marcados em solução e formam quelatos altamente fluorescentes. A fluorescência é diretamente proporcional à concentração de IRT na amostra²⁷ (Figura 5).

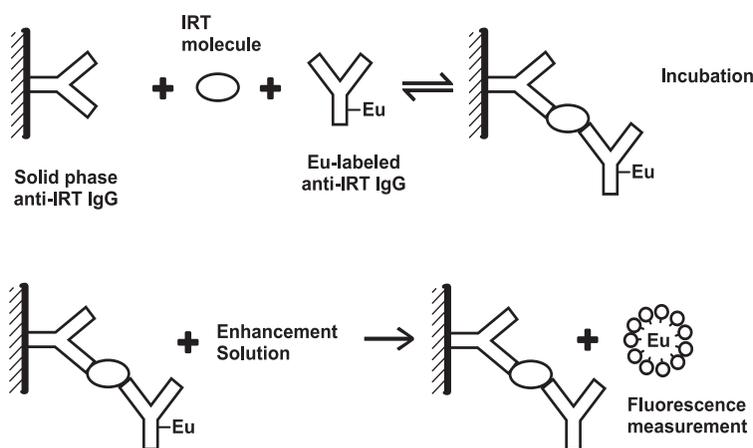


Figura 5 - Princípio do ensaio IRT

INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS IRT/FIBROSE CÍSTICA

A interpretação de resultado do IRT (imunotripsina reativa) para fibrose cística na Triagem Neonatal é estabelecida como referência valores abaixo de 70 ng/ml em sangue total, em até 30 dias de vida. Após este período, o IRT tende a baixar sua concentração e normalizar sua referência no sangue, não valendo mais como base para triagem, mesmo que a criança seja portadora de fibrose cística.

Se o resultado da dosagem de IRT é positivo, deverá ser realizada nova dosagem em papel-filtro após duas semanas (décimo quinto dia de vida) e até no máximo o trigésimo dia. E se ainda se mostrar elevada,

um teste de eletrólitos no suor ou análise de DNA deve ser realizado para tentativa de confirmação diagnóstica¹.

SOBRE O TESTE DO SUOR

São encaminhados para o teste do suor todo o neonato com duas amostras positivas coletadas dentro do período estabelecido; também todos aqueles neonatos cuja primeira amostra é positiva e não foi realizada a segunda amostra no prazo determinado.

Mesmo diante de um IRT normal, o que não descarta completamente o diagnóstico de fibrose cística, se uma criança apresentar sintomas sugestivos da doença – baixo ganho pômbero-estatural ou desnutrição, desidratação hiponatrêmica, esteatorrêia, tosse crônica, pneumonia e/ou bronquite recorrente, suor salgado, polipose nasal, etc. – ela deve ser submetida ao teste do suor. Independentemente do valor do IRT, pacientes que tiveram íleo meconial e que tenham irmãos com fibrose cística devem se submeter ao teste do suor também².

DIRETRIZES PARA IMPLANTAÇÃO DE PROGRAMAS DE TRIAGEM NEONATAL PARA FIBROSE CÍSTICA

Desde o momento em que o CDC (Center for Disease Control and Prevention) afirmou que é justificável a adição de testes de triagem neonatal para fibrose cística aos programas de triagem já existente, tem sido grande o interesse dos estados brasileiros em implantar estes testes. O propósito destes testes é fazer o diagnóstico precoce, pois este traz inúmeras vantagens para o tratamento da doença e inclusive evita a morte de alguns pacientes cujo diagnóstico é tardio.

Para a implantação adequada de um programa desta natureza, é necessária a formação de um grupo de trabalho que deve incluir basicamente:

1. Direção estadual do programa de testes de triagem neonatal, e
2. Direção dos centros de tratamento de FC.

Alguns estados podem optar por um grupo de trabalho mais abrangente que incluiria pessoal de suporte, como enfermagem especializada, geneticistas, diretores de laboratórios que realizam o teste de suor e, inclusive, pais de portadores de FC.

Este grupo de trabalho deve discutir inicialmente, e decidir o algoritmo ideal para a triagem, bem como o seguimento dos pacientes triados e estabelecer as parcelas de responsabilidade dos envolvidos.

O grupo deve trabalhar de forma harmoniosa e estar familiarizado com detalhes do programa de triagem para FC. Deve discutir, também, a resolução de assuntos polêmicos, tais como custo, chefias e autoria de artigos e publicações geradas com dados obtidos no programa.

Uma das primeiras tarefas que o grupo deve realizar é escolher o espectro da doença que o programa quer identificar. Uns podem optar por diagnosticar todas as crianças com fibrose cística, mesmo os casos leves. Esta opção vai aumentar o número de casos de crianças que não vão apresentar sintomas de FC ou apenas sintomas leves em fase tardia. Outros podem optar por diagnosticar apenas os casos mais graves, dependendo dos recursos disponíveis.

Ao final, o grupo deve estar seguro de que as diretrizes e os recursos devem estar disponíveis antes da implementação do programa³.

DETALHAMENTO DO PROGRAMA

Um programa bem-sucedido requer três itens básicos:

1. Educação pré-teste;
2. Escolha do algoritmo ideal;
3. Notificação e encaminhamento dos casos detectados.

1. Educação pré-teste

Para alertar os pais sobre a existência do teste de triagem para fibrose cística e instruir a rede básica. Como?

- A) Divulgar aos pais a disponibilidade do teste para FC. De modo geral, é coordenada pelo próprio programa estadual de triagem neonatal, na forma de anúncios públicos e material educativo distribuído aos serviços de pré-natal e enfermarias das maternidades³.
- B) Notificar a rede básica de cuidados primários e provedores (planos de saúde) da existência do teste específico para FC e suas conseqüências. Também coordenada pelo programa de triagem neonatal. A educação da rede básica é muito importante no sentido de diminuir as dúvidas sobre as possibilidades do teste de triagem³.
- C) Apresentação padronizada deve ser desenvolvida pelo grupo de trabalho para assegurar que estas informações são confiáveis e representativas do protocolo desenvolvido pelo grupo. É importante que, no caso de um resultado positivo, a rede básica tenha acesso a estas informações e o suporte necessário do sistema de triagem neonatal³.

2. Escolha do algoritmo ideal

Todos os algoritmos usam a imunotripsina reativa (IRT) como teste inicial. Níveis elevados da IRT indicam a necessidade de uma nova coleta e um segundo teste. Este segundo teste pode ser a dosagem da IRT novamente ou testes de DNA. Dentro dessas duas possibilidades, uma variedade de modificações pode ser usada, dependendo do espectro da doença que se quer diagnosticar. Basicamente temos, então, dois tipos de algoritmos:

A) Algoritmo IRT/IRT

Em alguns locais o sistema de triagem neonatal coleta sempre duas amostras; a primeira, em torno do segundo dia, e a segunda, em torno do décimo quinto dia. Nesta situação dar-se-á IRT nas duas amos-

tras. Com isso, evita-se a necessidade posterior de investigar um grande número de crianças. Se o programa coleta apenas uma amostra, o uso desse algoritmo (IRT/IRT) requer uma segunda amostra e o conhecimento por parte dos pais que o primeiro teste foi positivo. Tendo em vista que os valores da IRT diminuem após a primeira semana de vida, o tempo da segunda coleta precisa ser levado em conta para se determinar o correto valor da mesma³.

B) Algoritmo IRT/DNA

Nessa situação dosa-se a IRT, e se os valores estiveram elevados, é feita a análise do DNA. A análise do DNA, também, pode sofrer variações. Pode-se avaliar apenas a mutação mais comum da CFTR, a Delta_F 508; ou a Delta-F 508 e múltiplas mutações associadas à doença severa; ou um painel de múltiplas mutações que inclui, também, aquelas associadas a doenças leves. A decisão de se usar uma ou outra modalidade deve levar em consideração vários aspectos, tais como filosóficos, científicos, clínicos e práticos. Por exemplo: em Massachussetts, o uso de um painel de 16 a 27 mutações, em vez da avaliação apenas da mutação mais comum, aumentou em 50% a detecção de crianças afetadas e reduziu quatro vezes os falsos-negativos. Em contrapartida, aumentaram em 43% os falsos-positivos. Em comunidades onde se tem um banco de dados com as mutações mais frequentes, pode-se usar um painel mais específico³.

3. Notificação e encaminhamento dos casos detectados

A criança com teste de triagem positivo para FC deve ser notificada e encaminhada para avaliação diagnóstica. Essa responsabilidade é, geralmente, exercida pelo programa estadual de triagem neonatal, que encaminha a criança à rede básica ou ao seu plano/seguro de saúde (nos EUA). Existem locais, no entanto, onde o centro de tratamento de FC ou o berçário do hospital assume essa função. Como se trata de um

processo dispendioso e trabalhoso, essa responsabilidade e disponibilidade de recursos devem estar asseguradas antes da implementação do teste de triagem para fibrose cística³.

ASPECTOS CLÍNICOS

A realização da triagem neonatal da população em geral ainda é controversa porque envolvem complexas questões sociais, culturais, política de saúde, éticas e emocionais.

É pertinente a preocupação em relação às conseqüências dos resultados falsos-negativos por um tratamento tardio ou até levar a óbito, por desconhecimento da doença; e dos falsos-positivos como causa de ansiedade dos pais, capazes de confundi-los a respeito do risco dos filhos em desenvolverem a fibrose cística após a triagem falso-positiva e, inclusive, desencorajá-los sobre futuras gestações^{4,5}.

Também há a desvantagem de que a concentração de tripsinogênio começa a declinar em poucas semanas após o nascimento, tornando-se o método de diagnóstico restrito ao primeiro mês de vida²⁸.

A dosagem do IRT é um indicador indireto da doença, pois avalia a integridade da função pancreática. Se esta estiver normal por ocasião do nascimento, o teste poderá ser negativo. Os resultados falsos-negativos e falsos-positivos estão relacionados principalmente a condições clínicas no período neonatal, tais como insuficiência respiratória, hipoglicemias e doenças genéticas⁶.

Quando o teste for positivo com valores acima do padrão adotado, geralmente 70ng/ml, deverá ser repetido em até 30 dias. Caso persista positivo, o paciente deverá ser submetido ao teste do suor para confirmar ou afastar a FC⁸.

Em 1989, com a descoberta do gene da fibrose cística, a tecnologia do DNA foi incorporada no diagnóstico da FC e, na TNN (Triagem Neonatal), foi simplificar os procedimentos com a coleta de apenas uma amostra de sangue para a realização de IRT/DNA. IRT/IRT e IRT/DNA têm sensibilidades similares, sendo que o método que usa DNA ganha

em praticidade e tempo, mas tem como desvantagem a detecção de indivíduos heterozigotos que não têm FC, resultando no aumento do número de candidatos a realizarem o teste do suor e aconselhamento genético⁹.

Entre os argumentos contrários à TNN, está o envolvimento de complexas questões médicas, sociais, culturais, políticas de saúde, éticas e emocionais. O risco de colonização precoce por *S. aureus* e *P. aeruginosa*, principalmente nos hospitais com grande número de doentes, pelo contágio paciente-paciente ou paciente-equipe de saúde, é um dos problemas da exposição dos recém-diagnosticados pela TNN. Esses pacientes necessitam de abordagem e cuidados dos centros de controle de infecção do hospital^{12, 13}. O excessivo uso de antibióticos pode contribuir para o desenvolvimento de resistência bacteriana.

Quando é utilizada a técnica IRT/DNA, ocorre a identificação de portadores heterozigotos, gerando desgaste emocional nos familiares envolvidos¹⁴.

Angústia dos pais também ocorre quando as dosagens de IRT são anormais, mas o diagnóstico não é confirmado pelo teste do suor negativo, quando os valores de cloretos são limítrofes ou quando se detectam heterozigotos^{15, 16}.

O acompanhamento médico e a realização de exames são necessários, por vezes, por um longo período, até confirmar ou afastar a doença.

O diagnóstico precoce de casos de apresentação branda da doença, que teria uma boa evolução no decorrer da vida, também gera transtornos desnecessários para as famílias¹⁷.

Outro ponto que gera polêmica diz respeito aos custos elevados para o diagnóstico de um caso positivo de fibrose cística pela TNN¹⁸.

Além disso, as lesões pancreática e pulmonar não podem ser curadas; no momento, não existem tratamentos eficazes que mudem a natureza das agressões típicas da doença. No Canadá e em grande parte dos EUA, onde não é realizada a TNN, a idade média do diagnóstico na rotina dos serviços de saúde se dá aos seis meses de vida, e entre esses

lactentes, 50% deles têm o diagnóstico firmado nas primeiras semanas ou meses de vida¹⁹.

Alguns estudos argumentam que ainda há uma limitada evidência dos benefícios da TNN. Por isso, seria difícil convencer as autoridades e o pessoal da saúde, dos reais e elevados custos e dos ainda reconhecidos, mas limitados, benefícios do programa, especialmente num país como o Brasil.

Sugere-se, então, redirecionar os recursos e esforços para reorganizar a assistência pública nesse particular – aqui incluídos capacitação e treinamento de médicos para o reconhecimento precoce dos sintomas da doença e a ampliação maciça da oferta do teste do suor. Ademais, como a taxa de falsos-negativos pode atingir até 10% das crianças triadas, é fundamental que os pediatras solicitem a dosagem de cloretos em todo caso suspeito⁷.

Entre os argumentos favoráveis à TNN, encontram-se a melhoria do estado nutricional e a correção precoce do déficit de vitaminas. Pacientes diagnosticados pela TNN têm melhor ganho ponderal-estatural que o grupo não-triado.

Foi observada também a relação entre deficiência de vitamina E e déficit cognitivo, em uma avaliação de crianças submetidas à TNN comparadas com o grupo-controle^{20, 21}. O monitoramento e o diagnóstico de colonização pelas bactérias envolvidas na FC possibilitam a erradicação precoce dessas bactérias patogênicas. O diagnóstico precoce da FC, particularmente em pacientes assintomáticos por ocasião do diagnóstico, é associado com melhor função pulmonar quando comparado com o grupo-controle^{22, 23}. Esse achado não foi observado no estudo randomizado conduzido pelo grupo de Wisconsin (EUA). Entretanto, na radiografia de tórax acompanhada durante 10 anos, foi observada menor proporção de anormalidade no grupo TNN.

Observou-se também que pacientes com diagnóstico tradicional tinham 28% de cultura para *P. aeruginosa* no 1º ano após o diagnóstico, contra apenas 12% nos pacientes com TNN²⁴.

Finalmente, a TNN proporciona um aconselhamento genético

e reprodutivo e dá a oportunidade de encaminhar os pacientes para centros de referência de FC para cuidados especializados e estratégias de prevenção. Pode também eliminar erros diagnósticos, condutas inadequadas e complicações da doença, prevenindo algumas mortes e diminuindo o estresse psicológico gerado pelo diagnóstico tardio²⁵.

No Brasil, os estados de Minas Gerais, Paraná e Santa Catarina estão capacitados na fase III do programa de TNN do Ministério da Saúde a realizar a TNN FC desde 2001-2003. Os resultados iniciais demonstram redução da idade média do diagnóstico e melhor condição dos pacientes.

Existe uma grande variabilidade no seu espectro clínico, podendo manifestar-se precocemente e com muita gravidade ou com sintomas mais leves, que comumente postergam o diagnóstico para a vida adulta. Atualmente, a sobrevivência destes pacientes aumentou de forma significativa (mediana de cerca de 35 anos), e virtude do diagnóstico precoce e instituição imediata das intervenções terapêuticas específicas².

A TNN ainda não é uma unanimidade nos países desenvolvidos, enquanto na Austrália, Nova Zelândia e França atinge, virtualmente, 100% dos recém-nascidos. Estudos demonstram que, nos EUA, menos de 10% dos casos de FC têm diagnósticos por meio da TNN. Há opiniões favoráveis e contrárias ao método, e o assunto é, na atualidade, amplamente discutido¹¹.

No Reino Unido a investigação de parentes com relação ao status de portador, o diagnóstico pré-implantação, a avaliação pré-natal e a avaliação neonatal provavelmente ficarão disponíveis sob solicitação. É difícil prever o efeito desses procedimentos sobre o tamanho eventual da população com FC. Já foi observada uma redução no número de recém-nascidos com FC em East Anglia, uma região do país que adota a avaliação neonatal há mais de vinte anos, talvez por causa de uma maior conscientização geral sobre fibrose cística. Em Leeds, onde a avaliação neonatal tem sido rotineira desde 1975, a incidência de fibrose cística caiu de um entre 2.220 recém-nascidos, entre 1975 e 1985, para 1 entre 4.307 recém-nascidos, entre 1996 e 2002²⁹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Programa Nacional de Triagem Neonatal 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
2. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. [Acesso em 2007 fev 26]. Disponível em: www.gbefc.org.br.
3. Comeau, AM, Accurso, White TB, Campbell PW, Hoffman G, Parad RB et al. Guidelines for implementation of Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics*. 2007 Feb; 119(2): e495-e518.
4. Esperon LC. Triagem neonatal de fibrose cística: cartas ao editor. *J. Pedi. (RJ)* 2003; 79(2): [acesso 2007 fev 26]. Disponível em: www.scielo.br/scielo.php?pid=50021-75572003000200016&script=sci_arttext.
5. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Triagem neonatal de fibrose cística: resposta do editor. *J. Pedi. (RJ)* 2003; 79(2): [acesso 2007 fev 26]. Disponível em: www.scielo.br/scielo.php?pid=50021-75572003000200016&script=sci_arttext.
6. Crossley JR, Elliott RB, Smith PM. Dried-Blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1(1 (8114):472-4
7. Massie RJ et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Victoria: 10 years experience (1989-1998).
8. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsia na fibrose cística - do pediatra ao especialista, *J Pediatr* 2002; 78 (suppl 2):S171-86.
9. Wilcken B et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: a comparison of two strategies for case detection in 1.2 million babies 1995;127 (2):965-70.
10. Merelle ME et al. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3): Cd001402.
11. Wagener JS, Accurso FJ, Sontag MK. Update on newborn screening for cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2004;10:500-4.
12. Center for disease control and prevention: newborn screening for cystic fibrosis CDC Conference Proceedings. [acesso em 2004 nov 15]. Disponível

em: www.cdc.gov/ncbddd/cf/meeting.

13. Maselli JH et al. Risk factors for initial acquisition of *pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis identified by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:257-62.
14. Parsons EP, Bradley DM. Psychosocial issues in newborn screening for cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev* 2003;4:285-92.
15. Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM. Implications of carrier identification of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003; 88:F467-71.
16. Curnow L, Savarirayan R, Massie J. Genetic counseling after carrier detection by newborn screening for cystic fibrosis when one parent carries Delta F508 and the other R117H. *Arch Dis Child*. 2003;88:886-8.
17. Suriadi C, Jovanovska M, Quinlivan JA. Factors affecting mothers' knowledge of genetic. *Aus N Z J Obstet Gynaecol*. 2004;44:30-4.
18. Lee DS et al. Analysis of the costs of diagnosing cystic fibrosis with a newborn screening program. *J Pediatr*. 2003;142:617-23.
19. Farrel PM et al. Assessment of the benefits, risks and costs of cystic fibrosis screening in Wisconsin, USA. In: Travert G, Wurteisen B, (eds.). *Neonatal screening for cystic fibrosis*. Caen, France, Presses Universitaires de Caen, 1999. p.239-53.
20. David TJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *JR Soc Med*. 2004;97:209-10.
21. Farrel MH, Farrel PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *J Pediatr*. 2003;143:707-12.
22. Wang SS et al. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr*. 2002;141:804-10.
23. Lai HJ et al. Association between initial disease presentation, lung disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2004;159:537-46.
24. Siret D et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-

- year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:342-9.
25. Farrel PM Improving the health of patients with cystic fibrosis through newborn screening. *Adv Pediatr.* 2000;47:79-115.
26. Portaria GM/MS nº 822 (06/06/2001). Anexo I, II e III. Implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal.[acesso em 2007 abr. 7]. Disponível em: [www.saude.gov.br/sas/ PORTARIAS/Port2001GM/anexoiii-GM-822.htm](http://www.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001GM/anexoiii-GM-822.htm).
27. PerkinElmer® Precisely. AutoDELFIA> neonatal IRT: B005-112. Time-Resolved fluoroimmunoassay. Turku, Finland: PerkinElmer Life and Analytical Sciences; 2005.
28. Cabello GMK. Diagnóstico da Fibrose Cística. [acesso em 2007 fev. 26]. Disponível em: www.ghente.org/ciencia/genetica/fibrose_cistica.htm. Consulta em 26/02/07.
29. Littlewood J. Analisando mais de 40 anos: o que o futuro reserva para a fibrose cística (parte II): baseada na palestra Joseph Levy Memorial Lecture e na Ettore Rossi Medal Lecture de 2004.[acesso em 2007]. Disponível em: www.cfw.org.

Capítulo VI

Microbiologia

Cássia Maria Zoccoli
Edney Rovere Silveira
Elizabeth de Andrade Marques
Sandra do Vale Pereira

RESUMO

Apesar das expectativas decorrentes da descoberta do gene responsável pela FC, não houve progresso quanto à cura da doença e as infecções pulmonares crônicas continuam como a principal causa de óbito nesses pacientes. Os pacientes mais jovens, primeiramente, podem ser infectados de forma intermitente com *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e ocasionalmente por *Pseudomonas aeruginosa*. Quando os pacientes atingem a adolescência, as infecções por *P. aeruginosa* evoluem para a cronicidade, caracterizada pelo aparecimento do fenótipo mucóide (MUC). Adicionalmente, outros microrganismos, principalmente do grupo dos BGN-NF, são encontrados nas secreções respiratórias, destacando-se: o Complexo *Burkholderia cepacia* (CBC), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia gladioli*, *Pandoraea* spp., *Ralstonia* spp. e *Inquilinus limosus*. Fungos e Micobactérias não *tuberculosis* também ocorrem. A correta caracterização desses patógenos tem implicações na escolha das melhores estratégias de tratamento e de controle da infecção, e, conseqüentemente, impacta na sobrevida e qualidade de vida desses pacientes. Este é um dos grandes desafios para os laboratórios de microbiologia clínica. As infecções polimicrobianas frequentes, a presença do mesmo patógeno com diferentes morfologias coloniais, além de fenótipos atípicos, como, por exemplo, a variante MUC de *P. aeruginosa*, que tende a mascarar *in vitro* o reconhecimento dos demais microrganismos, tornam imprescindível a utilização de meios de cultura seletivos para cada um dos patógenos

em potencial. As constantes mudanças na taxonomia dos BGN-NF são um problema adicional para os laboratórios, e o exemplo mais marcante é a espécie *B. cepacia*. Inicialmente reconhecida como uma única espécie, atualmente são reconhecidas nove espécies: *B. cepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*, *B. stabilis*, *B. vietnamiensis*, *B. anthina* e *B. pyrrocinia*, que coletivamente são designadas como: Complexo *Burkholderia cepacia* (CBc), que possuem características distintas em relação à sua frequência, transmissibilidade e virulência. Devido à similaridade fenotípica entre as espécies do CBc e outros BGN-NF, a maioria dos sistemas utilizados em laboratórios clínicos para identificação dos microrganismos não fornece uma identificação precisa e confiável. Não é infrequente que não sejam identificados, ou mesmo que tenham identificação incorreta como CBc. Esses erros têm impacto médico, social e psicológico importante, uma vez que a segregação dos pacientes colonizados pelo CBc é uma das medidas para evitar a sua disseminação entre os pacientes. Também em relação aos testes de sensibilidade aos antimicrobianos, existem particularidades para os microrganismos isolados nesses pacientes, levando à necessidade da implementação de procedimentos diferenciados. Devido à complexidade da microbiologia da FC, é imperativo que os laboratórios de rotina que se propõem a realizar os exames microbiológicos desses pacientes tenham implementado rotinas especializadas, bem como profissionais capacitados e atualizados com aspectos taxonômicos, epidemiológicos e diagnósticos, que contribuam para a caracterização de todos os possíveis patógenos pulmonares, bem como o conhecimento do significado de cada um dos antigos e dos novos microrganismos nesse grupo de pacientes e, principalmente, que saibam do impacto do resultado incorreto na sobrevida dos pacientes. Neste capítulo foram apresentados aspectos relacionados à taxonomia, epidemiologia, significado clínico, e as técnicas laboratoriais mais usuais para o processamento dos espécimes respiratórios visando ao isolamento, à identificação e aos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos recomendados para os microrganismos relevantes na fibrose cística.

INTRODUÇÃO

A sobrevida dos pacientes com fibrose cística (FC) tem aumentado nos últimos anos, principalmente em virtude da melhora nos regimes nutricionais e da descoberta de novos antimicrobianos. As infecções pulmonares bacterianas agudas e crônicas ainda são os fatores prognósticos mais importantes, pois determinam a maior parte da morbidade e mortalidade nesses pacientes. O óbito é decorrente da falência respira-

tória conseqüente às infecções pulmonares crônicas, principalmente de etiologia bacteriana, associada à inflamação das vias aéreas¹.

As infecções pulmonares crônicas se estabelecem muito precocemente na vida desses pacientes e, em geral, estão associadas a um número limitado de microrganismos. Os pacientes mais jovens, primeiramente, podem ser infectados de forma intermitente com *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e, ocasionalmente, por *Pseudomonas aeruginosa*. Na maioria dos casos, as infecções intermitentes evoluem para a cronicidade. Quando os pacientes atingem a adolescência, outros microrganismos são encontrados nas secreções respiratórias. A maioria desses microrganismos são bastonetes gram-negativos não fermentadores (BGN-NF), um grupo caracteristicamente ambiental e raro em outros pacientes, sugerindo ser o pulmão dos pacientes com FC um nicho particular para o estabelecimento de microrganismos oportunistas. Destacam-se: o Complexo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia gladioli*, *Pandoraea* spp., *Ralstonia* spp. e *Inquilinus limosus*. Embora muitos desses microrganismos não estejam estabelecidos como verdadeiro patógeno, é fundamental que o laboratório de microbiologia esteja preparado para o seu reconhecimento² (Tabela I).

O diagnóstico microbiológico na FC representa um grande desafio para os laboratórios de Microbiologia Clínica, e a variabilidade dos índices de isolamento dos microrganismos implicados tem relação direta com as dificuldades de seu reconhecimento a partir de espécimes respiratórios, sendo absolutamente indispensável a utilização de uma microbiologia especializada, com procedimentos direcionados para o isolamento e reconhecimento de microrganismos que são incomuns em outras patologias. Apesar do número restrito de patógenos pulmonares, freqüentemente as infecções são polimicrobianas e muitas apresentam fenótipos atípicos. A presença da variante mucóide de *P. aeruginosa*, por exemplo, tende a mascarar *in vitro* o reconhecimento dos demais microrganismos, sendo imprescindível a utilização de meios de cultura seletivos para cada um dos patógenos em potencial.

Além disso, as constantes mudanças na taxonomia dos BGN-NF são um problema adicional para os laboratórios, e o exemplo mais marcante é a espécie *B. cepacia*. Inicialmente reconhecida como uma única espécie, os estudos taxonômicos mostraram tratar-se de um grupo fenotipicamente similar, mas distintos geneticamente. Atualmente, são reconhecidas nove espécies: *B. cepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*, *B. stabilis*, *B. vietnamiensis*, *B. anthina* e *B. pyrrocinia*, que coletivamente são designadas como Complexo *Burkholderia cepacia* (CBc). Embora todas as espécies possam ser encontradas colonizando os pacientes com FC, elas possuem características distintas em relação à sua frequência, transmissibilidade e virulência. Em geral, as espécies mais prevalentes são *B. cenocepacia* seguida de *B. multivorans*. Além disso, muitos pacientes podem se apresentar co-colonizados por mais de uma espécie³. A maioria dos sistemas de identificação dos microrganismos utilizados em laboratórios clínicos não é capaz de identificar corretamente as espécies, sendo a maioria delas incorretamente identificada como “*Burkholderia cepacia*”. Além disso, outros BNG-NF, como *Pandora* spp. e *Inquilinus* spp., foram reclassificados a partir de espécies inicialmente caracterizadas em laboratórios de rotina como *Burkholderia* spp.². Assim, esses microrganismos podem não ser identificados ou mesmo ter uma identificação laboratorial incorreta como CBc. Esses erros de identificação têm impacto médico, social e psicológico importante, uma vez que a segregação dos pacientes colonizados pelo CBc é uma das medidas para evitar a sua disseminação entre os pacientes. Também em relação aos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos, existem particularidades no que se refere aos microrganismos isolados de pacientes com FC, necessitando de procedimentos especiais.

Devido à complexidade da microbiologia da FC, é imperativo que os laboratórios de rotina que se propõem realizar os exames microbiológicos desses pacientes tenham implementado rotinas especializadas, bem como profissionais capacitados e atualizados que permitam a caracterização de todos os possíveis patógenos pulmonares, bem como o conhecimento do significado de cada um dos antigos e dos novos

microrganismos nesse grupo de pacientes, e, principalmente, que saibam do impacto do resultado incorreto na sobrevida dos pacientes.

A proposta deste capítulo é apresentar os procedimentos microbiológicos recomendados e atuais para amostras obtidas de pacientes fibrocísticos. Os organismos são discutidos em ordem de sua importância clínica nestes pacientes.

Tabela I - Patógenos clássicos e emergentes nas secreções respiratórias de pacientes com FC^a

Microrganismos	Freqüência de isolamento (%)	Faixa etária
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	59	Todas
<i>Staphylococcus aureus</i>	48	Crianças e Início da adolescência
Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>	3	Adolescentes e adultos
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10	Adolescentes e adultos
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	9	Adolescentes e adultos
<i>Burkholderia gladioli</i>	<1	Adolescentes e adultos
<i>Ralstonia</i> spp.	<1	Adolescentes e adultos
<i>Pandoraea</i> spp.	<1	Adolescentes e adultos
<i>Inquilinus</i> spp.	Desconhecido*	Desconhecido*
<i>Mycobacterium</i> spp.	13	Adolescentes e adultos
<i>Haemophilus influenzae</i>	15	Crianças
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	Crianças
<i>Enterobacteriaceae</i>	<5	Crianças
<i>Aspergillus fumigatus</i>	9	Todos

a. Maioria dos dados de população de pacientes norte-americanos.

Adaptado da referência 2.

*Microrganismo emergente. Poucos relatos na literatura. Adaptado das referências 4 e 5.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Significado Clínico

Pseudomonas aeruginosa é o patógeno mais freqüente e importante na FC, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade nesta população de pacientes. Em geral, a colonização das vias respiratórias por esse microrganismo se estabelece na infância, e cerca de 80% dos pacientes adultos se tornam cronicamente infectados¹.

Na colonização inicial do trato respiratório, a *P. aeruginosa* apresenta fenótipo característico da espécie (não mucóide - NM). Posteriormente, durante o curso da doença, essa bactéria pode produzir um polímero polissacarídeo denominado alginato, o qual confere à colônia uma aparência mucóide (MUC) (Figura 1). Esta morfologia é patognomônica da FC.

Acredita-se que a principal função do alginato seja a formação de microcolônias em biofilme, as quais protegem as células mais internas de *P. aeruginosa* da ação do sistema imune⁴. As etapas que resultam na conversão de crescimento não mucóide para mucóide não são completamente elucidados. No entanto, mutações no gene *mucA*, um gene que regula negativamente a síntese de alginato, parecem ser um dos mecanismos responsáveis por essa conversão. Microrganismos que exibem o crescimento em biofilme são refratários à depuração mucociliar e à fagocitose, além de apresentarem maior resistência aos antimicrobianos. A seleção da cepa mucóide pode também ser decorrente da pressão da antibioticoterapia⁵.

A presença de *P. aeruginosa* MUC no material respiratório dos pacientes fibrocísticos indica o início da fase crônica do processo infeccioso, o qual é correlacionado com a deterioração progressiva da função pulmonar¹. Além disso, outros fenótipos podem ocorrer, como, por exemplo: *small - colony variant* (SCV), que são colônias puntiformes, de crescimento mais lento, e em geral com elevada resistência aos antimicrobianos. Os diferentes morfotipos podem ser encontrados

no mesmo espécime respiratório, dificultando o seu reconhecimento *in vitro* (Figura 1).

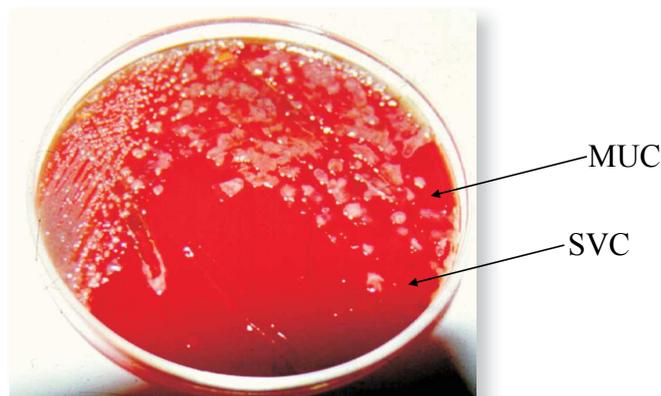


Figura 1 - Diferentes morfotipos de *P.aeruginosa* isolados em ágar-sangue de um mesmo espécime respiratório de paciente com FC. (Foto: Marques, EA)

Epidemiologia

P. aeruginosa é amplamente distribuída na natureza, particularmente em ambientes aquosos comunitários e hospitalares².

Os estudos epidemiológicos usando técnicas de tipagem molecular têm favorecido o reconhecimento das vias de aquisição e transmissão desse microrganismo, e no caso particular da FC, têm contribuído para o estabelecimento de protocolos visando impedir a sua disseminação nos vários centros de tratamento⁶.

Nos pacientes com FC, a principal via de aquisição da *P. aeruginosa* é a ambiental. Embora a transmissão paciente-paciente, bem como entre pacientes fibrocísticos e não-fibrocísticos possa ocorrer, ela é mais rara, sendo, nesses casos, necessário um contato estreito e prolongado entre eles. Embora o mais freqüente nesses pacientes seja a colonização respiratória por cepas de *P. aeruginosa* de diferentes grupos clonais, mais recentemente tem sido descrita a presença de clones epidêmicos multirresistentes colonizando diferentes pacientes⁷. Esses dados alertam

para a necessidade de os centros hospitalares ficarem vigilantes à infecção cruzada por cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes.

Deteção

P. aeruginosa é um microrganismo facilmente detectado no exame bacteriológico, uma vez que não tem exigências nutricionais importantes, não necessitando de meios especiais, podendo ser cultivado na maioria dos meios usados na rotina laboratorial para gram-negativos. Entretanto, a presença de vários morfotipos no mesmo material biológico, conferindo diferentes aspectos coloniais em relação à presença de pigmento, cor, tamanho, textura, entre outros, pode dificultar seu reconhecimento (Figura 1). Esta característica implica a identificação e na realização do teste de suscetibilidade de cada um dos diferentes morfotipos, levando a necessidade da utilização de procedimentos mais demorados, podendo impactar no tempo de liberação do resultado do exame⁸.

Identificação

São bacilos gram-negativos, móveis, não esporulados, aeróbios estritos, medindo 0,5-1,0 x 1,5-5,0 mm, oxidase positivo. Crescem bem em meios de rotina em uma ampla faixa de temperatura (10 - 44 °C), podendo apresentar variabilidade no aspecto colonial.

Produzem pigmentos como: piocianina (azul) e fluoresceína ou pioverdina (verde-amarelado). A produção concomitante desses dois pigmentos confere uma coloração verde-azulada típica da espécie. Entretanto, uma pequena porcentagem de amostras não produz piocianina (amostras apioninogênicas), não sendo então detectada a coloração típica da espécie. Esta é uma característica mais comum nos fenótipos MUC. Mais raramente, outros dois tipos de pigmentos podem ser produzidos: a piorrubrina (roxo-avermelhado) e a piomelanina (marrom escuro). Apresenta odor adocicado devido à produção de trimetilamina.

Seu metabolismo é por via oxidativa, porém alguns morfotipos podem se apresentar assacarolíticos quando semeados em meio OF- glicose^{8,9}.

Resistência Antimicrobiana e Testes de Suscetibilidade

A suscetibilidade aos antimicrobianos de *P. aeruginosa* isoladas das culturas iniciais em pacientes com FC é similar ao perfil das amostras associadas a outras patologias. Entretanto, uma vez estabelecida a infecção por *P. aeruginosa* MUC, a sua erradicação é quase impossível, e a antibioticoterapia tem como finalidade diminuir a carga bacteriana para a melhora clínica.

A antibioticoterapia combinada é comumente usada no tratamento das exacerbações pulmonares e também para retardar o desenvolvimento de resistência, porém a emergência da resistência invariavelmente ocorre, com conseqüente falência terapêutica. Esse fato pode estar associado à presença de populações hipermutáveis (HM) e também ao crescimento desses microrganismos em biofilme. Amostras de *P. aeruginosa* HM ocorrem em 20 a 30% dos pacientes e se caracterizam por elevada taxa de mutação espontânea. Esses mutantes podem estar presentes como subpopulações da população selvagem predominante e são selecionados após pressão dos repetidos cursos de antibioticoterapia¹⁰.

Além disso, os testes de avaliação da suscetibilidade padronizados (método de disco-difusão e métodos dilucionais) não refletem a característica de crescimento em biofilme da bactéria no pulmão dos pacientes com FC, mas sim a forma de crescimento planctônico, que, em geral, se apresenta mais sensível^{1,4}.

Assim, as características peculiares de *P. aeruginosa* isoladas de pacientes com FC, como a presença de diferentes morfotipos na mesma população infectante, o crescimento em biofilme e a presença de subpopulações HM podem afetar adversamente o desempenho e a interpretação dos testes de suscetibilidade a antimicrobianos.

Algumas recomendações são consensuais para a realização dos

testes de suscetibilidade, de forma a otimizá-los, como, por exemplo, a definição da melhor metodologia. A metodologia de disco-difusão (Kirby-Bauer) e Etest-® (AB Biodisk, Solna, Suécia) são aceitos para uso na rotina laboratorial quando comparados com o método de referência de diluição em caldo, desde que se obedeça às especificidades para *P. aeruginosa* de FC, como: tempo de incubação e o preparo do inóculo, conforme descrito no *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI), documento americano que descreve as normatizações para os teste de suscetibilidade aos antimicrobianos^{4,11}. Cabe ressaltar que no caso de *P. aeruginosa* isoladas de pacientes com FC, a utilização de metodologia automatizada não é recomendada².

A utilização de antibioticoterapia inalatória, especialmente com tobramicina e colistina, tem-se constituído em uma prática alternativa para o tratamento das infecções pulmonares nesses pacientes. De um modo geral, ocorre redução da quantidade de *P. aeruginosa*, diminuição do número de exacerbações pulmonares e, conseqüentemente, melhora da função pulmonar. Esta prática leva a alguns problemas adicionais para a interpretação dos testes de suscetibilidade no laboratório de rotina. Estes visam especificamente à terapia de infecções por *P. aeruginosa* de infecções sangüíneas e urinárias, só tendo sido os critérios de interpretação validados para essas condições, não levando em consideração, por exemplo, as concentrações atingidas nas vias aéreas obtidas com a terapia inalatória¹².

Adicionalmente, o melhor método para se detectar a suscetibilidade de *P. aeruginosa* às polimixinas ainda não esta estabelecido. Existem discordâncias entre as metodologias, mesmo com a utilização dos critérios já estabelecidos. Resultados de falsa suscetibilidade obtidos no teste de disco-difusão e Etest® são encontrados quando comparados com métodos de referência de diluição em caldo. Este é, até o momento, o método recomendado para determinar a atividade da colistina contra *P. aeruginosa*^{2,11}.

É fundamental o relato dos diferentes morfotipos de *P. aeruginosa* (NM, MUC,SCV) no laudo dos exames laboratoriais.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Significado Clínico

S. aureus é um dos patógenos pulmonares mais prevalentes na FC e é o primeiro agente a colonizar as vias aéreas, estabelecendo-se precocemente nos pacientes. É mais prevalente até o início da adolescência (60%), quando então tende a diminuir, sendo encontrado colonizando em média 30% dos pacientes adultos.

Na era pré-antibiótico, *S. aureus* era o principal responsável pela morbi-mortalidade na infância, sendo o seu papel na patogênese da doença inquestionável. Atualmente, com o aumento da sobrevivência dos pacientes e a emergência de novos patógenos, a sua contribuição para a doença pulmonar não está perfeitamente estabelecida. A presença de *S. aureus* no trato respiratório inferior é representativa de um processo infeccioso, mas a sua associação com a atividade da doença é de difícil caracterização. No entanto, as exacerbações associadas ao *S. aureus* são tratadas agressivamente com antibioticoterapia de curta duração².

Epidemiologia

Alguns pacientes tornam-se cronicamente infectados com *S. aureus*, enquanto outros podem ser portadores⁶. A epidemiologia molecular de *S. aureus* na FC é muito similar à da *P. aeruginosa*⁵. Em geral, nas infecções crônicas, os pacientes são colonizados pelo mesmo grupo clonal de *S. aureus*, por vários anos, embora casos raros de infecção no mesmo paciente por múltiplos clones possam ocorrer. Nos últimos anos tem-se observado o aumento considerável da prevalência do fenótipo resistente à oxacilina/meticilina (ORSA/MRSA – *S. aureus oxacilina/meticilina resistente*, geralmente adquiridos no ambiente hospitalar por meio de pacientes não fibrocísticos portadores desse fenótipo. O impacto clínico da aquisição de MRSA na FC ainda não está bem estabelecido.

Mais recentemente, tem sido discutida a importância clínica do fenótipo *Small-colony variant* (SCV). Essas variantes, mutantes da população selvagem, geralmente emergem devido ao uso de trimetoprim-sulfametoxazol. Estão associadas às infecções persistentes; são mais resistentes aos antimicrobianos que a amostra selvagem; parecem ser mais prevalentes em faixas etárias mais avançadas e estão associadas à doença pulmonar mais grave¹³.

A transmissão cruzada de *S. aureus* sensíveis à oxacilina (MSSA) ou resistente à oxacilina (MRSA) pode ocorrer entre pacientes com FC ou sem FC⁶.

Detecção

A utilização de meio seletivo para o isolamento de *S. aureus* é fundamental, uma vez que é comum a associação de patógenos pulmonares na FC, e em especial devido à presença de *P. aeruginosa* MUC. Além disso, é freqüente o encontro de cepas auxotróficas que conferem ao *S. aureus* morfologias coloniais atípicas nos meios usuais utilizados de rotina laboratorial, como ágar-sangue e ágar-chocolate. Em geral, são colônias pequenas, de crescimento lento, não-hemolíticas e não-pigmentadas, o que as torna difíceis de ser “reconhecidas” como *S. aureus*².

O meio *Manitol Salt Agar* (MSA) é o meio seletivo-diferencial mais freqüentemente utilizado. É um meio altamente inibidor para gram-negativos e permite a diferenciação de *S. aureus* de outros gram-positivos devido à sua capacidade de fermentar o manitol. As colônias de *S. aureus* apresentam-se com coloração amarela típica. Permite também o crescimento de colônias típicas de cepas auxotróficas¹⁴.

Mais recentemente foi desenvolvido um novo meio seletivo-diferencial **CHROMágar Staph aureus ágar (CSA) [BD Diagnostics, Sparks, Md. Like MSA]**, cujas características diferenciais são baseadas na utilização de reagentes cromogênicos. A identificação presumtiva através da interpretação da coloração das colônias é fácil, rápida

e resultados falsos-positivos são raros quando as placas são incubadas por até 24 horas. Também permite o crescimento de cepas auxotróficas¹⁵. Ambos (MSA ou CSA) são recomendados como meios seletivo-diferenciais para o isolamento de *S. aureus* de FC².

Identificação

As colônias típicas de *S. aureus* crescidas nos meios seletivos, bem como as colônias suspeitas dos morfotipos SCV, devem ser submetidas ao teste da coagulase. Esta enzima está presente em duas formas: livre e ligada à célula, podendo ser detectada pelo método da lâmina e pelo método do tubo, respectivamente.

Embora o teste da coagulase em tubo ainda seja considerado o método definitivo, uma ampla variedade de testes alternativos comerciais que empregam partículas de látex e eritrócitos de carneiro revestidos com fibrinogênio tem sido amplamente utilizada em laboratórios de rotina^{16,17}.

Testes adicionais confirmatórios podem ser utilizados para algumas cepas de *S. aureus* que produzem reações fracas no teste da coagulase em tubo. A produção da enzima DNase tem alta correlação com a coagulase, sendo detectada pela semeadura de inóculo pesado no meio de DNase ágar⁸.

A diferenciação entre *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase-negativo é fundamental para a interpretação do teste de suscetibilidade à oxacilina, pois os pontos de cortes preconizados pelo CLSI diferem entre eles¹¹.

Resistência Antimicrobiana e Teste de Suscetibilidade

Um dos grandes problemas em relação ao tratamento das infecções causadas por *S. aureus* é a resistência à oxacilina/meticilina (MRSA/ORSA). Também nas secreções respiratórias de pacientes com FC tem-se observado índice crescente de isolamento, e o seu encontro

limita substancialmente as opções terapêuticas¹

O mecanismo de resistência à meticilina/oxacilina está relacionado à alteração de proteínas ligadoras de penicilina (PBPs: PBP2a ou PBP2') codificada pelo gene *mecA*.

Para detecção laboratorial da resistência à oxacilina podem ser utilizados: teste de suscetibilidade por disco-difusão, discos de cefoxitina e/ou oxacilina, teste de triagem com meio contendo oxacilina, determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) por método de diluição, detecção de PBP 2a por reação de aglutinação em látex e detecção do gene *mecA* por técnicas moleculares.

O teste de disco-difusão é utilizado pela maioria dos laboratórios clínicos. Inicialmente o fenótipo MRSA era detectado com a utilização de discos de oxacilina (1µg), entretanto o uso de discos de cefoxitina (30µg) (por ser um forte indutor de PBP2a) mostrou melhor eficácia para a detecção de populações heterorresistentes. Nestas amostras, co-existem subpopulações de amostras resistentes entre a população dominante sensível. Atualmente, recomenda-se a utilização de discos de cefoxitina para prever a resistência à oxacilina entre as amostras de *Staphylococcus* spp.¹¹.

Resultados resistentes à oxacilina nos testes fenotípicos indicam que o mecanismo de resistência é devido à presença do gene *mecA*. Vários métodos rápidos confirmatórios de detecção da resistência de *S. aureus* à oxacilina estão comercialmente disponíveis^{2,8}.

Cabe ressaltar que para a detecção da resistência à oxacilina nas variantes de *S. aureus* SCV são recomendadas as técnicas de PBP2a por aglutinação e as metodologias de PCR para a detecção do gene *mecA*¹⁸.

As amostras MRSA devem ser consideradas resistentes a todos os betalactâmicos, incluindo penicilinas, cefens, betalactâmicos associados a inibidores de betalactamase e carbapenêmicos, independentemente dos resultados da suscetibilidade *in vitro* a essas drogas¹¹.

COMPLEXO *BURKHOLDERIA CEPACIA*

Significado Clínico

Na década de 80, a espécie “*B. cepacia*” emergiu como um importante patógeno pulmonar em pacientes com FC. Posteriormente, estudos taxonômicos utilizando técnicas mais refinadas, como análise da seqüência 16S rRNA, ácidos graxos, e hibridização DNA-DNA, demonstraram que os microrganismos identificados inicialmente como “*B. cepacia*” exibiam similaridade fenotípicas e eram distintos genotipicamente, que, então, por convenção taxonômica, foram designados de “variantes genômicas”. Atualmente, são reconhecidas nove variantes genômicas (VG), que já receberam uma identificação binominal, representando nove espécies distintas, que coletivamente constituem o “Complexo *B. cepacia*”, *B. cepacia* (VG I), *B. multivorans* (VG II), *B. cenocepacia* (VG III), *B. stabilis* (VG IV), *B. vietnamiensis* (VG V), *B. dolosa* (VG VI), *B. ambifaria* (VG VII), *B. anthina* (VG VIII) e *B. pyrrocinia* (VG IX).

Todas as espécies já foram isoladas das secreções respiratórias de pacientes com FC, entretanto existem variações na frequência de isolamento, sendo as espécies *B. cenocepacia* e *B. multivorans* as mais prevalentes.

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

Vários estudos apontam a espécie *B. cenocepacia* como a mais virulenta, associada com os casos mais graves e com a síndrome cepacia. Sua patogenicidade tem sido relacionada à presença do gene *cbIA*, o

que *SIGNIFICA* ao crescimento em biofilme, produção de sideróforos e a sua capacidade de sobreviver e invadir intracelularmente^{2, 19}.

A colonização das vias respiratórias pelo CBc, em geral, envolve apenas uma espécie de forma transitória ou crônica. A co-colonização por mais de uma espécie é infreqüente. Devido a variações em relação à freqüência, virulência e transmissibilidade entre espécies do CBc, é fundamental o desenvolvimento de estudos que monitorem esses aspectos em diferentes regiões geográficas para um melhor entendimento da história natural das infecções pelo CBc^{3, 19}.

Epidemiologia

As espécies do CBc são microrganismos com ampla distribuição no ambiente, especialmente no solo e plantas.

A transmissão entre os pacientes tem sido bem documentada para algumas espécies do CBc, com a presença de subtipos mais transmissíveis que outros, caracterizados pela presença de marcadores moleculares específicos: gene *cbIA* (que codifica um pili responsável pela aderência da bactéria ao epitélio respiratório) e o BCSA (*B. cepacia complex epidemic strains markers*), de função desconhecida. A espécie com maior característica de transmissibilidade é a *B. cenocepacia*⁶.

Pacientes colonizados pelo CBc tem uma redução significativa da sobrevida, que, associada ao risco de transmissão cruzada, torna fundamental a adoção de medidas de prevenção, incluindo a segregação dos pacientes, o que gera um grande impacto psicossocial²⁰. A freqüência de colonização e a presença de clones epidêmicos diferem bastante entre os centros de atendimento a pacientes com FC².

Deteção

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, entre elas:

Pseudomonas cepacia Ágar (PC), Ágar Base Oxidação-Fermentação, Polimixina B, Bacitracina e Lactose (OFPBL) e Ágar seletivo *B. cepacia* (BCSA). Estes meios inibem o crescimento de outros patógenos em potencial de amostras de pacientes fibrocísticos, especialmente *P. aeruginosa*, que cresce mais rapidamente e em maior quantidade do que os membros do CBc, conseqüentemente podendo mascarar a sua presença⁵.

Estudos comparativos entre os diferentes meios mostram o BCSA como sendo mais sensível (maior número de isolados recuperados) e mais específico (com menor número de gram-negativos não-CBc), sendo considerado o meio de escolha para o isolamento do CBc de amostras clínicas. Apenas o crescimento do microrganismo no meio de cultura não deve ser usado para identificá-lo definitivamente como CBc, já que outros BGN-NF como *B. gladioli*, *Ralstonia* spp. podem também crescer no BCSA².

Identificação

A caracterização correta de uma bactéria como pertencente ao CBc é crítica para o acompanhamento dos pacientes com FC, porém é um dos grupos de maior dificuldade de identificação laboratorial. Além da diferenciação entre o CBc e outros microrganismos fenotipicamente similares, tais como *B. gladioli*, *Ralstonia* spp., and *Pandoraea* spp., o maior desafio é a caracterização das diferentes espécies dentro do CBc. Adicionalmente, várias espécies podem co-existir no mesmo material clínico, sendo que algumas delas possuem morfologias coloniais semelhantes^{3,19}

Os testes fenotípicos empregados na rotina laboratorial, incluindo os sistemas comerciais e especialmente os métodos automatizados, levam a erros freqüentes de identificação entre as diferentes espécies de CBc, como também *B. gladioli* e *Ralstonia pickettii* como sendo *B. cepacia*².

Apesar das dificuldades de identificação, o resultado de alguns

testes fenotípicos convencionais são úteis para a triagem inicial e propiciam a inclusão de um microrganismo suspeito no CBc, tais como: motilidade positiva; oxidase positiva, descarboxilação da lisina – a maioria das espécies é positiva, crescimento em MacConkey ágar e resistência às polimixinas.

A identificação definitiva das espécies do CBc só é possível utilizando-se a associação de métodos fenotípicos e testes moleculares^{9, 21}.

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 identificados ou identificados 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 microrganismo 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 dispõe dessa metodologia, recomenda-se que as amostras sejam encaminhadas para laboratórios de referência^{2, 21, 22}.

Resistência Antimicrobiana e Testes de Suscetibilidade

As espécies do CBc são altamente resistentes aos antimicrobianos. Cepas isoladas após tratamento com múltiplos antibióticos são frequentemente resistentes a todos os antimicrobianos conhecidos. A erradicação das infecções por estas bactérias é, portanto, difícil, quando não impossível, tornando crítica sua prevenção por meio de práticas agressivas de controle de infecção⁵.

Recentemente, foram publicados pelo CLSI os pontos de corte para os critérios de interpretação de ceftazidima, meropenem, aminociclina e trimetoprim-sulfametoxazol, pelos métodos de disco-difusão e para os métodos dilucionais (CIMs). Recomenda-se que, se outros antimicrobianos forem testados, os métodos utilizados devam ser os dilucionais (diluuição em tubos/ placas ou o Etest®) e os valores encontrados devam ser reportados sem categorização da suscetibilidade, com a informação no laudo sobre a inexistência de critérios padronizados para as drogas testadas^{2, 11}.

Microrganismos emergentes na fibrose cística

O interesse crescente no campo da microbiologia da FC permitiu o reconhecimento de microrganismos não usuais em espécimes clínicos humanos, mas que emergiram nas secreções respiratórias desses pacientes. A maioria está incluída no grupo dos BGN-NF, muito similar fenotipicamente ao CBc, e ainda sem papel reconhecido na patogênese da doença pulmonar.

Burkholderia gladioli

B. gladioli foi o primeiro destes novos microrganismos a ser reconhecido nas secreções respiratórias de pacientes com FC. Devido a problemas com a exatidão da identificação da *B. gladioli*, seu possível papel na doença pulmonar é ainda obscuro. É uma espécie que também

crece nos meios seletivos usados para o CBc, e a sua morfologia típica (pigmento amarelo difusível no meio e lactose positiva) é sugestiva de *B. gladioli*. É freqüente ser incorretamente identificada, mesmo com a utilização de sistemas comerciais. Nesses casos, uma das possíveis causas de erros é a sua ausência na base de dados dos sistemas de identificação. A identificação por metodologia molecular (PCR), tendo como alvo 23S rRNA, tem sido recomendada².

Até o momento não foram publicados procedimentos e critérios padronizados para determinar-se a suscetibilidade da *B. gladioli* aos antimicrobianos. Com base nos pontos de corte estabelecidos para *P. aeruginosa*, os isolados de *B. gladioli* tendem a ser mais suscetível aos antimicrobianos que às espécies do CBc, particularmente aos aminoglicosídeos^{5, 24}.

Ralstonia spp.

O gênero *Ralstonia* consiste de 14 espécies reconhecidas, entre elas, *Ralstonia pickettii*, *Ralstonia mannitolilytica*, *Ralstonia gilardi*, *Ralstonia paucula*, *Ralstonia taiwanensis*, *Ralstonia insidiosa* e *Ralstonia respiraculi*, e têm sido isoladas de várias amostras clínicas, incluindo secreções respiratórias de pacientes com FC, porém em freqüência ainda reduzida. As constantes mudanças na taxonomia deste gênero e a ausência de métodos rápidos e confiáveis para identificação das espécies contribuem para o desconhecimento da real ocorrência e o significado clínico dessas espécies. A similaridade com outros BGN-NF contribui para a identificação fenotípica incorreta como “*B. cepacia*” quando utilizados métodos tradicionais de identificação.

O achado laboratorial de resistência ao meropenem e suscetibilidade ao imipenem são sugestivos de *Ralstonia* spp., sendo o inverso um perfil tipicamente característico do CBc^{2, 25}.

Pela falta de padronização estabelecida pelo CLSI, métodos diluicionais para determinação da CIMs podem ser usados para avaliação da atividade *in vitro*. Os valores da CIM encontrados devem ser reportados

sem categorização da suscetibilidade^{2, 11}.

Pandoraea spp.

Pandoraea é um gênero recentemente descrito, a partir de amostras de secreções respiratórias de pacientes com FC²⁶. Embora ainda com prevalência baixa, sua associação com infecções invasivas (septicemias) e surtos sugerem que esse gênero é clinicamente mais relevante para os pacientes com FC em relação a outros BGN-NF similares, como *Ralstonia* spp. ou *B. gladioli*.

São bacilos gram-negativos, com teste de oxidase variável, não fermentadores e móveis. Embora sejam assacarolíticos, um comportamento que pode ser útil na sua caracterização laboratorial, podem ser difíceis de se distinguir das espécies do CBc e *Ralstonia* spp., pelos métodos convencionais. A utilização de métodos moleculares usando como alvo *gyrB* tem sido recomendada para a sua identificação definitiva²⁷.

Também não existem critérios padronizados para a determinação do perfil de suscetibilidade desses microrganismos aos antimicrobianos³⁹. Métodos dilucionais para determinação da CIMs podem ser usados para avaliação da atividade *in vitro*. Os valores da CIM encontrados devem ser reportados sem categorização da suscetibilidade^{2, 11}.

Inquilinus spp.

Inquilinus é o gênero mais recentemente descrito (2002) entre os microrganismos emergentes na FC. Com apenas uma espécie, *Inquilinus limosus*, seu habitat, prevalência, patogenicidade, significado clínico e transmissão cruzada entre os pacientes, assim como a susceptibilidade aos antimicrobianos, é desconhecida até o momento^{28, 29}.

I. limosus é um BGN-NF; pode crescer em meio a BCSA com crescimento variável em *MacConkey* ágar. Sua identificação definitiva é feita por meio de técnica de seqüenciamento do 16S rRNA²⁸.

Pela falta de padronização estabelecida pelo CLSI, métodos diluicionais para determinação da CIMs podem ser usados para avaliação da atividade *in vitro*. Os valores da CIM encontrados devem ser reportados sem categorização da suscetibilidade^{2, 11}.

STENOTROFOMONAS MALTOPHILIA E ACHROMOBACTER XYLOSOXIDANS

Significado Clínico e Epidemiologia

Stenotrophomonas maltophilia e *Achromobacter xylosoxidans* são BGN-NF, habitantes do meio ambiente. Na população de pacientes adultos com FC tem sido observado um aumento da frequência de isolamento desses microrganismos (média de 10 e 9%, respectivamente)¹.

S. maltophilia é encontrada em vários ambientes intra e extra-hospitalares. A aquisição de *S. maltophilia* na FC pode ocorrer no ambiente hospitalar ou mesmo domiciliar, embora as fontes ambientais não sejam claramente identificadas²⁹.

A maioria dos pacientes é colonizada por *S. maltophilia* de um mesmo genótipo, afastando a possibilidade de transmissão cruzada entre os pacientes². Os raros trabalhos de epidemiologia molecular com *A. xylosoxidans* mostram comportamento semelhante.

Na FC, ambos são mais frequentes em adultos jovens, raramente estão associados à doença pulmonar crônica e não existem evidências de sua contribuição para a deterioração da função pulmonar, embora tenham sido associados com exacerbações das infecções pulmonares^{6, 29}.

Deteção

S. maltophilia e *A. xylosoxidans* crescem na maioria dos meios usados na rotina laboratorial. Crescem bem em ágar MacConkey e podem também ser isoladas em meios seletivos para o CBc (BCSA, OFBL e PC ágar), o que reforça a necessidade de sua diferenciação das

espécies do CBc².

Identificação

S. maltophilia e *A. xylosoxidans* apresentam características fenotípicas que são úteis para a sua diferenciação das espécies do CBc. Um teste-chave para a identificação de *S. maltophilia* é o teste da produção de DNase, com tempo de incubação prolongado de 72 horas. Um resultado positivo nesta prova, associado ao teste positivo de descarboxilação da lisina, é suficiente para sua exclusão do CBc^{8,9}.

A caracterização de *A. xylosoxidans* é mais problemática. Esses microrganismos são resistentes às polimixinas, característica comum ao CBc, e embora tenham um perfil fenotípico típico de oxidação da xilose, mas não lactose, maltose ou sacarose, podem ainda não ser identificados devido à variabilidade de padrões de oxidação de açúcares entre as espécies do CBc⁹. Embora ainda não validado para todos os BGN-NF, o teste comercial de PYR (p-dimethylaminocinnamaldehyde) pode ser útil nos esquemas fenotípicos de identificação. Isolados de *A. xylosoxidans* são PYR positivos, enquanto as espécies do CBc são PYR negativos³¹.

Diferentes sistemas comerciais costumam identificar *A. xylosoxidans* como *B. cepacia* e menos freqüentemente o inverso. Em geral, conseguem diferenciar *S. maltophilia* do CBc^{2,5}.

Resistência aos Antimicrobianos e Testes de Suscetibilidade

S. maltophilia e *A. xylosoxidans* também são resistentes a uma grande variedade de agentes antimicrobianos. Recentemente, foram publicados pelo CLSI para os testes dilucionais e disco-difusão, pontos de corte para minociclina, levofloxacina e trimetoprim-sulfametoxazol, apenas para *S. maltophilia*¹¹.

S. maltophilia é intrinsecamente resistente aos carbapenems devido à presença de uma metalocarbapenemase cromossômica. Adi-

cionalmente são resistentes aos aminoglicosídeos e à maioria dos beta-lactâmicos. A droga de escolha é o trimetoprim-sulfametoxazol, embora amostras resistentes sejam mais prevalentes em pacientes com FC⁵.

MYCOBACTERIUM SPP.

Significado Clínico

Mycobacterium tuberculosis é infreqüente em pacientes com FC. Entretanto, micobactérias não-*tuberculosis* (NTM) são um problema crescente. Em estudos prospectivos multicêntricos verifica-se que a prevalência de colonização/infecção por NTM varia de 10 a 13%. Em pacientes adultos o Complexo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC) são, entre os NTM, os mais freqüentemente isolados, enquanto *Mycobacterium abscessus* é mais comumente isolado em crianças^{2, 5}.

Epidemiologia

NMT são microrganismos ambientais encontrados no solo e na água. Estudos de epidemiologia molecular indicam que os pacientes são tipicamente infectados por *M. abscessus* ou MAC de grupos clonais únicos. Esses dados indicam que é incomum a transmissão cruzada entre os pacientes, assim como sua aquisição a partir de uma fonte ambiental comum².

Deteção

A grande diversidade de microrganismos que pode ser encontrada nas vias aéreas de pacientes com FC pode impedir a recuperação de micobactérias. Mesmo aquelas de crescimento rápido podem ser mascaradas pela presença abundante de *P. aeruginosa* na amostra clínica.

Procedimentos de descontaminação das amostras respiratórias se fazem necessários para eliminar a microbiota bacteriana, assegurando o isolamento de micobactérias. O uso de N-acetilcisteína e NaOH

seguido por tratamento com ácido oxálico mostrou aumento significativo na média de recuperação de NMT pela redução do crescimento de *P. aeruginosa*^{2,5}.

Culturas para NTM devem ser realizadas em meios sólidos (Lowenstein-Jensen) e líquidos (Middlebrook 7H10 ou 7H11). Entre os meios líquidos, os mais utilizados estão associados a equipamentos automatizados^{2,16}.

Identificação

A identificação da espécie, na maioria dos laboratórios clínicos, se baseia em características fenotípicas e testes bioquímicos, e os resultados definitivos só são obtidos após duas a quatro semanas, o que torna este tipo de identificação onerosa. Estas identificações baseiam-se na utilização de algum substrato pela micobactéria, no crescimento em diferentes temperaturas, na produção de pigmentos e na morfologia da colônia das diferentes espécies. Métodos rápidos de identificação reduzem o tempo necessário para o diagnóstico e podem antecipar a instituição do tratamento específico, aumentando as chances de sucesso. Entretanto, para a caracterização de NTM, os métodos de escolha são os moleculares^{2,4,16}.

Resistência aos Antimicrobianos e Testes de Suscetibilidade

M. abscessus e MAC não são suscetíveis aos agentes tipicamente utilizados para tratar infecções por *M. tuberculosis*. Um fator agravante é que, devido aos esquemas freqüentes de antibioticoterapia para o tratamento das infecções por outros microrganismos, algumas NTM podem se mostrar resistentes. Adicionalmente, esses microrganismos podem ser de difícil erradicação, requerendo meses de antibioticoterapia. Uma vez que o tratamento é longo e variável de acordo com a espécie, é recomendada a realização de teste de suscetibilidade para todos os isolados de micobactérias com significado clínico para pacientes com FC².

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Significado Clínico

Haemophilus influenzae é freqüentemente isolado de pacientes com FC, especialmente em pacientes jovens, atingindo índices de 40% em pacientes com idade inferior a 10 anos. É possível que sua freqüência em pacientes adultos seja subestimada, especialmente pela presença concomitante de *P. aeruginosa* mucóide. Não está associada com colonização crônica, sendo mais freqüente nos casos de exacerbações. Dados relacionados ao potencial patogênico desse microrganismo são raros, mesmo assim muitos clínicos consideram a possibilidade de colonização do trato respiratório inferior de modo significativo, o bastante que justifique a terapia. *Haemophilus parainfluenzae* é ocasionalmente isolado, mas tem um papel limitado na patogênese da lesão pulmonar^{1, 2, 5}.

Deteção

H. influenzae pode ser isolado a partir de swabs de orofaringe, escarro e broncoaspirados. Estudos comparativos mostram que material da orofaringe foi comparável aos lavados bronco-alveolares para a deteção de *H. influenzae* nas vias aéreas inferiores, embora com sensibilidade variável de acordo com a faixa etária do paciente³².

Recomenda-se a utilização de meios de cultura seletivos para o isolamento de *Haemophilus* spp., sendo o ágar-chocolate o meio mais freqüentemente utilizado².

Identificação

A identificação de *H. influenzae* é baseada nas suas características morfotintórias na coloração de Gram, na morfologia colonial típica em ágar-chocolate (colônias pequenas, circulares, elevadas, translúcidas, incolores e brilhantes), no odor característico (água sanitária), e na sua

exigência de fatores de crescimento específicos (X e V)¹⁶.

Existem também vários sistemas disponíveis comercialmente para a identificação de *Haemophilus* spp.; entretanto, muitos necessitam de testes adicionais para a identificação correta dos isolados em nível de espécie⁸.

Resistência aos Antimicrobianos e Testes de Suscetibilidade

Devido ao aumento na frequência de resistência à ampicilina mediada pela produção de β -lactamases, o teste de betalactamase é recomendado em todos os isolados de *Haemophilus* spp. Testes rápidos utilizando como substrato cefalosporinas cromogênicas (por exemplo, discos de Nitrocefim) estão disponíveis comercialmente. Quando o resultado for positivo para produção de betalactamase, deve-se reportar resistência à ampicilina e amoxicilina. O resultado negativo não garante sensibilidade à ampicilina, sendo, nesses casos, indicado o teste de suscetibilidade^{2, 11}.

Para determinação da suscetibilidade aos antimicrobianos podem ser utilizados os métodos de disco-difusão e diluicionais. Independentemente da metodologia, o meio recomendado é o *Haemophilus Test Medium* (HTM), seguindo as especificidades recomendadas em relação às condições de incubação, assim como os critérios interpretativos das leituras dos halos para esse grupo de microrganismos¹¹.

ASPERGILLUS SPP. E OUTROS FUNGOS

Significado Clínico

O trato respiratório de pacientes com FC em estágios mais avançados da doença pode também ser colonizado por fungos. Os mais frequentemente isolados são: *Aspergillus fumigatus* e *Candida albicans*.

Além do *A. fumigatus*, que permanece sendo a espécie mais comum, outros fungos também podem ser encontrados, destacando-

se *Scedosporium apiospermum* como segundo fungo filamentosos mais frequentemente isolado.

O significado clínico desses fungos em pacientes com FC é distinto. *A. fumigatus* está associado com a Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA). Embora ainda não completamente elucidado, algumas evidências sugerem que o *S. apiospermum* possa causar uma síndrome semelhante à ABPA.

Apesar da sua prevalência, *C. albicans* é tipicamente considerada um microrganismo saprófito, sem significado clínico em pacientes com FC^{2, 33, 34}.

Epidemiologia

Aspergillus e *Scedosporium* são fungos ambientais (principalmente solo), adquiridos por inalação dos esporos e fragmentos de hifas. Estudos de epidemiologia molecular sugerem não ocorrer transmissão cruzada entre os pacientes^{2, 6, 33}.

Deteção

A cultura para fungos de rotina não é recomendada para pacientes com FC, embora muitos desses microrganismos possam ser isolados nos meios utilizados na rotina bacteriológica. O diagnóstico de ABPA é baseado nos achados clínicos e imunológicos. Achados laboratoriais relevantes incluem: concentração sérica elevada de imunoglobulina E (>500 IU/ml), presença de IgE e/ou IgG anti- *A. fumigatus*².

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Considerações gerais

As amostras de pacientes com FC estão entre as mais trabalhosas e onerosas processadas em laboratório de microbiologia. Embora o

número de patógenos pulmonares seja restrito, freqüentemente as infecções são polimicrobianas, sendo imprescindível a utilização de meios seletivos para cada um dos patógenos em potencial. A identificação não só de antigos, mas de novos patógenos, compreende um conjunto de testes fenotípicos extensivos e muitas vezes métodos moleculares. Além disso, a cultura quantitativa (que em média corresponde à 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, mas também de cada morfotipo distinto dentro de cada espécie. Embora os custos sejam altos, estes procedimentos são absolutamente indispensáveis. Sendo assim, cada instituição deve definir a melhor estratégia para o diagnóstico microbiológico na FC, levando em conta a relação custo-benefício sem comprometer a qualidade e a confiabilidade do diagnóstico.

Coleta

O espécime padrão ouro para o diagnóstico microbiológico das infecções pulmonares na FC é o Lavado Bronco-Alveolar (LBA). Por ser um procedimento invasivo, torna-se impróprio para uso nesses pacientes, uma vez que estes precisam de monitoramento bacteriológico freqüente, sendo então indicado para casos especiais, como pacientes com resposta inadequada à antibioticoterapia.

Devido à facilidade de obtenção e à boa correlação com o LBA, o escarro expectorado é a melhor escolha em se tratando de amostras biológicas. A amostra deve ser obtida preferencialmente pela manhã, orientando o paciente para higiene oral apenas com água, e, em seguida, coletar a amostra diretamente em um frasco estéril de boca larga, após esforço de tosse profunda. Para melhores resultados, a amostra pode ser obtida após fisioterapia respiratória. Em crianças não expectorantes a coleta de amostra torna-se difícil. Nesses casos pode-se usar material da orofaringe ou LBA^{2, 16}

A coleta de material da orofaringe é feita com auxílio de *swab*

estéril. Após usar um foco de luz, a língua deve ser pressionada com um abaixador. O *swab* é introduzido na cavidade oral, e o material coletado da faringe posterior após reflexo de tosse. Imediatamente após a coleta, o *swab* é introduzido no meio de transporte³⁴.

Embora não seja o material ideal para prever a infecção pulmonar nos pacientes com FC, os resultados da cultura de *swab* de orofaringe têm boa correlação com os patógenos encontrados no trato respiratório inferior, e podem ser assumidos como sendo de origem pulmonar, porém um resultado negativo não exclui a sua presença².

Transporte

Idealmente, o material deve ser processado logo após a coleta. O tempo máximo recomendado para o transporte da amostra é de 2 horas em temperatura ambiente. Para períodos maiores de espera, pode-se refrigerar a amostra (2-8 °C), desde que seja encaminhada ao laboratório no mesmo dia da coleta. A maioria dos patógenos encontrados na FC sobrevive nessa faixa de temperatura^{2, 34}.

Processamento de amostras para cultura bacteriológica

Amostras de escarro para exames bacteriológicos, em geral, devem ser analisadas quanto à sua qualidade previamente ao seu processamento. A avaliação é feita pelo exame microscópico do Gram, e a proporção entre o número de células epiteliais e o número de células inflamatórias é analisada. Uma quantidade excessiva de células epiteliais pressupõe que o material não é de origem pulmonar e invalida o espécime para a cultura.

No caso de pacientes com FC, as secreções são extremamente purulentas, e, por isso, recomenda-se que esse critério não sirva de base para rejeição das amostras de escarro. Ela pode ser realizada para avaliação dos morfotipos e para a posterior correlação com o resultado da cultura³⁴.

Como as bactérias não se distribuem uniformemente no escarro, recomenda-se a sua fluidificação previamente à cultura. Ela pode ser feita com agentes mucolíticos, como, por exemplo, N-acetil-L-cisteína ou Dithiothreitol^{2, 34}.

Procedimento

1) *swab* de orofaringe: a cultura é realizada pela técnica convencional, onde o material é semeado por esgotamento, de forma a se obterem colônias isoladas, e o resultado deve ser reportado de maneira semiquantitativa¹⁶

2) Escarro e LBA: a cultura é realizada pela técnica quantitativa, pelo método de diluição seriada ou método da alça calibrada¹⁶. Deverão ser usados meios seletivos e não seletivos por diluições que permitirão a detecção dos microrganismos com contagem entre 10^3 e 10^7 UFC/ml^{2, 34}.

Cultura

A cultura de rotina de espécimes de pacientes com FC inclui necessariamente meios não seletivos e seletivos para todos os patógenos em potencial. A maioria se desenvolve na faixa de temperatura de 35-37 °C, em aerobiose, e o tempo de incubação é de três a cinco dias, dependendo do microrganismo pesquisado. O CBc e *Ralstonia pickettii* só apresentam colônias visíveis em um período de incubação ≥ 72 horas, e os resultados só devem ser considerados negativos após cinco dias de incubação. Por isso, as especificidades quanto ao tempo e atmosfera de incubação devem ser rigorosamente atendidos^{2, 25}.

Qualquer quantidade, seja na cultura convencional, seja na quantitativa, de microrganismos considerados patógenos importantes de amostras respiratórias de pacientes com FC deve ser valorizada, identificada e reportada.

Na Tabela II estão descritas as orientações quanto aos meios de

cultura, condições de incubação, métodos de identificação e os testes de sensibilidade para cada um dos microrganismos relevantes na FC².

Tabela II - Recomendações para o diagnóstico microbiológico de espécimes respiratórios de pacientes com FC

Microrganismos	Meio seletivo	Condições de incubação	Métodos de Identificação	Testes de Suscetibilidade
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ágar-chocolate com ou sem 300 µg de bacitracina	35°C-37°C, 72h, 5-10% CO ₂ .	Convencional	Betalactamase
<i>Staphylococcus aureus</i>	MSA ou CSA	35°C-37°C, 72h, ar ambiente.	Convencional	Disco-difusão incluindo oxacilina/cefotixina; Placa de Oxacilina screening, aglutinação em látex para PBP2a.
<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, 96-120h ar ambiente.	Triagem: Convencional Definitivo: Molecular	Disco difusão, E-test, CIM por microdiluição em caldo
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	MacConkey, ou EMB	35°C -37°C, 72h, ar ambiente.	Convencional	Disco-difusão, E-test, CIM por microdiluição em caldo
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	MacConkey ou EMB	35°C -37°C, 72h, ar ambiente.	Triagem: Convencional, Definitivo: Molecular.	CIM por microdiluição em caldo
<i>Burkholderia gladioli</i> , <i>Ralstonia</i> spp., <i>Pandoraea</i> spp., <i>Inquilinus</i> spp.	BCSA e MacConkey ou EMB	35°C -37°C, 96-120h, ar ambiente.	Triagem: Convencional Definitivo: Molecular	CIM por microdiluição em caldo

NTM	Caldo 7H9, Löwenstein- Jensen	35°C -37°C, 6 semanas (caldo) 8 semanas (LJ), ar ambiente.	Convencional e molecular	CIM de microdiluição em caldo para crescimento rápido
<i>Aspergillus</i> spp.	Meio para fungos contendo gentamicina	30°C, 3 semanas, ar ambiente.	Convencional	Não aplicável

MSA - Manitol Salt Ágar

EMB – Eosin Methylene-blue ágar

BCSA - *Burkholdelia cepacia seletive* ágar

OFBL- Oxidação-Fermentação, Polimixina B, Bacitracina e Lactose ágar

PC –*Pseudomonas cepacia* ágar

CSA *CHROM* ágar *Staph aureus* ágar

Adaptado de Gilligan, Kiska and Appleman, 2006

Cultura para fungos

Aspergillus fumigatus é o fungo mais freqüente e de maior relevância na FC. A cultura para fungos não é recomendada no monitoramento de rotina dos espécimes de FC, sendo realizada mediante solicitação médica. Geralmente a identificação da espécie é realizada apenas na primeira cultura positiva; posteriormente, deve ser decidida em conjunto com a clínica a necessidade de sua caracterização.

Aspegillus spp. pode crescer em vários dos meios seletivos usados para bactérias. Porém, quando culturas para fungos são especificamente requisitadas, devem ser utilizados meios seletivos para fungos. Meios contendo gentamicina, amicacina ou ciprofloxacina são recomendados devido à sua atividade inibitória para *P. aeruginosa*^{2, 34}.

Cultura para Micobactérias

Micobacterium abscessus e o complexo *Micobacterium avium* são as mais freqüentes em pacientes com FC^{2, 34}.

Recomenda-se a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) em todos os materiais clínicos que se destinam à cultura, não como critério para verificar a qualidade da amostra, mas para avaliar a presença dos microrganismos. Esfregaços positivos estão associados a quantidades elevadas do microrganismo no espécime. No caso de pacientes com *M. abscessus*, o resultado positivo sugere atividade da infecção e não apenas colonização³⁴.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LYCZAK, J.B.; CANNON, C.L.; PIER, G.B. Lung Infections Associated with Cystic Fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002, v.15(2), p.194-222.
2. GILLIGAN, P.H.; KISKA, D.L.; APPLEMAN, M.D. *Cumitech 43, Cystic Fibrosis Microbiology*. 2006. Coordinating ed., M. D. Appleman. ASM Press, Washington, D.C.
3. CARVALHO, G.M.V.; CARVALHO, A.P.D'A.; FOLESCU, T.W.; et al. Transient isolation of *Burkholderia multivorans* and *Burkholderia cenocepacia* from a Brazilian cystic fibrosis patient chronically colonized with *Burkholderia vietnamiensis*. *Journal of Cystic Fibrosis*. Dec. 2005, v. 4(4), p. 267-270.
4. MENDES, C.M.F.; OPLUSTIL, C.P.; ZOCCOLI, C.M.; et al. *Microbiologia Clínica: 156 Perguntas e Respostas*. São Paulo: Sarvier, 2005.
5. MILLER, M.B.; GILLIGAN, P.H. Laboratory Aspects of Management of Chronic Pulmonary Infections in Patients with Cystic Fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* Sep. 2003, v. 41(9), p. 4009-4015.
6. SAIMAN, L.; SIEGEL, J. **Infection Control in Cystic Fibrosis**. *Clin. Microbiol. Rev.* Jan. 2004, v.17(1), p.57-71.
7. SILBERT, S.; BARTH, A.L.; SADER, H.S. Heterogeneity of *Pseudomonas aeruginosa* in Brazilian cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol.* Nov. 2001, v. 39(11), p. 3976-3981.
8. MURRAY, P.R.; Baron, E.J.; JORGENSEN, J.H.; et al. *Manual of Clinical Microbiology*. 2003. 8th ed. Washington, DC, American Society for Microbiology ASM Press, v.1.

9. MARQUES, E.A. Manual de Microbiologia Clínica, Lauro Santos Filho. 4. ed. João Pessoa: Editora Universitária/UFPB,2006.
- 10.HOGARDT, M.; HOBOTH, C.; SCHMOLDT, S.; *et al.* Stage-Specific Adaptation of Hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* Isolates during Chronic Pulmonary Infection in Patients with Cystic Fibrosis. *The Journal Infectious Diseases*. Jan. 2007, v. 195(1), p.70-80.
- 11.CLSI/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. NCCLS document M-100-S16, Wayne, Pa., NCCLS, 2006.
- 12.MOROSINI, M.I.; GARCÍA-CASTILLO, M.; LOZA, E.; *et al.* **Breakpoints** for Predicting *Pseudomonas aeruginosa* Susceptibility to Inhaled Tobramycin in **Cystic** Fibrosis Patients: Use of High-Range Etest Strips. *J. Clin. Microbiol.* Sep. 2005, v. 43(9), p. 4480-4485.
- 13.BESIER, S.; SMACZNY, C.; CHRISTIAN VON MALLINCKRODT, C.V.; *et al.* Prevalence and Clinical Significance of *Staphylococcus aureus* Small-Colony Variants in **Cystic** Fibrosis Lung Disease. *J. Clin. Microbiol.* Jan. 2007, v. 45(1), p.168-172.
- 14.SHARP, S.E.; SEARCY, C. Comparison of Mannitol Salt agar and Blood agar plates for identification and susceptibility testing of *Staphylococcus aureus* in specimens from **Cystic Fibrosis** patients. *J. Clin. Microbiol.* Dec. 2006, v. 44(12), p.4545-4546.
- 15.GAILLOT, O.; WETSCH, M.; FORTINEAU, *et al.* Evaluation of CHROMagar Staph. **aureus**, a New Chromogenic Medium, for Isolation and Presumptive Identification of *Staphylococcus aureus* from Human Clinical Specimens. *J. Clin. Microbiol.* Apr. 2000, v. 38(4), p.1587-1591.
- 16.OPLUSTIL, C.P.; ZOCOLI, C.M.; TOBOUTI, N.R.; SINTO, S.I. Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2004.
- 17.WILKERSON, M.; CALLISTER, S. M.; MILLER, J.M.; *et al.* Comparison of five agglutination tests for **identification** of **Staphylococcus aureus**. *J. Clin. Microbiol.* Jan. 1997, v. 35(1), p.148-151.
- 18.KIPP, F.; BECKER, K.; PETERS, G. *et al.* **Evaluation** of Different Methods To Detect Methicillin Resistance in Small-Colony Variants of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.* Mar. 2004, v. 42(3), p.1277-1279.

19. COURTNEY, J.M.; DUNBAR, K.E.A.; MCDOWELL, A. *et al.* J.S. Clinical outcome of *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis adults. *Journal of Cystic Fibrosis*. Jun. 2004, v. 3(2), p.93-98.
20. BARTH, A.L.; PITT, T.L. Microbial Pathogens Associated With Cystic Fibrosis: Special Focus on *Pseudomonas aeruginosa*. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Apr. 1998, v. 2(2), p.43-61.
21. HENRY, D.A., MAHENTHIRALINGAM, E., VANDAMME, P., *et al.* Phenotypic Methods for Determining **Genomovar Status** of the *Burkholderia cepacia* Complex. *J. Clin. Microbiol.* Mar. 2001, v. 39(3), p.1073-1078.
22. SHELLY, D.B.; SPILKER, T.; GRACEY, E.J. *et al.* Utility of Commercial Systems for Identification of *Burkholderia cepacia* Complex from Cystic Fibrosis Sputum Culture. *J. Clin. Microbiol.* Aug. 2000, v. 38(8), p.3112-3115.
23. MACFARLANE, M.; LEAVY, A.; MCCAUGHAN, J. *et al.* Successful decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in paediatric patients with cystic fibrosis (CF) using a three-step protocol. *J Hosp Infect.* Dec. 2006, v.16
24. WHITBY, P.W.; POPE, L.C.; CARTER, K.B. *et al.* **Species-Specific PCR** as a **Tool** for the Identification of *Burkholderia gladioli*. *J. Clin. Microbiol.* Jan. 2000, v. 38(1), p.282-285.
25. COENYE, T.; SPILKER, T.; REIK, R. *et al.* Use of PCR Analyses To Define the Distribution of *Ralstonia* Species Recovered from Patients with **Cystic Fibrosis**. *J. Clin. Microbiol.* Jul. 2005, v. 43(7), p.3463-3466.
26. COENYE, T.; FALSEN, E.; HOSTE, B. *et al.* P. **Description of *Pandoraea* gen. nov. with *Pandoraea apista* sp. nov., *Pandoraea pulmonicola* sp. nov., *Pandoraea pnomenusa* sp. nov., *Pandoraea sputorum* sp. nov. and *Pandoraea norimbergensis* comb. nov.** *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* Mar. 2000, v. 50, p.887 - 899.
27. COENYE, T.; VANDAMME, P.; LIPUMA, J.J. Infection by *Ralstonia* species in cystic fibrosis patients: identification of *R. pickettii* and *R. mannitolilytica* by polymerase chain reaction. *Emerg. Infect. Dis.* 2002, v. 8(7), p.692-696.

- 28.COENYE, T., GORIS, J., SPILKER, T. *et al.* Characterization of Unusual Bacteria Isolated from Respiratory Secretions of **Cystic Fibrosis** Patients and Description of *Inquilinus limosus* gen. nov., sp. nov. *J. Clin. Microbiol.* Jun. 2002, v. 40(6), p.2062-2069.
- 29.BERG, G.; ROSKOT, N.; SMALLA, K. **Genotypic** and Phenotypic Relationships between Clinical and Environmental Isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Clin. Microbiol.* Nov.1 999, v. 37(11), p.3594-3600.
- 30.CHIRON, R.; MARCHANDIN, H.; COUNIL, F. *et al.* Clinical and Microbiological Features of *Inquilinus* sp. Isolates from Five Patients with **Cystic Fibrosis**. *J. Clin. Microbiol.* Aug. 2005, v. 43(8), p. 3938-3943.
- 31.BOMBICINO, K.A.; ALMUZARA, M.N.; FAMIGLIETTI, A.M.R. *et al.* Evaluation of pyrrolidonyl arylamidase for the identification of nonfermenting Gram-negative rods. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* Jul. 2006, v. 57(1), p.101-103.
- 32.ROSENFELD, M.; EMERSON, J.; ACCURSO, F. **et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis.** *Pediatric Pulmonology.* Nov.1999,v.28(5),p.321-328.
- 33.DEFONTAINE, A.; ZOUHAIR, R.; CIMON, B. *et al.* Genotyping Study of *Scedosporium apiospermum* Isolates from Patients with **Cystic Fibrosis**. *J. Clin. Microbiol.* Jun. 2002, v. 40(6), p.2 114-2002.
- 34.BUSH, A., ALTON, E.W.F.W.; DAVIES, J.C. *et al.* Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Prog Respir Res.* Basel, Karger, 2006, v. 34, p. 131-165.

Capítulo VII

Método de imagem

Rodrigo Vieira Ozelame

RESUMO

Várias são as modalidades de diagnóstico por imagem que auxiliam no acompanhamento ambulatorial de rotina ou nas complicações da fibrose cística, sendo imperativo o conhecimento das novas tecnologias e das principais patologias associadas, lembrando-se sempre dos riscos inerentes à radiação e a necessidade de sedação, utilizadas em exames como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.

INTRODUÇÃO

Várias são as modalidades de diagnóstico por imagem que auxiliam no acompanhamento de rotina e nos casos de urgência dos pacientes portadores de fibrose cística.

Para o acompanhamento das alterações pulmonares dispomos da radiografia, simples ou digital, do tórax, da tomografia computadorizada, da tomografia computadorizada de alta resolução e, ultimamente, e ainda em fase de validação clínica, a ressonância magnética.

Os principais órgãos abdominais envolvidos na FC são o fígado, o pâncreas, a vesícula biliar e o trato digestivo, incluindo o apêndice, podendo ser utilizado para investigação dos mesmos a ultra-sonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética em ordem de frequência para avaliação de rotina ou emergencial.

Alterações nos seios paranasais ocorrem no decorrer dos anos em todos os pacientes portadores de fibrose cística, alterando o desenvolvimento normal destas estruturas, com conseqüente desenvolvimento de sinusite crônica e polipose.

Devemos ter em mente que pacientes pediátricos necessitam de cuidados especiais e que comumente abaixo de 5 anos de idade necessitam de sedação ou anestesia nos casos de realização de exames de maior complexidade, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.

Além disso, são mais suscetíveis às doses de radiação ionizante do que os adultos, tendo também expectativa de vida maior, fatores que potencializam o risco de neoplasias induzidas pela radiação ionizante utilizada nas radiografias e tomografias computadorizadas, sejam elas de alta resolução ou não.

Discutiremos em seguida a indicação e utilização de cada modalidade diagnóstica para os diferentes órgãos e sistemas envolvidos na fibrose cística.

PULMÃO

O principal método utilizado nos dias atuais para o acompanhamento anual de rotina e não emergencial dos pacientes com fibrose cística e a radiografia, seja convencional ou digital, do tórax, realizada nas incidências em Pa e Perfil. Vários são os métodos quantitativos de “score” descritos na literatura para a análise das alterações pulmonares, sendo os dois primeiros da lista abaixo os mais utilizados:

- Método de Chrispin e Norman (Chrispin&Norman 1974), mais utilizado no Reino Unido;
- Método de Brasfield (Brasfield 1979), mais utilizado nos Estados Unidos da América;
- Sistema de Wisconsin (Weatherley 1993);
- Sistema de Bhalla (Bhalla 1991);
- Método de Northern (Conway 1994).

Discutiremos, a seguir, em mais detalhes, os dois principais métodos de “score” da alteração pulmonar baseados nas radiografias convencionais ou digitais:

MÉTODO DE CHRISPIN E NORMAN – RADIOGRAFIAS EM INCIDÊNCIA PA E PERFIL

Cada pulmão é dividido em duas partes por uma linha traçada pelos hilos pulmonares, sendo estas quatro regiões acessadas quanto à presença e severidade dos seguintes achados:

- Configuração do tórax;
- Espessamento peribrônquico ;
- Opacidade micronodular;
- Opacidade anelar luscente;
- Opacidades pulmonares.

Por este método, 0 representa achado ausente, 1 presente, porém leve, e 2 presente e significativo, mantendo relação direta o valor do score e a severidade da doença, estando o score completo representado abaixo.

	Ausente	Presente leve	Presente e significativo
Configuração do tórax			
Abaulamento esternal	0	1	2
Depressão do diafragma	0	1	2
Cifose dorsal	0	1	2
Espessamento peribrônquico			
Região superior direita	0	1	2
Região inferior direita	0	1	2
Região superior esquerda	0	1	2
Região inferior esquerda	0	1	2

Opacidade micronodular

Região superior direita	0	1	2
Região inferior direita	0	1	2
Região superior esquerda	0	1	2
Região inferior esquerda	0	1	2

Opacidade anelar luscente

Região superior direita	0	1	2
Região inferior direita	0	1	2
Região superior esquerda	0	1	2
Região inferior esquerda	0	1	2

Opacidades pulmonares

Região superior direita	0	1	2
Região inferior direita	0	1	2
Região superior esquerda	0	1	2
Região inferior esquerda	0	1	2

MÉTODO DE BRASFIELD – RADIOGRAFIAS EM INCIDÊNCIA PA E PERFIL

Pulmões acessados quanto à presença e severidade de 5 achados, sendo a ausência da alteração score 0, com aumento progressivo do score de 1 – 4, conforme o aumento da severidade dos achados abaixo:

- aprisionamento de ar;
- opacidades lineares (espessamento peribrônquico);
- lesões nodulares císticas (equivalente a opacidades micronodulares);
- opacidades pulmonares;
- severidade geral das alterações.

O score total é obtido subtraindo o número total de pontos de 25, conforme representado abaixo:

Achados	Definição	Score
Aprisionamento de ar	Hiperinsuflação pulmonar	0 – 4
Opacidades lineares	Espessamento peribrônquico	0 – 4
Lesões císticas	Lesões arredondadas maiores que 5 mm	0 – 4
Opacidades pulmonares	Consolidação, atelectasia, pneumonia	0 – 4
Severidade das lesões	Severidade das mudanças no 3	0 – 4

As radiografias de tórax consistem em um método rápido e barato, que utiliza pequena quantidade de radiação, não sendo necessária a realização de sedação, permitindo, assim, ser repetida quantas vezes forem necessárias. Apesar destas vantagens, as radiografias apresentam uma série de desvantagens a ser considerada, como o fato de serem uma representação bidimensional de uma estrutura tridimensional, observador dependente, terem baixa reprodutibilidade quanto aos métodos de score descritos acima, sendo insensível para várias alterações pulmonares precoces nos pacientes portadores de fibrose cística, sendo incerto o seu papel quanto à evolução da doença¹.

A radiografia de tórax apresenta baixa sensibilidade, principalmente em crianças de baixa idade, sendo impossível a avaliação de alterações brônquicas e de aprisionamento de ar, que já começam a aparecer a partir dos 3 meses de vida.

Vale lembrar que todas as crianças portadoras de FC nascem com o pulmão normal, sofrendo alterações a partir dos primeiros anos de vida, decorrentes de dois fatores essenciais representados pela reação inflamatória exacerbada e pelos processos infecciosos de repetição, que determinam alterações importantes na parede brônquica.

O primeiro relato da utilização da tomografia computadorizada realizada para a monitorização de pacientes com fibrose cística foi publicado em 1986², despertando pouco interesse até recentemente.

Atualmente, muitos serviços vêm substituindo a radiografia do tórax, realizada anualmente, pela tomografia computadorizada do tórax de alta resolução, realizada a cada dois anos^{1, 3, 4}, para o acompanhamento ambulatorial dos pacientes portadores de fibrose cística.

É consenso nos dias atuais que a alta sensibilidade da tomografia computadorizada evidencia alterações pulmonares de maneira mais exuberante e precoce em comparação com as radiografias de tórax realizadas em Pa e Perfil, principalmente nos pacientes com clínica leve a moderada da doença, onde a tomografia computadorizada, principalmente a de alta resolução, fornece informações com precisão que podem potencialmente alterar o tratamento^{5,3}.

Infelizmente, consenso não existe na literatura radiológica e na prática diária, quanto aos parâmetros técnicos utilizados para esta modalidade, sendo aconselhada a realização de cortes limitados em expiração, limitando assim a quantidade de radiação, permitindo, entretanto, melhor avaliação do aprisionamento de ar, um dos achados mais sensíveis da doença em fase inicial.

Um dos protocolos propostos na literatura realizado por Brody et al. consiste na tomografia de alta resolução realizada em inspiração com 1mm de espessura e 10 mm de intervalo, associados a cortes limitados em número de 4, realizados em expiração, acima do arco aórtico, na altura da carina, ao nível da porção inferior do hilo pulmonar e acima do diafragma³.

Os principais achados pulmonares da fibrose cística pela tomografia computadorizada são:

- espessamento peribrônquico;
- arrolhamento brônquico;
- aprisionamento de ar (melhor visualização na fase expiratória do estudo);
- áreas de atelectasia e consolidação alveolar;
- bronquiectasias.

Vários são os métodos de “score” por tomografia computadorizada descritos atualmente na literatura para a realização da análise quantitativa e qualitativa da progressão das alterações pulmonares nos pacientes com fibrose cística.

Bhalla e colegas publicaram o primeiro “score” baseado em tomografia de alta resolução em 1991. Desde então, muitas modificações

vêm sendo realizadas, tendo sempre em comum a análise da severidade dos achados relacionados à fibrose cística.

Os principais métodos de “score” descritos na literatura são os listados abaixo, com resultados semelhantes:

- Castile e colegas;
- Helbich e colaboradores;
- Santamaría e colegas;
- Bhalla e colegas;
- Brody e colaboradores.

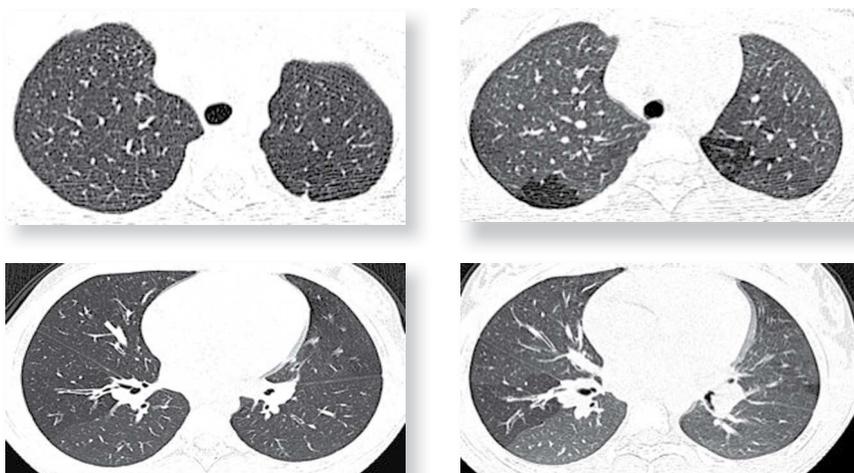


Figura 1 à 4 - Tomografia computadorizada realizada em fase inspiratória e expiratória demonstrando aprisionamento de ar, mais evidente nas fases em expiração

A exposição extra à radiação aumenta o risco natural de câncer. Tiddens e colaboradores¹, em modelo computacional, demonstraram que a realização de tomografia computadorizada de alta resolução realizada a cada dois anos determina um risco baixo de mortalidade induzida pela radiação em pacientes com fibrose cística.

Cooper e Maclean⁶, em artigo publicado em 2006, advogaram que a tomografia computadorizada de alta resolução não deveria ser

utilizada como método de rotina para os pacientes com fibrose cística por causa da necessidade de sedação em crianças abaixo de 5 anos de idade, devido ao risco de radiação, em virtude do fato de não adicionar informação em relação à radiografia do tórax, não alterando a conduta terapêutica, criando ansiedade desnecessária para os pais, principalmente em crianças mais velhas, com doença avançada.

ABDOME

O principal método de diagnóstico por imagem para o estudo das alterações decorrentes da fibrose cística nos diferentes órgãos do abdome é a ultra-sonografia, método facilmente acessível, que não necessita de sedação ou anestesia, de baixo custo e que não utiliza radiação ionizante.

A segunda modalidade de maior utilidade é a tomografia computadorizada, método de difícil acesso, de custo maior em comparação com a ultra-sonografia, que requer o uso de sedação ou anestesia, principalmente em crianças abaixo de 5 anos de idade, baseada em radiação ionizante.

Os principais órgãos abdominais envolvidos na fibrose cística são o fígado, o pâncreas, o trato gastrointestinal, incluindo o apêndice cecal e a vesícula biliar, discutidos a seguir:

FÍGADO

Com a melhora da sobrevida das crianças com fibrose cística, as manifestações hepatobiliares da doença se apresentam como um desafio diagnóstico e terapêutico⁷.

Baseado em dados clínicos, o fígado é acometido em 1,4 - 7% dos pacientes com fibrose cística⁸. Entretanto, quando as alterações bioquímicas e ultra-sonográficas são levadas em consideração, este número aumenta de maneira significativa, para aproximadamente 24,3%, sendo o risco maior entre os pacientes com diagnóstico precoce e com pior

estado clínico e nutricional⁸.

O diagnóstico precoce e preciso da doença hepática deve ser enfatizado devido às novas drogas potencialmente terapêuticas, tal como o ácido ursodeoxycólico. Os principais achados ultra-sonográficos são:

- aumento difuso da ecogenicidade do parênquima hepático, representando esteatose;
- redução difusa da ecogenicidade do parênquima hepático, com acentuação da ecogenicidade peri-portal, representando edema;
- heterogeneidade do parênquima hepático, representando cirrose biliar;
- nodularidade intra-parenquimatosa ou junto aos bordos hepáticos, representando cirrose biliar;
- sinais de hipertensão portal caracterizados por aumento do calibre da veia porta e veia esplênica, esplenomegalia, desenvolvimento de circulação colateral e ascite.

Williams et al.⁹ desenvolveram um sistema de escore baseado nos achados ultra-sonográficos para auxiliar na identificação da doença hepática em pacientes com fibrose cística, levando em consideração três características:

- textura do parênquima hepático (normal = 1, heterogênea = 2 e irregular = 3);
- borda hepática (lisa = 1, irregular = 2 e nodular = 3);
- aumento da ecogenicidade peri-portal representando fibrose (ausente = 1, moderada = 2 e severa = 3).

Neste método de escore, resultados iguais a 3 representam fígado normal, resultados de 4 a 7 representam doença hepática pouco avançada e em estágio não cirrótico, e resultados de 8 a 9 estão relacionados à cirrose hepática.

Fagundes et al.¹⁰ afirmaram que o sistema de escore de Williams apresenta alta especificidade (91,7%) e baixa sensibilidade (50%), para o diagnóstico de hepatopatia, não sendo um bom método de exame para triagem quando comparado com os exames laboratoriais e clínicos, tendo, entretanto, alto valor preditivo negativo nos casos com escore

semelhante a 3, sendo, portanto, um bom adjuvante no estudo da hepatopatia, conforme Sokol e Durie¹¹.

Patriquin et al. concluíram que anormalidades da textura hepática e da função hepática são comuns nas crianças com FC, sendo mais prevalentes com o passar da idade⁷.

TRATO GASTRINTESTINAL

Complicações gastrintestinais ocorrem em 85% - 90% dos pacientes com fibrose cística¹², sendo muitas delas responsáveis pelo quadro clínico de dor abdominal crônica. As principais complicações gastrintestinais incluem íleo meconial, síndrome equivalente do íleo meconial, constipação intestinal, invaginação intestinal, colonopatia fibrosante, mucocele do apêndice e apendicite.

Aproximadamente 10% das crianças com fibrose cística apresentam ao nascimento íleo meconial, sendo esta a manifestação clínica mais precoce da fibrose cística, com quadro clínico típico de obstrução intestinal baixa, caracterizada por ausência de eliminação de mecônio nas primeiras horas de vida, distensão abdominal e vômitos biliosos.

O enema opaco realizado com contraste hidrossolúvel é o método diagnóstico e terapêutico mais utilizado e indicado atualmente nos pacientes com suspeita de íleo meconial, devendo ser realizado de maneira gentil e com contraste isosmolar, para evitar a rápida passagem de líquido do sistema vascular para a luz intestinal, com sérios riscos de desidratação severa e aguda, com seus riscos inerentes.

Os achados característicos de íleo meconial são microcolon e imagens de falha de enchimento em íleo terminal representando rolas de mecônio.

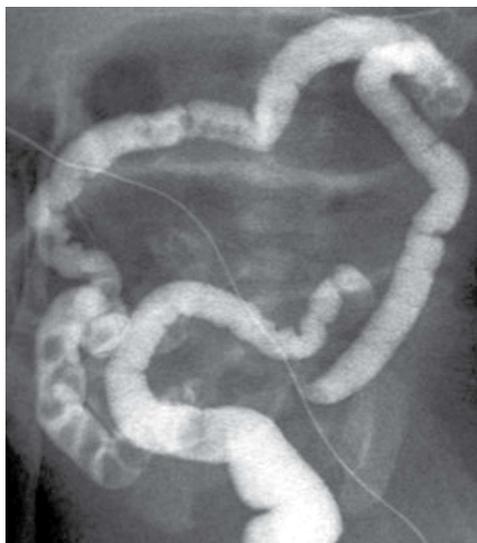


Figura 5 - Enema opaco realizado com contraste hidrossolúvel demonstrando microcolôn e múltiplas imagens de falha de enchimento em íleo terminal, representando rolhas de mecônio, achados característicos de íleo meconial.

A síndrome equivalente do íleo meconial, também conhecida como síndrome da obstrução intestinal baixa, é determinada por conteúdo intestinal viscoso, localizada usualmente no cólon direito e íleo terminal, ocorrendo em aproximadamente 10% - 15% dos pacientes com fibrose cística, podendo ser precipitada por falha na terapia de reposição pancreática, infecção respiratória ou desidratação.

Esta complicação tem alta prevalência na segunda e terceira décadas de vida, sendo rara em crianças abaixo de 5 anos de idade, onde a prevalência é de aproximadamente 2%.

O quadro clínico é semelhante ao do íleo meconial, caracterizado por dor abdominal, distensão abdominal, constipação e massa palpável na fossa ilíaca direita, sendo a ultra-sonografia o método de eleição para o diagnóstico desta patologia.

A invaginação intestinal, usualmente caracterizada clinicamente por constipação, distensão abdominal e sangramento nas fezes com

aspecto de “geléia de morango”, pode não estar presente nos pacientes com fibrose cística, sendo reportada em aproximadamente 1% dos casos, sendo esta incidência 10 vezes maior do que a da população geral.

Secreção intestinal viscosa associada à dismotilidade intestinal e aderências intestinais podem ser as responsáveis pelos casos de invaginação intestinal.

A ultra-sonografia é o método de eleição para o diagnóstico de invaginação intestinal, estando o enema opaco indicado para a tentativa de desinvaginação intestinal, quando assim determinado pelo cirurgião responsável pelo paciente, podendo ser realizado com contraste hidrossolúvel ou ar.

Este método não-cirúrgico de tentativa de desinvaginação intestinal deve ser realizado apenas por radiologistas experientes em radiologia pediátrica, em instituições com centro cirúrgico e unidade de terapia intensiva disponíveis, após a comunicação e o consenso quanto à sua realização por parte da equipe cirúrgica, que deve estar presente no momento da realização da mesma, devido ao risco pequeno, porém real, de perfuração intestinal durante o procedimento.

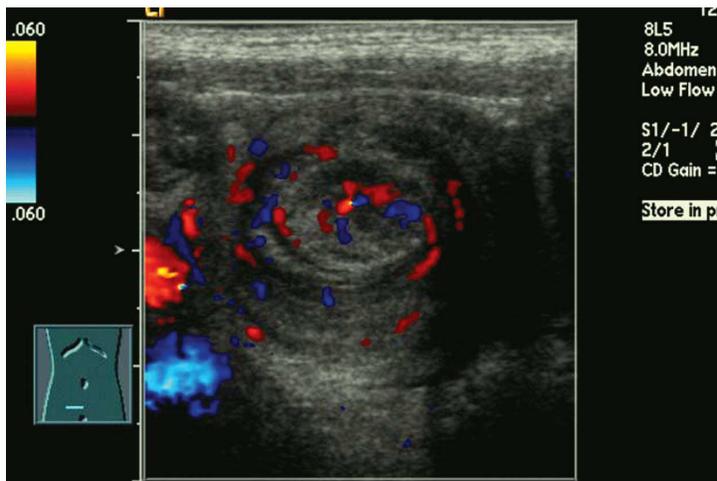


Figura 6 - Imagem em alvo característica de invaginação intestinal ao estudo ultrassonográfico com Doppler colorido, demonstrando fluxo vascular preservado.

A colonopatia fibrosante, condição descrita em 1994 por Smyth et al.¹³, é caracterizada por obstrução intestinal secundária à área de estenose relacionada à fibrose submucosa, ocorrendo usualmente em crianças com idade inferior a 10 anos de idade, tratadas com altas doses de suplementação enzimática pancreática¹⁴, geralmente localizada no cólon proximal.

Os principais achados por imagem são os de estenose intestinal e espessamento da parede do cólon, usualmente proximal, visualizados tanto na ultra-sonografia quanto na tomografia computadorizada.

Uma das principais áreas de anormalidades do trato digestivo é o apêndice¹⁵, caracterizados pela mucocele e a apendicite aguda.

A mucocele do apêndice é caracterizada pela distensão do apêndice, com diâmetro transverso superior a 6 mm, preenchido por material mucóide, sem evidência de dor local associada ou processo inflamatório adjacente, caracterizado por edema da gordura mesentérica ou omental adjacente.

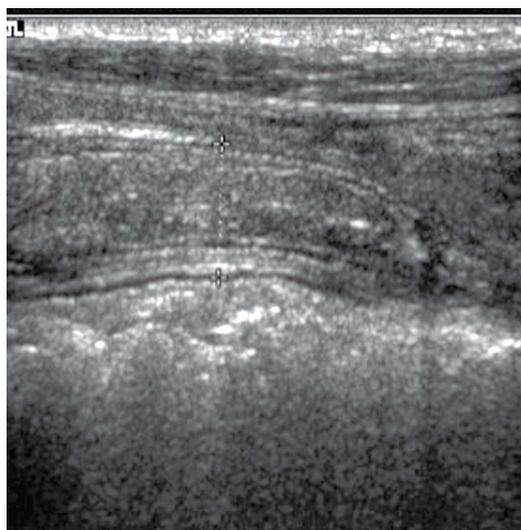


Figura 7 - Ultra-sonografia demonstrando mucocele do apêndice caracterizada por apêndice de dimensões aumentadas, repleto de líquido, sem evidência de processo inflamatório agudo associado.

A incidência de apendicite aguda na população portadora de fibrose cística é menor em comparação com a população geral, sendo de aproximadamente 1% - 2%, em comparação com os 7% da população geral¹⁶. Paradoxalmente, as taxas de apendicite aguda perfurada são maiores nos pacientes com fibrose cística do que na população geral, presumivelmente por causa da demora no diagnóstico definitivo.

A causa para uma menor incidência de apendicite aguda nos pacientes com fibrose cística não é bem determinada, sendo atualmente aventadas duas hipóteses: a primeira, o uso contínuo de antibióticos, e a segunda, a retenção de muco em seu interior, evitando desta maneira a oclusão e o processo inflamatório agudo¹⁷.

Dessa maneira, o achado isolado de aumento do diâmetro transversal do apêndice não deve ser considerado como fator único para o diagnóstico de apendicite aguda, sendo de extrema importância os achados de edema da gordura mesentérica e omental adjacente ao apêndice cecal, a presença de líquido livre ou coleção focal intracavitária, sendo o local em questão doloroso durante a realização do exame ultrassonográfico.

PÂNCREAS

O pâncreas é um dos órgãos mais envolvidos na evolução da doença da fibrose cística, podendo ser estudado pela ultra-sonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

Comumente, a ultra-sonografia é o método de, podendo ser prejudicado em casos de interposição de alças intestinais sobre o retroperitônio.

Na evolução da doença da FC, os principais achados por imagem das alterações pancreáticas estão divididos em quatro principais grupos:

- Pâncreas normal;
- Infiltração gordurosa do pâncreas (lipossustituição):

Parcial – representando estágio intermediário da doença;

Total – geralmente relacionada à insuficiência pancreática;

- Atrofia do pâncreas;
- Cistos pancreáticos:

Micro;

Macro.

A pancreatite aguda é uma complicação rara da doença que, geralmente, se desenvolve em pâncreas normais, com função exócrina preservada, tendo como resultado final a atrofia e conseqüente insuficiência.

VESÍCULA BILIAR

Alterações significativas que acometem a vesícula biliar ocorrem em aproximadamente 3,6% dos casos de fibrose cística¹⁵, maior em comparação com a população geral, sendo os principais achados ultrasonográficos:

- Atrofia da vesícula biliar;
- Litíase, em incidência aproximada de 5 - 10% dos casos;
- Síndrome do enrolamento biliar, caracterizada por icterícia obstrutiva que ocorre no período neonatal, secundária à bile espessa que obstrui os ductos biliares, tendo como achado de imagem os ductos dilatados com lama em seu interior.

Pacientes clinicamente assintomáticos necessitam de avaliação rotineira por ultra-sonografia da vesícula biliar, para a detecção das alterações descritas acima e possível colecistectomia.

SEIOS PARANASAIS

Alterações nos seios paranasais ocorrem em todos os pacientes portadores de fibrose cística, determinando alteração do desenvolvimento normal dessas estruturas, com conseqüente desenvolvimento de sinusite crônica e polipose em freqüência aproximada de 40%¹⁸.

Dois são os métodos utilizados para o estudo dos seios parana-

sais em crianças portadoras de fibrose cística: a radiografia simples ou digital e a tomografia computadorizada, esta última realizada sem o meio de contraste endovenoso iodado, fornecendo maior número de informações diagnósticas.

Os principais achados por tomografia computadorizada são espessamento mucoso, velamento, agenesia ou hipoplasia dos seios frontais e esfenoidais, assim como ausência de variantes de pneumatização, tais como células de agger nasi, células de Haller e concha bolhosa.

A mucocèle dos seios paranasais é uma complicação rara na população pediátrica geral, ocorrendo quase que exclusivamente nos pacientes portadores de fibrose cística, sendo mandatória a investigação da mesma em pacientes pediátricos que apresentam mucocèle, ocorrendo em frequência aproximada de 16,4%, conforme Di Cicco¹⁹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tiddens HAWM, Jong PA. Update on the application of chest computed tomography scanning to cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006 Nov;12(6):433-9.
2. Jacobsen LE, Houston CS, Habbick BF, Genereux GP, Howie JL. Cystic fibrosis: a comparison of computed tomography and plain chest radiographs. *Can Assoc Radiol J*. 1986; 37:17-21.
3. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr*. 2004 July;145(1):32-8.
4. Tiddens HAWM. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev*. 2006;7:202-8.
5. Santamaria F, Grillo G, Guidi G, Rotondo A, Raia V, Ritis G, et al. Cystic fibrosis: when should high resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics*. 1998 May;101(5):908-913.
6. Cooper P, MacLean J. High resolution computed tomography (HRCT) should not be considered as a routine assessment method in cystic fibrosis

- lung disease. *Pediatr Respir Rev.* 2006;7:197-201.
7. Patriquin H, Lenaerts C, Smith L, Perreault G, Grignon A, Filiatrault D, et al. Liver disease in children with cystic fibrosis: US-biochemical comparison in 195 patients. *Radiology.* 1999;211:229-232.
 8. Williams SM, Goodman R, Thomson A, Mchugh K, Lindsell DRM. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of annual assessment clinic: a 9-year review. *Clin. Radiol.* 2002;57:365-70.
 9. Williams SGJ, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J. Hepatol.* 1995;22:513-21.
 10. Fagundes EDT, Roquete MLV, Penna FJ, Reis FJC, Goulart EMA, Duque CG. Fatores de risco da hepatopatia da fibrose cística. *J de Pediatr (Rio J).* 2005;81(6):478-84.
 11. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28 (Suppl):S1-13.
 12. Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. *Gastroenterology.* 1981;81:1143-61.
 13. Smyth RL, van Velzin D, Smyth AR, Lloyd DA, Hear DP. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet.* 1994;343:85-6.
 14. Pickhardt PJ, Yagan N, Siegel MJ, Balfe DM, Rothbaum RJ. Cystic fibrosis: CT findings of colonic disease. *Radiology.* 1998;206:725-30.
 15. Wilschanski M, Fischer D, Hadas IH, Picard E, Faber J, Goldberg S, et al. Findings on routine abdominal ultrasonography in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Feb;28(2):182-5.
 16. Lardenoye SW, Puylaert JB, Smit MJ, Holscher HC. Appendix in children with cystic fibrosis: US features. *Radiology.* 2004;232:187-9.
 17. Shields MD, Levison H, Reisman JJ, Durie PR, Canny GJ. Appendicitis in CF. *Arch Dis Child.* 1990;65:540-1.
 18. Schulte T, Buhr W, Brassel F, Emons D. Mucocele of paranasal sinuses in a young infant with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol.* 1990;20:600.

19. Di Cicco M, Constantini D, Padoan R, Colombo C. Paranasal mucoceles in children with cystic fibrosis. *Int Jour Ped Otor.* 2005;69:1407-13.

Capítulo VIII

Vias aéreas superiores

Fernanda Maia Monteiro
Rosana Cristine Otero Cunha

RESUMO

A rinossinusite crônica e a polipose nasossinusal são as principais manifestações otorrinolaringológicas da fibrose cística.

Fisiopatologia: defeito genético da fibrose cística → espessamento da secreção nasal → estase do muco com bloqueio dos óstios de drenagem dos seios paranasais → conseqüente infecção bacteriana.

As bactérias mais encontradas nos seios paranasais desses pacientes são: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*.

Principais sinais e sintomas: tosse, obstrução nasal, rinorréia, gota pós-nasal, anosmia, halitose, cefaléia, edema de mucosa nasal, polipose nasossinusal e rinorréia purulenta.

Achados na tomografia computadorizada: opacificação maxilo-etmoidal, medialização da parede lateral do nariz, agenesia do seio frontal e sinais de polipose nasossinusal.

Tratamento: antibioticoterapia para sinusite crônica e corticóide tópico nasal ou sistêmico para polipose. Menos de 10% necessitam de tratamento cirúrgico, e o procedimento de escolha é a cirurgia endoscópica funcional nasal.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas decorrentes do comprometimento de glândulas exócrinas e dos tratos respiratório,

digestivo e reprodutor. É mais incidente na população caucasiana, atingindo em torno de 1:2000 nascidos vivos¹.

O gene causador da FC está localizado no cromossomo 7 e é responsável pela codificação da proteína reguladora de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). No trato respiratório, o comprometimento do transporte hidrelétrico epitelial, pela disfunção da CFTR, causa alterações das proteínas viscoelásticas do muco. Isso propicia maior suscetibilidade a infecções respiratórias, como pneumonia, bronquite, bronquiectasia e rinossinusite.

A falência pulmonar ainda é a principal causa de mortalidade na fibrose cística². Acredita-se que o comprometimento nasossinusal possa exacerbar o quadro pulmonar, já que serve como reservatório bacteriano. Dessa forma, é clara a importância da adequada abordagem das afecções nasossinusais nesses pacientes.

É fundamental ao otorrinolaringologista pensar no diagnóstico de fibrose cística em todo o paciente, principalmente pediátrico, com rinossinusite crônica e polipose nasossinusal. Lembramos também as outras possíveis causas dessas patologias nasossinusais, como: infecções virais recorrentes de vias aéreas superiores, rinite alérgica e não alérgica, discinesia ciliar, imunodeficiências, refluxo gastro-esofágico e anormalidades anatômicas³.

ANATOMIA E FISIOLOGIA DOS SEIOS PARANASAIS

Para um melhor entendimento das manifestações nasossinusais da fibrose cística, faremos algumas considerações sobre a anatomia e fisiologia normal dos seios paranasais.

Uma respiração eficiente é uma das qualidades indispensáveis ao ser humano para que ele possua boa qualidade de vida e, para isso, é preciso que todas as estruturas envolvidas no mecanismo fisiológico dessa respiração estejam funcionando em perfeita harmonia. O nariz e os seios paranasais têm a função de aquecer, umidificar e filtrar o ar, protegendo as vias aéreas inferiores de agentes irritantes e microorga-

nismos patogênicos.

Os seios paranasais formados pelo frontal, etmóide, esfenóide e maxilar bilateralmente são espaços pneumatizados que se unem à cavidade nasal por intermédio de óstios. O seio maxilar é um pequeno divertículo no recém-nascido e atinge o seu crescimento máximo ao redor dos 18 anos de idade. As células etmoidais já estão presentes ao nascimento, mas começam a se desenvolver no segundo ano de vida e terminam a maturação por volta dos 12 a 13 anos de idade. O seio frontal começa o seu desenvolvimento por volta dos três anos, e o seio esfenoidal, aos quatro anos*.

Existem três fatores fundamentais na fisiologia normal dos seios paranasais: a **qualidade das secreções nasais**, a **função ciliar** e a **patência dos óstios de drenagem**.

A mucosa dos seios paranasais, embora mais fina, é uma continuidade da mucosa da cavidade nasal, constituída por epitélio pseudo-estratificado colunar ciliado. Este epitélio é formado basicamente por quatro tipos de células:

1. Células colunares ciliadas, que possuem entre 50 e 200 cílios por célula.
2. Células colunares não ciliadas, que possuem microvilos, ou seja, estruturas que ajudam na umidificação, aquecimento e filtração do ar.
3. Células basais, que são células que podem se diferenciar em outras células epiteliais.
4. “Globet cells” são células que produzem uma espessa camada de muco quando estimuladas por substâncias irritantes.

Na lâmina própria encontramos glândulas serosas e mucosas que são controladas pelo sistema nervoso autônomo. O muco é constituído por duas camadas: a camada sol, que contém um fluido fino, e a fase gel, que possui um muco espesso. Este muco é constituído primariamente por mucoglicoproteínas, imunoglobulinas (IgA e IgE), além de

* Existem três fatores fundamentais na fisiologia normal dos seios paranasais: a qualidade das secreções nasais, a função ciliar e a patência dos óstios de drenagem.

lisozimas e lactoferrinas. A inflamação estimula a conversão de células ciliadas para globet cells, tornando o muco mais espesso e conseqüentemente dificultando sua remoção e facilitando o crescimento bacteriano.

O transporte mucociliar funciona como uma barreira para a infecção (Figura 1). A interrupção deste transporte é um importante fator na patogênese da rinossinusite. Uma vez que partículas ou corpos estranhos penetram nos seios paranasais, o sistema de clearance mucociliar drena para os óstios naturais dos seios em conseqüência da ação coordenada do batimento ciliar, que em condições normais encontra-se maior que 700 batimentos/minuto.

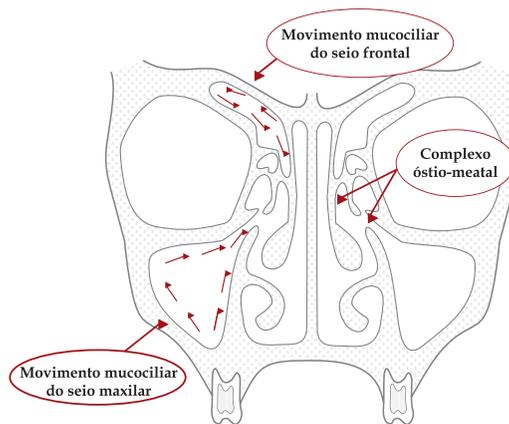


Figura 1 - Movimento mucociliar dos seios da face.

FISIOPATOLOGIA NASOSSINUSAL NA FIBROSE CÍSTICA

O defeito genético da fibrose cística causa uma alteração no transporte dos íons através das glândulas exócrinas apicais, resultando numa permeabilidade diminuída ao cloro, fazendo com que o muco nasal fique 30 a 60 vezes mais viscoso. Como a água osmoticamente segue o movimento do sódio de volta para dentro da célula epitelial, isto provoca um ressecamento do fluido extracelular que está dentro do ducto da glândula exócrina.

Apesar do sistema de transporte mucociliar não ser afetado pela doença, ele não consegue transportar esta secreção viscosa. A estase do muco provoca um bloqueio dos óstios de drenagem dos seios paranasais. A isso, segue-se redução da pressão parcial de oxigênio (pO_2), com aumento da pressão parcial de gás carbônico (pCO_2) e dano ciliar adicional por hipóxia tecidual, edema de mucosa e inflamação. Estes agem como fatores de perpetuação do processo, favorecendo os componentes de estase e obstrução, para colonização de patógenos respiratórios diversos, levando à rinossinusite crônica e polipose nasossinusal (Figura 2). As bactérias que colonizaram a secreção estagnada nos seios da face infectam o nariz e, com a inalação, chegam ao pulmão, contribuindo para a infecção pulmonar crônica.

O dano na via aérea ocorre pela combinação dos produtos tóxicos bacterianos e uma resposta inflamatória exagerada do paciente com FC⁴.

O otorrinolaringologista é um membro importante no grupo que cuida da fibrose cística (FC), porque freqüentemente estes pacientes apresentam obstrução nasal, polipose nasossinusal e sinusite crônica.

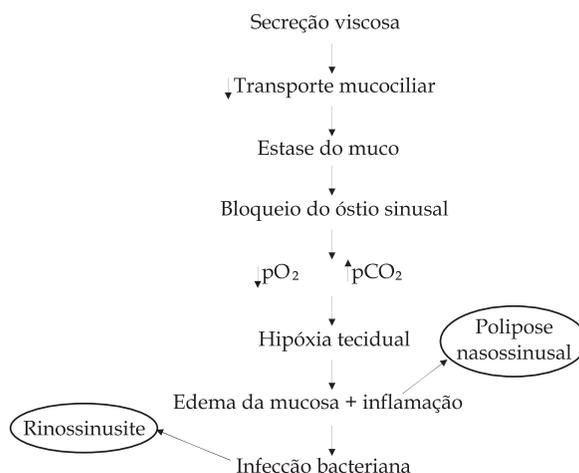


Figura 2 - Algoritmo da fisiopatologia nasossinusal do paciente com FC

MANIFESTAÇÕES NASOSSINUSAIS

A doença nasossinusal é a manifestação otorrinolaringológica clássica da FC, com elevada frequência de polipose nesses pacientes, tanto na infância quanto na vida adulta⁵.

A relação entre FC e as doenças nasossinusais foi pela primeira vez relatada por BODIAN em 1952⁶. Posteriormente, LURIE, em 1959⁷, descreve a alta prevalência de polipose nasossinusal nessa população que, em conjunto com a sinusite crônica, representa a principal manifestação nasossinusal da doença.

Os principais sintomas relatados pelos pacientes com FC são: tosse, obstrução nasal, rinorréia, gota pós-nasal, anosmia, halitose e cefaléia⁸ (Tabela I).

Tabela I - Sintomas nasossinusais em pacientes com FC

Sintomas nasossinusais
obstrução nasal
tosse
cefaléia
rinorréia
gota pós-nasal
anosmia
halitose

O exame físico através de rinoscopia anterior pode ser prejudicado pela presença de edema da mucosa da concha nasal inferior, devendo ser complementado por endoscopia nasal. Os principais achados à endoscopia nasal são⁸:

- edema de mucosa nasal (Figura 3);
- polipose nasossinusal (Figura 4);
- rinorréia purulenta (Figura 5);

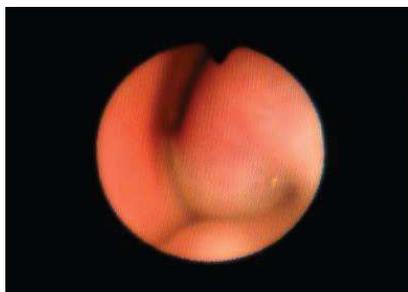


Figura 3 - Visão endoscópica de edema importante em concha nasal inferior



Figura 4 - Visão endoscópica de polipose nasal



Figura 5 - Visão endoscópica de secreção purulenta drenando do meato médio

O pico de incidência da polipose nasossinusal está entre 5 e 14 anos de idade. A presença de polipose em crianças, sobretudo se for bilateral, deve alertar para o diagnóstico de FC. A maioria dos pólipos se origina do seio etmoidal e seio maxilar. A etiologia dos pólipos está relacionada com a inflamação crônica dos seios e pela reabsorção excessiva de sódio e água pelo epitélio. Do ponto de vista histopatológico, os pólipos de pacientes com FC são bastante semelhantes aos de pacientes com rinossinusite de etiologia alérgica, porém possuem algumas particularidades, como a delicada membrana basal na superfície do epitélio, o predomínio de mucinas ácidas e a pobreza de eosinófilos⁹.

Alguns pacientes podem apresentar complicações da rinossinusite, onde a mucocoele é a mais comum¹⁰. A mucocoele corresponde a um cisto secretor envolto por epitélio respiratório, que pode aumentar seu volume por acúmulo de secreção, provocando expansão do seio. Cresce lentamente, e pode erodir o osso que a circunda, comprimindo estruturas adjacentes, em especial a fina lâmina papirácea. Quando o conteúdo da mucocoele se infecta, esta passa a ser denominada de mucopiocele. É comum que pacientes com mucopiocele apresentem cefaléia frontal e sintomas oftalmológicos agudos. No adulto, o seio frontal, apesar de raramente desenvolver-se no paciente com FC, é o mais comumente acometido. Na população pediátrica é raro, sendo o etmoidal o seio mais envolvido, seguido do maxilar e esfenoidal. Complicações como osteomielite e abscessos orbitário ou cerebral são raras.

A incidência de sintomas alérgicos, como asma, rinite alérgica e eczema, não se encontra aumentada nos pacientes com FC^{9, 11}.

Em torno de 90% dos pacientes com FC apresentam evidência de sinusite na tomografia computadorizada (TC)¹². Os principais achados dos exames radiológicos (radiografia simples e TC) de seios paranasais são^{13, 14}:

- opacificação maxilo-etmoidal;
- diminuição na pneumatização do seio maxilar e esfenoidal;
- medialização da parede lateral do nariz e desmineralização do processo uncinado;

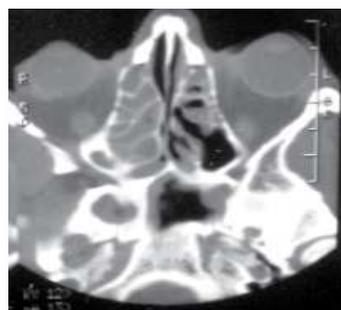
- agenesia do seio frontal (o processo inflamatório crônico é capaz de impedir a sua pneumatização adequada, já que o seio frontal, geralmente, se desenvolve aos seis anos de idade);
- sinais de polipose nasossinusal;



Figura 6 - Corte coronal de tomografia computadorizada dos seios paranasais. Observa-se velamento do seio maxilar e etmoidal em decorrência de quadro significativo de polipose nasossinusal.



A



B

Figura 7 - Tomografia computadorizada em cortes coronais. Observa-se secreção em seios maxilares (A) e etmoidais (B).

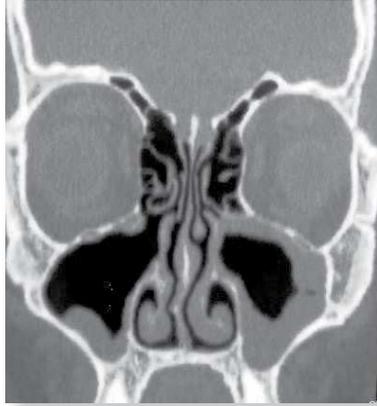


Figura 8 - Corte coronal de tomografia computadorizada dos seios paranasais. Observa-se espessamento do seio maxilar, principalmente à esquerda, em um paciente com rinossinusite crônica.

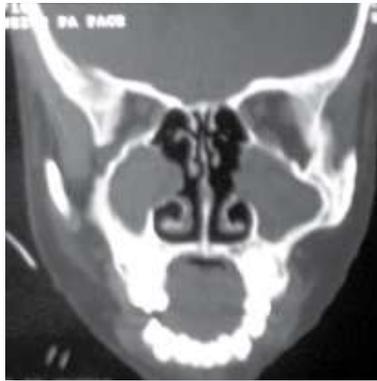


Figura 9 - Tomografia computadorizada em corte coronal, demonstrando velamento maxilar bilateral e medialização da parede nasal lateral.

Não há relação direta entre os achados clínicos e radiológicos nos pacientes com FC. As alterações radiológicas, diferentemente das manifestações clínicas, são demonstráveis muito precocemente. Além disso, modificações radiográficas agudas são infreqüentes nos períodos em que há exacerbação dos sintomas sinusais¹¹. A opacificação total dos

seios da face ao exame radiológico é, praticamente, achado universal na população com FC com mais de oito meses de idade^{9, 11}. Portanto, o diagnóstico de sinusite sintomática é, usualmente, baseado na apresentação clínica.

A microbiologia das sinusites nos pacientes com FC é bastante peculiar. As bactérias mais encontradas nos seios paranasais desses pacientes são¹⁵:

- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Staphylococcus aureus*;
- *Haemophilus influenzae*;
- *Burkholderia cepacia*.

Destacamos o raro acometimento pelo *Streptococcus pneumoniae* e pela *Moraxella catarrhalis* que, associados ao *Haemophilus influenzae*, são os principais germes encontrados em rinossinusites de pacientes não portadores de FC¹⁶.

A associação da infecção fúngica nos seios da face está recentemente sendo estudada. WISE e col. encontraram 33% de culturas positivas para fungos em paciente com FC submetidos à cirurgia nasossinusal¹⁷. O *Aspergillus* spp. é o fungo mais prevalente em seios paranasais de adultos com FC, mas a sua associação com os sintomas ainda é incerta.

TRATAMENTO

A abordagem terapêutica das patologias nasossinusais em pacientes com FC é bastante controversa. É fundamental ter em mente que a normalização da mucosa sinusal não é possível em virtude da patologia de base. Em geral, a abordagem inicial da doença sinusal é clínica e não cirúrgica. Como já vimos, duas diferentes patologias sinusais podem ser encontradas: a sinusite crônica e a polipose nasossinusal. Apenas os casos sintomáticos devem ser tratados. O tratamento medicamentoso consiste em antibioticoterapia para sinusite crônica e sprays nasais

de corticóide para polipose⁸. O tratamento cirúrgico é reservado para casos especiais, já que a recidiva é alta.

Tratamento clínico

O tratamento clínico da rinosinusite consiste essencialmente de lavagem nasal, a fim de evitar a estase de secreções e de antibioticoterapia adequada.

A lavagem nasal com solução salina é recomendada rotineiramente de 2 a 3 vezes ao dia. Antimicrobianos tópicos podem ser adicionados às lavagens. A utilização destes tem-se mostrado eficaz na melhora da função pulmonar, na diminuição da quantidade de bactérias nasais e na resolução do processo infeccioso da mucosa.

A antibioticoterapia sistêmica é empregada, empiricamente, com base nos estudos que determinam os germes mais freqüentes. A duração mínima do tratamento é de três semanas, sendo preferível quatro a seis semanas¹¹. Conforme relatado anteriormente, dentre os patógenos mais freqüentes destacam-se a *Pseudomonas aeruginosa*, o *Staphylococcus aureus* e o *Haemophilus influenzae*. Entre os antibióticos utilizados estão a ciprofloxacina, oxacilina, amicacina, tobramicina e as cefalosporinas de 3ª geração, como a ceftazidime, além do uso de meropenem, vancomicina e teicoplanina nos casos onde há resistência ou ausência de resposta clínica.

Mesmo que vários estudos demonstrem efeitos colaterais no crescimento ósseo e articular em crianças tratadas com fluorquinolonas, como a ciprofloxacina, esta droga é liberada para uso em pacientes pediátricos com fibrose cística. A sua indicação está em quadros infecciosos por pseudomonas que não responderam previamente ao esquema antimicrobiano inicial¹⁹.

Se o paciente com indicação e tratamento clínico para sinusite estiver próximo do ciclo antimicrobiano intravenoso, que realiza regularmente com fins terapêuticos e preventivos para as vias aéreas inferiores, esse tratamento também será efetivo para as vias aéreas superio-

res.

No caso de resistência ao tratamento inicialmente proposto, é necessária a coleta de secreção para cultura. Essa secreção pode ser coletada do seio maxilar, via punção da fossa canina, ou do meato médio, com o auxílio de endoscópio nasal.

A indicação terapêutica é baseada na sintomatologia do paciente, e não com base no achado radiológico. Mesmo que quase 100% dos pacientes com FC apresentem alterações radiológicas, somente pequena porcentagem apresenta manifestações clínicas ou complicações nasossinusais. As alterações radiológicas podem permanecer mesmo após o tratamento clínico.

Muitas vezes a polipose nasal é controlada com o uso de corticosteróides tópicos ou sistêmicos. Observa-se um efeito positivo na redução da polipose em cerca de dois terços dos pacientes tratados com corticoterapia tópica²⁰.

Tratamento cirúrgico

Aproximadamente 10% dos pacientes com FC podem eventualmente requerer tratamento cirúrgico. Lembramos que o tratamento cirúrgico busca uma melhora da qualidade de vida do paciente e não uma cura definitiva para a patologia nasossinusal. Os resultados de alguns autores sugerem que não ocorre uma melhora significativa na função pulmonar nos pacientes com FC submetidos à cirurgia nasossinusal²¹, enquanto outros falam a favor de uma diminuição na progressão da doença pulmonar²².

As principais indicações para cirurgia nasossinusal na FC são²³:

1. Obstrução nasal significativa causada por polipose, refratária ao tratamento clínico com corticosteróides.
2. Sinusite crônica que não responde ao tratamento com antibioticoterapia, com secreção pós-nasal causando piora da doença pulmonar.
3. Mucocele ou mucopiocele.

4. Dor facial ou cefaléia sem outra causa aparente, que não a sinusite, afetando a qualidade de vida do paciente.
5. Como pré-operatório para cirurgia de transplante pulmonar. A cavidade nasal repleta de pólipos, secreções e infecção bacteriana é fonte de disseminação para o trato respiratório inferior e conseqüente pneumonia, que é a principal causa de morte no pós-operatório de transplante pulmonar.

O objetivo do tratamento cirúrgico é a drenagem dos seios paranasais, o acesso para limpeza e lavagem; e a eliminação dos pólipos e dos focos inflamatórios, com preservação da anatomia original. Nos pacientes com FC podem ser empregadas diferentes técnicas cirúrgicas na abordagem dos seios paranasais. A cirurgia endoscópica nasossinusal é a técnica de escolha, pois tenta preservar a anatomia e fisiologia dos seios^{23, 24}. A técnica endoscópica deve ampliar ao máximo o meato médio e o . maxilar, abrir as células etmoidais anteriores e posteriores e o recesso frontal. Os seios esfenoidais costumam ser manipulados somente quando há evidência de patologia na tomografia computadorizada ou no momento do ato cirúrgico.

É fundamental a realização de tomografia computadorizada no pré-operatório, para avaliação correta da anatomia, evitando complicações transoperatórias.

Durante a cirurgia, devem ser obtidas culturas para direcionar a antibioticoterapia no pós-operatório, ajudando a garantir o sucesso cirúrgico. Semanalmente, deve ser realizada limpeza das cavidades e drenagem dos sítios infecciosos. Após a desobstrução da cavidade, pode-se utilizar corticosteroide tópico para prevenir o desenvolvimento da polipose. O paciente deve realizar lavagem nasal com solução salina, no pós-operatório, para evitar o acúmulo de muco e conseqüente infecção.

Alguns autores recomendam o uso nasal da dornase alfa no pós-operatório de cirurgia nasal, para diminuir as taxas de recorrência e controlar os sintomas sinusais no paciente com FC^{25, 26}. A dornase alfa é uma proteína glicosilada recombinante humana de desoxirribonuclease, que hidrolisa o DNA extracelular, diminuindo a viscosidade da secre-

ção, facilitando sua eliminação. Ela é utilizada para as manifestações pulmonares, reduzindo a incidência de infecção e melhorando a função pulmonar²⁶.

Em pacientes com FC alguns cuidados anestésicos devem ser tomados. A função pulmonar deve ser cuidadosamente avaliada no pré-operatório, visto que esses pacientes apresentam abundante secreção brônquica. Outro fator importante é a coagulação. A má absorção de vitaminas lipossolúveis e a diminuição da síntese gastrointestinal de vitamina K expõem o paciente ao maior risco de sangramento. A vitamina K deve ser administrada previamente, se diagnosticada alteração na coagulação.

Quando bem indicada e realizada em condições ótimas de cuidados pré, trans e pós-operatórios, a cirurgia nasossinusal e a anestesia geral podem ser muito seguras em pacientes com FC²⁷.

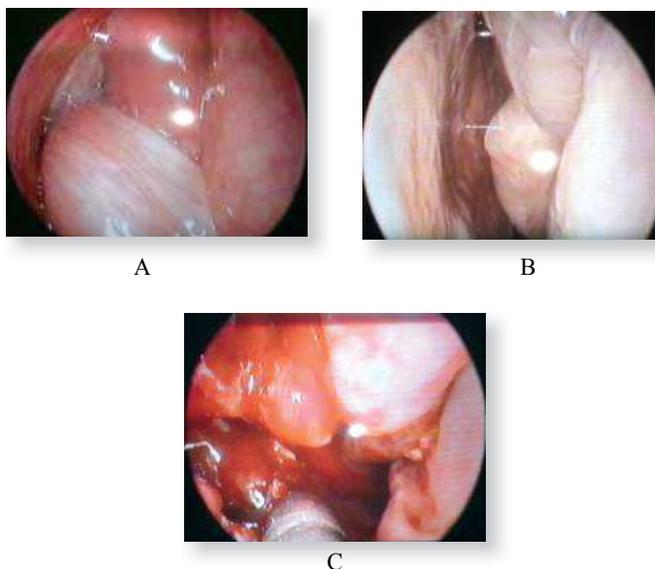


Figura 10 - Imagens de endoscopia nasal em paciente adulto com polipose nasossinusal extensa submetido a tratamento cirúrgico. Cirurgia endoscópica nasal: A e B, imagens pré-operatórias, C, imagem trans-operatória.

MANIFESTAÇÕES EM GLÂNDULAS SALIVARES

Entre os sintomas otorrinolaringológicos da FC, descreve-se a produção de secreção salivar espessa ainda na infância, com dilatação e fibrose dos ductos glandulares. Contudo, a sialografia em crianças geralmente é normal, não sendo indicada a sua realização de rotina, exceto em casos de suspeita de sialolitíase (o exame contrastado deve ser realizado fora da fase aguda do processo infeccioso).

MANIFESTAÇÕES OTOLÓGICAS

A ocorrência de otite média nas crianças com FC não é superior à observada em crianças normais²⁸.

Com o objetivo de estudar a baixa incidência de otite média em portadores de fibrose cística, Yildirim e col.²⁹ examinaram a histopatologia de ossos temporais com FC que foram a óbito. Os achados demonstraram a baixa densidade de “globets cells” na mucosa desses pacientes. Isso contribui para a baixa viscosidade do muco, diminuindo a incidência de otite média. Entretanto, foi observado dano na orelha interna, na maioria dos ossos temporais de pacientes que utilizaram drogas ototóxicas.

Portanto, chamamos a atenção para o risco de hipoacusia neurosensorial em pacientes que rotineiramente necessitam do uso de drogas ototóxicas, como aminoglicosídeos. Estes devem ser acompanhados por otorrinolaringologistas e avaliados com audiometrias seriadas.

Pelas várias manifestações otorrinolaringológicas descritas neste capítulo, é notável a contribuição que o otorrinolaringologista pode oferecer no acompanhamento dos pacientes com fibrose cística. A abordagem multidisciplinar, com constantes trocas de informações e experiências, é base para atingir o objetivo primordial: o bem-estar do doente. Nas últimas décadas, tivemos grandes conquistas terapêuticas, que contribuíram para uma melhor qualidade de vida e da sobrevivência dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aiken ML, Fiel SB. Cystic fibrosis. *Dis Mon.* 1993;39:1-52.
2. Fitzsimmons AC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* .1993;122:1-9.
3. Steele RW. Chronic sinusitis in children. *Clin Pediatr(Phila)*. 2005;44(6):465-71.
4. Muhlebach MS, Stewart PW, Leigh MW et al. Quantitation of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:186-91.
5. Kerrebijn JDF, Poublon RML, Overbeek SE. Nasal e paranasal disease in adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 1992;5:1239-42.
6. Bodian M. Pathology in Fibrocystic Disease of the Pancreas. London, Heineman Medical Books, 1952.
7. Lurie MH. Cystic fibrosis of the pancreas e nasal mucosa. *Ann Otol.* 1959;68:478.
8. Boari L, Castro NPJ. Diagnóstico de rinossinusite crônica em pacientes com fibrose cística: correlação entre anamnese, nasofibroscopia e tomografia computadorizada. *Rev Bras Otorrinolaring.* 2005;71:705-10.
9. Batsakis JG, El-NAGgar AK. Cystic fibrosis and the sinonasal tract. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105:329-30.
10. Olze H, Matthias C, Degenhardt P. Pediatrics paranasal sinus mucoceles. *Eur J Pediatr Surg.* 2006 Jun;16(3):192-6.
11. Ramsey B, Richardson MS. Impacto f sinusitis in cystic fibrosis. *J allergy clin immunol.* 1992;90:547-52.
12. Coste A, Gilain L, Roger G et al. Endoscopic and CT-scan evaluation or rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Rhinology.* 1995;33(3):152-6.
13. Nishioka GJ, Cook PR, McKinsey et al. Paranasal sinus computed tomography scan findings in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114(3):394-9.
14. Kim HJ, Friedman EM, Sulek M et al. Paranasal sinus development in chronic sinusitis, cystic fibrosis, and normal comparison population: a

- computerized correlation study. *Am J Rhinol.* 1997;11(4):275-81.
15. Muhlebach MS, Miller MB, Moore C et al. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(5):445-51.
 16. Slack CL, Dahn KA, Abzub et al. Antibiotic-resistant bacteria in pediatric chronic sinusitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(3):247-50.
 17. Wise SK, Kingdom TT, MCKean et al. Presence of fungus in sinus cultures of cystic fibrosis patients. *Am J Rhinol.* 2005;19(1):47-51.
 18. Watelet JB, Van Cauwenberge P, Bachert C. Rhinological aspects of cystic fibrosis. *Monaldi arch Chest Dis.* 2000;55(6):475-7.
 19. Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F et al. Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the community? *Lancet Infect Dis.* 2003;3(9):537-46.
 20. Donaldson J, Gillespie C. Observations on the efficacy of intranasal beclomethasone dipropionate in cystic fibrosis patients. *J Otolaryngol.* 1988;17:43-5.
 21. Madonna D, Isaacson G, Rosenfeld RM et al. Effect of sinus surgery on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope.* 1997; 107(3):328-31.
 22. Halvorson DJ, Dupree JR, Porubsky ES. Management of chronic sinusitis in the adult cystic fibrosis patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107:946-52.
 23. Araújo E, SAKano E, Weckx LLM et al. I Consenso Brasileiro sobre Rinossinusite. *Res Bras de ORL.* 1999;65(Supl):6-29.
 24. Gysin C, Althman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30(6):481-9.
 25. Cimmino M, Nardone M, Cavaliere M et al. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131(12):1097-101.
 26. Raynor EM, Butler A, Guill M et al. Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(5):581-3.

- 27.Schulte DL, Kasperbauer JL. Safety os paranasal sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 1998;108(12):1813-5.
- 28.Haddad JJr, Gonzalez C, Kurland G et al. Ear desease in children with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120(5):491-3.
- 29.Yildirim N, Sone M, Mutlu et al. Histopathologic features of the temporal bone in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 126(1):75-8.

Capítulo IX

Doença pulmonar

Cristiano Marques
Norberto Ludwig Neto
Teresa Soledade de Almeida Velasco

RESUMO

A FC é doença genética na qual diversos tipos de mutações da CFTR foram identificados. Acomete diferentes sistemas do organismo e a intensidade das manifestações é determinada pela mutação genética de base.

No trato respiratório, além da obstrução da via aérea, ocasiona inflamação e infecção e o dano pulmonar secundário a esses eventos é a principal causa de óbito nos fibrocísticos.

Até o presente não existe cura para a enfermidade e o acompanhamento do doente, idealmente, envolve profissionais de diferentes especialidades. A adequação do estado nutricional associada à fisioterapia respiratória e ao uso de mucolíticos, antiinflamatórios, broncodilatadores e, sobretudo, antibioticoterapia agressiva têm melhorado a qualidade e prolongado a expectativa de vida dos pacientes.

INTRODUÇÃO

Na fibrose cística (FC), a função defectiva da proteína reguladora da condutância transmembrana (CFTR) nas células epiteliais e glândulas submucosas das vias aéreas, leva ao comprometimento crônico do trato respiratório, caracterizado por obstrução das vias aéreas e infecções nos pulmões de início precoce na vida do indivíduo. Essas infec-

ções contribuem para a morbidade dos fibrocísticos e são agravadas pela intensa resposta inflamatória do hospedeiro. Como consequência, observa-se a evolução progressiva para a doença pulmonar supurativa, bronquiectasias e insuficiência respiratória.

FISIOPATOGENIA DA DOENÇA PULMONAR

As vias aéreas são responsáveis pelo transporte, umidificação e aquecimento do ar inalado. Além disso, respondem pela depuração de partículas presentes no ar pelos meios mecânico (transporte mucociliar) e biológico (anticorpos e peptídeos antimicrobianos contidos nas secreções respiratórias)^{1,2}. Portanto, do ponto de vista anatômico e funcional, são encarregadas da proteção do território de troca gasosa.

O epitélio de revestimento das grandes vias aéreas é composto pelas células cilíndricas ciliadas, células caliciformes (produtoras de muco) e células basais. Na submucosa da parede traqueal e brônquica, entre a membrana basal do epitélio de superfície e a túnica fibrocartilaginosa, localiza-se o aparelho glandular muco-secretor. Nas vias aéreas com calibre inferior a 2 mm situam-se as células cubóides ciliadas e as de *Clara* (secretoras de moléculas semelhantes ao muco)¹.

No trato respiratório, o muco é importante componente do sistema de defesa inato do indivíduo. Na superfície epitelial, a camada viscosa (gel) retém partículas, e a camada sol, em contato com os cílios das células epiteliais, possibilita o movimento ascendente da camada gel, que é então eliminada por meio da tosse ou da deglutição¹.

A proteína CFTR situa-se na membrana apical das células epiteliais e, ao atuar como canal de cloro, regula o fluxo de água e eletrólitos através da membrana celular. Alguns estudos demonstraram que a ativação da CFTR causava inibição da atividade do canal de sódio (ENaC) sugerindo sua ação não apenas como canal de cloro dependente de AMPc, mas também, reguladora do EnaC^{3,4}. O epitélio da via aérea é permeável à água, e o volume do líquido de revestimento da superfície epitelial (ASL) é controlado por dois sistemas de transporte iônico que

operam de forma oposta. A absorção de sódio é mediada pelo EnaC, e a secreção de cloro, pela CFTR e pelo canal de cloro ativado pelo cálcio. A secreção de cloro reduzida pela atividade defectiva da CFTR, associada ao incremento na atividade do ENaC, leva à absorção de água pelas células epiteliais e culmina com a redução do volume do ASL e aumento na sua viscosidade^{3, 5, 6, 7}. Como resultado, observa-se o prejuízo da depuração mucociliar nos fibrocísticos⁴.

Acredita-se que o acúmulo de partículas inaladas provoque a liberação de citocinas pró-inflamatórias – como a interleucina 1 (IL-1), IL-2, IL-8, IL-9 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) pelo epitélio e/ou macrófagos presentes na superfície da via aérea e conseqüente infiltração neutrofílica local^{8, 9, 10, 11}. A elastase oriunda dos neutrófilos provoca a metaplasia das células caliciformes (também causada por fatores autócrinos e/ou parácrinos) e hipersecreção de muco⁴. Além disso, os neutrófilos liberam oxidantes que lesam as vias aéreas. O processo inflamatório excessivo observado na FC também pode ser vinculado à ativação aberrante na sinalização inflamatória das células epiteliais^{4, 12}. Foi igualmente demonstrado que os fibrocísticos apresentam níveis elevados de ácido araquidônico em vários tecidos¹³. Os cisteinil-leucotrienos e a prostaglandina D₂, seus metabólitos, provocam broncoconstrição, vasodilatação, aumento na secreção de muco e atuam como mediadores potentes da inflamação.

Por outro lado, os níveis de IL-10 (citocina antiinflamatória) estão reduzidos na FC e isso poderia prejudicar o controle da inflamação¹². A lipoxina A4 pode inibir a quimiotaxia, aderência, ativação e a migração dos neutrófilos¹². Foi demonstrado que os fibrocísticos apresentam níveis baixos de lipoxina A4 no fluido broncoalveolar em relação aos controles com doença inflamatória pulmonar¹⁴. Ou seja, os estudos indicam que os fibrocísticos possuem excesso de mediadores pró-inflamatórios e quantidade insuficiente de mediadores que contribuem para o controle da inflamação.

A somatória de secreção brônquica espessa e aderida às paredes da via aérea, inflamação e baixa oxigenação resulta em microambiente

favorável à infecção bacteriana crônica.

MICROBIOLOGIA DA DOENÇA PULMONAR

Nos estágios iniciais da FC ocorrem, com maior frequência, as infecções por vírus, *Haemophilus influenzae* não capsulado e *Staphylococcus aureus*. Segue-se a infecção pela *Pseudomonas aeruginosa*, patógeno oportunista mais frequentemente isolado nas secreções respiratórias dos pacientes¹⁵.

Acredita-se que os fibrocísticos sejam inicialmente colonizados pela *P. aeruginosa* oriunda do meio ambiente e em etapa posterior pela infecção cruzada entre os pacientes. A *P. aeruginosa* possui proteínas (pili e flagelo) que se estendem da sua superfície e facilitam sua aderência à célula do hospedeiro e à mucina respiratória, respectivamente. No pulmão, instala-se no interior das secreções mucopurulentas no lume da via aérea. Embora seja uma bactéria aeróbia, é capaz de multiplicar-se em condições de anaerobiose ao extrair oxigênio do nitrato e do nitrito¹⁶.¹⁷ Em virtude do estresse hipoxêmico, produz alginato (polissacarídeo) e ocorre a formação do biofilme no qual se abrigam microcolônias coalescentes. Por seu turno, os leucócitos polimorfonucleares dão origem a radicais do oxigênio (como o peróxido de hidrogênio) e estimulam a conversão da *P. aeruginosa* não-mucóide para a forma mucóide, passo essencial à maturação do biofilme. Essa estratégia de sobrevivência da bactéria dificulta sua eliminação além de torná-la menos suscetível à ação dos antibióticos habitualmente usados (β -lactâmicos e aminoglicosídeos), pois estes são menos eficazes sobre as bactérias de crescimento lento. A *P. aeruginosa* produz toxinas (e.g. exotoxina A, proteases, lipopolissacarídeos) e induz uma resposta inflamatória intensa no hospedeiro levando à destruição progressiva do parênquima pulmonar¹⁸.

Outra bactéria gram-negativa emergente é a *Burkholderia cepacia*. Foram descritos dez tipos assemelhados (*genomovars* I a X), conhecidos como complexo da *Burkholderia cepacia*. A “síndrome cepacia” é caracterizada pela resistência do organismo aos antibióticos e grande

transmissibilidade pelo contato social entre os pacientes. Seu isolamento pode sinalizar a rápida piora clínica e o declínio da função pulmonar¹⁹.

Com o aumento da sobrevida dos pacientes, novos patógenos têm sido relacionados à colonização e/ou exacerbações respiratórias nos fibrocísticos. Entre eles encontram-se: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, micobactéria atípica, e *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA)^{19, 20, 21}.

A colonização crônica pelo *Aspergillus fumigatus* também é descrita. O fungo pode atuar como um alérgeno e induzir uma reação de hipersensibilidade conhecida como aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA). Em nosso meio, a frequência de indivíduos sensibilizados ao fungo foi de 34%, e o diagnóstico de ABPA em 6,4% dos pacientes avaliados²¹. A ABPA compromete a evolução clínica ao provocar obstrução brônquica, bronquiectasias e piora da função pulmonar. No exame radiológico do tórax infiltrados inespecíficos podem ocorrer. É de difícil diagnóstico, pois seu quadro clínico superpõe-se ao da doença de base e aos agravos provocados por outros patógenos²³. A *Cystic Fibrosis Foundation* sugere, como triagem, a dosagem da imunoglobulina E sérica total anualmente nos pacientes com idade superior a seis anos²². Propõe, ainda, os seguintes critérios mínimos para o diagnóstico da ABPA:

1. Piora clínica aguda ou subaguda (tosse, sibilância, intolerância ao exercício, asma induzida por exercício, declínio da função pulmonar ou aumento na produção de escarro) não atribuível a outra etiologia.
2. Concentração de IgE sérica acima de 500 UI/ml (1.200 ng/ml). Na suspeita de ABPA e IgE 200-500 UI/ml, repetir teste em 1-3 meses. Se paciente em corticoterapia, repetir dosagem após interrupção do tratamento.
3. Reatividade cutânea imediata ao *Aspergillus* (prick teste com endureção acima de 3 mm de diâmetro e eritema circundante na ausência de tratamento sistêmico com anti-histamínicos) ou demonstração *in vitro* de IgE anti *A. fumigatus*.

4. Um item dos seguintes: precipitinas para *A. fumigatus* ou alterações adicionais/recentes na radiografia do tórax (infiltrados, rolha de muco) ou tomografia computadorizada do tórax (bronquiectasias) que não melhoraram com antibióticos e fisioterapia.

O tratamento é feito com corticosteróide (0,5 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente até o máximo de 60 mg) durante uma a duas semanas, e redução gradativa da dose para 0,5 a 2,0 mg/kg/dia, em dias alternados, por uma a duas semanas. Suspender em três meses, se possível, após reduções gradativas das doses. Alguns pacientes podem necessitar de corticoterapia crônica. O itraconazol é o fármaco empregado nos casos de toxicidade ou resposta pobre ao tratamento com corticosteróides, na recorrência da ABPA e nos pacientes com ABPA córtico resistente. A dose empregada é de 5 mg/kg/dia (máximo de 400 mg/dia), duas vezes ao dia (caso a dose diária exceda 200 mg), durante três a seis meses²². Exige a monitorização da função hepática²³.

ANTIBIOTICOTERAPIA

O *S. aureus* costuma ser a primeira bactéria isolada no trato respiratório dos pacientes com FC. O tratamento desse patógeno, no longo prazo, é controverso. As abordagens incluem antibiótico por 14 dias quando a cultura da orofaringe/escarro é positiva (Centro de FC de Copenhague), tratamento apenas na positividade da cultura mais sinais clínicos de doença do trato respiratório e antibioticoterapia profilática contínua desde o diagnóstico da FC²⁰. Alguns estudos mostraram aumento de culturas positivas para *P. aeruginosa* entre os pacientes medicados profilaticamente com cefalexina^{20, 24}. Conway et al. (2003) usam a flucloxacilina (*flucloxacillin*), não disponível em nosso meio, contínua, pois acreditam que a infecção pelo *S. aureus* possa aumentar o risco de infecção pela *P. aeruginosa*. Não observaram aumento da infecção por essa bactéria nos pacientes tratados e relacionaram o fato ao menor espectro de ação do medicamento (acredita-se que os antibióticos de largo espectro possam deprimir a flora normal da faringe e favorecer

a colonização pela *P. aeruginosa*). Avaliam que os estudos disponíveis não permitem concluir se a terapia profilática ou intermitente provoca alterações distintas na evolução do quadro clínico e radiológico ou da função pulmonar entre os grupos.

Durante a adolescência, a maioria dos fibrocísticos apresenta a infecção pulmonar crônica pela *P. aeruginosa*, e, comumente, essa ocorrência é precedida por um período de colonização intermitente. A infecção crônica pode ser prevenida ou adiada pelo tratamento agressivo com antibióticos à época da colonização inicial. Essa abordagem é importante para preservar a qualidade de vida do paciente pois a infecção crônica ocasiona piora clínica, compromete o estado nutricional e leva ao declínio progressivo da função pulmonar. Já foi demonstrado que esse regime terapêutico aumenta a sobrevida e reduz a intensidade da deterioração dos parâmetros da função pulmonar^{25, 26}.

A infecção pulmonar pela *P. aeruginosa* é diagnosticada por meio das culturas do escarro, da secreção da orofaringe ou aspirado da laringe após fisioterapia respiratória ou inalação com solução hipertônica (3%) de cloreto de sódio. As culturas positivas da secreção da orofaringe tem alto valor preditivo; porém, resultados falsos-negativos podem ocorrer. Testes sorológicos (e.g. contraímunoeletroforese, radioimunoensaio e ELISA) para detecção de antígenos da *P. aeruginosa* podem ser úteis para o diagnóstico. A identificação da bactéria na cultura e títulos de anticorpos específicos negativos podem auxiliar na distinção entre colonização e infecção²⁷. Döring et al. (2000) estabelecem critérios para a distinção entre colonização e infecção pulmonar pela *P. aeruginosa*.

- **Colonização:** presença da *P. aeruginosa* na árvore brônquica sem sinais diretos (inflamação, febre, etc.) ou indiretos (anticorpos específicos) de infecção e lesão tecidual.
- **Colonização Crônica:** os itens acima e a detecção da bactéria na árvore brônquica, durante seis meses no mínimo, por meio de três culturas positivas, com pelo menos um mês de intervalo entre elas.
- **Infecção:** presença da bactéria na árvore brônquica com sinais

diretos e indiretos de infecção e lesão tecidual. A infecção também pode ser diagnosticada pela presença de anticorpos específicos, em duas ocasiões, nos pacientes sem expectoração e com culturas negativas.

- **Infecção Crônica:** detecção da *P. aeruginosa* na árvore brônquica por pelo menos seis meses, por meio de três culturas, com intervalo mínimo de um mês, mais sinais diretos e indiretos de infecção e lesão tecidual. Ou, ainda, resposta positiva de anticorpos específicos nos pacientes sem expectoração e com culturas bacterianas negativas.

O tratamento do paciente colonizado ou infectado pela *P. aeruginosa* varia conforme o padrão identificado²⁵.

1. *P. aeruginosa* isolada pela primeira vez: inalação com colistina/colistimetato de sódio 1 MU, duas vezes ao dia, mais ciprofloxacina oral 25-50 mg/kg/dia, em duas tomadas, durante três semanas. Tratamento único.
2. *P. aeruginosa* isolada mais de uma vez: colistina/colistimetato de sódio inalado 2 MU três vezes ao dia e ciprofloxacina oral 25-50 mg/kg/dia (duas doses) durante três semanas.
3. *P. aeruginosa* isolada pela terceira vez em seis meses: inalações com colistina/colistimetato de sódio 2 MU, três vezes ao dia, mais ciprofloxacina oral 25-50 mg/kg/dia, duas doses ao dia, durante três meses.

*Se, depois do tratamento, o patógeno ainda for detectado, o paciente será considerado infectado crônico.

*O esquema 2 poderá ser repetido se o intervalo entre as culturas positivas para *P. aeruginosa* exceder o especificado no item 3.

Outro antibiótico usado é a solução de tobramicina para uso inalatório (TOBI®). A dose de 300 mg, duas vezes ao dia, em meses alternados, mostrou-se eficaz na redução da densidade da *P. aeruginosa* na árvore brônquica de crianças a partir dos seis meses de idade²⁹. Houve melhora clínica e funcional pulmonar, além da redução da internação

hospitalar entre os pacientes tratados com tobramicina^{28, 29}. TOBI® deve ser o antibiótico de escolha para os pacientes que já utilizam a solução de tobramicina para uso endovenoso pela via inalatória e naqueles intolerantes ao colistimetato de sódio inalado. Pode ser administrado aos pacientes que apresentam piora funcional progressiva e no tratamento de curto prazo daqueles com bactérias resistentes²⁰.

Os antibióticos endovenosos são usados quando não há resposta ao tratamento padrão para erradicar a *P. aeruginosa* e, eventualmente, em crianças nas quais a medicação oral não seja aceita.

O tratamento das exacerbações respiratórias requer, comumente, a utilização de dois antibióticos endovenosos (para reduzir o risco de resistência bacteriana), além do inalatório. As exacerbações respiratórias nos fibrocísticos caracterizam-se pelo surgimento ou piora da dispnéia/desconforto respiratório, aumento da tosse, mudança na cor do escarro (torna-se amarelo ou verde), letargia, anorexia, baixo ganho ou perda de peso, às vezes febre e alterações na radiografia do tórax. A tosse é o sinal precoce mais fidedigno e importante de piora da infecção endobrônquica. A associação de duas ou mais alterações entre as citadas e a queda de 10% ou mais dos valores do VEF₁ e CVF tem alto valor preditivo de uma nova exacerbação respiratória²⁰.

Os pacientes infectados crônicos pela *P. aeruginosa* podem receber, a cada três meses, ciclos de antibióticos pela via venosa com o objetivo de reduzir a densidade bacteriana no interior da árvore brônquica e evitar a progressão da infecção e a piora clínica. Nesse caso, geralmente é usada a associação de um β lactâmico (ceftazidima, meropenem, piperacilina-tazobactam ou aztreonam) e um aminoglicosídeo (tobramicina ou ampicacina), durante duas semanas, mais o antibiótico inalatório^{15, 27}. O uso de tobramicina em dose única diária mostrou-se eficaz e segura no tratamento dos pacientes pediátricos³¹. A terapia endovenosa eletiva é benéfica ao paciente, todavia as admissões hospitalares recorrentes aumentam o risco de infecção cruzada e de contaminação por organismos oportunistas/resistentes, razões pelas quais os fibrocísticos são mantidos separados uns dos outros ou em unidades de

isolamento durante esse período.

RESISTÊNCIA BACTERIANA

O tratamento de bactérias resistentes é difícil e, além de considerar o padrão local de resistência aos antimicrobianos, requer a combinação de antibióticos com diferentes mecanismos de ação.

Para a *P. aeruginosa* utiliza-se a tobramicina e altas doses de meropenem ou ceftazidima. Pela via inalatória associa-se tobramicina (TOBI®) ou colistimetato de sódio. O mesmo esquema pode ser usado nos pacientes infectados pela *B. cepacia*. Em caso de sensibilidade, emprega-se a ciprofloxacina mais meropenem ou piperacilina-tazobactam. No paciente com piora do quadro clínico e da função pulmonar e colonizado por *A. xylosoxidans*, a terapêutica também é similar àquela da *P. aeruginosa*^{15, 32}.

O bacilo aeróbio gram-negativo *S. maltophilia* é um patógeno oportunista de baixa virulência. Pode, todavia, causar infecções hospitalares graves em pacientes imunodeprimidos. A significância patogênica deste organismo nos fibrocísticos é incerta. No entanto, se houver piora clínica (não atribuível a outro fator) e o paciente for colonizado crônico, o tratamento com cotrimoxazol é indicado. Nas infecções graves associa-se ticarcilina-clavulanato ou ceftazidima^{15, 19}.

A presença de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) entre os fibrocísticos acompanha a proporção observada na população. Sua prevalência tem aumentado e reflete basicamente o padrão local comunitário e hospitalar. Sua via de transmissão mais importante é a intrahospitalar. Os principais agentes utilizados para seu tratamento são os glicopeptídeos vancomicina e teicoplanina. A linezolida (antibiótico inibidor da síntese protéica bacteriana) tem boa penetração na secreção respiratória e tem sido eficaz em erradicar a infecção pelo MRSA nos pacientes com fibrose cística. Como medida preventiva, os portadores de MRSA devem ser separados dos demais e os cuidados higiênicos diante dos procedimentos invasivos intensificados. O tratamento reco-

mendado da colonização/infecção nasal ou cutânea pelo MRSA é descrito a seguir^{32, 33}.

Portador nasal: Mupirocina 2% em cada narina, três vezes ao dia, por cinco dias. Em caso de resistência à mupirocina, ou falha de dois tratamentos, usar neomicina 0,5% mais clorexidina 0,1%.

Portador cutâneo: Banhos com clorexidina 4% ou triclosan 2% ou iodo povidona 7,5% durante cinco dias. Lavagem do couro cabeludo duas vezes na semana com um dos anti-sépticos citados. Aplicar hexaclorofeno 0,33% em pó nas axilas e virilhas.

INFECÇÃO POR MICOBACTÉRIA

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* na FC ocorre com frequência semelhante à da população geral, e o seu tratamento segue o padrão vigente²³.

A identificação de micobactérias atípicas (MA) tem ocorrido em pacientes com FC³⁴. A prevalência de MA é variável de acordo com os centros de pesquisa; no entanto, seu isolamento no escarro foi de 13% em um estudo^{35, 37}. O *Mycobacterium avium* e o *Mycobacterium abscessus* são os mais freqüentes³⁴.

O impacto clínico da MA nos fibrocísticos não é claro, devido à superposição de manifestações clínicas, funcionais e radiológicas com a doença de base. A confirmação da infecção depende da análise histológica de material proveniente de biópsia, nem sempre exequível, nesses pacientes. Os critérios para o diagnóstico da doença são definidos apenas para não fibrocísticos (até o momento) e incluem^{35, 36, 37}:

1. Sinais e sintomas inespecíficos de infecção associados à tosse crônica, produção de escarro, dispnéia e hemoptise.
2. Culturas positivas do lavado brônquico ou escarro e/ou esfregaços positivos (três culturas positivas ou duas culturas positivas e um esfregaço positivo, ou uma cultura positiva e um esfregaço positivo, ou exame histopatológico positivo para MA).
3. Radiografias de tórax com infiltrados lobares retículo-nodu-

lares ou infiltrados intersticiais e alveolares de predomínio nos lobos superiores e/ou bronquiectasias cilíndricas e/ou múltiplos nódulos (< 5mm) na tomografia de tórax de alta resolução.

Os fármacos empregados no seu tratamento incluem rifampicina, rifabutina, amicacina, estreptomina, entre outros, durante 12 a 18 meses^{34,23}.

DORNASE ALFA

Em virtude do intenso processo inflamatório nas vias aéreas dos fibrocísticos, ocorre o acúmulo local de DNA oriundo dos leucócitos degradados. Esse ácido nucléico torna a secreção respiratória viscosa e dificulta sua eliminação pela tosse mesmo com o apoio fisioterápico. A DNase humana recombinante (Pulmozyme[®]) é uma enzima que rompe a estrutura do DNA e, ao ser inalada, tem a capacidade de reduzir a viscosidade da secreção. Pulmozyme[®] melhora a função pulmonar e reduz a frequência das exacerbações respiratórias^{20, 38}. É medicação segura e pode ser usada em pacientes com diferentes graus de comprometimento pulmonar^{38, 39, 40}. No entanto, a resposta ao tratamento é variável e seu custo é alto, razões pelas quais as respostas clínica e funcional devem ser monitoradas regularmente. Quando houver melhora, documentada sobretudo pela avaliação seriada da função pulmonar, o tratamento deverá ser mantido²⁰. A dose única diária é de 2,5 mg e observa-se o intervalo mínimo de uma hora após antibiótico inalado, pois este pode desnaturar a enzima.

SALINA HIPERTÔNICA

Foi demonstrado que a inalação de solução de cloreto de sódio hipertônica aumenta o transporte mucociliar e, em decorrência disso, poderia reduzir o efeito lesivo do processo inflamatório nos pulmões. O efeito positivo sobre o transporte mucociliar adviria do aumento do volume do líquido de revestimento da via aérea ou do incremento na depuração mucociliar em decorrência da tosse ou, possivelmente, pelos

dois mecanismos associados⁴¹. Todavia, após três meses de uso, sua ação sobre a função pulmonar mostrou-se inferior à da dornase alfa⁴². Estudos recentes com salina hipertônica (7%) mostraram apenas melhora moderada na função pulmonar, porém houve redução significativa na frequência das exacerbações respiratórias dos pacientes tratados^{43, 44}. Fatores limitantes ao seu uso seriam o sabor desagradável, a indução de tosse e o acréscimo diário no tempo despendido pelo paciente para a administração de medicamentos⁴¹. Outro efeito indesejável é o broncoespasmo, que pode ser prevenido com a inalação de broncodilatador β_2 agonista²³.

MACROLÍDEOS

Com o objetivo de controlar a inflamação neutrofílica na FC, têm sido utilizados fármacos com propriedades antiinflamatórias, entre os quais situam-se os antibióticos macrolídeos. Experimentos mostraram que os macrolídeos interferem sobre a migração, fagocitose, degranulação e apoptose dos neutrófilos. Suprimem, ainda, a produção de citocinas com atividade pró-inflamatória, como a IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α ^{20, 45}. Outro efeito desses medicamentos é a redução da viscosidade da secreção da via aérea^{20, 45}. Em decorrência disso, a aderência local da *P. aeruginosa* é prejudicada, e o efeito dos antibióticos contra esse microorganismo é favorecido. O emprego de azitromicina, em estudos de curto e de longo prazo (um ano), desenvolvidos em crianças e adultos infectados pela *P. aeruginosa*, levou ao incremento da função pulmonar e do peso corporal, bem como à redução dos episódios de exacerbações respiratórias nesses pacientes^{46, 47, 48}. A prescrição dos macrolídeos deve ser considerada nos fibrocísticos que apresentam declínio da função pulmonar e piora do quadro clínico, apesar da terapia de manutenção otimizada. Um dos esquemas posológicos propostos é azitromicina 10 mg/kg/dia, em uma tomada diária, três vezes na semana²³.

ANTIINFLAMATÓRIOS

O ibuprofeno mostrou-se eficaz em reduzir a inflamação pulmonar e melhora clínica e funcional foi observada nos pacientes tratados⁴⁹. Todavia, alguns autores, em análise retrospectiva, não observaram resultados (clínicos ou funcionais) favoráveis nos pacientes pediátricos tratados com altas doses de ibuprofeno⁵⁰. Em função da variabilidade individual no metabolismo do fármaco e de seus efeitos colaterais, é necessária a dosagem periódica dos níveis plasmáticos dos pacientes. Em decorrência desses aspectos, o seu uso, até o momento, não tem recomendação unânime²³.

Os corticosteróides sistêmicos são potentes antiinflamatórios. No entanto, devido aos seus efeitos colaterais indesejáveis, quando utilizados por períodos prolongados, têm indicação limitada na FC. Os corticosteróides inalatórios, por sua vez, são usados nos casos nos quais a asma encontra-se associada. Para o controle específico do processo inflamatório da FC a sua dosagem ideal ainda não foi determinada^{20, 23}.

BRONCODILATADORES

Os broncodilatadores β_2 agonistas podem melhorar a função respiratória dos fibrocísticos, pois esses pacientes comumente têm hiperresponsividade brônquica²⁰. Quedas na função pulmonar exigem a reavaliação com espirometria pós-uso de broncodilatador com o objetivo de identificar a reversibilidade da obstrução da via aérea uma vez que a broncoconstrição paradoxal pode ocorrer após sua inalação^{23, 51}.

APÊNDICE

I- Avaliação da progressão da doença pulmonar

A - 0 a 6 anos *Toda Consulta*

Sinais e sintomas da doença pulmonar
Gráfico com peso e comprimento/estatura
Cultura do escarro/swab
Espirometria (quando possível)
Saturação de oxigênio

Anualmente

Radiografia de tórax (com escore)
Testes de função pulmonar (quando possível)

B- Acima de 6 anos

Toda Consulta

Sinais e sintomas da doença pulmonar
Gráfico com peso e estatura
Espirometria
Quando VEF 1 < 50% do previsto a SaO₂ é obrigatória
Cultura do escarro/swab

Anualmente

Volumes pulmonares
Quando VEF 1 < 50% do previsto indicado PaCO₂ capilar
Radiografia de tórax (com escore)

* Referência 52

2- Indicações de Oxigenoterapia na FC

- Saturação arterial de O₂ < 90-93%
- Queda na saturação de O₂ noturno
- Pressão arterial de O₂ < 60 mm hg
- Saturação de O₂ limítrofe, porém sintomática
- Hipertensão pulmonar e cor pulmonale
- Baixa saturação de O₂ durante exercício, alimentação e fisioterapia

- Aumento do trabalho respiratório e/ou baixo ganho de peso apesar de pressão arterial de O₂ dentro de valores normais

* Referência 53

3- Drogas inaladas

Colistimetato de Sódio (Colomycin®): Abaixo de dois anos, 1 MU duas vezes ao dia. Acima de dois anos, 2 MU duas vezes ao dia. Reconstituir 1 MU em 4 ml de cloreto de sódio 0,9%.

Tobramicina: formulação para uso injetável (sem fenol), 160 mg duas vezes ao dia.

Tobramicina (TOBI®): 300 mg duas vezes ao dia (28 dias sim, 28 dias não); não requer diluição.

Dornase alfa (Pulmozyme®): 2,5 mg uma vez ao dia (não deve ser diluída nem misturada com outras drogas).

* Referência 20

4- Drogas endovenosas

DROGA	DOSE	FREQÜÊNCIA
AMICACINA	CRIANÇA: 10 mg/kg	8/8h
	ADULTO: 500 mg	8/8 h
AMICACINA	30 mg/kg	24/24 h
AZTREONAM	CRIANÇA: 80 mg/kg	8/8 h
	ADULTO: 2,5 g	8/8 h
CEFTAZIDIMA	100 mg/kg	12/12 h
	MÁXIMA: 6g	12/12 h
CIPROFLOXACINA	CRIANÇA: 10 mg/kg	8/8 h

	ADULTO: 400 mg	12/12 h
CLINDAMICINA	10-13 mg/kg	8/8 h
	MÁXIMA: 900 mg	8/8 h
COLISTIMETATO DE SÓDIO	CRIANÇA: 25.000 U/kg	8/8 h
	ACIMA 40 kg: 2 MU	8/8 h
IMIPENEM	22 mg/kg	8/8 h ou 6/6 h
	MÁXIMA: 1 g	6/6 h
MEROPENEM	40 mg/kg	8/8 h
	MÁXIMA: 2 g	8/8 h
PIPERACILINA/ TAZOBACTAN	90 mg/kg	8/8 h ou 6/6 h
	MÁXIMA: 4,5 g	6/6 h
TEICOPLANINA	CRIANÇA: 15 mg/kg	12/12h (3 doses) após 24/24 h
	ADULTO: 400 mg	
TOBRAMICINA	4 mg/kg	8/8 h
	10 mg/kg	24/24 h
VANCOMICINA	CRIANÇA: 15 mg/kg	8/8 h
	ADULTO: 1 g	12/12 h

*Referência 20

5- Imunização na FC

Segue o esquema de vacinação da rede básica acrescida da vacina antipneumocócica 7 valente (até 23 meses de idade) e 23 valente (a

partir dos dois anos), antivaricela, anti-hepatite A e antiinfluenza (anualmente).

Vacina específica anti *P. aeruginosa* vem sendo desenvolvida e não está disponível para uso clínico.

*Referências 20 e 54

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blasi A, Olivieri D. Fisiopatologia. In: *Hipersecreção brônquica*. São Paulo: Organização Andrei Editora, 1982. p. 19-111.
2. Bals R, Weiner DJ, Wilson JM. The innate immune system in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest*. 1999;103:303-307.
3. Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC et al. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science*. 1995;269:847-850.
4. Mall M, Boucher RC. Pathogenesis of pulmonary disease in cystic fibrosis. In: *Cystic fibrosis in the 21st century*. Basel, Karger AG, 2006, p. 116-121.
5. Matsui H, Davis CW, Tarran R et al. Osmotic water permeabilities of cultured, well-differentiated normal and cystic fibrosis airway epithelia. *J Clin Invest*. 2000;105:1419-1427.
6. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest*. 2002;109:571-577.
7. Verkman AS, Song Y, Thiagarajah JR. Role of airway surface liquid and submucosal glands in cystic fibrosis lung disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;284:C2-C15.
8. Wilmott RW, Kassab JT, Kilian PL et al. Increased levels of interleukin-1 in bronchoalveolar washings from children with bacterial pulmonary infections. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:365-368.
9. Hubeau C, Le Naour R, Abely M et al. Dysregulation of IL-2 and IL-8 production in circulating T lymphocytes from young cystic fibrosis patients. *Clin Exp Immunol*. 2004;135:528-534.
10. Bonfield TL, Panuska JR, Konstan MW et al. Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:2111-2118.

11. Hauber HP, Manoukian JJ, Nguyen LH et al. Increased expression of interleukin-9, interleukin-9 receptor and the calcium-activated chloride channel hCLCA1 in the upper airways of patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 2003;113:1037-1042.
12. Ziady AG, Davis PB. Infection versus inflammation. In: *Cystic fibrosis in the 21st century*. Basel, Karger AG, 2006, pp. 122-130.
13. Meyer, KC, Sharma A, Brown R et al. Function and composition of pulmonary surfactant and surfactant-derived fatty acid profiles are altered in young adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2000;118:164-174.
14. Karp CL, Flick LM, Park KW et al. Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. *Nat Immunol*. 2004;5:388-392.
15. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:918-951.
16. Scott FW, Pitt TL. *Pseudomonas aeruginosa*: basic research. In: *Cystic fibrosis in the 21st century*. Basel, Karger AG, 2006, pp. 138-144.
17. Yoon SS, Coakley R, Lau GW et al. Anaerobic killing of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* by acidified nitrite derivatives under cystic fibrosis airway conditions. *J Clin Invest*. 2006;116:436-446.
18. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Changing epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in danish cystic fibrosis patients (1974-1995). *Pediatr Pulmonol*. 1999;28:159-166.
19. Govan JRW. Other gram-negative organisms. In: *Cystic fibrosis in the 21st century*. Basel, Karger AG, 2006, pp. 145-152.
20. Conway SP, Littlewood JM, Brownlee KG et al. Cystic fibrosis in children and adults. The leeds method of management. *St James's & Seacroft*, 2003, pp. 6-164.
21. Almeida MB, Bussamra MH, Rodrigues JC. ABPA diagnosis in cystic fibrosis patients: the clinical utility of IgE specific to recombinant *Aspergillus fumigatus allergens*. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3):215-220.
22. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-State of the Art: Cystic Fibrosis Consensus

- Conference. Clin Infect Dis. 2003;37(Suppl 3):S225-264.
23. Connet G. Respiratory care. In: Cystic fibrosis care. A practical guide. London, Elsevier, 2005, pp. 37-57.
 24. Stutman HR, Leiberman JM, Nussbaum E et al. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. J Pediatr. 2002;140:299-305.
 25. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 1997;23:330-335.
 26. Döring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a european consensus. J Cystic Fibrosis. 2004;3:67-91.
 27. Döring G, Conway SP, Heijerman HGM et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a european consensus. Eur Respir J. 2000;16:749-767.
 28. Moss RB. Long term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. Chest. 2002;121(1):55-63.
 29. Moss RB. Administration of aerosolised antibiotics in cystic fibrosis patients. Chest 2001; 120(3):107S-113S.
 30. Smyth A, Tan K, Hyman-Taylor P et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis- the TOPIC study: a randomised controlled trial. Lancet. 2005;365:573-578.
 31. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N et al. Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study. J Cystic Fibrosis. 2006;5: 245-251.
 32. Conway S, Denton M. *Staphylococcus aureus* and MRSA. In: Cystic fibrosis in the 21st century, Basel, Karger AG, 2006, pp. 153-159.
 33. Working Party Report. Revised Guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. J Hosp Infect. 1998;39:253-290.
 34. Griffith, DE. Nontuberculous mycobacterial lung disease in patients with

- cystic fibrosis. In: *Cystic fibrosis in the 21st century*. Basel, Karger AG, 2006, pp. 160-165.
35. Tschiedel E, Grasemann H, Ratjen F. *Mycobacterium chelonae* in a CF patient with anaplastic large cell lymphoma. *J Cystic Fibrosis*. 2006;5:133-136.
 36. Olivier KN, Weber DJ, Lee JH et al. Nontuberculous myco-bacteria II : Nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:835-840.
 37. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ et al. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis study group. Nontuberculous mycobacteria multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:828-834.
 38. Davies J, Trindale MT, Wallace C et al. Retrospective review of the effects of rhDNase in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23:243-248.
 39. Quan JM, Tiddens HAWM, Sy JP et al. A two year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139:813-820.
 40. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A et al. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme®) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatrica*. 2006;95:1070-1074.
 41. Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):291-293.
 42. Wark PA, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2005;3:CD001506.
 43. Elkins MR, Robinson M, Rose BR et al. A controlled trial of long term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):229-240.
 44. Donaldson SH, Bennet WD, Zeman KL et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354(3):241-250.
 45. Schultz MJ. Macrolides activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J Antimicrob*

- Chemother. 2004;54:21-28.
46. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2002;360:978-984.
 47. Pirzada OM, McGraw J, Taylor CJ et al. Improved lung function and body mass index associated with long-term use of Macrolide antibiotics. *J Cystic Fibrosis*. 2003;2:69-71.
 48. Hansen CR, Pressler T, Koch C et al. Long term azithromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection; an observational cohort study. *J Cystic Fibrosis*. 2005;4:35-40.
 49. Konstan MW, Byard P, Hoppel JC et al. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1995;332:848-54.
 50. Fennel PB, Quante J, Wilson K et al. Use of high-dose ibuprofen in a pediatric cystic fibrosis center *J Cystic Fibrosis*. 2007;6:153-158.
 51. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J Pediatr (RJ)*. 2002;78(Supl.2):S171-S186.
 52. Kerem E, Conway S, Elborn S et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibrosis*. 2005;4:7-26.
 53. Cystic Fibrosis Foundation. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis. 1997;2(1):8.
 54. Malfroot A, Adam G, Ciofu O et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cystic Fibrosis*. 2005;4:77-87.

Capítulo X

Doença gastrintestinal

Carlos C. Dornelles Schoeller
José Eduardo Pereira Ferreira
Luiz Alberto Gastaldi
Mônica Lisboa Chang Wayhs

RESUMO

O defeito genético da fibrose cística compromete o trato gastrintestinal de várias formas. A insuficiência pancreática compromete cerca de 90% dos pacientes com fibrose cística, resultando na digestão e absorção inadequadas de macro e micronutrientes, comprometendo o estado nutricional e desencadeando sintomas como dor abdominal, diarreia, distensão abdominal, desnutrição, entre outros. O diagnóstico da insuficiência pancreática é feito pela dosagem da elastase fecal, ou indiretamente, pela dosagem da gordura nas fezes (balanço da gordura fecal, sudam III, esteatócrito ácido). O tratamento da insuficiência pancreática é efetuado por meio da terapia de reposição enzimática. A pancreatite é rara nos pacientes com insuficiência pancreática, mas pode ocorrer em cerca de 10% dos pacientes com insuficiência pancreática.

Outras manifestações digestivas são: íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal (DIOS), colonopatia fibrosante e intuscepção. O íleo meconial manifesta-se como quadro obstrutivo no período neonatal, sendo seu diagnóstico e tratamento realizados por meio do enema opaco. No insucesso do enema opaco ou quando há sinais de perfuração intestinal, o tratamento é cirúrgico.

A síndrome da obstrução intestinal distal é o equivalente do íleo meconial em pacientes de maior idade, principalmente adolescentes e adultos, com sinais e sintomas de obstrução intestinal parcial ou total. É comum a presença de dor abdominal recorrente, distensão abdominal, constipação e massa abdominal palpável no quadrante inferior direito, anorexia, vômitos e saciedade precoce,

resultando em emagrecimento ou ganho ponderal inadequado. O diagnóstico é efetuado por meio do enema opaco, que também pode ser terapêutico. O tratamento também pode ser efetuado por meio da infusão de soluções hipertônicas, sendo a cirurgia indicada quando há sinais de sofrimento de alça intestinal ou no insucesso da desimpactação.

A colonopatia fibrosante está associada ao uso de altas doses de enzima pancreática, manifestando-se com 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 realizado por meio do enema opaco, e o tratamento geralmente é cirúrgico, sendo fundamental sua prevenção, limitando-se a terapia de reposição enzimática à dose máxima de 10.000 UI de lipase por quilo por dia. Apesar de incomum, os pacientes com fibrose cística apresentam maior risco de intuscepção, sendo seu diagnóstico suspeitado na presença de sinais e sintomas de obstrução intestinal.

Os pacientes com fibrose cística apresentam alta prevalência de refluxo gastroesofágico, principalmente após o transplante pulmonar. Deve-se suspeitar de outras patologias gastrintestinais (sobrecrescimento bacteriano, doença inflamatória intestinal, doença celíaca) no paciente com controle da doença pulmonar e terapia da reposição enzimática adequada, que apresenta emagrecimento ou falência do crescimento, associados a sintomas gastrintestinais.

INTRODUÇÃO

O defeito genético responsável pelas manifestações da fibrose cística pode ser encontrado em todas as células secretoras do organismo, comprometendo de forma muito importante o trato gastrintestinal e sua função digestivo-absortiva. A proteína CFTR está localizada na membrana apical dos enterócitos, das células dos ductos pancreáticos e biliares, exercendo função fundamental na secreção de cloro, bicarbonato e fluidos^{1, 4}. O transporte de cloro e bicarbonato está diretamente relacionado ao funcionamento adequado da proteína CFTR^{5, 7}, e o comprometimento da secreção dos mesmos altera todo o processo digestivo, com conseqüente má absorção de nutrientes, desnutrição e vários sintomas relacionados ao trato gastrintestinal, como dor abdominal, distensão abdominal, constipação, diarréia, anemia, edema, entre outros. As manifestações clínicas da fibrose cística dependem da classe de mutação da CFTR, sabendo-se que as classes 1, 2 e 3 estão associadas

a um comprometimento mais grave da doença, tanto do ponto de vista pulmonar quanto digestivo e associadas à insuficiência pancreática^{8, 9}. Além da insuficiência pancreática, que altera a secreção de enzimas e do bicarbonato, outros fatores contribuem para o desenvolvimento da má-absorção do paciente com fibrose cística, como o comprometimento dos sais biliares, alteração da motilidade intestinal e do transporte de íons na mucosa intestinal e diminuição da área da superfície absorptiva em decorrência de cirurgias prévias¹⁰. O controle da má-absorção e dos sintomas digestivos está diretamente relacionado a melhor qualidade de vida e sobrevida do paciente com fibrose cística. Abordaremos neste capítulo as repercussões da fibrose cística no pâncreas e intestino, além de algumas enfermidades associadas.

COMPROMETIMENTO PANCREÁTICO – MÁ ABSORÇÃO

O pâncreas é um órgão localizado no retroperitônio, que apresenta duas unidades funcionais, o pâncreas endócrino e exócrino. O pâncreas exócrino é responsável pela produção de enzimas para digestão dos alimentos na luz intestinal, além de bicarbonato que manterá um ambiente alcalino, possibilitando a atividade enzimática máxima para a hidrólise dos substratos^{11, 12}. A unidade morfo-funcional do pâncreas é o ácino e seu ducto, compreendendo 75 a 90% da massa glandular. Os ácinos são responsáveis pela secreção das enzimas, sob controle hormonal (colecistoquinina-pancreozimina) e neural (estímulo vagal eferente). A secreção de bicarbonato pelos ductos é regulada pelo hormônio secretina e também por estímulo neural intrínseco¹³. Estes estímulos hormonais e neuronais são desencadeados pela alimentação e a duração e intensidade dependem dos nutrientes ingeridos. Alimentos com maior densidade calórica e maior percentual de gorduras desencadeiam secreção das enzimas por um período mais prolongado e num maior volume. Os grânulos zimógenos com enzimas inativas se concentram na porção apical das células acinares e são liberados no ducto pancreático num fluido alcalino (rico em bicarbonato), ocorrendo a ativação das enzimas

na luz intestinal. A concentração de bicarbonato depende da troca entre bicarbonato e cloro, determinada pela CFTR.

As enzimas secretadas pelo pâncreas são responsáveis pela digestão luminal de gorduras, proteínas e carboidratos. Cerca de 80% das enzimas secretadas pelo pâncreas são proteases, que digerem proteínas em oligopeptídeos, peptídeos e aminoácidos, sendo os principais grupos: tripsinas, quimiotripsinas, elastases, carboxipeptidases A e B. Os lipídios são digeridos pelas lipases, fosfolipases, carboxilesterlipase e colipase. Os carboidratos, na forma de amido, são hidrolisados pelas amilases em dextrinas (oligossacarídeos, maltose e maltotriose) e, após, submetidos a ação das enzimas da borda em escova dos enterócitos, para serem absorvidos na forma de glicose^{11, 14}.

Na fibrose cística, a ineficiência da CFTR leva à diminuição da concentração de bicarbonato na secreção pancreática, e conseqüente diminuição da água, com redução da fluidez e volume da secreção. Acredita-se que a impactação deste fluido espesso nos ductos pancreáticos levaria à lesão tecidual pela ativação das enzimas ainda dentro dos ductos^{8, 13, 15}. A deficiência de ácido docosahexaenóico (derivado do ácido linolênico - ômega 3) também pode colaborar com a lesão pancreática devido ao aumento relativo do ácido araquidônico, que é um mediador inflamatório e estimulante da produção de muco, além de alterar a fluidez da membrana celular, comprometendo o movimento do cloro pela mesma¹³. Os pacientes com fibrose cística apresentam alteração do perfil lipídico dos ácidos graxos de cadeia longa, com diminuição do ácido docosahexaenóico e ácido linolênico, e aumento do ácido araquidônico em espécimes de biópsia retal e nasal, alteração que parece estar relacionada à anormalidade da CFTR e não ao processo inflamatório subjacente ou má absorção¹⁶. Os benefícios da suplementação dietética com DHA na fibrose cística vêm sendo demonstrados; entretanto, são necessários mais estudos clínicos para confirmar a validade desta conduta nos pacientes com fibrose cística^{17, 21}.

Estima-se que 85 a 95% dos pacientes com fibrose cística apresentam comprometimento pancreático, sendo conhecidos como pacien-

tes com insuficiência pancreática. Os demais têm a função do pâncreas preservada, sendo chamados de pacientes com suficiência pancreática. O aparecimento da esteatorréia ocorre quando há lesão pancreática importante, com capacidade secretora inferior a 10%^{13,22}. Os pacientes com suficiência pancreática geralmente são portadores de uma doença pulmonar mais branda e apresentam poucos sintomas relacionados ao trato gastrointestinal.

A lesão pancreática pode iniciar durante a gestação, com arrolhamento de muco nos ductos e diminuição do volume dos ácinos. Cerca de 40% dos pacientes nascem com a função pancreática preservada; entretanto, mais da metade destes pacientes desenvolvem lesão pancreática importante nos primeiros meses de vida e cerca de 90% apresentarão insuficiência pancreática no final do primeiro ano de vida¹⁰. A insuficiência pancreática nos primeiros meses de vida está relacionada à alteração da CFTR nas classes 1 e 2, e também com uma evolução mais grave da doença⁹. A redução da concentração luminal das lipases e proteases resulta na digestão inadequada de gorduras e proteínas, com conseqüente má absorção e importante perda fecal destes nutrientes, causando diarréia, distensão abdominal e desnutrição. A diminuição da secreção de bicarbonato acidifica o pH do duodeno, com conseqüente inibição da atividade das enzimas pancreáticas e precipitação dos ácidos biliares, diminuindo a concentração micelar crítica, e contribuindo ainda mais para a má absorção das gorduras²³. Cerca de 10% dos pacientes com fibrose cística e diarréia crônica apresentam prolapso retal, geralmente no primeiro ano de vida. Dependendo da gravidade da lesão pancreática, pode ocorrer numa etapa mais tardia o comprometimento da função do pâncreas endócrino, resultando na diabetes relacionada à fibrose cística. Esta complicação é rara nas crianças, aumentando a prevalência com a idade²⁴.

A pancreatite vem sendo descrita principalmente nos pacientes com suficiência pancreática¹⁵. Num estudo realizado em 29 países, com 10.071 pacientes com fibrose cística, foi observada uma prevalência média de pancreatite aguda em 1,24% dos pacientes. A prevalência

observada nos pacientes com suficiência pancreática foi de 10,27% e nos com insuficiência pancreática, de 0,5%²⁵. O paciente apresenta quadro de dor abdominal aguda com aumento da amilase, lipase, iso-amilase e tripsina imuno-reativa, podendo ocorrer quadros recorrentes²⁶.

Os principais sinais clínicos da insuficiência pancreática são a esteatorréia e a desnutrição. O padrão ouro para confirmação da esteatorréia é o balanço da gordura fecal (conhecido como método de Van de Kamer), sendo o paciente submetido a uma dieta com conteúdo de gordura conhecido durante cinco dias e coletado as fezes a partir do terceiro dia. Há má absorção quando a gordura fecal é maior do que 7% da gordura ingerida. Na prática clínica este método é pouco utilizado em decorrência da dificuldade no cumprimento da dieta, mensuração do conteúdo de gordura ingerida, coleta prolongada das fezes e técnica dos laboratórios para realização deste exame. Apesar de pouco precisos, métodos mais simples podem ser utilizados para triagem ou acompanhamento clínico, como a pesquisa da gordura fecal pelo Sudam III e o esteatócrito ácido. O Sudam III cora a gordura neutra, sendo suas gotículas visualizadas num microscópio óptico e “quantificadas” em cruzes pelo avaliador. O esteatócrito foi descrito pela primeira vez em 1981²⁷, sendo considerado um bom método de triagem, apesar de não apresentar boa especificidade e sensibilidade. Na década de 1990, novos estudos demonstraram uma maior confiabilidade deste método com a acidificação das fezes; entretanto, ainda sem apresentar uma boa correlação com o método de Van de Kamer. Mesmo assim, o esteatócrito ácido tem se demonstrado um bom método de triagem e acompanhamento clínico do paciente^{29, 30}. Seu resultado é expresso em percentual de gordura, sendo considerado alterado quando acima de 4%³⁰.

O padrão ouro para confirmação da insuficiência pancreática é o teste da secretina-pancreozimina, raramente utilizado na prática clínica por ser de execução mais laboriosa e exigir a passagem de uma sonda naso-enteral no paciente e administração de medicação endovenosa, sendo realizado somente no meio acadêmico. Atualmente, a dosagem da elastase fecal tem sido citada como um excelente método para ava-

liação da função pancreática, com especificidade e sensibilidade superior a 90%, e significativa correlação com a concentração duodenal de amilase, lipase, tripsina e bicarbonato. A elastase fecal é uma enzima específica do pâncreas, não degradada na luz intestinal, apresentando excelente estabilidade na passagem pela luz intestinal. Apesar de apresentar alta sensibilidade e especificidade, este teste não diferencia a insuficiência pancreática primária da secundária por lesão (atrofia) da mucosa intestinal. Valores inferiores a 200 µg/g são indicativos de insuficiência pancreática^{10, 31, 36}.

O tratamento da insuficiência pancreática compreende a terapia de reposição enzimática, visando principalmente ao controle da má absorção dos nutrientes, proporcionando a manutenção ou recuperação do estado nutricional, além de possibilitar a diminuição dos sintomas gastrintestinais e a ingestão de dietas com conteúdo normal ou aumentado de gordura, com ritmo intestinal normal^{10, 23}.

ÍLEO MECONIAL

O íleo meconial é 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 fibrose cística. É a manifestação mais precoce da fibrose cística e, geralmente, ocorre em pacientes com insuficiência pancreática. Clinicamente, é a não excreção de mecônio nas primeiras 48 horas de vida, associada a sinais de obstrução intestinal.³⁷ Este processo pode ocorrer durante a gestação, podendo culminar com perfuração das alças intestinais e peritonite, evidenciada ao nascer pela observação de calcificações intraperitoneais ao exame radiológico. Ocorre em cerca de 10 a 20% dos pacientes com fibrose cística, sendo que, destes, 10% apresentam peritonite meconial ao nascer. No Brasil, dois estudos, um em Campinas e outro em Minas Gerais, observaram prevalência de íleo meconial de 5,8% e 7,0%, respectivamente, atribuindo-se esta diferença em relação a outros países pelo diagnóstico tardio em nosso país^{37, 38}.

Cerca de 20% dos casos de obstrução intestinal no período neonatal são relacionados com íleo meconial, e aproximadamente 50% dos pacientes com íleo meconial têm associação com volvo, atresia jejuno-ileal ou má-rotação³⁹.

O diagnóstico pode ser realizado ainda no período gestacional, por meio da ultra-sonografia, permitindo o rápido tratamento ao nascer, bem como a confirmação da fibrose cística por meio do estudo genético dos pais ou líquido amniótico. O íleo meconial pode ser detectado a partir do segundo trimestre de gestação, observando-se um intestino dilatado e hiperecogênico na ultra-sonografia. A observação de ascite, massas císticas intra-abdominais, dilatação intestinal e calcificações está associada à peritonite meconial.⁴⁰

Após o nascimento, íleo meconial deve ser suspeitado em todo recém-nascido com distensão abdominal importante e não eliminação do mecônio nas primeiras 48 horas de vida. O diagnóstico diferencial deve ser feito com atresia jejunal, megacólon congênito (Doença de Hirschsprung) e microcólon^{39, 41}. O paciente deverá ser submetido ao exame radiológico do abdome, nas incidências em pé e deitado com raios horizontais e decúbito ventral, evidenciando-se a distensão das alças do intestino delgado e a retenção de fezes no íleo terminal e cólon ascendente, com aspecto de vidro moído. Na ausência de sinais de perfuração intestinal (calcificações intraperitoneais), o diagnóstico é confirmado por meio do enema opaco com contraste hipertônico (iodado), procedimento este que pode ser terapêutico. Ao enema opaco evidencia-se microcólon e presença do resíduo fecal impactado no íleo terminal^{39, 42}. Em decorrência da hiperosmolaridade do contraste, há risco de desidratação e choque do paciente, além da perfuração intestinal, devendo-se manter o paciente com acesso venoso e hidratação endovenosa ao proceder à realização do mesmo.

O procedimento cirúrgico deve ser realizado nos casos de perfuração intestinal e insucesso do enema contrastado, além da suspeita de associação com volvo ou atresia intestinal.³⁹ Na laparotomia exploradora, procede-se à ordenha do mecônio da alça intestinal e lavagem

da mesma com solução salina ou com n-acetilcisteína, sendo depois de realizada anastomose término-terminal. Na evidência de perfuração ou comprometimento da vitalidade da alça intestinal, deve ser realizada uma ileostomia, com restauração do trânsito após um período de poucas semanas.

Não há relação direta entre o íleo meconial e o desenvolvimento posterior da síndrome de obstrução intestinal distal⁴³. Vários estudos têm tentado correlacionar o íleo meconial como fator de risco para uma pior evolução clínica da doença e pior estado nutricional, justificando-os pelas complicações cirúrgicas e genótipo. Entretanto, com o aprimoramento das técnicas cirúrgicas e suporte nutricional parenteral e enteral no pós-operatório, associado ao diagnóstico precoce, este maior risco é questionado, observando-se evolução clínica semelhante nos pacientes com e sem íleo meconial^{37, 44, 47}.

SÍNDROME DA OBSTRUÇÃO INTESTINAL DISTAL

A síndrome da obstrução intestinal distal (conhecida pela sigla em inglês DIOS – Distal Intestinal Obstructive Syndrome) é o equivalente ao íleo meconial no paciente de maior faixa etária, sendo mais prevalente nos adolescentes e adultos. Há impactação de resíduo fecal no íleo terminal, ceco e colón ascendente. Não há consenso em relação à sua prevalência, com estudos demonstrando ocorrência de 3,5 a 24% nos pacientes com fibrose cística^{15, 42, 43, 48}. É mais comum no sexo masculino e sua prevalência aumenta com a idade^{48, 49}. São considerados fatores precipitantes a desidratação, uso de medicamentos que inibam a motilidade intestinal e uso inadequado da terapia de reposição enzimática⁴⁸. Os pacientes submetidos a transplante pulmonar apresentam maior prevalência da síndrome de obstrução distal, mas não há consenso sobre a causa, suspeitando-se que poderia estar mais relacionada a procedimentos cirúrgicos abdominais anteriores, íleo meconial, além da desidratação e alteração da motilidade intestinal posteriores aos procedimentos cirúrgicos, sendo importante a realização de medidas

preventivas (hidratação e medicamentos) para evitar mais um procedimento cirúrgico^{15, 50, 53}.

O paciente poderá apresentar-se com sinais e sintomas de obstrução intestinal parcial ou total. É comum a presença de dor abdominal recorrente, distensão abdominal, constipação e massa abdominal palpável no quadrante inferior direito^{48, 49}. Os pacientes apresentam ainda anorexia, vômitos e saciedade precoce, o que pode resultar em emagrecimento ou ganho ponderal inadequado⁵⁴. A radiografia de abdome demonstrará sinais de obstrução intestinal, com a visualização de resíduos fecais no íleo terminal, ceco e cólon ascendente, distensão de alças do intestino delgado e níveis hidro-aéreos^{15, 42, 48}. A ultra-sonografia poderá auxiliar no diagnóstico diferencial com apendicite, mucocele do apêndice e intuscepção. Podem ser realizadas tomografia de abdome e colonoscopia para descartar outras patologias, como a doença inflamatória intestinal e estenose de cólon. A confirmação diagnóstica é feita por meio do enema opaco com contraste hipertônico, que poderá ser terapêutico.

O diagnóstico da síndrome de obstrução intestinal distal deve ser efetuado rapidamente, pois pode evoluir para obstrução intestinal total, com sofrimento de alças e necessidade de intervenção cirúrgica de urgência. É importante lembrar outras doenças com sintomatologia semelhante, como a síndrome do cólon irritável, apendicite, colite pseudomembranosa e intuscepção⁴⁸.

Nos casos com obstrução intestinal parcial, o paciente deverá ser submetido à desimpactação intestinal com soluções hipertônicas, como a N-acetilcisteína, polietilenoglicol ou contraste hipertônico (Diatrizoato - Gastrografin®), por via oral ou com uso de sonda naso-gástrica. Nos casos de obstrução total, sem sinais de sofrimento de alças, a desimpactação deverá ser realizada por meio de enemas. Deve-se manter um acesso venoso, garantindo a hidratação do paciente. A intervenção cirúrgica está indicada no insucesso destes procedimentos, ou nos casos de perfuração intestinal. Após a desimpactação, a terapia da reposição enzimática deve ser revista e efetuado o tratamento preven-

tivo dos quadros obstrutivos, com uso de óleo mineral, polietilenoglicol ou n-acetilcisteína.⁴⁸

Diferentes modalidades terapêuticas foram descritas nos últimos anos, com indicação de uso em pacientes refratários ao tratamento tradicional, como o uso de Neostigmine⁵⁴ e da colonoscopia⁵⁵ para infusão da solução de desimpactação (Gastrografin®) diretamente no cólon e íleo terminal, na tentativa de evitar o procedimento cirúrgico; entretanto, mais estudos devem ser realizados até a incorporação destes tratamentos na prática clínica. Nos casos recorrentes e/ou refratários ao tratamento medicamentoso, pode ser feito procedimento cirúrgico para realização de enemas anterógrados por meio de uma cecostomia (com uso do apêndice ou íleo), procedendo-se à desimpactação sistemática com a infusão de soluções hipertônicas^{56, 58}.

COLONOPATIA FIBROSANTE

A colonopatia fibrosante é enfermidade caracterizada por inflamação, encurtamento e fibrose progressiva da submucosa do cólon, associada ao uso de altas doses da enzima pancreática^{49, 59, 61}. Ocorre com maior frequência no cólon ascendente e em crianças. Alguns estudos também demonstraram associação com o uso de enzimas revestidas por uma enzima acrílica (Eudragit L30 D55). 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 quilosa⁵⁹. O diagnóstico é realizado por meio do enema opaco, que demonstra encurtamento do cólon ascendente, estenose e diminuição das haustrações, sendo confirmado no exame histopatológico do segmento intestinal ressecado^{59, 62}. O exame histopatológico poderá apresentar fibrose da submucosa ou lâmina própria e criptite focal aguda.⁶³

Recomenda-se a diminuição da dose da enzima, respeitando o máximo de 10.000 UI/Kg/dia ou 2.500 UI/Kg/refeição. Muitas vezes há necessidade do suporte nutricional com fórmula semi-elementar ou

elementar, inclusive por sonda naso-entérica. Nos casos mais graves, pode haver necessidade da nutrição parenteral total. No paciente com sinais de ascite quilosa, obstrução intestinal e hemorragia intestinal incontrolável, está indicado o procedimento cirúrgico com ressecção do segmento afetado⁵⁹. Ressalta-se a importância da correta orientação dos cuidadores ou do próprio paciente sobre a terapia de reposição enzimática e seus riscos, evitando o uso excessivo pela automedicação⁶⁴. É prudente a avaliação radiológica por meio do enema opaco de todas as crianças que tenham recebido dose enzimática superior ao limite recomendado, pois o diagnóstico e a instituição precoce da terapêutica adequada poderão evitar um procedimento cirúrgico⁶⁰.

INTUSCEPÇÃO

Apesar de ocorrer em 1-2% dos pacientes com fibrose cística, a intuscepção é 10 a 20 vezes mais comum nestes pacientes do que na população geral. Geralmente está associada à síndrome da obstrução intestinal distal, e a maioria dos casos é íleo-colo-cólica ou íleo-cólica⁴⁹. Os sintomas são de obstrução intestinal, com dor abdominal, distensão e massa palpável no quadrante inferior direito. É interessante observar que nos pacientes adultos com fibrose cística, a intuscepção pode ser assintomática ou apresentar-se como um quadro de dor abdominal recorrente. O diagnóstico é confirmado por meio do enema opaco e/ou ultra-sonografia de abdome. Observa-se na ultra-sonografia o “sinal da rosca” (“donut sign”) no corte transversal e o “sinal do pseudo rim” no corte longitudinal. Pode ainda ser solicitada tomografia computadorizada de abdome, evidenciando-se intestino edematoso, com aparência de “alvo”⁴⁹.

ENFERMIDADES CONCOMITANTES

Refluxo gastro-esofageano

Define-se como refluxo gastro-esofageano (RGE) a passagem involuntária do conteúdo gástrico para o esôfago. O refluxo gastro-esofageano pode ser fisiológico ou patológico, este último quando há associação com sintomas ou complicações e denominado Doença do Refluxo Gastro-esofageano. A Doença do Refluxo Gastro-esofageano (DRGE) caracteriza-se pela associação com vômitos, esofagite, disfagia, dor retro-esternal e/ou abdominal, baixo ganho ponderal ou doenças respiratórias⁶⁵. O paciente com fibrose cística apresenta maior prevalência de RGE do que a população geral, variando de 25 a 81%⁶⁶, estimando-se um risco quatro vezes maior para o desenvolvimento de RGE.⁶⁷

Vários mecanismos podem desencadear o RGE, como o relaxamento transitório do esfíncter esofageano inferior, retardo do esvaziamento gástrico, aumento da pressão intra-abdominal e outras alterações na barreira anti-refluxo. O paciente com fibrose cística apresenta ainda outros fatores secundários à doença pulmonar, como o achatamento do diafragma pela hiper-insuflação pulmonar, tosse, uso crônico de medicamentos que relaxam o esfíncter esofageano inferior e retardo do esvaziamento gástrico (dieta rica em gordura e aumento do enterogluca-gon)^{66, 68}. Os pacientes submetidos ao transplante pulmonar apresentam risco ainda maior do desenvolvimento da DRGE, devendo ser investigado e agressivamente tratado, sob risco de comprometer a função pulmonar^{69, 70}.

Os sintomas do RGE podem ser confundidos com os sintomas da enfermidade de base, como a falência do crescimento, anorexia, dor abdominal, náuseas, vômitos, sibilância e infecções respiratórias de repetição. Nem sempre o paciente apresenta o quadro clínico clássico de dor retroesternal e vômitos, e mesmos estes podem ser confundidos como secundários à enfermidade respiratória^{66, 67}. Na suspeita de RGE,

alguns exames complementares podem ser solicitados para comprovação diagnóstica.

Na prática clínica a pHmetria esofágica de 24h tem se demonstrado de alto valor para o diagnóstico, possibilitando também a correlação entre os episódios de RGE e os sintomas apresentados. O exame contrastado de esôfago-estômago e duodeno auxilia na detecção de alterações estruturais que possam estar desencadeando o RGE (estenose hipertrófica do piloro, pâncreas anular, hérnia de hiato, má-rotação intestinal, entre outras) ou complicações do mesmo (estenose de esôfago); entretanto, na ausência de alterações anatômicas, não permite diferenciar o RGE fisiológico do patológico.⁶⁵ A cintilografia para pesquisa de RGE pode ser útil na detecção de episódios aspirativos e do refluxo gastro-esofageano de conteúdo alcalino (não observado na pHmetria), mas, quando negativa, não descarta a presença do RGE nem de episódios aspirativos⁶⁵. O retardo do esvaziamento gástrico é comum nos pacientes com fibrose cística e contribui para o desenvolvimento do RGE, podendo ser investigado também por meio da cintilografia. A endoscopia digestiva alta complementa a pHmetria, possibilitando o diagnóstico das complicações do RGE, como a esofagite, estenose de esôfago e esôfago de Barret, além de permitir a realização de biópsias para melhor investigação e diagnóstico diferencial, como esofagite eosinofílica e doença inflamatória intestinal⁶⁵.

Observou-se associação entre a posição da fisioterapia com o aparecimento ou piora do RGE. Atualmente tem se preocupado em evitar a posição de trendelemburg durante as sessões de fisioterapia, que está mais associada à presença de refluxo, em relação à posição supina⁷¹.

O tratamento do RGE engloba a modificação de hábitos, dieta e uso de medicamentos para inibir acidez gástrica. Recomenda-se a elevação da cabeceira da cama em 30°, decúbito lateral esquerdo, não deitar após as refeições, ingerir alimentos em menor volume e maior frequência, evitar alimentos muito gordurosos, condimentados, cafeína e chocolates⁶⁵. Em lactentes, o uso de fórmulas espessadas não altera a frequência do RGE, mas diminui os episódios de vômitos e regurgita-

ções. O tratamento medicamentoso da DRGE preconiza o uso de inibidores da acidez gástrica, como bloqueadores H₂ (ranitidina) ou inibidores de bomba de próton (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol), sendo estes últimos mais eficazes⁶⁵. O único procinético com eficácia comprovada para o tratamento do RGE, a cisaprida, foi retirada do mercado em decorrência da observação de alterações no ritmo cardíaco. A eficácia de outros medicamentos procinéticos ainda não foi comprovada, sendo seu uso controverso no tratamento do RGE⁶⁵. Os pacientes refratários ao tratamento medicamentoso, com DRGE de difícil controle, devem ser avaliados em relação à possibilidade da realização de procedimento cirúrgico (funduplicatura)⁶⁵.

Doença celíaca

A doença celíaca é uma intolerância permanente ao glúten; proteína presente em alimentos como trigo, aveia, centeio, cevada e malte. O diagnóstico pressupõe a realização de, no mínimo, uma biópsia intestinal, que evidencia padrão de atrofia total da mucosa intestinal, hipertrofia das criptas e aumento do número de linfócitos intra-epiteliais. Alguns exames sorológicos podem ser solicitados como anticorpo anti-transglutaminase, anticorpo anti-endomísio e anticorpo anti-gliadina. Entretanto, estes exames possibilitam somente a triagem dos pacientes e acompanhamento da aderência à dieta. A comprovação diagnóstica é obtida por meio da biópsia alterada da segunda porção do duodeno e melhora clínica com a dieta isenta de glúten. O quadro clínico clássico compreende falência de crescimento, diarréia crônica, dor e distensão abdominal. Alguns pacientes podem apresentar poucos sintomas ou sintomas inespecíficos, como anemia. O tratamento da doença celíaca é dietético, com exclusão total dos alimentos que contenham glúten, ou seja, produzidos com trigo, aveia, centeio, cevada e malte^{72, 73}.

A literatura apresenta poucos casos de doença celíaca associada à fibrose cística, e sua prevalência nos pacientes com mucoviscidose é menor do que na população geral^{74, 75}. A doença celíaca deve ser inves-

tigada em todo paciente com fibrose cística que mantém quadro de má absorção ou falência do crescimento, independentemente da quantidade de enzima ingerida e do comprometimento pulmonar.

Doenças do apêndice

As doenças do apêndice – apendicite aguda, abscesso do apêndice, intuscepção do apêndice – são menos prevalentes nos pacientes com fibrose cística (1%) em relação à população geral (7%)⁴⁹. O quadro clínico pode se confundir com sintomas abdominais habitualmente presentes no paciente com fibrose cística, retardando o diagnóstico. Deve-se lembrar e descartar as enfermidades do apêndice nos pacientes que apresentam dor abdominal importante, peritonismo localizado ou não e massa palpável no quadrante inferior direito. Exames de imagem, como a ultra-sonografia e a tomografia de abdome auxiliam no diagnóstico²⁶.

Doença inflamatória intestinal

O paciente com fibrose cística apresenta risco de 7 a 12,5 vezes maior de apresentar doença inflamatória intestinal do que a população geral⁷⁶. A suspeita clínica desta enfermidade é comprometida pela sobreposição de sintomas e sinais com a fibrose cística. Deve-se investigar doença inflamatória intestinal nos pacientes com falência do crescimento ou desnutrição não explicado pela doença pulmonar, diarreia crônica (que não altera com reposição enzimática), dor abdominal e manifestações extra-intestinais, como artrite.²⁶

Sobrecrescimento bacteriano

O sobrecrescimento bacteriano é caracterizado pelo desequilíbrio bacteriano da flora do intestino delgado, com aumento no número de bactérias em mais de 10⁵ unidades formadoras de colônia por mililitro, além de apresentar características de uma flora do cólon e orofaringe⁷⁷.

Este excesso de bactérias no intestino delgado desencadeia um processo inflamatório na mucosa intestinal, desconjugação de sais biliares, fermentação de carboidratos, agravando a má absorção dos pacientes com mucoviscidose⁷⁷. O paciente com fibrose cística apresenta um maior risco de desenvolver sobrecrecimento bacteriano em decorrência de vários fatores: uso crônico de antibióticos, supressão da acidez gástrica por medicamentos, alteração das secreções pancreáticas, biliares e das criptas, alteração da motilidade intestinal, acúmulo de muco (permitindo a adesão e proliferação bacteriana) e alteração das propriedades biofísicas e bioquímicas das mucinas intestinais⁷⁸. O paciente com ressecção da válvula íleo-cecal devido ao íleo meconial, é considerado contaminado, devendo ser submetido a ciclos periódicos de descontaminação intestinal, além da reposição da vitamina B12.

A possibilidade de sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado deve ser lembrada nos pacientes com sintomas de má absorção, como dor abdominal, distensão abdominal, flatulência, diarreia, desnutrição, anemia, entre outros, que não melhoram apesar da reposição enzimática adequada⁷⁶. O diagnóstico pode ser confirmado com a cultura da secreção duodenal, obtida por meio da tubagem duodenal. O teste do hidrogênio no ar expirado, com sobrecarga de lactulose, que apresenta pico precoce na concentração do hidrogênio, auxilia no diagnóstico e é menos invasivo do que a tubagem duodenal^{77, 78}.

O esquema terapêutico clássico para descontaminação intestinal utiliza metronidazol e sufametoxazol-trimetoprim, por um período que pode variar de cinco a quatorze dias. Outros antibióticos vêm sendo utilizados com boa resposta terapêutica, como a ciprofloxacina, norfloxacina, cloranfenicol, neomicina e amoxicilina com ácido clavulânico⁷⁷. Estudos com a rifamixina têm demonstrado boa eficácia deste antibiótico no tratamento do sobrecrecimento bacteriano, com menos efeitos colaterais e maior segurança em virtude de sua baixa absorção, agindo quase exclusivamente na luz intestinal^{79, 81}. Nos pacientes com ressecção da válvula íleo-cecal, esta descontaminação deverá ser periódica, dependendo do quadro clínico do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Banks M, Farthing M. Fluid and electrolyte transport in the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2002;18:176-181.
2. Guggino W, Banks-Schlegel S. Macromolecular interactions and ion transport in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;170:815-820.
3. Stewart M, Ishiguro H, Case R. Mechanisms of bicarbonate secretion in the pancreatic duct. *Annu Rev Physiol* 2005;67:377-409.
4. Thiagarajah J, Verkman A. CFTR pharmacology and its role in intestinal fluid secretion. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:594-599.
5. Akabas M. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator - Structure and function of an epithelial chloride channel. *J Biol Chem* 2000;275(6):3729-3732.
6. Hirtz S, Gonska J, Seydewitz H, Thomas J, Greiner P, Kuehr J, et al. CFTR Cl⁻ channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;127:1085-1095.
7. Ko S, Shcheynikou N, Choi J, Luo X, Ishibashi K, Thomas P, et al. A molecular mechanism for aberrant CFTR-dependent HCO₃⁻ transport in cystic fibrosis. *The EMBO J* 2002;21(21):5662-5672.
8. Ratjen F, Doring G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003;361:681-689.
9. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig KH, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2. *J Pediatr Gastr Nutr* 2005;50:199-201.
10. Littlewood J, Wolfe S, Conway S. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:35-49.
11. Chang EB. Exocrine pancreatic physiology. In: Chang EB, Sitrin MD, DD. B, editors. *Gastrointestinal, Hepatobiliary, and Nutritional Physiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 75-90.
12. Morisset J. Exocrine pancreatic function. In: Delvin EE, MJ L, editors. *Gastrointestinal Functions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 165-179.
13. Taylor CJ, Aswani N. The pancreas in cystic fibrosis. *Paediatr Resp Rev*

- 2003;3:77-81.
14. Whitcomb D, Lowe ME. Human pancreatic digestive enzymes. *Dig Dis Sci* 2007;52:1-17.
 15. Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the abdominal manifestations of cystic fibrosis in the adult patient. *Radiographics* 2006;26(3):679-90.
 16. Freedman S, Blanco P, Zaman M, Shea J, Ollero M, Hopper I, et al. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *NEJM* 2004;350:560-569.
 17. Beharry S, Ackerley C, Corey M, Kent G, Heng Y, Christensen H, et al. Long term docosahexaenoic acid therapy in a congenic murine model of cystic fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:G839-G848.
 18. Durie I, Vericel E, Guichardant D, Roth H, Steghens J, Drai J, et al. Fatty acids platelets and oxidative markers following intravenous n-3 fatty acids administration in cystic fibrosis: An open pilot observational study. *J Cyst Fibrosis* 2007.
 19. Jumpsen J, Brown N, Thomsom A, Man S, Goh Y, Ma D, et al. Fatty acids in blood and intestine following docosahexaenoic acid supplementation in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2006;5(2):77-84.
 20. Lloyd-Still J, Powers C, Hoffman D, Boyd-Trull K, Lester L, Benisek D, et al. Bioavailability and safety of a high dose of docosahexaenoic acid triacylglycerol of algal origin in cystic fibrosis patients: a randomized, controlled study. *Nutrition* 2006;22:36-46.
 21. Panchaud A, Sauty A, Kernen Y, Decosterd L, Buclin T, Boulat O, et al. Biological effects of a dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: A randomized, crossover placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2006.
 22. Mansbach CM. Malabsorption. In: Delvin EE, MJ. L, editors. *Gastrointestinal Functions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 181-194.
 23. Anthony H, Collins C, Davidson G, Mews C, Robinson P, Shepherd R, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australian

- guidelines. *J Paediatr Child Health* 1999;35:125-129.
24. Mackie A, Thornton S, Edenborough F. Cystic fibrosis related diabetes. *Diabet Med* 2003;20:425-436.
 25. Boeck K, Weren M, Proesmans M, E K. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 2005;115(4):463-469.
 26. Littlewood J. Abdominal pain and cystic fibrosis. *JR Soc Med* 1995;88(suppl 25):9-17.
 27. Phuapradit P, Narang A, Mendonça P, Harris D, Baum J. The steatocrit: a simple method for estimating stool fat content in newborn infants. *Arch Dis Child* 1981;56:725-727.
 28. Wagner M H, Bowser E K, Sherman J M, Francisco M P, Theriaque D, A. ND. Comparison of steatocrit and fat absorption in persons with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastr Nutr* 2002;35:202-205.
 29. Tran M, Forget P, Van De Neucker E M, B. VK. Improved steatocrit results obtained by acidification of fecal homogenates are due to improved fat extraction. *J Pediatr Gastr Nutr* 1996;22(2):157-160.
 30. Van De Neucker E M, Kerkvliet E M, Theunissen P M V M, P FP. Acid steatocrit: a reliable screenig tool for steatorrhoea. *Acta Paediatr* 2001;90:873-875.
 31. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2006;5:71-76.
 32. Naruse S, Ishiguro H, Ko S, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, et al. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol* 2006;41:901-908.
 33. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4(1):7-26.
 34. Nousia-Arvanitakis S. Fecal elastase-1 concentration: an indirect test of exocrine pancreatic function and a marker of an enteropathy regardless of cause. *JPGN* 2003;36:314-315.
 35. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Cade A, Kashirskaya N, Piotrowski R, Strzykala K, et al. Fecal elastase-1 cut-off levels in the assessment of

- exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2002;1:260-264.
36. Leus J, Van Biervliet S, Robberecht E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. *Eur J Pediatr* 2000;159(8):563-8.
 37. Oliveira MC, Reis FJ, Monteiro AP, Penna FJ. Effect of meconium ileus on the clinical prognosis of patients with cystic fibrosis. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(1):31-8.
 38. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. [Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity]. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(5):371-9.
 39. Navarro OM, Daneman A, Miller SF. Contrast enema depiction of small-bowel volvulus in complicated neonatal bowel obstruction. *Pediatr Radiol* 2004;34(12):1020-3.
 40. Casaccia G, Trucchi A, Nahom A, Aite L, Lucidi V, Giorlandino C, et al. The impact of cystic fibrosis on neonatal intestinal obstruction: the need for prenatal/neonatal screening. *Pediatr Surg Int* 2003;19(1-2):75-8.
 41. Burge D, Drewett M. Meconium plug obstruction. *Pediatr Surg Int* 2004;20(2):108-10.
 42. Chaudry G, Navarro OM, Levine DS, Oudjhane K. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. *Pediatr Radiol* 2006;36(3):233-40.
 43. Dray X, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Marteau P, Hubert D. Distal intestinal obstruction syndrome in adults with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(6):498-503.
 44. Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Davis LA, FitzSimmon SC, Farrell PM. Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. *Pediatrics* 2000;105(1 Pt 1):53-61.
 45. Evans AK, Fitzgerald DA, McKay KO. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001;18(5):784-9.

46. Blackman SM, Deering-Brose R, McWilliams R, Naughton K, Coleman B, Lai T, et al. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2006;131(4):1030-9.
47. Munck A, Gerardin M, Alberti C, Ajzenman C, Lebourgeois M, Aigrain Y, et al. Clinical outcome of cystic fibrosis presenting with or without meconium ileus: a matched cohort study. *J Pediatr Surg* 2006;41(9):1556-60.
48. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004;125(1 Suppl):1S-39S.
49. Constantine S, Au VW, Slavotinek JP. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in adults: a review. *Australas Radiol* 2004;48(4):450-8.
50. Minkes RK, Langer JC, Skinner MA, Foglia RP, O'Hagan A, Cohen AH, et al. Intestinal obstruction after lung transplantation in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Surg* 1999;34(10):1489-93.
51. Gilljam M, Chaparro C, Tullis E, Chan C, Keshavjee S, Hutcheon M. GI complications after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2003;123(1):37-41.
52. Boyle MP, Orens JB. Distal intestinal obstruction syndrome after surgery in cystic fibrosis. *Chest* 2003;124(6):2408-9.
53. Nassenstein K, Schweiger B, Kamler M, Stattaus J, Lauenstein T, Barkhausen J. Distal intestinal obstruction syndrome in the early postoperative period after lung transplantation in a patient with cystic fibrosis: morphological findings on computed tomography. *Gut* 2005;54(11):1662-3.
54. Kurtzman TL, Borowitz SM. Successful use of neostigmine in a patient with refractory distal intestinal obstruction syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(5):700-3.
55. Shidrawi RG, Murugan N, Westaby D, Gyi K, Hodson ME. Emergency colonoscopy for distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *Gut* 2002;51(2):285-6.
56. Graf JL, Strear C, Bratton B, Housley HT, Jennings RW, Harrison MR, et al. The antegrade continence enema procedure: a review of the literature. *J*

- Pediatr Surg 1998;33(8):1294-6.
57. Tackett LD, Minevich E, Benedict JF, Wacksman J, Sheldon CA. Appendiceal versus ileal segment for antegrade continence enema. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):683-6.
 58. Clifton IJ, Morton AM, Ambrose NS, Peckham DG, Conway SP. Treatment of resistant distal intestinal obstruction syndrome with a modified antegrade continence enema procedure. *J Cyst Fibros* 2004;3(4):273-5.
 59. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr* 1995;127(5):681-4.
 60. Reichard KW, Vinocur CD, Franco M, Crisci KL, Flick JA, Billmire DF, et al. Fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Surg* 1997;32(2):237-41; discussion 241-2.
 61. FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, Grand RJ, Hammerstrom T, Durie PR, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997;336(18):1283-9.
 62. Crisci KL, Greenberg SB, Wolfson BJ, Geller E, Vinocur CD. Contrast enema findings of fibrosing colonopathy. *Pediatr Radiol* 1997;27(4):315-6.
 63. Schwarzenberg SJ, Wielinski CL, Shamieh I, Carpenter BL, Jessurun J, Weisdorf SA, et al. Cystic fibrosis-associated colitis and fibrosing colonopathy. *J Pediatr* 1995;127(4):565-70.
 64. Monroe L, Nowicki M, Giles H, Ruiz F. Clinical quiz. Diagnosis: fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(3):339-41.
 65. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32 Suppl 2:S1-31.
 66. Brodzicki J, Trawinska-Bartnicka M, Korzon M. Frequency, consequences and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux in children with cystic fibrosis. *Med Sci Monit* 2002;8(7):CR529-37.

67. Heine RG, Button BM, Olinsky A, Phelan PD, Catto-Smith AG. Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998;78(1):44-8.
68. Ledson M, Tran J, Walshaw M. Prevalence and mechanisms of gastro-oesophageal reflux in adult cystic fibrosis patients. *J R Soc Med* 1998;91:7-9.
69. Button BM, Roberts S, Kotsimbos TC, Levvey BJ, Williams TJ, Bailey M, et al. Gastroesophageal reflux (symptomatic and silent): a potentially significant problem in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(10):1522-9.
70. Young LR, Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Lung transplantation exacerbates gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2003;124(5):1689-93.
71. Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG, Phelan PD, Olinsky A. Chest physiotherapy, gastro-oesophageal reflux, and arousal in infants with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2004;89(5):435-9.
72. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131(6):1977-80.
73. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(1):1-19.
74. Csiszer E. Cystic fibrosis and celiac disease in a family: adding a fourth reminder. *Respir Care* 2006;51(7):768-9.
75. Rabinowitz I. Diagnosis of cystic fibrosis and celiac disease in an adult: one patient, two diseases, and three reminders. *Respir Care* 2005;50(5):644-5.
76. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, Werlin SL, Taylor CJ, Semler J, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *JPGN* 2005;41:273-285.
77. Quera PR, Quigley EM, Madrid SA. [Small intestinal bacterial overgrowth. An update]. *Rev Med Chil* 2005;133(11):1361-70.
78. Fridge JL, Conrad C, Gerson L, Castillo RO, Cox K. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*

2007;44(2):212-8.

79. Lauritano EC, Gabrielli M, Lupascu A, Santoliquido A, Nucera G, Scarpellini E, et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(1):31-5.
80. Majewski M, Reddymasu SC, Sostarich S, Foran P, McCallum RW. Efficacy of rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Med Sci* 2007;333(5):266-70.
81. Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. *Digestion* 2006;73 Suppl 1:13-27.

Capítulo XI

Doença hepatobiliar

Carlos C. Dornelles Schoeller
José Eduardo Pereira Ferreira
Luiz Alberto Gastaldi
Mônica Lisboa Chang Wayhs

RESUMO

O comprometimento hepatobiliar associado à FC tem ganhado maior importância com o aumento da sobrevida dos pacientes, tornando-se uma importante causa de morte e um fator limitante da própria sobrevida.

Não se conhece o mecanismo exato da patogênese da doença hepatobiliar, porém se sabe que a alteração hepática primária envolve um defeito genético da proteína CFTR das células epiteliais biliares que leva à produção de secreção biliar espessa, evoluindo com obstrução ductal biliar, lesão ductal e hepatocitária, processo inflamatório e, finalmente, fibrose biliar.

A doença hepática apresenta várias formas clínicas, sendo a lesão característica a fibrose biliar focal. Não existem evidências de que esteja associada a um tipo específico de mutação da CFTR. A doença costuma iniciar-se na primeira década de vida, sendo assintomática na maioria dos pacientes. O estabelecimento de hipertensão porta piora o prognóstico.

Até o momento, não há marcadores sensíveis do envolvimento hepático, nem uniformização dos critérios diagnósticos, criando-se um desafio nos estudos sobre a hepatopatia na FC. Sendo assim, o diagnóstico deste acometimento deve basear-se na soma dos critérios clínicos, bioquímicos e ultra-sonográficos.

Apesar do uso do AUDC, nenhum tratamento parece prevenir a progressão da fibrose para cirrose multilobular, sendo o transplante hepático indicado nos

pacientes com grave hipertensão porta ou insuficiência hepática, e função pulmonar preservada.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença de acometimento multisistêmico, com envolvimento de vários órgãos e a necessidade de um acompanhamento multidisciplinar.

O fígado apresenta características comuns às demais glândulas exócrinas do organismo, como componentes acinar e ductal, sendo a secreção acinar modificada pela absorção ductal, como acontece com as glândulas sudoríparas. Mutações na proteína reguladora da condutância transmembrana (CFTR) ocasionam alterações nas secreções biliares e lesão epitelial. No fígado e nas vias biliares, a CFTR é encontrada na célula epitelial dos ductos biliares intra e extra-hepáticos e da vesícula biliar, mas não sendo expressa nos hepatócitos ou em outras células hepáticas^{1,2,3}.

O comprometimento hepático na FC, dada a importância deste órgão para o organismo devido a suas diversas funções, tem relação direta com a piora da qualidade de vida e com o prognóstico do paciente. Ele é conhecido desde o relato da própria entidade na década de 1930⁴, porém apenas recentemente tem-se dado maior importância a este aspecto da doença. A melhora da expectativa de vida dos pacientes tem aumentado a prevalência das complicações hepatobiliares. Sabe-se que iniciam, na maioria das vezes, na primeira década de vida, e a possibilidade do tratamento preventivo e os bons resultados do transplante hepático têm estimulado seu estudo. Considera-se, atualmente, uma importante causa de morte, seguindo-se às complicações pulmonares^{1,5}.

A doença hepática é o diagnóstico inicial em 1,5% dos pacientes com FC, sugerindo que todos os casos de cirrose inexplicada devam realizar um teste do suor na investigação diagnóstica¹. Em estudos prospectivos, 25% dos pacientes apresentam alterações laboratoriais, cerca de 5% são sintomáticos e 2% morrem por doença hepatobiliar⁶. Em

uma revisão prospectiva, Colombo e col. observaram uma taxa de incidência de 1,8%. A idade média de diagnóstico encontrada foi de sete anos e meio, com um nítido declínio após os 10 anos de idade. Um risco aumentado de doença hepática foi observado em pacientes com história de íleo meconial, sexo masculino, insuficiência pancreática e a presença de mutações severas da CFTR^{1, 3, 5, 7}.

A real prevalência da complicação hepatobiliar da FC é desconhecida, variando de 2 a 37% em diferentes séries^{3, 9}. A falta de marcadores diagnósticos sensíveis e específicos e de critérios consistentes de definição da doença hepática responde por essa variação^{1, 5, 7, 10}. Na maioria dos casos de doença hepática crônica, o diagnóstico é feito durante as primeiras duas décadas de vida. Muitos casos são detectados a partir de uma rotina de avaliação estabelecida, uma vez que a forma sintomática de doença hepatobiliar é pouco freqüente neste período^{7, 11}. Em relatos de necropsia, a presença de fibrose portal variou de 27% nos lactentes a 70% nos maiores de 24 anos^{2, 5, 7, 12, 13}.

A doença hepatobiliar associada à Fibrose Cística (FC) torna-se aparente com o avançar da idade e as complicações graves da doença avançada, como cirrose, ascite, hipertensão portal, varizes de esôfago e sangramentos, ocorrem mais freqüentemente na adolescência e na vida adulta^{13, 14, 15}.

PATOGÊNESE

O mecanismo exato da patogênese da doença hepatobiliar ainda não está devidamente esclarecido. É determinada primariamente pela disfunção genética da proteína reguladora da condutância transmembrana (CFTR) existente nas células epiteliais biliares¹⁶. Esta proteína se dispõe na membrana destas células como um canal que orienta e regula o fluxo bidirecional de água e eletrólitos. Mutações no gene responsável pela codificação desta proteína provocam ausência de atividade ou funcionamento parcial da CFTR, causando, principalmente, uma anormalidade no canal de cloro dependente de AMP (adenosina monofos-

fato) cíclico com alteração no fluxo de íons cloro e na secreção de água, dificultando a hidratação luminal dos ductos^{1, 5, 10}. Forma-se, então, bile canalicular pobre em água que, associada à produção excessiva de muco (composto de proteoglicanas) pelas células canaliculares, aumenta a viscosidade da secreção biliar, levando à obstrução dos ductos biliares intra-hepáticos e à produção de radicais livres, criando um desequilíbrio entre estresse oxidativo e defesa antioxidante¹⁷. A obstrução ocasiona a proliferação, dilatação ductular, achatamento do epitélio ductal, retenção de ácidos biliares hidrofóbicos potencialmente tóxicos e conseqüente lesão hepatocitária. Há indução de resposta inflamatória com a liberação de citocinas, fatores de crescimento e produtos da peroxidação de lipídeos que estimulam a síntese e a deposição de colágeno nos tratos porta, iniciando um processo de fibrogênese de maneira focal (fibrose biliar focal) que evolui em anos para fibrose em ponte e cirrose biliar multilobular^{5, 8, 10}. Embora estes mecanismos expliquem a etiologia básica da doença hepática, eles falharam em mostrar a ausência de envolvimento hepático em muitos pacientes ou explicar o largo espectro de severidade da doença. Fatores genéticos e/ou ambientais modificadores poderiam influenciar a expressão clínica da hepatopatia na FC. Nenhuma mutação específica da CFTR parece estar associada com a presença e a severidade da doença hepática^{1, 3}.

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 hepático³.

Dados preliminares de variáveis genéticas sugerem uma herança multigênica complexa, com possível interação de diferentes genes candidatos (gene da deficiência $\alpha 1$ anti-tripsina, gene da manose-lecitina 2, da citocina TGF-beta, da glutatona S-transferase) modulando a expressão clínica da doença. A identificação de modificadores genéticos pode permitir a identificação de pacientes com risco para o desenvolvimento de doença hepática no momento do diagnóstico da FC e a utilização precoce de estratégias profiláticas^{1, 3}.

ASPECTOS CLÍNICO/MORFO/FUNCIONAIS

Variadas formas clínicas de manifestação do comprometimento hepatobiliar podem ocorrer (Tabela I).

A colestase neonatal pode ser a manifestação mais precoce da fibrose cística, apesar de pouco freqüente. Em cerca da metade dos casos de FC com doença hepática neonatal há a associação com íleo meconial^{1, 5, 7}. O quadro clínico do envolvimento hepatobiliar, em neonatos, é sugerido por hepatomegalia ou icterícia colestática leve a severa. As anormalidades histopatológicas em neonatos com FC e colestase incluem as lesões associadas à colestase neonatal da população em geral, como hepatite de células gigantes, atresia de vias biliares, infecções congênitas (TORCHS), bem como lesões específicas associadas à FC, como o estreitamento distal do canal biliar comum e a cirrose biliar focal⁸. A obstrução biliar em neonatos com FC, devido ao espessamento das secreções biliares, em geral cessa aos 3 ou 4 meses de idade. Entretanto, pacientes com fezes acólicas deverão ter excluído a atresia das vias biliares, entidade que também determina proliferação ductular biliar intra-hepática. Em todos os pacientes com colestase neonatal, cujo diagnóstico não seja evidente, deverá ser realizado o teste do suor.

Em pacientes com FC, hepatomegalia com fígado de consistência elástica, bordas finas e superfície lisa e ao ultra-som aumento difuso e homogêneo, sugere esteatose. A esteatose severa isolada é observada mais freqüentemente no paciente gravemente desnutrido¹⁵. É um achado freqüente na FC e pode ocorrer como condição isolada ou em conjunto a outras doenças hepáticas. A patogenia não está bem estabelecida, podendo ser resultado tanto da desnutrição protéico-calórica quanto do efeito do nível sérico elevado de citocinas, do consumo de álcool nos pacientes mais velhos, do uso crônico de antibióticos ou, ainda, estar relacionada ao próprio defeito genético^{3,5,17}.

A lesão hepática patognomônica da FC é a Fibrose Biliar Focal, inapropriadamente denominada Cirrose Biliar Focal (CBF). É encon-

trado material eosinofílico ocluindo os pequenos canais biliares e são observadas alterações obstrutivas proximais a estes, incluindo pequena dilatação canalicular, proliferação ductular, fibrose do trato portal e colangiólite⁸. Característico é que o processo poupa os hepatócitos e a arquitetura parenquimatosa. As lesões focais são limitadas aos canais biliares. A distribuição inicial focal da fibrose pode ser explicada por uma obstrução salpicada dos ductos biliares intra-hepático. Por isso, a maioria dos pacientes com CBF é assintomática, com exames laboratoriais normais ou pouco alterados^{8, 10}. Em cerca de 2% a 5% desses pacientes, as lesões fibrosas da CBF progridem, finalmente coalescendo para formar o tipo característico da Cirrose Biliar Multilobular ou Multifocal^{5, 8, 17}. Estes pacientes podem desenvolver hipertensão portal, hemorragia varicosa e raramente insuficiência hepática. Os achados na biópsia do fígado consistem em grandes nódulos irregulares, nódulos regenerativos microscópicos, proliferação do ducto biliar e fibrose extensa⁸. O tipo desigual de fibrose lobular, no qual o tecido fibroso circunda alguns lóbulos hepáticos e poupa outros, é característico da CBM, e explica o infreqüente desenvolvimento da insuficiência hepática, apesar da prevalência da hipertensão portal. Estes pacientes apresentam hepatomegalia com fígado duro e nodular. Esplenomegalia por causa da hipertensão portal é, às vezes, a primeira indicação da doença hepática avançada. Sinais e sintomas de insuficiência hepatocelular, como coagulopatia, ascite, encefalopatia, podem aparecer tardiamente, porém não são freqüentes. As complicações da hipertensão portal, especialmente a hemorragia por varizes de esôfago, respondem pela morbimortalidade destes pacientes^{1, 3, 5, 7, 17}.

No acometimento das vias biliares, a condição mais encontrada em pacientes com FC é a microvesícula não visualizada. Presume-se que a vesícula se atrofia como resultado da obstrução do ducto cístico por bile espessa. Este quadro é definido radiologicamente com a impossibilidade de identificar uma vesícula ou o achado de uma vesícula medindo menos de 15 mm de comprimento por 5 mm de largura. Os pacientes são, em geral, assintomáticos e não necessitam de outros exames⁸.

Pacientes com FC e insuficiência pancreática são predispostos a desenvolverem colelitíase. Parece que a participação do estado malabsortivo possa ser importante no surgimento da litíase. Sua frequência está aumentada com o avançar da idade dos pacientes, tendo relevância clínica nos adolescentes e adultos, tornando-se um problema comum nesta faixa etária¹³. Inicialmente, considerava-se que os pacientes com FC apresentavam uma bile saturada de colesterol e que a litíase era composta predominantemente por essa substância. Recentes estudos sugerem que os cálculos sejam formados de bilirrubinato de cálcio, explicando a não dissolução dos cálculos com o uso de ácido ursodesoxicólico (AUDC)¹⁸.

Uma anormalidade do canal biliar em pacientes com FC é o estreitamento do canal biliar comum distal. A presença de cólicas abdominais recidivantes no quadrante superior direito, especialmente na ausência de cálculos biliares, deve levantar a suspeita de estenose do canal comum. No exame físico pode haver hepatomegalia e sensibilidade local. A maioria dos pacientes é anictérica. À ultra-sonografia, a dilatação do canal biliar comum ou a distensão da vesícula biliar é sugestiva, porém um exame normal não exclui o diagnóstico, que será definitivamente feito por colangiorressonância. A cirurgia será o tratamento para os pacientes que desenvolverem dor recidivante ou obstrução da árvore biliar⁸.

Lactentes podem apresentar um quadro de anemia, hipoalbuminemia e edema ocasionado pela FC¹⁹.

Raramente a colangite esclerosante pode estar associada à FC; geralmente manifestando-se com hepatomegalia e prurido, ocasionalmente com febre e elevação da fosfatase alcalina e gama-glutamiltransferase (GGT)⁵.

Os pacientes com FC e doença hepática avançada têm um risco aumentado de desenvolver complicações extras hepáticas severas incluindo desnutrição, osteodistrofia, deterioração do estado pulmonar³.

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

Formas Clínicas	Freqüência Aproximada (%)
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 DA HEPATOPATIA

No exame físico dos pacientes com FC, a avaliação do fígado e do baço deve ser realizada a cada visita médica. A mais comum apresentação é o achado ocasional de hepatomegalia no exame físico de rotina^{1,3}.

A palpação do fígado deve ser feita com cuidado. Alguns pacientes com FC apresentam hiperinsuflação pulmonar e hipercifose, o que pode levar ao rebaixamento do órgão, dando uma falsa impressão de aumento do mesmo. A palpação de um fígado abaixo de 2,5 cm do rebordo costal direito deve ser considerada anormal. Porém a hepatimetria e, principalmente, a avaliação das características do fígado, como a sua textura, superfície e consistência, são dados clinicamente mais importantes. Fígado aumentado, duro, de superfície irregular sugere doença hepática crônica com provável cirrose, principalmente se acompanhado de esplenomegalia. Cabe ressaltar que a hepatomegalia pode ser o primeiro sinal clínico de esteatose ou cirrose biliar focal e admite um vasto diagnóstico diferencial, incluindo desde desnutrição

até o uso de medicamentos ⁵.

Provas bioquímicas de “injúria” hepática (AST, ALT, GGT, FA, Bilirrubinas) devem ser realizadas, pelo menos anualmente, em todos pacientes com FC^{1,3,5,20}. Caso uma destas provas seja superior uma vez e meia o valor de referência, ela deverá ser repetida em 3 a 6 meses. Nos pacientes com valores elevados por períodos maiores que 6 meses, as provas bioquímicas de função sintética do fígado, como albumina, tempo de atividade de protombina, tempo de tromboplastina parcial, devem ser realizadas. Aqueles com valores acima de três a cinco vezes o valor de referência e mantendo estas alterações persistentes, ou possuem doença hepática clinicamente significativa por FC ou, nos casos de elevação aguda desses valores, devem ser excluídas outras causas de lesão hepática (hepatite A, B, C, CMV, drogas, toxinas, litíase, colecistite, doença óssea, hiperfosfatemia e outras)⁵. Esses testes devem ser usados como métodos de identificação daqueles pacientes que necessitam uma avaliação mais completa. Os pacientes com provas de função hepática mantidas alteradas, sem outra explicação, devem realizar o ultra-som hepático e considerar a realização da biópsia hepática e a realização de outros métodos diagnósticos ^{5,17}.

Níveis séricos de ácidos biliares já foram avaliados como indicadores de lesão hepática, porém não parecem ser indicadores diagnósticos sensíveis.

Na avaliação da doença hepatobiliar na FC, também são realizados métodos diagnósticos de imagem. A ultra-sonografia do fígado, da via biliar, da vesícula biliar, do baço e do sistema porta fornece informações úteis e deve ser realizada anualmente em todos os pacientes e naqueles com suspeita de doença hepática^{1,3,5,20}. É um método relativamente barato, não invasivo e rápido, sendo a técnica de imagem mais utilizada para este fim. É mais útil em determinar cálculos na via biliar, ascite, dilatação do ducto biliar ou da veia hepática, detectar imagens ecogênicas no parênquima hepático sugestiva de esteatose, fibrose ou cirrose. Um sistema de escore ultra-sonográfico, como indicado na tabela II, tem sido desenvolvido para a detecção de doença hepática

na FC. Este sistema se baseia no padrão do parênquima hepático, no contorno ou borda do fígado e grau de ecogenicidade periportal (grau de fibrose periportal)^{21, 22}. A ecogenicidade hepática anormal frequentemente precede a manifestação clínica e bioquímica da doença hepática, sugerindo que a ultra-sonografia de rotina pode ser um marcador precoce da doença, possibilitando a identificação de uma minoria de pacientes com alteração hepática, mas com bioquímica normal^{3, 37}.

Tabela II - Escore ultra-sonográfico para avaliação da hepatopatia da fibrose cística.

Escore/Características	1	2	3
Parênquima hepático	Normal	Grosseiro	Irregular
Borda hepática	Lisa	-	Nodular
Fibrose periportal	Nenhuma	Nenhuma	Importante

Referência 21

A utilização do ultra-som com Doppler pode detectar a dilatação e alterações no fluxo da vasculatura hepática. A hipertensão portal pode ser sugerida com a diminuição da velocidade ou reversão do fluxo na veia porta (hepatofugal) que associados à presença de esplenomegalia e vasos colaterais praticamente confirmam o diagnóstico. Também pode ser detectada a presença de trombose na veia porta ou esplênica^{17, 20}.

Estudos recentes têm investigado o uso de imagem de ressonância magnética e colangiopâncreatografia na documentação da doença hepática na FC. Imagens com excelentes definições de cirrose hepática e circulação colateral associado à hipertensão portal têm sido produzida, além de ter permitido a visualização da árvore biliar e possíveis alterações como estenoses ou mesmo a presença de cálculos^{3, 10}.

A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada está reservada para a investigação e para o tratamento de alterações biliares, como dilatações, estenoses, cálculos ou outras anormalidades da árvore biliar, como a colangite esclerosante, nos quais estes diagnósticos não foram possíveis por exames menos invasivos³.

Tanto a cintilografia como a tomografia computadorizada tem utilidade clínica limitada na investigação da doença hepatobiliar⁵. De qualquer forma, a cintilografia pode documentar uma imagem típica de comprometimento da drenagem biliar, com dilatação intra e extra-hepática do ducto biliar, retardo da excreção biliar e do aparecimento do traçador no intestino. Tem sido utilizada para monitorar a resposta ao tratamento com ácido ursodesoxicólico (AUDC)^{1, 3, 5}.

A realização da biópsia hepática é de utilidade questionável no diagnóstico da doença hepática na FC. Como as lesões hepáticas na maioria das vezes são focais, existe sempre a possibilidade de erro de amostragem. Apesar disto, o exame pode ser importante na identificação das formas de comprometimento hepático, na determinação da extensão da fibrose e na exclusão de outras causas de doença hepática. Deve ser realizada sob avaliação ultra-sonográfica e estará contra-indicado na presença de dilatação das veias hepáticas sugestiva de cor pulmonale, dilatação biliar, coagulopatia grave não corrigida, ascite volumosa, ou comprometimento pulmonar significativo^{1, 5, 17}.

A identificação de um marcador precoce de hepatopatia nos pacientes com FC seria de grande importância na tentativa de se mudar a evolução deste acometimento. A atividade da glutathione S transferase, o nível sérico do colágeno VI são exemplos de marcadores identificados, mas que ainda precisam de confirmação da sua real utilidade^{23, 24}.

TRATAMENTO

O tratamento da hepatopatia associado à FC visa retardar a progressão da doença que parece seguir uma seqüência: colestase, fibrose, cirrose. Visa também tratar as complicações da hipertensão portal e da própria cirrose. É importante que estes pacientes sejam acompanhados por uma equipe de múltiplos profissionais, como pediatras, gastroenterologistas e hepatologistas, pneumologistas, nutricionistas, fisioterapeutas, assistentes sociais, psicólogos, cirurgião pediátrico e radiologistas.

Como componente do tratamento da FC está a manutenção do

estado nutricional e a preservação de possíveis deficiências. Deve ser implementado um aporte calórico em torno de 120% a 150% do recomendado para idade e sexo. Pacientes com colestase devem ter adicionado à dieta fórmulas infantis ou suplementos contendo triglicerídeos de cadeia média (TCM), com a intenção de promover a absorção intestinal adequada de lipídeos. Não deve haver restrição protéica, a menos que haja encefalopatia por descompensação hepática⁵. A suplementação de taurina tem sido sugerida na tentativa de melhorar a solubilização das micelas de lipídeos pelos ácidos biliares conjugados a esta substância. Pacientes com FC são deficientes em taurina, como resultado da má absorção de ácido biliar, e o tratamento com ácido ursodesoxicólico (AUDC) pode aumentar a necessidade de taurina para conjugação com ácido biliar. Apesar disto, existem trabalhos mostrando que não há benefício na administração de taurina, embora ela possa ser potencialmente benéfica na redução da esteatorréia severa^{5,25}.

As vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) devem ser administradas regularmente com as refeições e suas concentrações séricas monitoradas a cada 6 a 12 meses, se possível^{5,17}.

A droga atualmente utilizada na tentativa de retardar a progressão da doença hepática é o ácido ursodesoxicólico (AUDC). Ele é um ácido hidrofílico, encontrado em baixíssimas concentrações na bile humana, com absorção facilitada no intestino delgado e que possui um efeito hepatoprotetor. Ele protege os colangiócitos da citotoxicidade dos ácidos biliares hidrofóbicos, estimula a secreção hepatobiliar facilitando a depuração dos ácidos tóxicos e protege os hepatócitos contra apoptose induzida por retenção biliar^{5,10,8,25,26}.

Na maioria dos pacientes que fazem uso do AUDC, observa-se queda significativa das enzimas hepáticas e raros efeitos colaterais. Esta melhora bioquímica parece ser dose dependente, sendo indicado uma dose de 20 a 30 mg/kg/dia para compensar a pobre absorção, divididos em duas a três tomadas diárias^{1,3,5,25}.

Alguns trabalhos têm demonstrado uma diminuição da atividade inflamatória tecidual em pacientes com comprometimento hepático leve

a moderado, em uso do AUDC. Entretanto, parece não haver benefício em pacientes com cirrose já estabelecida¹⁷.

O consenso norte-americano recomenda que o uso do AUDC seja utilizado em pacientes com FC e evidências de doença hepática (colestase, fibrose, cirrose), não estando justificada a utilização em pacientes com comprometimento hepático leve ou fibrose não documentada⁵. O fato é que o AUDC precisa ser administrado de forma regular e por longo período de tempo, no sentido de se avaliar a sua eficácia e o seu impacto na história natural da doença hepática. É necessário identificarmos os pacientes com risco de desenvolvimento de doença hepática, para avaliarmos se o AUDC pode ter, também, um papel na prevenção deste acometimento.

Algumas estratégias terapêuticas, ainda em fase experimental, estão sendo desenvolvidas, como a terapia gênica e a correção farmacológica da função defeituosa do transporte de íon. O uso de adenosina trifosfato (ATP), um potente secretagogo do íon cloro em diferentes tipos de células que pode corrigir a secreção defeituosa nos ductos intrahepáticos e o uso da glibencamida, uma sulfoniluréia com atividade inibitória da CFTR que, paradoxalmente, estimula a secreção do colangiócito através da exocitose em CFTR defeituosa de camundongos, representam potencial farmacológico no tratamento da hepatopatia associada à FC^{3,27}.

TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES

Os pacientes com FC podem apresentar como primeira manifestação de doença hepática avançada a hipertensão portal, sem que haja disfunção hepatocelular importante. O tratamento desta complicação é semelhante ao de outras causas de cirrose.

No sangramento agudo por varizes de esôfago, deve ser mantida a estabilidade hemodinâmica com soluções cristalóides e concentrados de hemácias. São usadas drogas na tentativa de controlar a hemorragia, como octreotida ou vasopressina, devendo ser observados os efeitos

colaterais de hiperglicemia e hipertensão arterial sistêmica, respectivamente. Deve ser feitos a correção de possíveis coagulopatias e o uso de bloqueadores H2¹⁷.

Após a estabilização do paciente, a realização de endoscopia digestiva alta proporcionará o diagnóstico e/ou tratamento das varizes de esôfago. Tanto a ligadura elástica quanto a escleroterapia são procedimentos efetivos^{17, 28}. Após um primeiro sangramento, os pacientes devem entrar em um programa de tratamento endoscópico, com sessões periódicas, até a erradicação das varizes ⁵.

Pacientes que não respondem ao tratamento endoscópico podem realizar cirurgia de derivação porto-sistêmica, desde que as condições clínicas permitam. Outra opção atualmente realizada é a implantação de shunts intra-hepáticos por via transjugular para descompressão portal, principalmente em pacientes esperando pelo transplante hepático. (TIPS) ^{5, 27}.

O uso de betabloqueadores apresenta eficácia comprovada na diminuição do risco de sangramento recorrente e no aumento da sobrevivência dos pacientes com hipertensão portal²⁹. Podem ser indicados para prevenir ressangramento nos pacientes com FC, sendo normalmente iniciado propranolol na dose de 1mg/kg/dia, ajustando-se gradativamente a dose até que se atinja uma redução de 25% da frequência cardíaca em repouso. Em pacientes com hiper-reatividade de via aérea, está contra-indicado o seu uso ⁵.

Os pacientes que apresentam ascite devem ser tratados da mesma forma como nos casos de cirroses de outras causas. Devem ser feitos restrição salina, uso de diuréticos, principalmente os poupadores de potássio, e realizadas paracenteses terapêuticas, quando necessário. A encefalopatia hepática deve ser tratada com restrição protéica, uso de dissacarídeos sintéticos (lactulose ou lactitol) ou de antibióticos não absorvíveis, como a neomicina, na tentativa de diminuir a absorção ou a produção de amônia. De qualquer forma, estas complicações de insuficiência hepatocelular são raras nos pacientes com FC ⁵.

TRANSPLANTE HEPÁTICO

A Fibrose Cística já foi considerada contra-indicação para o transplante de fígado. Atualmente, tanto o transplante isolado como o combinado são considerados realizáveis. Algumas publicações têm mostrado uma boa sobrevida nos pacientes transplantados e que apresentam doença pulmonar leve e moderada^{2, 30, 35}.

A principal indicação para o transplante hepático nos pacientes com FC é a presença de hipertensão porta, complicada por sangramentos, ascite e/ou hiperesplenismo e falência hepática. O momento ideal para colocação do paciente na fila de transplante ainda não está bem claro ou definido. Para alguns autores, a gravidade da hipertensão porta, o grau de hiperesplenismo e de disfunção sintética do fígado são os melhores indicadores.

A presença de doença infecciosa grave, não controlada, infecção por HIV sintomática, neoplasia extra-hepática ou comprometimento neurológico grave e irreversível são contra-indicações gerais para o transplante¹⁷. Nos pacientes com doença pulmonar grave deve ser considerado o transplante combinado^{5, 30}. Pacientes com diabetes, colonização por *Burkholderia cepacea*, *Aspergillus* podem ser considerados para o transplante³¹.

Nos pacientes transplantados tem sido observada uma melhora da função pulmonar, tanto na sintomatologia como nos exames de função pulmonar³¹. Este fato parece estar relacionado à melhora da distensão abdominal, ao metabolismo hepático eficaz e ao desaparecimento de shunts intrapulmonares existentes. Além da função pulmonar, efeitos benéficos têm sido observados no estado nutricional, na composição óssea e na qualidade de vida^{2, 35}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conway SP, Littlewood JM, Brownlee KG, et al. Cystic Fibrosis in children and adults. The leeds method of management. St James's & Seacroft, University Hospitals, Leeds Teaching Hospitals Trust, UK. 2003, Number

- 6.
2. Sharp HL. Cystic fibrosis liver disease and transplantation. *J Pediatr*. 1995; 127:944-6.
3. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, et al. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:549-55.
4. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pâncreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child*. 1938;56:344-99.
5. Sokol R, Durie P. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28 (Suppl): 1-13.
6. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, et al. Analysis of risky factors for the development of chronic liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1994;124:393-9.
7. Colombo C, Batezzatti PM, Crosignani A, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk, factors, and outcome. *Hepatology*. 2002;36: 1.374-82.
8. Shalon LB, Adelson JW. Cystic fibrosis. In: Lebenthal E ed. Pediatric Gastroenterology I. The Pediatric Clinics of North America: Interlivros, 1996(volume 1):157-97.
9. Faranchak AP, Sokol RJ. Cholangiocyte biology and cystic fibrosis liver disease. *Semin Liver Dis*. 2001;21:471-88.
10. Westaby D. Cystic Fibrosis: Liver disease. In: Bush A, Alton EFWF, Davies JC eds. Cystic Fibrosis in the 21st Century. Prog Respir Res. Basel, Karger. 2006;34: 251-61.
11. Ling SC, Wilkinson JD, Hollman AS, et al. The evolution of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1999;81:129-32.
12. Fitz SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1993;122:1-9.
13. Feiselson J, Anagnostopoulus C, Poquet M,t al. Liver cirrhosis in cystic fibrosis-therapeutic implications and long term follow-up. *Arch Dis Child*. 1993;68:653-7.

14. Silveira TR, Vieira SMG, Genro SK. Mucovicosose. In: Gayotto LCC, Alves VAF eds. Doenças do fígado e das Vias biliares. São Paulo: Atheneu, 2001: 353-64.
15. López-Manzanares FJM, Castillo GC, Molina MM et al. Enfermedad hepática y de las vías biliares en la fibrosis quística. In: Fernández FJP ed. Fibrosis Quística: Atención Integral, Manejo Clínico y Puesta al Dia. Granada-Es: Alhulia, 1998:225-88.
16. Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM. Liver involvement in cystic fibrosis. *J Hepatol* .1999;31:946-54.
17. Vieira SMG, Genro SK, Silveira TR. Alterações hepáticas relacionadas à Fibrose Cística. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR eds. Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria. Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Medsi, 2003:727-40.
18. Colombo C, Bertolini E, Assaïso M, et al. Failure of ursodeoxycholic acid to dissolve radiolucent gallstones in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* .1993;82:562-5.
19. Bines JE, Isrrel EJ, et al. Hypoproteinemia, anemia and failure to thrive in an infant. *Gastroenterology*. 1991;101:848-56.
20. Kerem E, Conway S, Elborn S, et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2005;4:7-26.
21. Williams S, Evason J, Barret N, et al. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol*. 1995;22:513-21.
22. Fagundes E, Silva R, Roquete M, et al. Validation of the Williams ultrasound scoring system of liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004;80:380-6.
23. Rattenbury JM, Taylor CJ, Heath PK, et al. Serum glutathione S-transferase B1 activity as an index of liver function in cystic fibrosis. *J Clin Pathol*. 1995;48:771-74.
24. Gerling B, Becker M, Staab D, et al. Prediction of liver fibrosis according to serum collagen VI level in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997;336: 1611-12.
25. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. *Hepatology*. 1996;23:1.1484-90.

26. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*. 2002;36:525-31.
27. Spirli C, Fiorotto R, Song L, et al. Glibenclamide stimulates fluid secretion in rodent cholangiocytes through a CFTR-independent mechanism. *Gastroenterology*. 2005;129:220-33.
28. Price MR, Sartorelli KH, Karrer FM, et al. Management of esophageal varices in children by endoscopic variceal ligation. *J Pediatr Surg*. 1996;31:1056-59.
29. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;345:669-81.
30. Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D, et al. Transplantation for Cystic Fibrosis: outcome following early liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatology*. 2002;17:208-13.
31. Molmenti E, Nagata D, Roden J, et al. Pediatric liver transplantation for cystic fibrosis. *Transplant Proceedings*. 2001;33:1.738.
32. Duthie A, Doherty DG, Donaldson PT, et al. The major histocompatibility complex influences the development of chronic liver disease in children and young adults with cystic fibrosis. *J Hepatol*. 1995;23:532-37.
33. Gremse DA, Sindel LJ, Hoff CJ, et al. Assessment of hepatic function in cystic fibrosis by lidocaine metabolism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32:434-37.
34. Narkewicz MR. Markers of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32:421-22.
35. Colombo C, Costantini D, Rocchi A, et al. Effects of liver transplantation on the nutritional status of patients with Cystic Fibrosis. *Transplant International*. 2005;18:246-55.
36. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;345:669-81.
37. Williams SM, Goodman R, Thomson A, et al. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part an annual assessment clinic: a 9-year review. *Clinical Radiology*. 2002;57:365-70.

Capítulo XII

Nutrologia

Maria Marlene de Souza Pires
Marileise dos Santos Obelar
Mônica L. Chang Wayhs

RESUMO

O suporte nutricional do paciente com fibrose cística é fundamental para a diminuição da morbimortalidade e melhora da qualidade de vida. A etiologia da desnutrição é multifatorial, envolvendo a má absorção, a anorexia e o maior gasto energético basal durante os períodos de exacerbação da doença pulmonar, além do importante estresse oxidativo.

Os pacientes que apresentam insuficiência pancreática devem receber a terapia de reposição enzimática, controlando-se a má absorção e monitorando-se os sintomas gastrintestinais, com o objetivo de manter ou recuperar o estado nutricional.

A alimentação deve respeitar o preconizado para cada faixa etária, com maior requerimento energético (120 a 150%) e maior percentual de gordura (35 a 40%). Dependendo do estado nutricional do paciente, podem ser utilizados suplementos alimentares por via oral ou enteral. A nutrição parenteral está reservada a situações específicas de importante falência do trato digestivo ou no pós-operatório de cirurgias do trato gastrintestinal.

INTRODUÇÃO

As evidências demonstram um efeito direto da falência de crescimento e do comprometimento nutricional das crianças com fibrose cística (FC) sobre o crescimento e a função pulmonar. A adequada nutri-

ção na infância, isoladamente, é o fator determinante mais importante do estado pulmonar dos adultos com FC^{1,3}. A manutenção de um bom estado nutricional, com ganho ponderal adequado para a faixa etária e sexo, tem relação direta com a função pulmonar, reduzindo a morbidade e melhorando o prognóstico da criança com fibrose cística⁴.

A correlação entre estado nutricional e sobrevida torna-se particularmente evidente nos estágios finais de falência respiratória que são acompanhados de caquexia. A intensidade do consumo nutricional é um bom preditor de mortalidade, independentemente da função pulmonar e dos níveis de oxigênio e dióxido de carbono encontrados^{1,5}. A idade de diagnóstico também interfere no estado nutricional das crianças com FC. Lactentes diagnosticados pela triagem neonatal, quando adequadamente tratados, apresentam um melhor estado nutricional aos 10 anos, do que aqueles diagnosticados por causa da sintomatologia clínica⁶.

O agravo nutricional da fibrose cística tem origem multifatorial. A má absorção dos nutrientes está relacionada à insuficiência pancreática, comprometimento hepato-biliar, além do sobrecrecimento bacteriano. As infecções recorrentes e o processo inflamatório crônico podem contribuir para um maior gasto energético e menor ingestão alimentar. Enfermidades associadas, como o refluxo gastro-esofágico, síndrome do intestino curto, diabetes relacionada à fibrose cística, também contribuem para a baixa ingestão alimentar, má absorção e alteração do metabolismo energético.

O desequilíbrio no balanço energético, ou seja, entre a ingestão e o gasto energético, é a gênese da desnutrição. O paciente com fibrose cística pode apresentar tanto uma diminuição da ingestão alimentar quanto um maior gasto energético, ou ainda uma combinação de ambos, não havendo consenso sobre qual o maior fator contribuinte. O gasto energético basal representa dois terços do gasto energético diário total, sendo o terço restante a soma do gasto energético da atividade física, termogênese e crescimento. Os pacientes com fibrose cística apresentam maior gasto energético basal, sendo este diretamente relacionado à gravidade do comprometimento pulmonar^{7,8}. Nos pacientes

com doença pulmonar leve, o gasto energético basal é semelhante ao de indivíduos saudáveis^{9,10}. Outros estudos têm revelado que o aumento do gasto energético basal no início do período de exacerbação da doença pulmonar não é refletido no gasto energético total¹¹. Os pacientes estáveis com infecção pulmonar moderada a grave não apresentam aumento do gasto energético total, entretanto, há um aumento do percentual do gasto energético basal, principalmente relacionado com a insuficiência pancreática^{12,13}.

Em crianças clinicamente estáveis, com dois meses de idade, o gasto energético basal é semelhante ao de crianças saudáveis, tornando-se maior a partir do sexto mês de vida¹⁴. As diferenças observadas no gasto energético basal, em relação à doença pulmonar, idade e insuficiência pancreática, devem ser consideradas no manejo nutricional do paciente com fibrose cística, prevenindo os distúrbios nutricionais.

ESTRESSE OXIDATIVO

Os pacientes com fibrose cística apresentam estresse oxidativo alto, decorrente da deficiência de antioxidantes e aumento da produção de elementos tóxicos reativos ao oxigênio, com importante papel na fisiopatologia da doença. A análise do escarro de pacientes com FC demonstrou aumento da concentração dos mediadores inflamatórios prostaglandina F₂, E₂ e leucotrienos, durante os períodos de exacerbação do quadro pulmonar¹⁵. O lavado bronco-alveolar destes pacientes tem maior concentração de proteínas carboniladas, resultantes da oxidação protéica, mesmo nos pacientes com quadro pulmonar leve, apesar de apresentar correlação inversa com a função pulmonar¹⁶.

As vias aéreas estão expostas a vários agentes oxidantes externos, como partículas tóxicas, oxigênio, dióxido de nitrogênio, ozônio e bactérias, além dos agentes oxidantes endógenos ativados por fagócitos (superóxidos, peróxido de hidrogênio, ácido hipoclorídico, radicais hidroxilas, óxidos de nitrogênio) ou resultantes de processos metabólicos (mitocôndrias, metabolismo de ácidos graxos, reações do citocromo

P450 e síntese óxido nítrico)^{17, 18}. Os agentes oxidantes são fundamentais para a defesa do organismo contra infecções e a cicatrização de lesões; entretanto, quando não eliminados, seu excesso causa danos biomoleculares, como a oxidação intracelular de lipídios, proteínas, carboidratos e DNA. Ocorrem também a apoptose, aumento da síntese e da secreção de mucinas e alteração no transporte de íons, inclusive do cloro. Estas alterações prejudicam a função celular e resultam num excesso de atividade inflamatória, contribuindo para doença pulmonar. Para controlar esta atividade oxidante, a fina camada de fluido do trato respiratório apresenta uma alta concentração de elementos antioxidantes, como as vitaminas C e E, superóxido desmutase, catalase, glutathione peroxidase, glicoproteínas mucopolipeptídicas, ceruloplasmina, proteínas ligadoras do ferro (lactoferrina e transferrina), além de outras pequenas moléculas^{17, 18}. O aumento na produção dos elementos oxidantes é decorrente do aumento do metabolismo basal, com maior consumo de oxigênio e do combate à infecção bacteriana pelos neutrófilos. O desequilíbrio torna-se ainda maior com a menor ingestão ou má absorção de nutrientes com função antioxidante, principalmente lipossolúveis, como a vitamina E e beta-carotenos¹⁹.

Além destes fatores, a deficiência da proteína CFTR está diretamente relacionada à diminuição da permeabilidade à glutathione que, em associação com o bicarbonato e a água, é responsável pela viscosidade da mucina. No trato respiratório, o muco espesso torna-se uma importante barreira aos antioxidantes e compromete o movimento muco-ciliar^{17, 20, 21}. A glutathione é um tripeptídeo produzido a partir dos aminoácidos glutamina, glicine e cisteína, cujo grupo tiol apresenta potente ação antioxidante, sendo considerada um dos antioxidantes hidrossolúveis mais importantes para o nosso organismo. Outra função da glutathione é a regulação da função imune e inflamatória, como a ativação de linfócitos T e leucócitos polimorfonucleares, além da produção de citocinas e metabolismo de algumas prostaglandinas^{21, 22}.

O estresse oxidativo também pode contribuir para a deficiência de ácidos graxos observada nos pacientes com fibrose cística, devido

à depleção dos lipídios constituintes das membranas celulares dos epitélios. O dano celular libera ácido araquidônico das células, gerando mediadores inflamatórios, como leucotrienos e prostaglandinas¹⁵.

Fatores nutricionais podem estar relacionados à deficiência de antioxidantes. Além da má absorção de nutrientes, a dieta prescrita para o paciente com fibrose cística, hipercalórica e com alto teor de gordura, pode estar relacionada à menor ingestão de outros alimentos, como frutas e verduras, que apresentam vários nutrientes com função antioxidante²⁰. Num estudo realizado por Wood e colaboradores, avaliando-se 21 pacientes com fibrose cística, foi observado um aumento da prostaglandina F2-alfa e uma menor concentração plasmática de agentes antioxidantes, como a vitamina E, vitamina C e beta-carotenos. Estes pacientes apresentavam ingestão adequada destes nutrientes, sendo o estresse oxidativo decorrente principalmente do combate à inflamação e infecção bacteriana crônicas²⁰.

A concentração de antioxidantes, como a vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, licopeno, é menor no paciente com fibrose cística e tende a diminuir com o aumento da faixa etária, podendo chegar a níveis de deficiência, mesmo com a ingestão diária dentro do recomendado. Elementos oxidantes, como “TBARS” (substâncias reativas ao ácido tio-barbitúrico), isoprostano e proteínas carboniladas, apresentam-se em concentrações aumentadas no paciente com fibrose cística, e também se correlacionam com a faixa etária mais alta¹⁹. É interessante ressaltar que a ingestão de nutrientes antioxidantes não difere de indivíduos sem fibrose cística e mantém-se de acordo com a necessidade diária, não justificando a diminuição da concentração destes nos pacientes com fibrose cística.

O Consenso Americano sobre Nutrição do paciente com fibrose cística²³ recomenda a monitoração anual das vitaminas A e E. A monitoração do zinco não é recomendada e a de β -caroteno dependente da avaliação clínica. A suplementação de zinco deve ser efetuada nos pacientes com níveis subótimos de vitamina A ou com cegueira noturna, que não respondem à suplementação de vitamina A; sendo recomendada

também para crianças com falência de crescimento, durante um período de seis meses. A suplementação de vitamina A e E segue as seguintes recomendações:

Vitamina A	
0 a 12 meses:	1500 UI
1 a 3 anos:	5000 UI
4 a 8 anos:	5000 a 10000 UI
> 8 anos:	10000 UI

Vitamina E	
0 a 12 meses:	40 a 50 UI
1 a 3 anos:	80 a 150 UI
4 a 8 anos:	100 a 200 UI
> 8 anos:	200 a 400 UI

A suplementação das vitaminas A e E é mandatória e deve seguir as doses acima citadas. A suplementação de outros antioxidantes, como a vitamina C, zinco e selênio deverá obedecer à ingestão diária recomendada¹⁷. A suplementação oral de glutathione não tem se mostrado eficaz, entretanto alguns estudos com a apresentação inalatória têm demonstrado boa resposta na redução da atividade inflamatória no pulmão¹⁷. O uso de um “coquetel” antioxidante (beta-caroteno, alfa-tocoferol, gama-tocoferol e outros tocoferóis, coenzima Q10, vitamina D e vitamina K) demonstrou-se eficaz no aumento dos níveis séricos destes nutrientes, bem como na redução de marcadores inflamatórios no escarro, sem a modificação da função pulmonar e contaminação bacteriana²⁴. Entretanto, novos estudos deverão ser realizados na tentativa de esclarecer a necessidade da suplementação de antioxidantes, além da dose a ser utilizada, no manejo nutricional do indivíduo com fibrose cística.

AVALIAÇÃO CLÍNICA, CRESCIMENTO, ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL

O exame físico é fundamental na avaliação nutricional, buscando-se sinais da deficiência de macro e micronutrientes, principalmente por meio da inspeção da pele, olhos, fâneros e mucosa oral, sempre considerando que muitos sinais são inespecíficos e podem refletir a deficiência ou a recuperação nutricional²⁵. Devem-se observar sinais de desnutrição e de má absorção, como: diminuição do tecido celular subcutâneo, palidez, hipotrofia muscular, edema, xerose dérmica, cabelos secos, quebradiços e despigmentados, alterações do tônus muscular, além de icterícia, cianose e visceromegalia. A deficiência de zinco manifesta-se pela acrodermatite enteropática, com lesões vésico-bolhosas e eritematosas em regiões peri-orificiais, além de alopecia, estomatite, queilite angular, paroníquia e blefaroconjuntivite. A própria fibrose cística pode se manifestar com lesões similares à acrodermatite enteropática.

Manifestações hemorrágicas, como púrpura, equimoses e sangramento gengival, podem estar relacionadas à deficiência de vitamina K. Xerose dérmica, hiperqueratose folicular, xerofthalmia e mancha de Bitot são sinais clássicos da deficiência de vitamina A. Estomatite angular, glossite e queilite estão associadas à deficiência das vitaminas B2 (riboflavina), B3 (niacina) e B6 (piridoxina). A deficiência de vitamina B12 causa hiperpigmentação generalizada ou máculas hiperpigmentadas, além de sinais de neuropatia periférica, que também pode ser causada pela deficiência de vitamina E. O baqueteamento digital reflete a hipoxemia crônica, sinalizando para um maior comprometimento da função pulmonar^{26, 27}.

A detecção de desaceleração da velocidade de ganho pondero-estatural, por meio da análise seqüencial do crescimento nas curvas de referência NCHS/CDC 2000 (peso, estatura, perímetro cefálico e índice de massa corporal) permite o reconhecimento precoce da piora clínica e do comprometimento nutricional do paciente com FC, propiciando assim intervenção e reabilitação oportunas²³.

Existem três fases nas quais o estado nutricional e o crescimento da criança com FC merecem uma atenção especial do Pediatra²³:

- nos primeiros doze meses após o diagnóstico do paciente;
- do nascimento ao primeiro ano para os diagnosticados no período perinatal até o estabelecimento de um padrão de crescimento normal;
- no período peripuberal, nas meninas dos 9 aos 16 anos e nos meninos dos 12 aos 18 anos.

Atualmente, sugere-se que tanto o percentual de peso ideal quanto o percentil do IMC sejam calculados e utilizados para decisões clínicas, interpretando-os preferencialmente de forma evolutiva, para identificar os pacientes com falência de crescimento e risco nutricional²³.

Geralmente ocorre atraso do desenvolvimento puberal nos pacientes com FC²⁸. A partir de dez anos a avaliação do estágio de desenvolvimento puberal deve ser realizada anualmente, diretamente pelo pediatra ou com a auto-avaliação da criança comparando-se com um padrão. O atraso puberal deve ser considerado um marcador de falência nutricional²³. A estimativa da idade óssea deve fazer parte da avaliação de qualquer criança com desaceleração do ganho estatural ou atraso puberal.

Um forte indicador de saúde nutricional global da criança é a manutenção do crescimento estatural plenamente no seu canal de potencial genético²⁹. Assim se deve determinar a variação da estatura-alvo para cada caso, relacionando-a à estatura dos pais biológicos.

A recuperação do crescimento linear pode levar até quatro anos na criança com fibrose cística que é diagnosticada na infância³⁰.

Considera-se que, mesmo quando a estatura final encontra-se acima do terceiro percentil, poderá ainda existir uma deficiência de crescimento relacionada ao potencial genético individual para a estatura. Além disto, o peso é resultante de dois componentes corporais principais: a massa magra e a massa gorda. Portanto, a observação das alterações nestes dois compartimentos pode trazer informações mais detalhadas sobre o padrão de crescimento da criança com FC^{31, 32}.

Existem consideráveis diferenças no percentual de pacientes

com FC identificados como desnutridos, dependendo se dados antropométricos ou de composição corporal são usados como indicadores nutricionais. Em nível individual indicadores baseados no peso não são indicadores sensíveis de estado nutricional subótimo na fibrose cística e subestimam significativamente a extensão da desnutrição. McNoughton et al. avaliaram o estado nutricional de 226 crianças australianas, comparando a avaliação antropométrica com a medida de potássio corporal total, e verificaram que apenas 7,5% desta população eram desnutridos, e 7,6% tinham baixa estatura. Entretanto, quando o potássio corporal total foi utilizado como indicador do estado nutricional, 29,9% dos meninos e 22 % das meninas eram desnutridos³³.

Estudos de composição corporal em crianças com fibrose cística, quer prega cutânea tricípital ou por métodos mais específicos, como água marcada com deutério, potássio corporal total, densitometria ou condutividade elétrica corporal total, indicam que há depleção da massa magra e gordura corporal, associados à lenta taxa de acréscimo nestes dois compartimentos teciduais durante a idade escolar^{31, 32}. A desnutrição energético-proteica (DEP) e as alterações metabólicas geradas pelo processo inflamatório do pulmão levam à redução da massa muscular e da densidade mineral óssea. A perda óssea acelerada e, possivelmente, a diminuição da formação óssea em pacientes com FC são moduladas, em parte, pelas citocinas – produzidas pelas células (macrófagos e neutrófilos) das vias aéreas – liberadas na infecção pulmonar. Além desses, outros fatores agregados que contribuem para diminuição da densidade mineral óssea (DMO) são: atraso puberal, deficiência de vitamina D, baixa ingestão e/ou absorção de cálcio, tratamento com corticoesteróides, níveis diminuídos de hormônios sexuais e de insulina. Em função da massa muscular reduzida, esses pacientes apresentam baixa resistência aos exercícios. A principal causa da diminuição da massa muscular é a DEP, causada pelo desequilíbrio entre a absorção e o requerimento de nutrientes ingeridos, ou seja, em consequência do decréscimo da ingestão ou má absorção de nutrientes, aumento do trabalho respiratório, inflamação pulmonar e efeitos endócrinos, particularmente .. Adi-

cionalmente, a DEP e as alterações metabólicas geradas pelo processo inflamatório do pulmão levam à redução da massa muscular e da densidade mineral óssea. Esses fatores acarretam baixa resistência aos exercícios, rápido surgimento de fadiga muscular durante o esforço e um maior risco de fraturas, afastando os adolescentes com FC da prática de exercícios. A diminuição progressiva do condicionamento físico, aliado à inatividade, inicia um ciclo vicioso no qual a piora da dispnéia se associa a esforços físicos cada vez menores, com grave comprometimento da qualidade de vida^{34, 37}.

Frente a esses agravos, sugere-se que as recomendações atuais, nas quais a antropometria é utilizada como o indicador da desnutrição na FC, devem ser revisadas. Para uma avaliação mais completa, pesquisadores atuais têm recomendado a utilização de vários métodos de avaliação da composição corporal^{38, 39}.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

O tratamento medicamentoso da insuficiência pancreática é efetuado por meio da terapia de reposição enzimática, com os objetivos de corrigir a má absorção de macro e micronutrientes, minimizar os sintomas gastrintestinais, possibilitar a ingestão de dietas com conteúdo de gordura normal ou alto, proporcionar ritmo intestinal e fezes normais, além de manter um ganho ponderal adequado com bom estado nutricional^{40, 41}. As enzimas devem ser administradas concomitantes a qualquer refeição com gordura, mesmo com as dietas elementares e semi-elementares, não sendo necessária administração junto com frutas. Existem vários tipos de enzimas disponíveis comercialmente, com preparações em pós, comprimidos, cápsulas com microesferas, minimicroesferas, dose padrão e altas doses (>20.000 UI de lipase), sendo o tipo prescrito dependente da disponibilidade local e idade do paciente. As enzimas mais utilizadas são cápsulas de microesferas revestidas com uma proteção entérica sensível ao pH e de origem suína. Estas enzimas dissolvem-se num pH 5,5, a 6,0, evitando a inativação pela acidez gás-

trica. Estudos vêm sendo realizados para liberação futura de enzimas com origem bacteriana (lípase) e fúngica (protease e amilase), demonstrando eficácia semelhante, com maior estabilidade e segurança^{42, 43}. Atualmente, recomenda-se não utilizar em crianças menores de 15 anos enzimas com o co-polímero Eudragit L30 D55, em decorrência da sua associação com o desenvolvimento da colonopatia fibrosante. Também por este motivo, a dose total diária não deve exceder a 10.000 UI de lípase/kg/dia, independentemente do tipo de enzima utilizado^{40, 41}.

Preconiza-se uma dose inicial de 500 a 1.500 UI de lípase/kg/refeição ou 400 a 4.000 UI de lípase/grama de gordura ingerida por dia^{23, 41, 44, 45}. 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 lípase/kg/refeição e de 10.000 ui/kg/dia. Recomenda-se que a enzima seja dividida em duas doses, ingeridas no início e durante ou fim da refeição, principalmente se for uma refeição demorada. Entretanto, muitos pacientes toleram uma única dose no início da refeição^{41, 45}. No caso de lactentes ou crianças que não consigam ingerir a cápsula inteira, recomenda-se abrir a mesma e ofertar à criança com leite materno, fórmula infantil ou, preferencialmente, suco ou papa de fruta ácida, mantendo a sua proteção entérica, sempre na colher e numa única dose, não misturando no total da comida⁴⁴. Os grânulos não devem ser amassados, o que resultaria na perda da sua proteção entérica e diminuição da sua atividade. A ativação das enzimas na mucosa oral (grânulos previamente amassados ou mastigados) pode desencadear lesões locais, com desenvolvimento de ulcerações na mucosa oral. Na impossibilidade da administração das microesferas, como nos pacientes que estão recebendo dieta por sonda nasoenteral ou gastrostomia, deverá ser utilizada a enzima em pó. Os pacientes com infusão contínua da dieta deverão receber enzima em intervalos máximos de três horas e sempre associado a um inibidor de bomba de próton ou bloqueador H₂, pois a atividade da enzima é reduzida consideravelmente em ambiente ácido⁴¹.

A monitorização da terapia de reposição enzimática deverá ser

feita regularmente em consultas periódicas (mensais no primeiro ano de vida e após a cada 3-6 meses), observando-se o controle dos sintomas gastrintestinais, o crescimento e ganho ponderal, e a perda de gordura fecal⁴⁶. 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 e observância ao tratamento^{44, 45, 47}. Além de doenças gastrintestinais que podem estar associadas à fibrose cística, como a doença inflamatória intestinal, a síndrome do intestino curto e a alergia à proteína do leite de vaca, vários outros fatores gastrintestinais podem estar comprometendo a eficácia da terapia de reposição enzimática, como o esvaziamento gástrico, pH intestinal ácido, distúrbios de motilidade, alterações da mucosa intestinal, sobrecrecimento bacteriano, doença hepática/biliar associada à fibrose cística^{40, 44, 45}. Sendo descartadas outras causas de má absorção e confirmando a boa observância do paciente ao tratamento, pode-se optar pela troca do tipo de enzima ou associação com medicamentos inibidores ou bloqueadores da acidez gástrica, como os bloqueadores H₂ (ranitidina) e inibidores da bomba de prótons (omeprazol, lansoprazol)^{45, 48}. A acidez duodenal inativa as enzimas, reduzindo sua eficácia, o que justificaria o uso concomitante de inibidores de bomba de prótons para o controle da acidez duodenal e diminuição da má absorção. Entretanto, ainda não há consenso na literatura sobre a eficácia desta terapia adjuvante^{49, 52} e o uso prolongado pode estar relacionado ao sobrecrecimento bacteriano⁵³ e predisposição a infecções⁵⁴. Também com o objetivo de aumentar o pH intestinal, maximizando o efeito da enzima, estudos vêm sendo realizados com enzimas tamponadas com bicarbonato (1,5 a 2,5 mEq de bicarbonato/cápsula), mas não há consenso em relação à superioridade da eficácia das mesmas^{55, 56}. A suplementação com taurina (30 mg/kg/dia) para auxiliar no controle da má absorção tem demonstrado bons resultados, mas ainda necessita de estudos mais bem delineados para ser considerada na prática clínica diária^{41, 45}.

Os efeitos colaterais da terapia de reposição enzimática são raros, sendo o mais temido a colonopatia fibrosante. Pode ocorrer lesão da

mucosa oral com uso das preparações em pó (quando administradas por via oral) ou quando as microesferas são trituradas e, conseqüentemente, ativadas na boca. Pacientes que apresentam trânsito intestinal muito acelerado podem apresentar lesão perineal pela ativação tardia das enzimas. Reações alérgicas são raras, mas podem ocorrer em virtude da origem suína da enzima. Doses muito altas ou aumentadas rapidamente podem ocasionar constipação e dor abdominal, com quadro clínico semelhante ao da obstrução intestinal distal. Hiperuricemia foi observada com preparações mais antigas, mas não tem sido relatada com as enzimas mais modernas^{40, 41}.

A eficácia da terapia de reposição enzimática depende de múltiplos fatores, como o tipo de enzima (conteúdo, tamanho das partículas, tempo de armazenamento), dose, esvaziamento gástrico, conteúdo de gordura da dieta, maneira e tempo de administração da enzima^{40, 41}. Para maximizar o efeito da enzima, é imprescindível que o paciente ou seu cuidador sejam corretamente orientados sobre os cuidados na administração da mesma. Existem ainda as dificuldades inerentes ao tratamento de doenças crônicas relacionados à observância ao tratamento⁴⁷. Outra dificuldade da terapia de reposição enzimática é estabelecer a dose exata necessária para cada paciente, visto a grande variabilidade das manifestações clínicas da fibrose cística, havendo inclusive o risco de se estar utilizando doses acima do necessário. Apesar de a monitoração da terapia de reposição enzimática estar baseada nos sintomas gastrintestinais e crescimento/ganho ponderal, num estudo recente com 1.215 pacientes, nenhum desses parâmetros mostrou-se confiável para determinação da dose enzimática, devendo haver novos estudos para determinação de um método mais eficaz para auxiliar na prescrição e controle da terapia de reposição enzimática⁵⁷.

ALIMENTAÇÃO DA CRIANÇA COM FIBROSE CÍSTICA

Aleitamento materno

A Organização Mundial da Saúde, a Sociedade Brasileira de Pediatria e o Ministério da Saúde recomendam o aleitamento materno exclusivo até os seis meses de idade, com a introdução dos alimentos complementares a partir desta idade, mantendo o aleitamento materno até no mínimo dois anos⁵⁸. Os Consensos Europeu e Americano de Nutrição do paciente com fibrose cística também recomendam o aleitamento materno como alimento ideal durante o primeiro ano de vida, devendo ser iniciado os alimentos complementares após os quatro a seis meses de vida^{23, 59}.

As necessidades nutricionais dos lactentes com fibrose cística geralmente são supridas pelo leite materno, mantendo o crescimento adequado nos primeiros meses de vida⁶⁰. O benefício do leite materno para o lactente com fibrose cística é ainda maior em decorrência de seus componentes com propriedades imunológicas, que apresentam atividade antimicrobiana, antiviral, antiinflamatória e de imunomodulação, auxiliando no desenvolvimento do sistema imune do lactente e imunotolerância⁶¹. O aleitamento materno exclusivo nos primeiros meses de vida está associado à melhor função pulmonar, ao menor uso de antibióticos e à menor frequência de infecções^{62, 63}.

Os pacientes com insuficiência pancreática deverão receber a terapia de reposição enzimática durante o aleitamento materno. Em decorrência do baixo conteúdo de sódio do leite materno, deve-se fazer a suplementação de sódio em locais de clima quente, e repor suas perdas em situações patológicas, como na diarreia e febre^{23, 59}.

Na impossibilidade do leite materno, os lactentes devem receber fórmulas alimentares de partida ou de seguimento, conforme a idade, obedecendo às recomendações dos Consensos Americano e Europeu de Nutrição no paciente com fibrose cística^{23, 59}. Estas fórmulas também poderão ser utilizadas para complementação do aleitamento materno,

quando ele não for suficiente para manter um adequado crescimento. As fórmulas especiais, como os hidrolisados de proteína, deverão ser utilizadas nos pacientes com alergia/intolerância à proteína do leite de vaca.

Alimentação do lactente

As recomendações de alimentação do lactente com fibrose cística devem seguir as mesmas para crianças sem esta enfermidade, com o aleitamento materno exclusivo durante os seis primeiros meses de vida e a introdução dos alimentos complementares a partir desta idade, seguindo os dez passos para alimentação saudável de crianças menores de dois anos da Sociedade Brasileira de Pediatria, Ministério da Saúde e Organização Panamericana da Saúde⁵⁸. O lactente que esteja recebendo uma dieta adequada, associada ao uso da terapia de reposição enzimática (quando necessária) tende a crescer adequadamente. Sendo um período de rápido crescimento, a sua monitoração deve ser rigorosa, possibilitando a detecção precoce de uma falência do crescimento, instituindo dieta com alimentos de maior densidade energética, além do uso de suplementos nutricionais, quando necessário. Geralmente o paciente com fibrose cística precisa receber uma dieta com 120 a 150% da necessidade energética, sendo 35-40% da energia ofertada como gordura^{23, 59}.

A introdução dos alimentos complementares segue as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria⁵⁸. A primeira papa salgada deverá ser introduzida aos seis meses de idade, bem como as frutas (suco e/ou papas). A segunda papa salgada será introduzida com sete meses de idade, e a partir de oito meses deve-se gradativamente passar para a comida da família, sendo que, ao completar um ano, a criança deverá estar recebendo a comida da família. Após os sete meses, a criança deverá receber três refeições ao dia (duas papas salgadas e uma papa de fruta). A papa salgada deverá ser composta de um cereal ou tubérculo (arroz, milho, macarrão, batata, mandioca, inhame, cará), uma

leguminosa (feijão, soja, ervilha, lentilhas, grão-de-bico), uma fonte de proteína animal e hortaliças (verduras e legumes). Para as crianças com fibrose cística, os cereais devem sempre ser dissolvidos em fórmula ou leite, nunca em água ou sucos²³. Para o lactente que estiver recebendo fórmulas infantis, a introdução dos alimentos complementares segue as mesmas recomendações para o lactente em aleitamento materno. Na impossibilidade do leite materno, o lactente deverá receber fórmulas infantis, não sendo recomendado o uso de leite de vaca no primeiro ano de vida. A partir do segundo ano, a criança poderá receber leite de vaca integral.

No segundo ano de vida o lactente deverá receber três refeições principais e dois lanches, com 500 ml de leite ou derivados. A comida deve ser semelhante à dos adultos, sendo estimulada ingestão de verduras e legumes, evitando-se os alimentos de baixo valor nutricional (“junk food”) e de baixa densidade energética. É uma fase de maior autonomia e de descobertas, com crises de birra, negativismo e teimosia, em que a criança tende a recusar novos alimentos e selecioná-los, devendo os pais e cuidadores ter especial atenção e cuidado para não desencadear e estimularem comportamentos inadequados durante as refeições, como chantagens, brigas, substituição de refeições por alimentos de baixo valor nutricional ou mamadeiras.

Alimentação do pré-escolar e escolar

Na fase pré-escolar, a velocidade de crescimento e o ganho de peso são menores que no segundo ano de vida; portanto, é a velocidade de crescimento e estado geral da criança que devem ser monitorados, evitando dessa forma diagnósticos errôneos (anorexia, inapetência e desaceleração do crescimento) e condutas inadequadas. As crianças tendem a valorizar as atividades lúdicas, deixando a alimentação em segundo plano e muitas vezes reduzindo sua ingestão. Nesta fase, as crianças tendem a espelhar sua alimentação na dos adultos, sendo importante a educação alimentar de toda a família, minimizando a “neofobia ali-

mentar” típica desta faixa etária. Há também uma alternância do apetite, ou seja, podem ter muito apetite pela manhã ou em determinado dia e total anorexia em outros; têm predileção por um grupo de alimentos em um determinado período, que pode mudar radicalmente em outro. Estes comportamentos tendem a dificultar ainda mais a alimentação da criança com fibrose cística, o que pode vir a interferir no estabelecimento de uma dieta balanceada, sendo importante a vigilância do crescimento e orientação nutricional periódica, prevenindo os distúrbios nutricionais e comportamentais relacionados à alimentação.

O período escolar também oferece riscos para a criança com fibrose cística, em decorrência do aumento das suas atividades, podendo comprometer a realização das refeições de forma adequada, bem como do uso da terapia de reposição enzimática. A educação alimentar deve ser reforçada, e a orientação nutricional, periódica. As crianças maiores devem ser estimuladas a participar ativamente de seu tratamento, sendo explicadas as particularidades de sua dieta e o motivo do uso da terapia de reposição enzimática²³.

Alimentação do adolescente

Durante a adolescência, o equilíbrio nutritivo é influenciado pela aceleração do crescimento longitudinal, o aumento da massa corporal, a modificação da composição corporal, as variações individuais na atividade física e o início da transformação puberal. Há maior demanda de substâncias nutritivas, interferindo na ingestão alimentar e aumentando as necessidades de nutrientes específicos. As necessidades energéticas são aumentadas e guardam uma estreita relação com a velocidade de crescimento e com a atividade física. O rápido crescimento durante o estirão exige um elevado aporte protéico, influenciado por fatores tais como: velocidade de crescimento, estado nutritivo prévio, qualidade da proteína, aporte energético e de outros nutrientes. Segundo a DRI 2002, uma dieta para atender a esse período de rápido crescimento pode requerer que 10-14% da ingestão total de energia sejam em proteína de

alta qualidade. Outros fatores complicadores da nutrição nesta fase são o desenvolvimento da doença hepatobiliar e da diabetes relacionada à fibrose cística, que necessitam de uma abordagem diferenciada²³.

Em decorrência da acelerada velocidade de crescimento e maior necessidade de ferro, o adolescente apresenta maior risco de desenvolver deficiência deste mineral. O adolescente com fibrose cística apresenta risco ainda maior, em decorrência de suas infecções de repetição, devendo-se orientar uma dieta com alta biodisponibilidade de ferro, suplementando-o quando sua necessidade diária não for alcançada (8-18 mg/dia). Outro mineral que merece atenção especial durante a adolescência é o cálcio, visto que nesta fase se adquire quase 50% da massa óssea. Muitos adolescentes com fibrose cística apresentam alto risco de desenvolvimento de osteopenia e osteoporose em decorrência da má absorção de vitamina D, baixa exposição solar, uso de corticóides e baixa atividade física. Recomenda-se que 60% da necessidade de Ca sejam fornecidos com produtos lácteos (alta biodisponibilidade do Ca organicamente ligado à caseína). Caso não se consiga atingir a necessidade diária estimada de 1.300 mg, deve-se fazer a suplementação medicamentosa. Segundo as DRIs, a necessidade diária estimada é de 1300 mg.

Alguns fatores comportamentais também podem dificultar o estabelecimento de uma dieta adequada, agravando o estado nutricional do adolescente com fibrose cística. O risco nutricional decorre do afastamento do adolescente da família, da necessidade de auto-afirmação e o estabelecimento de grupos de amigos, muitas vezes com orientações nutricionais inadequadas. São exemplos os lacto-ovo-vegetarianos e os macrobióticos que, quando não orientados adequadamente, podem comprometer o estado nutricional. Outro costume muito difundido entre os adolescentes é a alimentação em lanchonetes tipo “fast food”, que geralmente tem um elevado valor calórico, um excesso de proteínas, gordura e sódio, além de apresentar escasso conteúdo de alguns nutrientes essenciais, como o ferro, cálcio, zinco, magnésio, ácido fólico, vitaminas (A, C, E e B6) e fibras.

TERAPIA NUTRICIONAL

Uma meta-análise de manejo nutricional ressaltou quatro tipos de intervenções: suplementação oral, nutrição enteral, nutrição parenteral e mudanças comportamentais⁶⁴. As Recomendações de Prática Clínica da Fundação de Fibrose Cística sugerem que o manejo nutricional seja baseado na resposta, após o estabelecimento de metas para alcançar os objetivos nutricionais, de manutenção das necessidades adequadas para cada paciente. Estas recomendações preconizam a abordagem por etapas⁶⁵.

Todos os pacientes com FC devem receber educação nutricional, aconselhamento dietético, reposição enzimática e suplementação vitamínica. Para as crianças com risco de evoluir com desequilíbrios metabólicos, ou seja, aqueles casos que apresentam infecções pulmonares continuadas ou que estão sujeitos a períodos de aceleração do crescimento, é muito importante intensificar a educação nutricional, e a sua monitoração deve ser mais freqüente. Além disso, eles podem se beneficiar de alimentos de maior densidade calórica e da avaliação com aconselhamento comportamental periódicos. Aos pacientes que apresentam de 85% a 90% do peso ideal para a estatura, orienta-se a utilização de suplementos orais. Módulos de carboidratos, gorduras ou proteínas podem ser adicionados à dieta regular do paciente, dependendo da necessidade do mesmo. Os módulos de carboidratos geralmente são compostos de maltodextrina ou polímeros de glicose, adicionados na concentração de 3 a 5% do volume das fórmulas. Os módulos de lipídios são compostos por triglicerídeos de cadeia média, com ou sem ácidos graxos essenciais, e podem ser adicionados na concentração de 1 a 3%. Para o aumento da densidade energética da dieta dos pacientes com fibrose cística, os triglicerídeos de cadeia média são uma excelente opção, pois não dependem das enzimas pancreáticas para serem digeridos e absorvidos. Aqueles com um peso para estatura abaixo de 85% do ideal devem iniciar a nutrição enteral. Nos casos que tenham peso para a estatura menor que 75% do ideal, indica-se o uso continuado da nutri-

ção enteral. Finalmente, a nutrição parenteral é geralmente utilizada como terapia de curto prazo, e somente está indicada em condições clínicas bastante específicas, relacionadas ao impedimento ou limitação da utilização da via enteral^{65, 66}.

Em algumas situações, os métodos de nutrição mais invasivos muitas vezes mostram-se limitados e apresentam dificuldades. Isto estimulou a busca e o estudo de outras opções de intervenção. Um interesse considerável surgiu, então, relacionado aos orexígenos, mais especificamente o acetato de megestrol. A droga age diretamente via hipotálamo, e tem sido utilizada em outras doenças que cursam com anorexia e/ou caquexia, para estimular o apetite. Mais recentemente, um estudo duplo-cego, placebo, controlado e randomizado, demonstrou uma melhora substancial do ganho de peso do grupo tratado em relação ao controle, 5,3 kg e 1,5 kg, respectivamente, durante seis meses. Entretanto, a amostra deste estudo foi muito pequena, e ainda existem incertezas sobre os efeitos adversos da utilização desta terapia em longo prazo, como a supressão da supra-renal e a ocorrência de diabetes *mellitus*^{67, 68}. Assim, outros estudos são necessários para a avaliação dos riscos e os benefícios.

Nutrição enteral

A nutrição enteral deverá ser indicada quando a suplementação oral não for suficiente para fornecer as necessidades do paciente em risco ou falência nutricional. O Consenso Europeu indica o uso da terapia nutricional enteral para os lactentes em falência nutricional apesar da suplementação oral; para as crianças entre dois e 18 anos quando o percentual de peso/estatura for inferior a 85 ou se houver queda de dois percentis de peso⁵⁹. O suporte nutricional enteral poderá ser realizado por via nasogástrica, nasojejunal, gastrostomia ou ainda jejunostomia, dependendo da clínica de cada paciente e da experiência de cada Centro^{23, 59, 69}. O momento da indicação da colocação de sondas ou da realização da gastrostomia para o suporte nutricional enteral

deverá considerar também a função pulmonar, visto que a doença pulmonar grave está associada a uma resposta pobre à terapia nutricional enteral⁷⁰. Para alguns autores, este momento deveria ser mais precoce, em decorrência da recuperação nutricional observada e da melhora da qualidade de vida, mesmo que o uso de sondas ou gastrostomia esteja relacionado com baixa auto-estima e alteração da imagem corporal^{69, 71, 72}. Deve-se descartar também a presença de patologias associadas ou concomitantes, que possam estar agravando a má absorção, como o sobrecrescimento bacteriano, a doença inflamatória intestinal, a doença celíaca e as intolerâncias alimentares^{23, 59}.

O uso de sondas nasogástricas ou nasojejunais deve ser restrito a curtos períodos, geralmente não ultrapassando quatro semanas⁷³. Apresentam o inconveniente de se deslocarem facilmente com vômitos ou tosse, necessitarem de trocas periódicas, apresentarem maior risco de infecções, refluxo gastro-esofágico, esofagite, estenose de esôfago e de lesões nasais⁷³. As sondas nasojejunais devem ser utilizadas nos pacientes com pancreatite ou risco de aspiração pulmonar, por exemplo, pacientes com gastroparesia ou atonia gástrica⁷³.

O paciente com fibrose cística tem sido beneficiado com a gastrostomia. Geralmente a gastrostomia é bem aceita, melhora a qualidade de vida e a função pulmonar, mantém a recuperação nutricional durante anos e apresenta baixo índice de complicações^{71, 72, 74-76}. Atualmente, a gastrostomia tem sido o procedimento de escolha para os pacientes que necessitam de suporte nutricional por um período superior a quatro semanas⁷. A gastrostomia pode ser cirúrgica (laparotomia), via laparoscopia ou por endoscopia. As vias cirúrgica ou laparoscópica estão restritas aos pacientes que não podem ser submetidos à endoscopia ou que necessitam da funduplicatura. A cirurgia laparoscópica é menos invasiva do que laparotomia tradicional e pode ser realizada inclusive em pacientes muito pequenos, como neonatos⁷⁷. A gastrostomia percutânea endoscópica é atualmente o procedimento de escolha, por ser seguro, de baixo custo e com baixo índice de complicações^{73, 78}. Em relação às sondas, apresenta menos refluxo gastro-esofágico e menor risco de

aspiração^{73, 78}.

A presença de refluxo gastro-esofageano grave tem sido relacionada à menor resposta após colocação da gastrostomia no paciente com fibrose cística⁷⁰, recomendando-se a investigação do mesmo antes da realização deste procedimento⁵⁹, preferencialmente por meio da pHmetria. Entretanto, a presença do refluxo gastro-esofageano não indicará obrigatoriamente a realização concomitante da funduplicatura. Geralmente consegue-se controlar o refluxo gastro-esofageano com medicamentos, sendo necessária a funduplicatura em 7 a 17% dos pacientes^{79, 80}.

Terapia nutricional parenteral

A nutrição parenteral deverá ser indicada sempre que o trato gastrointestinal não estiver viável, nas situações de importante comprometimento da função digestivo-absortiva ou pós-operatório de cirurgias do trato digestivo. Nos pacientes internados para antibioticoterapia e com dificuldades em atingir as necessidades nutricionais por meio da nutrição enteral, a nutrição parenteral poderia ser utilizada complementando o suporte nutricional enteral durante um período curto de tempo⁸¹. Entretanto, não apresenta benefícios em relação à nutrição enteral, em decorrência de seu alto custo, risco de infecções e sepsis⁸². A utilização da nutrição parenteral durante um longo período está associada à recuperação nutricional temporária, limitada ao período em que está sendo usada, com deterioramento do estado nutricional após a suspensão da mesma^{83, 84}. A indicação da nutrição parenteral durante longos períodos deve ser limitada a situações específicas, visto que não está associada à melhora da condição pulmonar^{83, 84} e pode agravar a doença hepatobiliar.

A nutrição parenteral tem importância fundamental nos pacientes com algumas doenças associadas, como o intestino curto, síndrome de obstrução intestinal distal e colonopatia fibrosante. Estes pacientes apresentam grave comprometimento da capacidade digestivo-absortiva, necessitando de suporte nutricional parenteral exclusivo ou em conjunto

com o suporte nutricional enteral, na maioria das vezes transitoriamente ou por períodos mais prolongados⁶⁶.

Para suprir as necessidades nutricionais do paciente com fibrose cística, geralmente é necessária uma solução de nutrição parenteral com alta concentração de nutrientes, sendo fundamental o estabelecimento de uma via de acesso venoso central, seja por meio de cateteres semi (PICC) ou totalmente implantados. Os cateteres venosos centrais de inserção periférica (PICC) apresentam como vantagens sua colocação relativamente fácil e menor risco de infecções que os cateteres venosos centrais não tunelizados. Os cateteres totalmente implantados podem ser mantidos por períodos longos (meses a anos), são de fácil manutenção, baixo risco de infecção, não atrapalham a atividade física e nem a auto-estima da criança, sendo uma alternativa segura e viável para o paciente com fibrose cística, que, freqüentemente, também necessita de antibioticoterapia endovenosa⁸⁵.

NUTRIÇÃO EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Pancreatite

A pancreatite aguda pode ocorrer em cerca de 10% dos pacientes com fibrose cística e insuficiência pancreática⁸⁶. O paciente com pancreatite aguda leve deverá ser mantido em jejum nos primeiros dias, sendo assegurados a analgesia e o suporte hidro-eletrolítico. Após dois a cinco dias, com controle da dor, o paciente receberá dieta rica em carboidratos e pobre em proteína e gordura; caso não tolere a dieta oral após cinco dias, deverá ser iniciado o suporte nutricional enteral. Geralmente após uma semana há resolução do quadro e o paciente poderá receber dieta normal^{87, 88}.

A utilização da nutrição enteral por sonda nasojejunal com fórmulas semi-elementares ou elementares tem sido indicada para o tratamento dos casos moderados a graves. Apresenta benefícios em relação à nutrição parenteral por reduzir a resposta inflamatória sistêmica, a

colonização intestinal por bactérias patogênicas e a translocação bacteriana, com menor risco de infecções e complicações cirúrgicas. A nutrição parenteral está restrita aos pacientes que não conseguiram tolerar a nutrição enteral, devendo ser associada à nutrição enteral mínima^{88, 89}. Há controvérsias em relação à qual a melhor via de acesso enteral – nasogástrica ou nasojejunal, e se as dietas com peptídeos são realmente superiores às poliméricas, sendo necessários novos estudos. Dependendo do quadro clínico, o paciente poderá receber inicialmente fórmulas poliméricas e dieta por sonda nasogástrica, evoluindo para sonda nasoenteral e dietas semi-elementares ou elementares, caso não tolere⁸⁷⁻⁸⁹.

Osteopenia / osteoporose

São vários os fatores que influenciam a densidade mineral óssea, como o estado nutricional, cálcio, vitamina D e K, inflamação pulmonar crônica, hipogonadismo, uso de corticosteróides, inatividade física, além da influência genética^{90, 91}. Do ponto de vista nutricional, a manutenção do bom estado nutricional e de uma dieta balanceada e adequada para o paciente com fibrose cística, uma ingestão adequada de cálcio, exposição solar e atividade física regulares podem prevenir a doença óssea e auxiliam no controle desta.

As fontes dietéticas de cálcio, como os derivados lácteos, são mais efetivos para melhora da massa óssea do que os suplementos medicamentosos⁹⁰. Alguns fatores reduzem a solubilidade do Ca, dificultando a sua absorção, como no caso dos ácidos graxos, fitatos (encontrado nos cereais), oxalatos solúveis (encontrado em certas frutas e hortaliças), devendo ser evitados. Quando necessária, a suplementação de cálcio deverá obedecer às recomendações diárias para idade e sexo⁹¹. Os pacientes deverão receber suplementação com vitamina D hidrossolúvel, mas ainda não há consenso em relação à dose, recomendando-se de 400 a 800 UI de ergocalciferol por dia⁹¹. A vitamina K tem importante papel na formação óssea e mineralização, devendo-se suplementá-

la, em decorrência da alta prevalência de deficiência de vitamina K no paciente com fibrose cística. Entretanto, não há consenso em relação à suplementação de vitamina K para o paciente com fibrose cística, estimando-se 1 mg/dia ou 10 mg/semana⁹⁰. Em crianças deve-se no mínimo seguir as recomendações de ingestão diária para idade e sexo⁹¹.

A exposição solar é imprescindível para o metabolismo da vitamina D, recomendando-se para lactentes 30 minutos por semana de exposição solar completa (usando apenas fraldas) ou duas horas por semana de exposição parcial (face e mãos). Em adultos, a exposição solar por 10 minutos, três vezes por semana, melhora o nível sérico de vitamina D⁹⁰.

A atividade física tem relação direta com a densidade mineral óssea. Em adultos, foi observado que a capacidade de realização de exercícios e o índice de massa corporal são preditores da densidade mineral óssea³⁶. Supõe-se, então, que os pacientes com doença pulmonar grave e conseqüente menor tolerância ao exercício apresentam maior risco para o desenvolvimento da doença óssea. A orientação de uma programação de longo prazo de atividade física regular auxiliará na prevenção da doença óssea.

Diabetes relacionada a fibrose cística

O diabetes *mellitus* é uma complicação comum associada à fibrose cística. A sua incidência aumenta na segunda e terceira décadas de vida. Geralmente tem início insidioso com manifestações clínicas súbitas. Devido a isso, recomenda-se considerar a realização de teste oral de tolerância à glicose (glicemia de jejum e duas horas pós-prandial), a cada dois anos para pacientes de 10 a 16 anos, e anualmente para pacientes maiores, durante o primeiro trimestre de gestação, ou em qualquer momento que seja clinicamente indicado⁹². A orientação nutricional do paciente com diabetes relacionado à fibrose cística é diferente do paciente com diabetes tipo I ou II, devendo-se manter a orientação da ingestão de 120 a 150% das necessidades diárias. A restrição caló-

rica não é preconizada, pois geralmente o diabetes relacionado à fibrose cística é acompanhado da deterioração do estado nutricional, que está associada à parada de crescimento, ao atraso do desenvolvimento puberal, à deterioração da função pulmonar e óbito precoce. Portanto, é fundamental a recuperação nutricional do paciente com a manutenção simultânea do seu controle glicêmico. A normalização da glicemia no diabetes relacionado à fibrose cística deve ser alcançada pelo ajuste da dose de insulina administrada adequada ao aporte calórico suficientemente ofertado³⁰.

Assim, como nas atuais recomendações para diabetes, é aconselhável a utilização de alimentos com baixo índice glicêmico⁹³. Recomenda-se um maior consumo de carboidratos complexos, não havendo necessidade de restrição dos carboidratos simples, mas bebidas com alto teor de açúcar (exceto se estiverem acompanhando uma refeição) e a adição de polímeros de glicose na dieta, devem ser evitados. A ingestão de gordura deve seguir as recomendações para os pacientes com fibrose cística, representando 30 a 40% do valor calórico ingerido^{92, 94, 95}. Orienta-se a redução do consumo de gorduras saturadas e poliinsaturadas, estimulando-se o maior consumo de gorduras monoinsaturadas, para prevenir e reduzir a aterosclerose⁹⁶. No caso de falência nutricional, o uso de suplementos nutricionais, bem como de dieta enteral por sondas, está preconizado, ajustando-se também a dose de insulina⁹⁴.

Estudos têm avaliado a interferência do exercício regular na vida de adolescentes com FC; entretanto, ainda não existe consenso sobre o programa de treinamento ideal. O que está claro é que o paciente deve ser encorajado para a realização da atividade física regular, com benefícios na aquisição da massa magra e melhora da função pulmonar. A regularidade e a adesão ao programa de exercícios, bem como o apoio dos familiares, são fundamentais para a continuidade dos exercícios propostos pela equipe de atendimento. Avaliações criteriosas da aptidão física e do estado clínico mostram que grande parte dos pacientes com FC se encontra apta para a prática de atividade física regular³⁴⁻³⁷.

Entretanto, dependendo da alimentação e da intensidade e duração

do exercício, alguns pacientes podem apresentar hipoglicemia, sendo sugerido o controle glicêmico durante a atividade física. Caso apresente hipoglicemia, é sugerida a ingestão extra de carboidratos antes e após o exercício⁹⁴.

Cabe à equipe multidisciplinar fornecer informações aos pacientes e a seus familiares, com o objetivo de propiciar e garantir a adoção de hábitos adequados de atividade física para manutenção da qualidade de vida³⁴⁻³⁷.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(3):531-46.
2. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *Bmj*. 1998;316(7147):1771-5.
3. Thomson MA, Quirk P, Swanson CE, Thomas BJ, Holt TL, Francis PJ, et al. Nutritional growth retardation is associated with defective lung growth in cystic fibrosis: a preventable determinant of progressive pulmonary dysfunction. *Nutrition*. 1995;11(4):350-4.
4. Peterson ML, Jacobs DR, Jr., Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):588-92.
5. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(10):746-50.
6. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*. 2001;107(1):1-13.
7. Dorlochter L, Helgheim V, Roksund OD, Rosendahl K, Fluge G. Shwachman-Kulczycki score and resting energy expenditure in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2003;2(3):148-51.

8. Dorlochter L, Roksund O, Helgheim V, Rosendahl K, Fluge G. Resting energy expenditure and lung disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2002;1(3):131-6.
9. Bines JE, Truby HD, Armstrong DS, Phelan PD, Grimwood K. Energy metabolism in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2002;140(5):527-33.
10. Marin VB, Velandia S, Hunter B, Gattas V, Fielbaum O, Herrera O, et al. Energy expenditure, nutrition status, and body composition in children with cystic fibrosis. *Nutrition.* 2004;20(2):181-6.
11. Mc Closkey M, Redmond AO, Mc Cabe C, Pyper S, Westerterp KR, Elborn SJ. Energy balance in cystic fibrosis when stable and during a respiratory exacerbation. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1405-12.
12. McCloskey M, Redmond AO, Pyper S, McCabe C, Westerterp KR, Elborn JS. Total energy expenditure in stable patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2001;20(3):235-41.
13. Moudiou T, Galli-Tsinopoulou A, Vamvakoudis E, Nousia-Arvanitakis S. Resting energy expenditure in cystic fibrosis as an indicator of disease severity. *J Cyst Fibros* 2007;6(2):131-6.
14. Davies PS, Erskine JM, Hambidge KM, Accurso FJ. Longitudinal investigation of energy expenditure in infants with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(10):940-6.
15. Reid DW, Misso N, Aggarwal S, Thompson PJ, Walters EH. Oxidative stress and lipid-derived inflammatory mediators during acute exacerbations of cystic fibrosis. *Respirology* 2007;12(1):63-9.
16. Starosta V, Rietschel E, Paul K, Baumann U, Griese M. Oxidative changes of bronchoalveolar proteins in cystic fibrosis. *Chest.* 2006;129(2):431-7.
17. Cantin AM, White TB, Cross CE, Forman HJ, Sokol RJ, Borowitz D. Antioxidants in cystic fibrosis. Conclusions from the CF antioxidant workshop, Bethesda, Maryland, November 11-12, 2003. *Free Radic Biol Med* 2007;42(1):15-31.
18. Kelly FJ. Vitamins and respiratory disease: antioxidant micronutrients in pulmonary health and disease. *Proc Nutr Soc* 2005;64(4):510-26.
19. Back EI, Frindt C, Nohr D, Frank J, Ziebach R, Stern M, et al. Antioxidant deficiency in cystic fibrosis: when is the right time to take action? *Am J*

- Clin Nutr 2004;80(2):374-84.
20. Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper DM, Collins CE, Garg ML. Oxidative stress in cystic fibrosis: dietary and metabolic factors. *J Am Coll Nutr* 2001;20(2 Suppl):157-65.
 21. Hudson VM. Rethinking cystic fibrosis pathology: the critical role of abnormal reduced glutathione (GSH) transport caused by CFTR mutation. *Free Radic Biol Med* 2001;30(12):1440-61.
 22. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* 2004;134(3):489-92.
 23. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(3):246-59.
 24. Papas KA, Sontag MK, Pardee C, Sokol RJ, Sagel SD, Accurso FJ, et al. A pilot study on the safety and efficacy of a novel antioxidant rich formulation in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007.
 25. Jelliffe DB. The assessment of the nutritional status of the community (with special reference to field surveys in developing regions of the world). *Monogr Ser World Health Organ* 1966;53:3-271.
 26. Goskowicz M, Eichenfield LF. Cutaneous findings of nutritional deficiencies in children. *Curr Opin Pediatr* 1993;5(4):441-5.
 27. Oumeish OY, Oumeish I. Nutritional skin problems in children. *Clin Dermatol* 2003;21(4):260-3.
 28. Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics* 1997;99(1):29-34.
 29. Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc* 2001;101(4):438-42.
 30. Poustie VJ, Watling RM, Ashby D, Smyth RL. Reliability of percentage ideal weight for height. *Arch Dis Child* 2000;83(2):183-4.
 31. Stettler N, Kawachak DA, Boyle LL, Propert KJ, Scanlin TF, Stallings VA, et al. A prospective study of body composition changes in children with cystic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:406-9.
 32. Stettler N, Kawchak DA, Boyle LL, Propert KJ, Scanlin TF, Stallings VA, et

- al. Prospective evaluation of growth, nutritional status, and body composition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2000;72(2):407-13.
33. McNaughton SA, Shepherd RW, Greer RG, Cleghorn GJ, Thomas BJ. Nutritional status of children with cystic fibrosis measured by total body potassium as a marker of body cell mass: lack of sensitivity of anthropometric measures. *J Pediatr* 2000;136(2):188-94.
34. Ballabriga A, Carrascosa A. Fibrosis Quística. In: *Malnutrición secundaria: Aspectos etiológicos y mecanismos fisiopatológicos que conducen a malnutrición*. 2 ed. Madrid; 2001. p. 969-977.
35. Chaves C, Oliveira Q, Britto J, Elsas M. Exercício aeróbico, treinamento de força muscular e testes de aptidão física para adolescentes com fibrose cística: revisão da literatura. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2007;7(3):245-250.
36. Frangolias DD, Pare PD, Kendler DL, Davidson AG, Wong L, Raboud J, et al. Role of exercise and nutrition status on bone mineral density in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003;2(4):163-70.
37. Orenstein DM. Exercise testing in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998;25(4):223-5.
38. Lands LC, Gordon C, Bar-Or O, Blimkie CJ, Hanning RM, Jones NL, et al. Comparison of three techniques for body composition analysis in cystic fibrosis. *J Appl Physiol* 1993;75(1):162-6.
39. Newby MJ, Keim NL, Brown DL. Body composition of adult cystic fibrosis patients and control subjects as determined by densitometry, bioelectrical impedance, total-body electrical conductivity, skinfold measurements, and deuterium oxide dilution. *Am J Clin Nutr* 1990;52(2):209-13.
40. Anthony H, Collins C, Davidson G, Mews C, Robinson P, Shepherd R, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australian guidelines. *J Paediatr Child Health* 1999;35:125-129.
41. Littlewood J, Wolfe S, Conway S. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:35-49.
42. Borowitz D, Goss CH, Limauro S, Konstan MW, Blake K, Casey S, et al. Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subjects with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2006;149(5):658-662.
43. Borowitz D, Goss CH, Stevens C, Hayes D, Newman L, O'Rourke A, et

- al. Safety and preliminary clinical activity of a novel pancreatic enzyme preparation in pancreatic insufficient cystic fibrosis patients. *Pancreas* 2006;32(3):258-63.
44. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr* 1995;127(5):681-4.
45. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004;125(1 Suppl):1S-39S.
46. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4(1):7-26.
47. Lisowska A, Kaminska B, Grzymislawski M, Herzig KH, Walkowiak J. Unresponsive or non-compliant steatorrhea in cystic fibrosis? *J Cyst Fibros* 2006;5(4):253-5.
48. Nousia-Arvanitakis S. Fecal elastase-1 concentration: an indirect test of exocrine pancreatic function and a marker of an enteropathy regardless of cause. *JPGN* 2003;36:314-315.
49. Francisco M, Wagner M, Sherman J, Theriaque D, Bowser E, Novak D. Ranitidine and omeprazole as adjuvant therapy to pancrelipase to improve fat absorption in patients with cystic fibrosis. *JPGN* 2002;35:79-83.
50. Ng S, Jones A. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2007(1).
51. Proesmans M, De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhoea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Pediatr* 2003;162(11):760-3.
52. Tran T, Van den Neucker A, Hendriks J, Forget P, Forget P-P. Effects of a proton-pump inhibitor in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1998;87:553-558.
53. Fridge J, Conrad C, Gerson L, Castillo R, Cox K. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *JPGN* 2007;44:212-218.
54. Canani R, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006;117:817-820.

55. Brady MS, Garson JL, Krug SK, Kaul A, Rickard KA, Caffrey HH, et al. An enteric-coated high-buffered pancrelipase reduces steatorrhea in patients with cystic fibrosis: a prospective, randomized study. *J Am Diet Assoc* 2006;106(8):1181-6.
56. Kalnins D, Ellis L, Corey M, Pencharz PB, Stewart C, Tullis E, et al. Enteric-coated pancreatic enzyme with bicarbonate is equal to standard enteric-coated enzyme in treating malabsorption in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(3):256-61.
57. Baker S, Borowitz D, Duffy L, Fitzpatrick L, Gyamr J, Baker RD. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;146:189-193.
58. *Pediatria SBd, Nutrologia Dd, editors. Manual de orientação: alimentação do lactente, alimentação do pré-escolar, alimentação do escolar, alimentação do adolescente, alimentação na escola. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia; 2006.*
59. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002;1(2):51-75.
60. Holliday KE, Allen JR, Waters DL, Gruca MA, Thompson SM, Gaskin KJ. Growth of human milk-fed and formula-fed infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991;118(1):77-9.
61. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr* 2005;135(1):1-4.
62. Parker EM, O'Sullivan BP, Shea JC, Regan MM, Freedman SD. Survey of breast-feeding practices and outcomes in the cystic fibrosis population. *Pediatr Pulmonol* 2004;37(4):362-7.
63. Colombo C, Costantini D, Zazzeron L, Faelli N, Russo MC, Ghisleni D, et al. Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single-centre follow-up survey. *Acta Paediatr* 2007;96(8):1228-32.
64. Foundation CF. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry: Annual Data Report; 1999.
65. Foundation CF, editor. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis; 1997.

66. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(1 Suppl):1SA-138SA.
67. Eubanks V, Koppersmith N, Wooldridge N, Clancy JP, Lyrene R, Arani RB, et al. Effects of megestrol acetate on weight gain, body composition, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002;140(4):439-44.
68. Marchand V, Baker SS, Stark TJ, Baker RD. Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of megestrol acetate in malnourished children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(3):264-9.
69. Conway SP, Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001198.
70. Oliver MR, Heine RG, Ng CH, Volders E, Olinsky A. Factors affecting clinical outcome in gastrostomy-fed children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;37(4):324-9.
71. Van Biervliet S, De Waele K, Van Winckel M, Robberecht E. Percutaneous endoscopic gastrostomy in cystic fibrosis: patient acceptance and effect of overnight tube feeding on nutritional status. *Acta Gastroenterol Belg* 2004;67(3):241-4.
72. Lal S, Mahmoudzadeh E, Webb AK. Percutaneous gastrostomy feeding in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2006;149(6):884-5; author reply 885.
73. Pearce CB, Duncan HD. Enteral feeding. Nasogastric, nasojejunal, percutaneous endoscopic gastrostomy, or jejunostomy: its indications and limitations. *Postgrad Med J* 2002;78(918):198-204.
74. Rosenfeld M, Casey S, Pepe M, Ramsey BW. Nutritional effects of long-term gastrostomy feedings in children with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc* 1999;99(2):191-4.
75. Williams SG, Ashworth F, McAlweenie A, Poole S, Hodson ME, Westaby D. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients with cystic fibrosis. *Gut* 1999;44(1):87-90.
76. Efrati O, Mei-Zahav M, Rivlin J, Kerem E, Blau H, Barak A, et al. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with

- cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(2):222-8.
77. Tomicic JT, Luks FI, Shalon L, Tracy TF. Laparoscopic gastrostomy in infants and children. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12(2):107-10.
78. Saitua F, Acuna R, Herrera P. Percutaneous endoscopic gastrostomy: the technique of choice? *J Pediatr Surg* 2003;38(10):1512-5.
79. Samuel M, Holmes K. Quantitative and qualitative analysis of gastroesophageal reflux after percutaneous endoscopic gastrostomy. *J Pediatr Surg* 2002;37(2):256-61.
80. Wilson GJ, van der Zee DC, Bax NM. Endoscopic gastrostomy placement in the child with gastroesophageal reflux: is concomitant antireflux surgery indicated? *J Pediatr Surg* 2006;41(8):1441-5.
81. Lester LA, Rothberg RM, Dawson G, Lopez AL, Corpuz Z. Supplemental parenteral nutrition in cystic fibrosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10(3):289-95.
82. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO, Braunschweig CL, Milne AC. Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102(2):412-29; quiz 468.
83. Allen ED, Mick AB, Nicol J, McCoy KS. Prolonged parenteral nutrition for cystic fibrosis patients. *Nutr Clin Pract* 1995;10(2):73-9.
84. Kirvela O, Stern RC, Askanazi J, Doershuk CF, Rothkopf MM, Katz DP. Long-term parenteral nutrition in cystic fibrosis. *Nutrition* 1993;9(2):119-26.
85. Munck A, Malbezin S, Bloch J, Gerardin M, Lebourgeois M, Derelle J, et al. Follow-up of 452 totally implantable vascular devices in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2004;23(3):430-4.
86. Boeck K, Weren M, Proesmans M, E K. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 2005;115(4):463-469.
87. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2006;25(2):275-84.
88. Meier RF, Beglinger C. Nutrition in pancreatic diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(3):507-29.

89. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2007;75(10):1513-20.
90. Kalnins D, Durie PR, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(3):348-54.
91. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1888-96.
92. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2004;3(4):209-22.
93. Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes *mellitus*. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(4):353-5.
94. Wilson DC, Kalnins D, Stewart C, Hamilton N, Hanna AK, Durie PR, et al. Challenges in the dietary treatment of cystic fibrosis related diabetes *mellitus*. *Clin Nutr* 2000;19(2):87-93.
95. Mackie AD, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med* 2003;20(6):425-36.
96. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002;25(1):202-12.

Capítulo XIII

Nutrição

Eliana Barbosa

RESUMO

O desenvolvimento e estado nutricional adequados influenciam de forma favorável no curso da doença, bem como na qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística (FC), sendo a desnutrição um dos mais graves e difíceis desafios no manuseio destes pacientes.

A avaliação nutricional (antropométrica, bioquímica, clínica e dietética) deve fazer parte das consultas médicas e do nutricionista, com o objetivo de detectar precocemente as falhas no crescimento, permitindo uma intervenção precoce e uma reabilitação apropriada. A periodicidade e os dados a serem coletados em cada consulta podem variar de acordo com a idade e a necessidade do paciente.

Na avaliação nutricional devem-se ainda contemplar: a dose e horários de ingestão enzimática, frequência e consistência das evacuações, sintomas/epi-sódios de DIOS e constipação, utilização de suplementos nutricionais e de vitaminas e minerais, situação glicêmica, presença ou ausência de doença hepática, além da identificação de transtornos alimentares.

Devido ao déficit energético que ocorre nesses pacientes, normalmente recomenda-se um consumo de 120 a 150% da energia estabelecida para indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo, com maior consumo de lipídeos (35 a 40% das calorías), e proteínas (15%) que a recomendação para a população em geral.

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

com controle inadequado da má absorção, doença hepática, diagnóstico tardio e ressecção intestinal, permanecerá o risco de desenvolver deficiências clínicas ou subclínicas de vitaminas lipossolúveis.

Alguns pacientes com desnutrição não respondem às terapêuticas realizadas no atendimento multidisciplinar, como: aconselhamento dietético, otimização da reposição enzimática e tratamento intensivo da exacerbação pulmonar. Para estes pacientes, os Consensos recomendam uma intervenção precoce, incluindo suplementação oral, alimentação enteral ou ainda nutrição parenteral.

INTRODUÇÃO

O estado nutricional dos indivíduos com fibrose cística influencia no curso da doença, bem como na sua qualidade de vida¹, sendo a desnutrição um dos mais graves e difíceis desafios no tratamento destes pacientes². Os problemas nutricionais são multifatoriais e relacionados com a progressão da doença. Fatores como deterioração da função pulmonar, anorexia, vômitos, insuficiência pancreática e complicações biliares e intestinais são responsáveis pelo aumento das necessidades energéticas, que, associadas à ingestão alimentar reduzida com conseqüente perda da massa magra e depressão da função imunológica³, podem levar a um balanço energético negativo e desencadear a desnutrição¹. O quadro policarenal pode manifestar-se de diferentes formas, tais como: a parada de crescimento, emagrecimento acentuado, deficiências nutricionais específicas, puberdade retardada e um acentuado comprometimento da função pulmonar².

Nutrição e sobrevida

A desnutrição tem sido considerada uma das principais características clínicas na fibrose cística (FC). Até meados de 1980 a recuperação nutricional dos pacientes era reduzida por causa do baixo consumo calórico, em função das prescrições de dietas hipolipídicas visando diminuir os efeitos da má absorção.

Com o objetivo de verificar a realidade entre dois centros de referência de tratamento de FC, foi realizado um estudo comparativo.

Os autores observaram uma grande diferença na mediana de idade de sobrevivência: 30 anos em Toronto no Canadá e 21 anos em Boston nos EUA⁴, e com exceção da dieta, os demais aspectos do tratamento eram similares entre os dois centros. O melhor estado nutricional da população cística de Toronto foi o fator determinante dessa diferença, visto que o grau de acometimento pulmonar era semelhante nos dois grupos. Enquanto os pacientes de Boston recebiam uma dieta hipolipídica, com menor aporte calórico, o grupo de Toronto, desde 1970 encorajava uma dieta hipercalórica e sem restrição de lipídio, ajustando apenas a reposição enzimática. Concluiu-se que, apesar da doença pulmonar progressiva ser a maior causa de mortalidade na FC, a orientação e intervenção nutricional desses pacientes foram de fundamental importância⁴.

Conseqüentemente, demonstrou-se que a melhora no estado nutricional esteve associada com melhor recuperação em longo prazo, levando o Consenso de Nutrição de FC, publicado em 1992⁵, a descrever a importância da terapêutica nutricional como parte da abordagem multidisciplinar da doença. Após as recomendações dietéticas nos EUA terem sido modificadas, as diferenças anteriormente observadas em relação aos índices de crescimento desses pacientes entre EUA e Canadá foram reduzidas⁶. Atualmente não se justifica a ocorrência da falência nutricional ou retardo no crescimento em pacientes com FC⁷.

Registros de pacientes com FC têm permitido estudos de coortes nos últimos anos. Resultados deste tipo de investigação realizados no Canadá, EUA, Reino Unido, Austrália, Europa e Dinamarca têm mostrado uma melhora do estado nutricional, assim como na função pulmonar e sobrevivência desses pacientes durante as últimas décadas⁸. Em 1950, a sobrevida dos portadores de FC apresentavam uma mediana de 4 anos. Em 1960, a mesma aumentou para 10 anos e em 1976 para 18 anos; em 1995 para 30 anos e os dados de 2001 indicavam a sobrevida de 33,4 anos nos EUA^{9,10}.

Porém, apesar de todos os avanços no tratamento clínico e nutricional, a *Cystic Fibrosis Foundation* em 1997 registrou 24% dos pacientes abaixo do percentil cinco (5º) para peso e 19% para estatura¹¹. O

Registro Latino Americano de FC mostra que mais de 50% dos pacientes se encontram abaixo do percentil três de peso e 46,7%, na relação estatura para idade¹².

Nutrição e função pulmonar

Em 1979, Gurwitz et al¹³ sugeriram que a “nutrição do indivíduo era tão importante quanto a doença pulmonar no prognóstico da FC”. Desde então, diversos autores têm mostrado que a doença pulmonar grave se correlaciona com o agravamento do estado nutricional, e que, por outro lado, a prevenção da desnutrição está relacionada com melhor curso da doença e maior sobrevida do paciente^{9,14}.

Um estudo que avaliou a relação entre estado nutricional e função pulmonar, em 3.298 pacientes acima de 2 anos de idade, mostrou durante um ano de observação que os participantes que apresentaram uma diminuição maior que 5% no peso para estatura (P/E) tiveram concomitantemente perda do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) de 16,5%, enquanto os que ganharam peso tiveram um aumento paralelo no FEV1 de 2,1%⁸.

Peterson e cols (2003)¹⁵, em um estudo com 319 crianças, evidenciaram que as crianças que tinham 1 kg de peso a mais no início do estudo mostraram ter uma maior média do FEV1. Durante os 2 anos de seguimento, o ganho de 1 kg de peso esteve associado com aumento do FEV1. Com estes resultados os autores concluíram que as crianças que pesavam mais e que apresentaram um ganho de peso contínuo tiveram melhor trajetória do FEV1, sugerindo que o suporte nutricional adequado pode contribuir para melhora clínica/pulmonar aumentando o tempo de sobrevida dos pacientes.

Vários são os fatores envolvidos nesta relação entre peso corporal e função pulmonar: 1) a progressão da doença pulmonar, que eleva a demanda energética pelo aumento do trabalho respiratório, devido à obstrução progressiva do fluxo aéreo; 2) o processo inflamatório e as infecções recorrentes, os quais são responsáveis pela liberação de

citocinas pró-inflamatórias que contribuem com a elevação do gasto energético basal; 3) o aumento da necessidade energética aliado à diminuição da ingestão alimentar proporcionada pelo estado inflamatório crônico, o que favorece a perda de peso e a desnutrição^{9,16}.

Estudos de “*turnover*” protéico sugerem que pessoas com FC estão em um estado crônico de estresse catabólico, que afetam adversamente o balanço energético e o metabolismo protéico. Estas mudanças podem alterar o curso da doença pulmonar por influenciarem a função do músculo respiratório e os mecanismos de defesa pulmonar¹⁷.

Assim, a perda de peso e o dano pulmonar decorrente da doença de base formam um ciclo vicioso que pode ser modificado quando o emagrecimento é interrompido e/ou a doença de base é controlada, muito embora a relação causal entre ambos ainda não esteja esclarecida, ou seja, se o baixo ganho de peso e/ou estatura predizem a doença pulmonar ou se a doença pulmonar progressiva inibe o apetite levando ao déficit de desenvolvimento¹⁵.

Nutrição e função digestória

Dentre as manifestações clínicas do trato digestório que levam à má absorção e a desnutrição podem-se destacar: a insuficiência pancreática, as doenças crônicas do fígado e das vias biliares. A insuficiência pancreática ocorre em aproximadamente 85% dos pacientes com FC e geralmente se manifesta nos primeiros meses de vida. É caracterizada por uma secreção espessa, a qual dificulta a passagem das enzimas digestivas através dos ductos pancreáticos e posteriormente no intestino¹⁸. A digestão alimentar torna-se incompleta, resultando em má absorção e ocorrência de fezes volumosas, espumosas e pálidas em decorrência da presença de gordura (esteatorréia); e fétidas em consequência da ação bacteriana sobre as proteínas. A absorção da gordura dietética pode ocorrer de 40-50% sem a terapia de reposição enzimática, provavelmente em virtude da ação da lipase lingual e gástrica. A ocorrência da má absorção de gordura e nitrogênio severa contribui com a evolu-

ção do quadro clínico para desnutrição grave e falência do crescimento, caso não seja instituído o tratamento adequado. A perda excessiva de lipídios leva à absorção deficiente de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e cálcio. Além disso, a insuficiência hepática aumenta a esteatorréia devido à produção reduzida de bile para emulsificação das gorduras no intestino. Associado a este quadro, a baixa concentração de bicarbonato de sódio no suco pancreático resulta na diminuição da capacidade de neutralizar o ácido gástrico no duodeno, reduzindo a eficácia das enzimas pancreáticas endógenas e exógenas¹⁹.

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E DO CRESCIMENTO

A avaliação do estado nutricional (antropométrica, bioquímica, clínica e dietética) deve estar presente tanto nas consultas médicas como do nutricionista, com o objetivo de acompanhar o crescimento e desenvolvimento do paciente, o que permitirá uma intervenção precoce e reabilitação adequada. A periodicidade e os dados a serem coletados em cada consulta podem variar de acordo com a idade e a necessidade do paciente^{20, 21, 22}.

De acordo com o Consenso Americano de Nutrição em Fibrose Cística²⁰, existem três momentos de maior atenção ao estado nutricional: o primeiro ano de vida, os primeiros doze meses após o diagnóstico e a puberdade (meninas e meninos acima de 9 anos e 12 anos de idade, respectivamente). Recomenda-se que os pacientes devam ser avaliados a cada 3 meses para a monitoração do crescimento e do estado nutricional (Tabela I).

Tabela I - Avaliação nutricional no tratamento de Fibrose Cística²⁰

	Ao diagnóstico	3/3 meses até 2 anos	3/3 meses	Anualmente
Perímetro cefálico	xa	X		
Peso	x	x	x	
Comprimento	x	X		
Altura	x		X	
Circunferência média do braço	x			X
Prega tricipital	xb			X
Área muscular do braço	xb			X
Área gorda do braço	xb			X
Altura dos pais biológicosC	X			
Estágio puberal feminino				X
Estágio puberal masculino				X
Recordatório alimentar de 24 horas				XD
Ingestão de suplementos nutricionais				X
Orientação nutricional e do comportamento alimentar		x	xE	X

A - se a criança tiver menos de 2 anos no diagnóstico; B - somente para pacientes com mais de 1 ano de idade; C - marcar no percentil na curva específica para o sexo; anotar o percentil da altura alvo; D - revisar o uso de enzimas, vitaminas, minerais, fórmulas orais e enterais entre outros produtos; E - as orientações devem ser feitas informalmente por toda a equipe, mas a avaliação anual e as visitas a cada três meses nos primeiros 2 anos de vida e para aqueles com risco nutricional devem ser feitas pelo nutricionista do Centro de Referência.

Fonte: Borowitz D, et al (2002)²⁰

A avaliação do desenvolvimento puberal, segundo os critérios de Tanner²³, deve ser feita em meninas a partir de 8 anos, e em meninos a

partir de 9 anos, pelo menos uma vez por ano. O atraso puberal é considerado um marcador de carência nutricional²⁰.

A avaliação antropométrica deve ser realizada de forma cuidadosa a cada visita clínica. Os valores de peso (kg), comprimento ou estatura (cm) e circunferência cefálica (cm) em crianças (até dois anos ou cinco anos)^{20,21}, devem ser transferidos para as curvas de referência do NCHS/CDC 2000, para uma avaliação seqüencial do crescimento e mudanças do estado nutricional^{20,22}. Os valores devem ser expressos em percentis, percentagem do valor normal para idade, desvio padrão (DP) ou escore Z, sendo este último mais utilizado em pesquisas²².

A percentagem de peso para estatura (% P/E) ou a percentagem e peso corporal ideal (% Pi)**²⁰, peso para idade (% P/I) e estatura para idade (% E/I) são freqüentemente utilizadas em crianças. O percentil de Índice de Massa Corporal (p° IMC) também pode ser utilizado para avaliação do estado nutricional especialmente em crianças maiores de dois anos e de baixa estatura²².

A avaliação do crescimento e desenvolvimento por meio dos pontos de corte de percentil de IMC tem sido recomendada pelo Comitê Americano (2002)²⁰. Um valor baixo de IMC tem sido associado como o aumento da mortalidade.

Atualmente é sugerido que %Pi e a distribuição do IMC em percentil sejam calculados, porém usados com cautela nas decisões clínicas.

A distribuição do IMC em percentil não é válida para crianças abaixo de dois anos de idade, sendo neste caso utilizado peso para comprimento em percentil (p° P/C)²⁰.

Em resumo, a avaliação do %Pi, o IMC e o peso para estatura (P/E) em percentil permitem a identificação de pacientes com riscos de falência nutricional (Tabela II), embora nem todos os pacientes na categoria de risco terão insuficiência nutricional. Dessa forma, esta classificação identifica quando um paciente requer uma avaliação nutricional seguida de acompanhamento para prevenção e tratamento da falência nutricional²⁰.

** %Pi = peso atual X 100 / peso que corresponde ao mesmo percentil da estatura.

Tabela II - Avaliação de falência e risco nutricional em pacientes com FC de acordo com o Consenso Americano de Fibrose Cística²⁰

Estado nutricional	Comprimento ou altura	%Peso ideal Todas as idades	1Percentil P/E 0 aos 2 anos	1Percentil IMC 2 aos 20 anos	Ação
Aceitável	Crescimento normal	≥ 90%	> 25°	> 25°	Continuar monitorando com cuidado usual
Com risco ²	Não acompanha o potencial genético	≥ 90% c/ perda de peso ou peso platô 3	10 – 25°	10 – 25°	Considerar evolução médica e nutricional; nem todos os pacientes desta categoria estão em risco pela falência nutricional.
Falência nutricional	< 5°	< 90%	<10°	<10°	Tratar a falência nutricional

1 - NCHS/CDC 2000 gráfico de crescimento (peso para estatura - 0 a 2 anos e IMC 2 -20 anos); 2 - Atraso puberal deve ser também considerado um marcador de risco de falência nutricional (não desenvolvimento das mamas após os 13 anos em meninas; não menarca após os 16 anos, ou após 5 anos do início do desenvolvimento das mamas em meninas; não crescimento dos testículos ou mudanças genitais após os 14 anos em meninos); 3 - Peso platô é definido como não aumento de peso por mais de 3 meses em paciente com menos de 5 anos de idade, ou não aumento de peso por mais de 6 meses em pacientes com mais de 5 anos.

Fonte: Borowitz D, et al (2002)²⁰

Ainda na avaliação do estado nutricional, um bom indicador é o potencial genético, o qual deve ser calculado para cada paciente e seu alvo anotado no gráfico de crescimento. O *catch-up* de crescimento linear pode levar quatro anos em crianças com FC diagnosticadas na infância. Uma mudança de percentil em direção à estatura-alvo indica

adequação do estado nutricional²⁰.

Na literatura também encontramos as orientações do Consenso Europeu de FC quanto à avaliação do estado nutricional e as estratégias de intervenção (Tabela III). Em caso de desnutrição ou perda de peso, deve haver reavaliação para investigação de todas as possíveis causas que afetam o estado nutricional¹⁹.

Tabela III - Guia de avaliação e intervenção nutricional de acordo com o Consenso Europeu de FC¹⁹

	< 2 anos	2 – 18 anos	> 18 anos
Estado nutricional adequado Aconselhamento preventivo	% P/E 90 – 110	% P/E 90 – 110	IMC 18,5 – 25 kg/m ² ou sem perda de peso recente.
Dieta recomendada Considerar suplementos	Qualquer grau de falência de crescimento	% P/E 85 – 89 ou perda de peso em 4–6 meses ou platô no peso em 6 meses.	IMC < 18,5kg/m ² ou 5% de perda de peso em menos de 2 meses.
Suporte nutricional invasivo	Falência de crescimento apesar do suplemento	Suplementos testados e: % P/E < 85 ou peso caindo 2 posições no percentil.	Suplementos estados e: IMC < 18,5kg/m ² ou > 5% de perda de peso em menos de 2 meses.

Para todas as idades prestar atenção especial se a baixa estatura é evidente como definido: (1) percentil de altura <4º, (2) E/I < 90% .

Fonte: Sinaasappel M, et al (2002)¹⁹

Avaliação da composição corporal

A estimativa da composição corporal com a determinação da massa magra (circunferência do braço - CB) e da massa gorda (prega cutânea triçiptal - PCT) deve ser realizada no mínimo anualmente. A partir destes indicadores antropométricos, dois outros podem ser obtidos para melhor avaliação dos estoques musculares e de gordura:

a área muscular do braço (AMB) (mm^2) e a área do tecido adiposo do braço (mm^2)²⁰. Todos os valores devem ser comparados de acordo com idade e sexo, segundo a referência de Frisancho²⁴.

Outros métodos mais sofisticados para avaliar a composição corporal são utilizados em pesquisa por oferecerem uma avaliação mais precisa da massa gorda e massa livre de gordura (MLG). Estas medidas permitem avaliar se a perda ou ganho de peso é atribuível ao tecido magro ou tecido adiposo e dessa forma auxilia na melhor terapia nutricional a ser utilizada e sua resposta nestes diferentes tecidos. Estes métodos incluem: potássio corporal total (TBK)²⁵, condutividade elétrica corporal (TOBEC), análise da bioimpedância elétrica (BIA)²⁶, água corporal total por diluição de isótopos e absormetria de dupla emissão de RX (DEXA)²⁷.

O DEXA, além de avaliar simultaneamente a massa gorda e massa corporal magra, também é considerado o melhor método para avaliação da densidade mineral óssea, e poderia fazer parte da avaliação nutricional de todos os pacientes acima de 10 anos. Porém a literatura ainda não tem mostrado evidências do benefício da regularidade do DEXA como um método de avaliação corporal na prática clínica a ser utilizado para se estabelecer a intervenção nutricional¹⁹.

Avaliação da ingestão alimentar

A avaliação da ingestão alimentar dos pacientes deve ser realizada pelo nutricionista, por meio do recordatório de 24 horas em combinação com o registro alimentar de 3 dias e com uma periodicidade anual²² ou mais freqüente quando indicado²⁸. O objetivo é avaliar o consumo alimentar do paciente em relação às calorias e nutrientes, segundo as DRIs (*Recommended Dietary Allowances*), considerando o sexo e a idade²⁹.

Além da avaliação da ingestão dietética, outros itens devem ser observados, tais como: a dose e horários prescritos para a ingestão da enzima; a utilização de suplementos nutricionais, vitaminas e minerais;

o funcionamento intestinal (frequência, consistência das evacuações, sintomas/episódios de síndrome de obstrução intestinal distal - DIOS e constipação); dados clínicos (glicemia, presença ou ausência de doenças hepática), e a identificação de possíveis transtornos alimentares²².

A atenção aos aspectos comportamentais da alimentação são também recomendados, e estratégias para o manejo deste comportamento no sentido de melhorar a ingestão energética estão apresentadas no Quadro I.

Quadro I - Guia para o manejo dos problemas com comportamentos alimentares²⁸

Encorajar refeições familiares, pois a criança que faz as refeições com outras crianças/adultos aprende hábitos alimentares corretos.

Evitar outras distrações, como TV na hora da refeição.

Fazer a refeição o mais atraente possível.

Se a criança for lenta para comer, estimulá-la gentilmente.

Não perder a calma quando a refeição for recusada. Aos olhos da criança este tipo de reação pode ser mal interpretado, levando-a a mau comportamento.

Encorajar comportamentos positivos e dar elogios.

Limitar as refeições em 30 minutos. Pesquisas têm mostrado que o prolongamento das refeições raramente resulta em maior ingestão alimentar. Após 30 minutos, retirar a refeição sem comentário, e esperar para a próxima refeição.

Não preparar uma segunda refeição, se a primeira for recusada.

Envolver todos os membros da família nestas estratégias alimentares.

Avaliação laboratorial

Algumas investigações bioquímicas podem ser úteis na avaliação do estado nutricional, tais como o hemograma (para a análise da hemoglobina e hematócrito); contagem de leucócitos e neutrófilos; dosagem sérica de albumina e pré-albumina.

A uréia e eletrólitos devem ser solicitados sempre que a evolução clínica não estiver satisfatória, para identificar a depleção de sal e uma possível presença da pseudo Síndrome de Bartter, a qual pode ser a causa de uma significativa falência de crescimento¹⁹. Além disso, as dosagens séricas de vitamina A, D e E devem ser monitoradas^{19, 20, 21}.

O tempo de protrombina é freqüentemente utilizado para avaliar o *status* da vitamina K, mas a sua acurácia é reduzida. Assim se pode avaliar a deficiência subclínica desta vitamina pela elevação de um tipo de proteína que é induzida pela ausência da vitamina K, a PIVKA-II (proteins induced by vitamin k absence)²⁸. Embora não muito utilizada, a PIVKA-II é a medida mais sensível de adequação da vitamina K. Alguns autores sugerem que a deficiência desta vitamina seja rara, porém outros têm utilizado este marcador por entender que o mesmo é mais sensível à carência vitamínica^{30, 31}.

Ainda é recomendado ser realizado para um melhor acompanhamento clínico, o ultra-som de fígado e abdome. A periodicidade de cada exame deve ser considerada anualmente, mas o mesmo pode ser realizado sempre que o paciente mostrar condições clínicas inadequadas¹⁹.

De acordo com o Consenso americano²⁰, a densitometria óssea (DMO) por DEXA da coluna lombar está recomendada em crianças a partir de oito anos de idade, que tenham apresentado um dos critérios de risco para diminuição da massa óssea: candidato para transplante de órgãos, pós-transplantados, doença pulmonar grave, fratura óssea associada com atividades de baixo impacto, uso crônico de medicamentos corticosteróides, atraso no desenvolvimento puberal e carência nutricional.

As crianças com risco de diminuição da massa óssea devem, além

do exame do DEXA, mensurar anualmente os níveis séricos de cálcio, fósforo, hormônio da paratireóide e os níveis séricos de 25 hidroxivitaminas D (25-OHD). Recomendações para monitoração destes nutrientes encontram-se na Tabela IV²⁰.

Tabela IV - Monitoramento laboratorial do estado nutricional²⁰

QUANDO MONITORAR				
	No diagnóstico	Anualmente	Outros	Exames
Vitaminas				
Beta caroteno			De acordo com a avaliação clínica	Níveis sanguíneos
Vitamina A	X*	X		Vitamina A (retinol)
Vitamina D	X*	X		25-OHD
Vitamina E	X*	X		α -tocopherol
Vitamina K	X*		Em pacientes com hemoptise ou hematêmese; em pacientes com insuficiência hepática	PIVKA-II (preferencialmente) ou tempo de protrombina
Minerais				
Cálcio / estado ósseo			> 8 anos se os fatores de risco estiverem presentes	Cálcio, Fósforo, PTH ionizado, DEXA

Ferro	X	X	Avaliar em pacientes com pouco apetite	Hemoglobina e hematócrito
Zinco			Recomendado suplementação por 6 meses quando houver baixa estatura	Não há consenso da avaliação ideal. Pode estar deficiente com dosagem sérica normal
Sódio			Avaliar se houver exposição ao calor ou desidratação	Sódio sérico; presença de sódio na urina (suspeita de depleção do sódio corporal total)
Estoques protéicos	X	X	Em pacientes com falência ou risco nutricional	Albumina Pré-albumina Proteína Total

*Pacientes diagnosticados na triagem neonatal não precisam desses exames.

Fonte: Borowitz D, et al (2002)²⁰

Já o Consenso Europeu de FC (2005)²² recomenda que em pacientes com baixo risco, a DMO deve ser avaliada a cada 2-3 anos, iniciando aos seis anos de idade. Avaliações mais freqüentes devem ser realizadas se a DMO for baixa na primeira avaliação ou se pertencer ao grupo de alto risco. Caso esteja significativamente diminuída, e não houver resposta com medidas simples como a manipulação dietética e exercícios físicos, deve-se considerar a utilização de bifosfanatos e outras terapias específicas (ver capítulo saúde óssea).

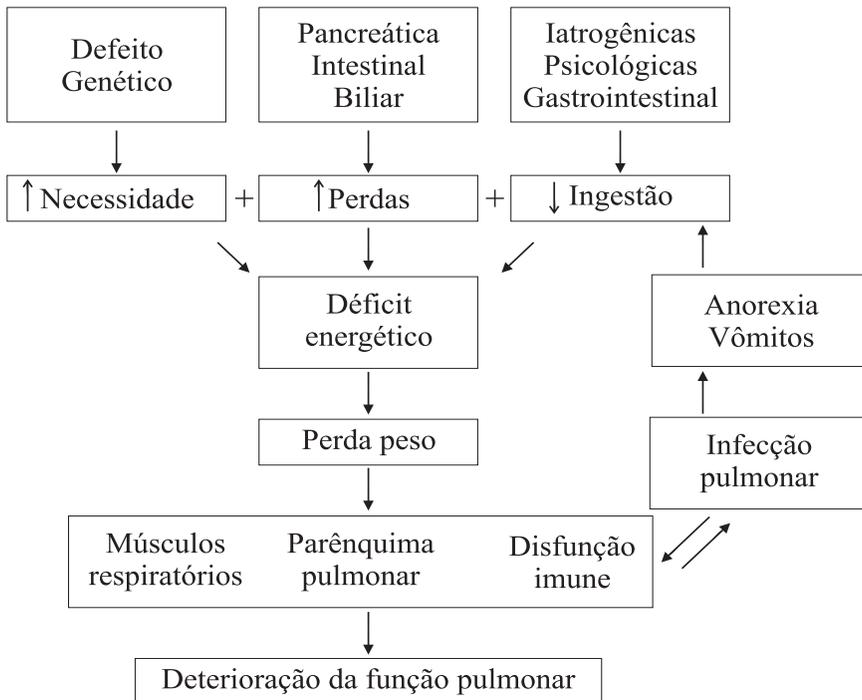
NECESSIDADES NUTRICIONAIS

Desequilíbrio energético

A desnutrição crônica e falência do crescimento na FC são, em grande parte, devidas ao déficit energético em consequência das perdas e aos gastos que excedem a ingestão energética¹⁸.

Durie e Pencharz (1989)³² propuseram um modelo que tenta explicar a causa deste balanço energético negativo em pacientes com FC. (Figura 1).

Figura 1 - Fatores interdependentes que podem aumentar risco de déficit energético, perda de peso e deterioração da função pulmonar.



Fonte: Durie e Pencharz (1989)³².

Um elevado gasto energético em repouso (GER) é observado nestes pacientes, sendo estimado ser entre 10 e 30 % maior que o normal. O aumento do GER está diretamente relacionado à severidade da infecção pulmonar por aumento do trabalho respiratório e drogas broncodilatadoras³³.

Além disso, muitos pacientes com insuficiência pancreática, apesar da reposição enzimática, apresentam esteatorréia e azotorréia

(perdas de gordura e proteína fecais, respectivamente) com perdas em torno de 10-20% da ingestão energética³⁴.

Outras condições clínicas também podem aumentar as perdas energéticas, como o diabetes *mellitus* devido à glicosúria e a cirrose hepática que pode resultar em secreção inadequada da secreção biliar, resultando em uma importante má absorção de gordura³⁵.

A perda nutricional por eliminação de proteína no escarro tem sido estimada em 1 a 5% do total de energia ingerida e até 14% do total de perdas nitrogenadas³⁶.

Se por um lado temos o aumento das perdas, por outro temos uma redução da ingestão energética freqüentemente relacionada à anorexia por problemas respiratórios, gastrintestinais e psicológicos. A infecção e inflamação crônica também contribuem para redução do apetite devido à liberação das citocinas pró-inflamatórias. A síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS) e refluxo gastroesofágico (RGE) podem causar desconforto abdominal, além de dor e vômitos pós-alimentares, comprometendo ainda mais a ingestão alimentar³⁵.

Recomendações de ingestão energética e nutrientes

O consumo alimentar diário adequado é um componente essencial para o tratamento nutricional de pacientes com FC, especialmente quando apresenta insuficiência pancreática.

Devido ao *déficit* energético que ocorre nestes pacientes, normalmente recomenda-se um consumo de 120 a 150% da energia estabelecida para indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo^{19, 21, 36} (segundo as DRIs - *Recommended Dietary Allowances / DRIs*, 2005)²⁹, embora algumas crianças possam crescer normalmente com o consumo de apenas 100% de suas necessidades energéticas³⁷. 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 sexo²⁰.

Cálculo da Necessidade Estimada de Energia		
Faixas Etárias	Sexo Feminino	Sexo Masculino
0-3 meses	EER = (89 x peso [kg] – 100) + 175	
4-6 meses	EER = (89 x peso [kg] – 100) + 56	
7-12 meses	EER = (89 x peso [kg] – 100) + 22	
13-35 meses	EER = (89 x peso [kg] – 100) + 20	
3-8 anos	EER = 135,3 – 30,8 x idade [anos] + NAF x (10,0 x peso [kg] + 934 x altura [m]) + 20	EER = 88,5 – 61,9 x idade [anos] + NAF x (26,7 x peso [kg] + 903 x altura [m]) + 20
9-18 anos	EER = 135,3 – 30,8 x idade [anos] + NAF x (10,0 x peso [kg] + 934 x altura [m]) + 25	EER = 88,5 – 61,9 x idade [anos] + NAF x (26,7 x peso [kg] + 903 x altura [m]) + 25

EER = Estimated Energy Requirement = Necessidade Estimada de Energia; NAF = Nível de Atividade Física

Fonte: IOM-DRI (2005)²⁹

	Coeficiente de Nível de Atividade Física (NAF)			
	Sedentário	Pouco Ativo	Ativo	Muito Ativo
Meninas 3-18 anos	1.00	1.16	1.31	1.56
Meninos 3-18 anos	1.00	1.13	1.26	1.42

Fonte: IOM-DRI (2005)²⁹

Outra forma de se estimar a necessidade energética diária (NED)⁶ é descrita abaixo:

1º - calcular o gasto energético diário (GED) multiplicando a taxa de metabolismo basal (TMB/OMS-Organização Mundial de Saúde)³⁸ pelo coeficiente de atividade (CA) adicionado do coeficiente de doença (CD):

$$\text{GED} = \text{TMB} \times (\text{CA} + \text{CD})$$

Coeficiente de atividade (CA)	Coeficiente de doença (CD)
1.3 – acamado	0.0 – VEF ₁ – 80% do predito
1.5 – sedentário	0.2 – VEF ₁ - 40 a 79% do predito
1.7 – ativo	0.3 – VEF ₁ < 40% do predito

VEF 1 = Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

Fonte: Ramsey BVV, et al (1992)⁶

Recomendações da OMS para o cálculo da TMB		
Faixas Etárias	Sexo Feminino	Sexo Masculino
0-3 anos	61,0 x peso (kg) – 51	60,9 x peso (kg) – 54
3-10 anos	22,5 x peso (kg) + 499	22,7 x peso (kg) + 495
10-18 anos	12,2 x peso (kg) + 746	17,5 x peso (kg) + 651

Fonte: (FAO/OMS-1985)³⁸

2º - Calcular o NED levando em conta a presença de esteatorréia:

NED= GED, quando absorção de gordura for > 93%

NED = GED x 0.93 / 0,85 se gordura fecal indisponível.

Apesar das diversas maneiras de se avaliar a necessidade energética, ainda não existe um consenso único para um indivíduo com FC. O resultado clínico desejado é uma razão estável entre o ganho de peso e o crescimento da criança²⁰.

Vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos essenciais

A má absorção de vitaminas lipossolúveis está provavelmente presente na maioria dos pacientes com FC, particularmente naqueles

com insuficiência pancreática²¹.

As evidências atuais sugerem que apenas a suplementação de vitaminas A, D e E é necessária em pacientes não complicados. Aqueles com controle inadequado da má absorção, doença hepática, diagnóstico tardio, ressecção intestinal e aqueles que apresentam pobre aderência ao tratamento permanecerão com o risco de desenvolver deficiências clínicas ou subclínicas de vitaminas lipossolúveis²¹.

Recomendações para suplementação destas vitaminas encontram-se na Tabela V e VI.

Tabela V - Recomendações para suplementação de vitaminas lipossolúveis de acordo com a idade de acordo com o Consenso Americano²⁰

Suplementação diária de cada vitamina				
	Vitamina A (UI)	Vitamina E (UI)	Vitamina D (UI)	Vitamina K (mg)
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)²⁰

Tabela VI - Recomendações para suplementação vitamínica em FC de acordo com o Consenso Europeu¹⁹

Vitaminas Lipossolúveis	Necessidade de suplementação	Doses iniciais
A	IPE	4000-10000 UIa/dia
D	IPE, países do norte	400-800 UIb/dia dependendo do nível sérico
E	Todos	100-400c UI/dia

K	IPE, colestase	1mg/dia até 10mg/semana
B12	Teste Schilling <45% após ressecção do íleo	100 µ I.M./mês
Outras vitaminas solúveis	Nenhuma se a ingestão dietética for normal	

IPE = insuficiência pancreática exócrina.

Fator de conversão: UI para mg: ^avitamina A: UI X 0,3= µ

^bvitamina D: UI / 40=µ; ^cvitamina E: acetato todo-rac- α -tocoferil: UI=mg; RRR- α -tocoferol: UI / 1,49=mg.

As necessidades para suplementação vitamínica em pacientes com suficiência pancreática deveriam ser avaliadas de forma individual, de acordo com os níveis plasmáticos.

Fonte: Sinaasappel M, et al(2002)¹⁹

Vitamina A

É importante para a visão, integridade e proliferação da célula epitelial, e imunidade. A sua deficiência causa cegueira noturna e pode progredir para severa xerofthalmia e anormalidades na epitelização da mucosa brônquica²⁰. Baixos níveis estão associados com a menor função pulmonar e alteração na estatura³⁹.

Alguns estudos sugerem que a deficiência desta vitamina é comum nos pacientes com FC^{40, 41}, e pode ser multifatorial^{19, 21}. Durante a fase de infecção, a vitamina A plasmática está reduzida, sendo assim além da má absorção, conta-se ainda com o estresse inflamatório das exarcebações pulmonares⁴². Baixos níveis da proteína ligadora de retinol (PLR), a proteína que transporta a vitamina A do fígado para os tecidos, são observados na FC, podendo ser a causa de sua deficiência. Além disso, como o zinco é requerido para a liberação da vitamina A e PLR dos estoques hepáticos, seu *status* deve ser também monitorado, sendo possivelmente necessária a suplementação deste mineral. Desse modo, na ausência de um indicador confiável do *status* da vitamina A, os resultados de seus níveis plasmáticos devem ser interpretados com cautela. Como a sua absorção e metabolismo diferem entre os indivíduos, a sua concentração sérica deve ser avaliada ao menos uma vez ao ano e de 3

a 6 meses após alteração na prescrição da dose¹⁹.

A sua ingestão deve ser o suficiente para atingir as concentrações séricas normais sem causar efeitos colaterais, podendo ser alcançado com doses diárias entre 4.000 e 10.000 UI de preparação lipossolúvel¹⁹.

Consideração especial deve ser dada durante a gravidez na FC, pois tem sido associado à incidência de defeitos congênitos em crianças cujas mães ingeriram doses elevadas de vitamina A (> 10.000 UI / dia). No início da gravidez o seu nível plasmático deve ser monitorado. Se estiver alto, a dose deve ser reduzida, e se baixo ou normal, a suplementação não deve ultrapassar 10.000 UI¹⁹.

Vitamina D

A deficiência de vitamina D é rara na FC. No entanto, a deficiência subclínica pode contribuir para a doença óssea, a qual é relativamente comum. Os baixos níveis podem ser devidos à inadequação dietética, má absorção de gordura e vitamina D, baixos níveis de proteínas ligadoras de vitamina D e exposição solar inadequada²⁸.

Crianças maiores e adultos residentes em altas latitudes estão mais susceptíveis aos níveis inadequados de 25-hidroxi-vitamina D (25-OHD), por causa da limitada exposição ao sol²⁰. Em consequência disso, alguns estudos têm relatado a necessidade de a suplementação ser de acordo com a variação sazonal, variando de 400 a 2.000 UI / dia^{43, 44}.

Evidências recentes sugerem que os níveis séricos deveriam ser mantidos nos níveis máximos da normalidade para manutenção da saúde óssea. No caso de doença hepatobiliar severa, a 25-hidroxiilação está impedida, então a 25-OHD é recomendada¹⁹.

A vitamina D é usualmente oferecida em combinação com a vitamina A; no entanto, um aumento da dose de vitamina A pode levar a ingestões potencialmente tóxicas, e a preparação isolada de vitamina D pode ser necessária²⁸.

Vitamina E

O estado de deficiência leva à anemia hemolítica, degeneração neuromuscular, assim como déficit cognitivo e alteração na retina²⁰. A vitamina E (alfa-tocoferol) é um importante antioxidante, protegendo as membranas celulares do dano oxidativo através da redução do efeito dos radicais livres produzidos pela infecção crônica⁴⁵. O aumento da susceptibilidade da peroxidação lipídica tem sido mostrado em pacientes com baixos níveis de vitamina E⁴⁶. Cinco a dez por cento dos pacientes com FC têm níveis séricos baixos de vitamina E, apesar da suplementação⁴⁷.

A suplementação está recomendada na dose de 400 UI / d (= 400 mg de acetato todo-rac-a tocoferol = 450 mg de acetato dl a tocoferol ou 268 mg RRR – alfa-tocoferol), e efeitos colaterais só ocorrem quando doses excessivamente altas são oferecidas. Recomenda-se para melhor interpretação de seus níveis no plasma a relação alfa - tocoferol / lipídios ou colesterol total como um índice do *status* da vitamina E, principalmente se seus níveis estiverem baixos, porque os níveis de vitamina E aumentam com os lipídios¹⁹.

Vitamina K

A má absorção, deficiência de sais biliares, doenças hepáticas e antibioticoterapia comumente contribuem para deficiência de vitamina K na FC. A vitamina K age como cofator na carboxilação, e está envolvida não só no processo de coagulação, mas também na formação da osteocalcina, a qual está envolvida no metabolismo ósseo. A deficiência subclínica pode ter um papel na osteopenia e osteoporose em pacientes com FC²¹.

Nos pacientes com deficiência e/ou suspeita devem ser oferecidos 10 mg/ dia, porém a dose correta para normalizar os níveis de PIVKA-II (proteína que é induzida pela ausência da vitamina K) ainda não está estabelecida¹⁹. Em um estudo *crossover*, randomizado (com 2 períodos

de 4 semanas de cada tratamento), houve melhora significativa dos níveis da vitamina K com a suplementação de 5 mg semanalmente, porém os níveis normais de PIVKA-II não foram atingidos por todos os pacientes adultos com FC, sugerindo que esta suplementação de vitamina K pode ser insuficiente para alguns pacientes com FC⁴⁸. Além disso, como o tempo de *turnover* metabólico desta vitamina é aproximadamente 24 horas, uma dose diária pode ser melhor que semanal⁴⁹. A administração parenteral deve ser reservada para correção de deficiências sintomáticas agudas, na doença hepatobiliar ou má absorção severas¹⁹.

Ácidos graxos essenciais

Estima-se que a deficiência de ácidos graxos essenciais (DAGE) esteja presente em 85% dos pacientes com FC com ou sem insuficiência pancreática²⁰. Entretanto, sinais e sintomas clínicos são raros e acontecem geralmente na infância antes do diagnóstico, incluindo lesões descamativas na pele, aumento da susceptibilidade à infecção, pobre cicatrização, trombocitopenia, embora a DAGE possa também ser considerada em crianças com falência de crescimento³⁵.

Os ácidos graxos essenciais são gorduras poliinsaturados que são representados pelo ácido **linoléico**, o qual é convertido em ácido araquidônico (AA - LC-PUFAS - série ômega-6), e o **alfa-linolênico**, o qual é metabolizado em ácido docoexaenóico (DHA - LC-PUFAS-série ômega-3)²⁰.

Os mecanismos sugeridos para a DAGE em pacientes com FC incluem: a má digestão e má absorção de lipídios dietéticos, a dieta inadequada, a alteração da atividade das lipases hepáticas, o aumento do metabolismo dos AGE em pacientes desnutridos e da síntese de mediadores inflamatórios, como também o aumento da beta oxidação de ácidos graxos poliinsaturados (AGPI)¹⁸. Além disso, a elevação da destruição peroxidativa dos AGPI em pacientes com diminuição da capacidade antioxidante e aumento do estresse oxidativo induzido por infecções contribuem para a redução da concentração de AGPI¹⁹.

Tem sido também proposto que a alteração da conversão dos AGE para LC-PUFAs (long chain-polyunsaturated fatty acids) estaria ligado ao defeito primário na FC⁵⁰.

O tratamento dietético consiste em fornecer um adequado fornecimento de energia e ácidos graxos poliinsaturados das séries ômega-3 e ômega-6 em proporções balanceadas²². Sugere-se que os ômega-6 perfaçam um valor de 1 a 2% do total energético da dieta, e os ômega-3 compreendam entre 10 e 20% dos ácidos graxos poliinsaturados nela contidos. Óleos vegetais como canola, soja, peixes de água fria (ex.: salmão, sardinha, atum, cavala, arenque) são ricos em ácido linolênico, e boas fontes de energia, podendo ser recomendados. O leite humano contém ácido docoexaenóico (DHA) e deve ser estimulado em lactentes²⁰.

Quantidades excessivas de AGE e LC-PUFAS podem causar efeitos adversos, como aumento da peroxidação lipídica e desequilíbrio de eicosanóides específicos, com conseqüências clínicas.

Altas doses de ômega-3 e ácido DHA mostraram reduzir o dano orgânico em modelo animal de FC, porém não se sabe se os mesmos efeitos serão alcançados com humanos¹⁹. Dessa forma, ainda não se recomenda doses farmacológicas de ácidos graxos ômega-3 antes de maiores comprovação de sua eficácia⁵¹.

Minerais e eletrólitos

Cálcio

O cálcio é importante para mineralização óssea, contração muscular e transmissão de sinais no sistema nervoso. A má absorção e deficiência de vitamina D são as principais causas da baixa absorção de cálcio⁵². O aumento da prevalência de osteopenia, osteoporose e um aumento do risco de fratura em crianças e adultos com FC levaram à revisão da recomendação diária de cálcio²⁰, onde crianças necessitam de 400 a 800 mg e adolescentes de 800 a 1.200 mg de cálcio diariamente¹⁹.

Ferro

A deficiência de ferro é freqüente na FC e pode ser causada por vários fatores: ingestão alimentar inadequada, má absorção, infecção crônica e perda sangüínea. As crianças necessitam de 5 a 10 mg diariamente¹⁹. As enzimas pancreáticas podem diminuir a absorção de ferro, por isso o horário da suplementação de ferro não deve ser próximo da reposição enzimática⁵³. Os receptores de transferrina sérica são os mais sensíveis indicadores da deficiência de ferro, porque eles não são afetados pela inflamação, mas este teste não está disponível comercialmente.

No momento recomenda-se que a monitoração em crianças e adolescentes seja anual por meio do hematócrito e hemoglobina²⁰.

Zinco

O zinco tem importante participação em várias enzimas. A sua deficiência está caracterizada por retardo no crescimento, acrodermatite e distúrbio na função imune. Crianças necessitam de 5 a 10 mg/dia e adultos, acima de 15 mg¹⁹. Recentemente mostrou-se, através de isótopos estáveis, um aumento das perdas fecais e um decréscimo na absorção de zinco em crianças e lactentes com FC⁵⁴. A deficiência de zinco é difícil de ser caracterizada, uma vez que pode estar presente mesmo quando o nível de zinco plasmático esteja normal. Suplementação empírica por um período de 6 meses pode ser considerada para os pacientes de FC que apresentam retardo no crescimento ou baixa estatura²⁰. A deficiência de zinco afeta o *status* da vitamina A, sendo assim a suplementação de zinco também está indicada em pacientes com FC com níveis inadequados desta vitamina ou aqueles que apresentam cegueira noturna que não respondem com a reposição de vitamina A²⁰.

Sódio

Crianças com FC têm maiores riscos de hiponatremia por causa

das perdas deste sal na pele, o qual pode ser identificado por meio dos baixos níveis de sódio sanguíneo, podendo levar à anorexia e ao baixo ganho de peso¹⁸. A suplementação de sódio e cloreto é usualmente necessária durante exercícios físicos em climas quentes. Crianças fibro-císticas em aleitamento materno também podem necessitar desta suplementação, particularmente quando expostas a ambientes quentes ou perda hídrica excessiva, em casos de febre, suor ou taquipnéia¹⁹. Nesses casos, as seguintes doses diárias de cloreto de sódio (NaCl) são recomendadas: para as crianças menores de 1 ano – 500 mg; 1-7 anos – 1 g; para as maiores de 7 anos - 2 a 4 g divididos em doses menores²¹.

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL NA FIBROSE CÍSTICA

Alguns pacientes com desnutrição não respondem às terapêuticas realizadas no atendimento multidisciplinar, tais como, o aconselhamento dietético, a otimização da reposição enzimática e o tratamento intensivo da exacerbação pulmonar.

Em um estudo prospectivo que avaliou durante 5 anos a reabilitação nutricional de 38 crianças desnutridas com FC, registrou-se a evolução do consumo energético de 83,6% para 107,9% das recomendações, demonstrando a dificuldade dessas crianças em atingirem a recomendação para FC⁵⁵.

Para esses pacientes, os Consensos^{19, 20, 21} recomendam uma intervenção precoce, incluindo suplementação oral, alimentação enteral ou ainda nutrição parenteral.

Terapia nutricional oral

Geralmente as intervenções nutricionais começam com a orientação de aumento da densidade energética das refeições presentes na dieta regular do paciente²⁰, além dos esclarecimentos quanto ao comportamento alimentar²⁸.

Stark *et al*⁵⁶ descreveram a dificuldade dos pais de pacientes com

FC nos horários das refeições: ritmo mais lento e tempo prolongado para ingerir os alimentos, além de recusa alimentar sistemática. Por meio da educação nutricional e intervenções comportamentais adotadas foi possível melhorar a interação pais-criança durante as refeições, e aumentar significativamente a ingestão calórica e melhorar o estado nutricional dos pacientes. Essas medidas, segundo os autores, possibilitam evitar a utilização de intervenções mais agressivas⁵⁷.

O uso de suplementos energéticos pode ser recomendado, porém é importante assegurar que eles não estejam sendo utilizados como substitutos das refeições²⁰.

Existem vários tipos de suplementos nutricionais disponíveis. Para as crianças menores (1 - 5 anos de idade), devem-se utilizar suplementos específicos para esta faixa etária. Para as maiores de 5 anos, podem-se utilizar suplementos indicados para adultos. A escolha é frequentemente determinada pelo sabor de preferência do paciente para garantir boa aceitação. Geralmente apresentam-se com 1 a 2 kcal/ml, e a indicação irá depender da necessidade nutricional e a capacidade individual de ingestão alimentar. Podem ser oferecidos antes ou após as refeições, ou ainda antes de dormir para manter normal o apetite das refeições¹⁹.

Recentemente, Poustie *et al* (2006)⁵⁸, em um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, investigaram se os suplementos energético-protéicos, combinados com orientação e acompanhamento dietético, melhorariam ou preveniriam a deterioração do índice de massa corporal (IMC) das crianças com FC, em comparação com apenas a orientação dietética. Os resultados mostraram que, quando as crianças desnutridas receberam aconselhamento dietético regular, o seu estado nutricional foi similar, recebendo ou não suplementos.

Concluiu-se que, embora os suplementos energético-protéicos orais possam ser usados no tratamento de crianças desnutridas, possivelmente durante episódios agudos de perda de peso, eles não devem ser considerados parte essencial do cuidado nutricional.

Terapia nutricional enteral

Quando a alimentação via oral não atingir o peso desejado, a suplementação via enteral poderá ser indicada. A administração pode ser via nasogástrica ou via gastrostomia, dependendo da preferência de cada paciente e da experiência de cada Centro^{19, 20}. A terapia nutricional enteral (TNE) deve ser apresentada como uma das modalidades de tratamento para melhorar o estado nutricional e a qualidade de vida, e a família orientada sobre o tipo de sonda, fórmulas alimentares e funcionamento do sistema²⁰.

Quando indicada, a terapia nutricional enteral (TNE) deve ser preferencialmente administrada durante o período noturno, com o objetivo de manter a ingestão dietética normal durante o dia¹⁹. Recomenda-se avaliar a presença de refluxo gastroesofágico antes de iniciar esta modalidade de alimentação. Caso esteja presente, o procedimento anti-refluxo (funduplicatura de Nissen) pode ser indicado durante a colocação do tubo de gastrostomia. Pacientes com intolerância à glicose podem apresentar hiperglicemias noturnas e, se necessário, devem ser tratados com insulina¹⁹.

Com relação ao tipo de fórmulas, normalmente as poliméricas são bem toleradas, e geralmente densidades calóricas de 1,5 a 2,0 kcal/ml são necessárias para prover os requerimentos energéticos. Inicialmente 30 a 50% das necessidades energéticas devem ser fornecidos pela NE, devendo esta oferta nutricional ser monitorada pela taxa de ganho de peso, armazenamento de gordura e crescimento²⁰.

Em raras situações, como anorexia excessiva, edema ou náuseas, pode haver benefício com a utilização de dietas semi-elementares²⁰. Geralmente a administração lenta da dieta é controlada por doses pequenas de enzimas no início e durante a alimentação, porém mais estudos são necessários para definir o melhor método de suplementação enzimática com alimentação enteral¹⁹.

Terapia nutricional parenteral

A nutrição parenteral pode ser útil como suporte nutricional por um período curto de tempo, e é benéfica em situações como: pós-operatório de grandes cirurgias do trato gastrointestinal ou em pacientes comprometidos que aguardam por transplante hepático ou pulmonar¹⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de a doença pulmonar progressiva ser a maior causa de mortalidade na FC, os vários trabalhos publicados até o momento levam-nos a compreender a importância do cuidado nutricional no atendimento multidisciplinar desta doença. A monitoração do desenvolvimento, o adequado aporte energético e demais nutrientes, bem como a intervenção nutricional precoce quando houver comprometimento do crescimento, se tornaram imprescindíveis no tratamento, por evidenciarem a sua influência na função pulmonar e, conseqüentemente, na qualidade de vida e sobrevida desta população. A educação nutricional familiar, por sua vez, é de fundamental importância, pela influência dos fatores psicossociais e ambientais sobre a alimentação, bem como da interação dos pais nos hábitos de conduta alimentar de seus filhos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez-Costa C, Escribano A, Gómez FN, García-Maset L, Luján J, Martínez -Rodríguez L. Intervención nutricional en niños y adolescentes com fibrosis quística. Relación con la función pulmonar. *Nutr Hosp.* 2005; XX(3):182-88.
2. Zemel BS, Kawchak DA, Cnaan A, Zhou H, Scanlin TF, Stallings VA. Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutritional status, pulmonary function, and genotype in children with cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1996; 40(4):578-86.
3. Creveling S, Light M, Gardner P, Greene L. Cystic fibrosis, nutrition and the health care team. *J. Am. Diet. Assoc.* 1997; 97(10):186-91.

4. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988; 41:583-91.
5. Ramsey BVV, Farrell PM, Pencharz P. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. The Consensus Committee. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:108-16.
6. Lai HC, Corey M, FitzSimmons S, et al. Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between the United States and Canada. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:531-38.
7. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr.* 2000;19:387-94.
8. Steinkamp G Wiedemann B. On behalf of the German CFQA Group. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: Cross sectional and longitudinal analyses from the German Quality Assurance Project. *Thorax.* 2002;57:596-601.
9. Elborn JS, Bell SC. Nutrition and survival in cystic fibrosis. *Thorax.* 1996;51:971-72.
10. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2001: Annual Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2002.
11. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2007: Annual Data Report. Bethesda, MD: September; 1999.
12. Registro Latino-Americano de Fibrosis Quística (REGLAFQ). Informe del cuarto año. Buenos Aires; 1993.p.21.
13. Gurwitz D, Corey M, Francis PWJ, Crozier D, Levison H. Perspectives in cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am.* 1979;26:603-15.
14. Luder E, Kattan M, Thornton JC, Koehler KM, Bonforte RJ. Efficacy of a nonrestricted fat diet in patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1989;143:458-64.
15. Peterson ML, Jacobs DR, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatr;* 2003;112(3):588-92.
16. Grunfeld C. The pathogenesis of wasting in AIDS: lesson for cystic fibrosis.

- Pediatr Pulmonol. 1994; Suppl 10:120-21.
17. Shepherd RW, Holt TL, Thomas BJ, Kay L, Isles A, Francis J, Ward C. Nutritional rehabilitation in cystic fibrosis: controlled studies of effects on nutritional growth retardation, body protein turnover and course of pulmonary disease. *J Pediatr*. 1986;109(5):788-94.
 18. Wood LG, Gibson PG, Garb ML. Circulating markers to assess nutritional therapy in cystic fibrosis. *Clin Chim. Acta*. 2005;353:13-9.
 19. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;2:51-75.
 20. Borowitz D, Baker RD, Stallings V: Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:246-59.
 21. UK Cystic Fibrosis Trust Nutrition Working Group. Nutritional management of cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Trust, 2002.
 22. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4:7-26.
 23. Kochi, C. Critérios de avaliação da puberdade. In: Monte O, Longui CA, Calliari LE, Kochi C. *Endocrinologia para o pediatra*. São Paulo, Atheneu; 2006. p. 157-66.
 24. Frisancho, AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *AJCN*, Bethesda. 1981;34(11):2540-45.
 25. Shepherd RW, Holt TL, Greer R, Cleghorn GJ, Thomas BJ. Total body potassium in cystic fibrosis. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 1989;9:200-05.
 26. Azcue M, Fried M, Pencharz PB. Use of bioelectrical impedance analysis to measure total body water in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993; 16:440-45.
 27. Slosman DO, Casez JP, Pichard C, et al. Assessment of whole body composition with dual-energy X-ray absorptiometry. *Radiology*. 1992;185:593-98.
 28. Wolf S, Morton A. Dietetics. In: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A (eds): *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Basel:

- Karger, 2006. p. 293-300.
29. IOM (Institute of Medicine). DRI – Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington (DC): National Academy Press, 2005.
 30. Rashid M, Durie P, Andrew M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:378-82.
 31. Wilson DC, Rashid M, Durie PR, et al. Treatment of vitamin K deficiency in cystic fibrosis : effectiveness of a daily fat-soluble vitamin combination. *J Pediatr.* 2001;138:851-55.
 32. Durie PR, Pencharz PB. A rational approach to the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *JR Soc Med.* 1989;82(Suppl16):11-20.
 33. Burdet L, Hugli O, Aubert JD, et al. Effect of elective antibiotic therapy on resting energy expenditure and inflammation in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 1999;158:711-16.
 34. Dodge JA, O’Rawe AM. Nutritional aspects in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:739-43.
 35. Pencharz PB, Durie PR. Nutritional management of cystic fibrosis. *Annu Rev Nutr.* 1993;13:111-36.
 36. Wooton AS, Murphy JL, Bond SA, et al. Energy balance and growth in cystic fibrosis. *JR Soc Med.* 1991, 84 Suppl 18:22-7.
 37. Gavin J. Nutritional care. In: Peebles A, Maddison J, Gavin J, Connett G. *Cystic fibrosis care: a practical guide.* 5.ed. Philadelphia: Elsevier, 2005. p.109-30.
 38. FAO/OMS/UNU. Informe de una reunión consultiva conjunta de expertos. Necesidade de Energia y Proteínas. Ginebra, série de informes técnicos, 1985. p.724.
 39. Greer RM, Buntain HM, Lewindon PJ, et al. Vitamin A levels in patients with CF are influenced by the inflammatory response. *J Cyst Fibros.* 2004;3:143-49.
 40. Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, et al. Oxidative stress in cystic fibrosis: dietary and metabolic factors. *J Am Coll Nutr.* 2001;20:157-65.
 41. Homnick DN, Cox JH, De Loof MJ, et al. Carotenoid levels in normal

- children and in children with cystic fibrosis. *J Pediatric* 1993;122:703-07.
42. Duggan C, Collin AA, Agil A, et al. Vitamin A status in acute exacerbations of cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 1996;64: 635-39.
43. Wolfe SP, Conway SP, Brownlee KG. Seasonal variation in vitamin D levels in children with cystic fibrosis in the United Kingdom. Abstracts 24th European CF Conference, 2001; p. 115.
44. Elkin SL, Burgess J, Hodson ME. Hypovitaminosis D is common in adult patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1999; suppl 19:469.
45. Brown RK, Wyatt H, Price JF, et al. Pulmonary dysfunction in cystic fibrosis associated with oxidative stress. *Eur Respir J.* 1996;9:334-39.
46. Swann IL, Kendra JR. Anemia, vitamin E deficiency and failure to thrive in an infant. *Clin Lab Haematol.* 1998; 20:61-3.
47. Winklhofer-Roob BM, Van't Hof MA, Shmerling DH. Long-term oral vitamin E supplementation in cystic fibrosis patients: RRR- alpha-tocopherol compared with all-rac-alpha-tocopheryl acetate preparations. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:722-28.
48. Beker LT, Ahrens RA, Fink RJ, et al. Effect of vitamin K supplementation on vitamin K status in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24:512-17.
49. Wilson DS, Ahrens RA, Fink RJ, et al. Treatment of vitamin K deficiency in cystic fibrosis: effectiveness of a daily fat-soluble vitamin combination. *J Pediatr.* 2001;138:851-55.
50. Strandvik B, Gronowitz E, Enlund F, et al. Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2001;138:650-55.
51. Beckles W N, Elliott TM, Everard ML. Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;3:CD002201.
52. Salamoni F, Rouler M, Gudinchet F, et al. Bone mineral content in cystic fibrosis patients: correlation with fat-free mass. *Arch Dis Child.* 1996;74:314-18.
53. Zempsky WT, Roseustein BJ, Carroll JA, et al. Effect of pancreatic enzyme

- supplements in iron absorption. *Am J Dis Child*. 1989;143(8):969-72.
54. Krebs NF, Westcott JE, Arnold TD, et al. Abnormalities of zinc homeostasis in young infants with cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 2000;48:256-61.
55. Walkowiak J, Przyslawski J. Five-year prospective analysis of dietary intake and clinical status in malnourished cystic fibrosis patients. *J Hum Nutr Dietet*. 2003;16:225-31.
56. Stark LJ, Mulvihill MM, Jelalian E, et al. Descriptive analysis of eating behavior in school-age children with cystic fibrosis and healthy control children. *Pediatrics* 1997;99:665-71.
57. Stark LJ, Mulvihill MM, Powers SW, et al. Behavioral intervention to improve calorie intake of children with cystic fibrosis: treatment versus wait list control. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;22:240-53
58. Poustie VJ, Russell JE, Watling RM, Ashby D, Smyth RL, CALICO trial collaborative group. Oral protein energy supplements for children with cystic fibrosis: CALICO multicentre randomized controlled trial. *BMJ*. 2006;332:632-36.

Capítulo XIV

Diabetes

Genoir Simoni
Marilza Leal Nascimento
Paulo César Alves Silva

RESUMO

As alterações do metabolismo de carboidratos são uma complicação freqüente da fibrose cística. Decorrem de alterações cinéticas da secreção de insulina e aumento da resistência insulínica, determinando piora das condições nutricionais e pulmonares.

Pacientes com FC têm possibilidade de desenvolver DRFC, e devemos estar atentos no seguimento desses pacientes para diagnosticarmos precocemente estados de intolerância à glicose, uma vez que interfere diretamente na evolução com piora do quadro clínico.

Todos os indivíduos acima de 10 anos de idade, como rotina de investigação e revisão anual, devem ser submetidos ao teste de tolerância oral à glicose (TTOG). A hiperglicemia após o TTOG se correlaciona inversamente com o grau de comprometimento nutricional e pulmonar, sugerindo um envolvimento da hiperglicemia pré-diabética no início da piora clínica.

Na presença de DRFC com hiperglicemia de jejum, o tratamento com insulina deve ser iniciado, não havendo, ainda, um consenso sobre o tratamento para intolerância à glicose no DRFC, sem hiperglicemia de jejum. É importante acompanhar a evolução desses pacientes, pois eles possuem alto risco de piora clínica do quadro pulmonar.

Metas para o controle glicêmico e a monitoração da glicemia devem variar de acordo com a condição clínica do paciente³.

Existe forte indício de que a terapia precoce com insulina possa contribuir para a melhora clínica dos pacientes com FC que apresentam intolerância à glicose.

Estudos clínicos controlados deverão ser implementados, para se determinar os possíveis benefícios do tratamento precoce com insulina ou até mesmo secretagogos insulínicos orais, na população com FC que apresentam TTOG alterado.

INTRODUÇÃO

Devido ao diagnóstico precoce da fibrose cística (FC) e ao melhor tratamento desta doença e de suas complicações, a maioria das crianças portadoras tem atualmente uma expectativa média de vida de 40 anos, enquanto que nos anos 60 a expectativa de vida era de quatro anos¹. Com esta maior longevidade nas últimas décadas, novas complicações têm sido relatadas, como as alterações do metabolismo dos carboidratos na forma de Diabetes *Mellitus* (DM) e em uma fase inicial como intolerância à glicose (IGT)².

A Associação Americana de Diabetes (ADA), desde 1997 classifica o diabetes relacionado à fibrose cística (DRFC) na categoria de doenças do pâncreas exócrino: outros tipos específicos.

A evolução do estado de tolerância normal à glicose até o diabetes relacionado à fibrose cística (DRFC) com hiperglicemia de jejum é ainda pouco compreendida. Estudos têm demonstrado um declínio lento, mas progressivo, da tolerância à glicose, que geralmente se inicia após a puberdade³. O DRFC geralmente manifesta-se entre 15 e 20 anos, e parece acrescentar maior gravidade à FC⁴. Existe uma forte associação com a piora da função pulmonar⁵. A taxa de mortalidade é seis vezes maior entre portadores de DRFC e, destes, menos de 25% sobrevivem aos 30 anos⁴.

Ainda é controverso se o estado pré-diabético apresenta relação com o declínio da função pulmonar e sobrevida dos pacientes, assim como é especulativo se a intervenção precoce com insulina ou outra droga antidiabética possa interferir na evolução^{6,7,8}.

O diabetes relacionado à fibrose cística (DRFC) é diferente de DM tipo 1 e tipo 2 e diferentes estágios de tratamento são necessários. O objetivo do tratamento de DRFC também é diferente, pois além da

prevenção de complicações do diabetes em longo prazo (complicações tardias), o tratamento tem como objetivo prevenir os efeitos negativos do diabetes na nutrição e na função pulmonar³.

A perda gradual do efeito anabólico da insulina leva a aumento da concentração de glicose no sangue, resultando em um aumento da concentração de glicose nasal e nas secreções de vias aéreas, aumentando o risco de infecções associadas e contribuindo para a deterioração clínica⁵.

EPIDEMIOLOGIA

Pesquisas na Europa e Estados Unidos em pacientes com FC no final do século passado, sem estudo de triagem com o teste de tolerância à glicose oral (TTGO), encontraram que 4,6 a 6,1%, respectivamente, têm o diagnóstico de diabetes³.

Em um estudo com triagem com TTGO, encontrou-se que 17% dos pacientes acima de cinco anos de idade tinham DRFC sem hiperglicemia de jejum e 11% tinham DRFC com hiperglicemia de jejum⁸.

A secreção reduzida de insulina tem sido demonstrada em crianças a partir de cinco anos de idade, e a prevalência de intolerância à glicose e DRFC aumenta conforme a idade⁹. O Diabetes é visto em 9% das crianças portadoras de FC, 26% dos adolescentes, 35% dos adultos entre 20 e 29 anos, e 43% nos adultos de 30 anos ou mais⁸. O risco de DM na fibrose cística é 20 vezes maior que na população geral¹⁰. Parece acometer mais indivíduos nutricionalmente comprometidos^{4, 11} e homozigotos para a mutação $\Delta F508$ ¹². Devido ao fato de os estudos de detecção das alterações dos carboidratos em pacientes com FC não serem efetuados de maneira sistemática, a frequência destas deve ser maior do que a referida.

FISIOPATOLOGIA

O defeito básico aparentemente é a redução do número de células

beta e a perda da secreção de insulina³. Entretanto, o mecanismo fisiopatológico do diabetes relacionado à fibrose cística (DRFC) é controverso e inclui os seguintes fatores: anormalidades estruturais dos pâncreas exócrino e endócrino; aumento da resistência periférica à ação da insulina e insuficiência funcional do pâncreas endócrino¹³.

A porção exócrina representa 80 a 85% do pâncreas e é constituída de numerosas glândulas pequenas (ácinos). Os canais drenam cada ácino secretório, e estes se anastomosam para formar o sistema de ductos pancreáticos. O epitélio ductal é responsável pela secreção de eletrólitos e muco nos ductos principais. O pâncreas secreta de 1 a 2,5 litros por dia de secreção contendo as enzimas digestivas e pró-enzimas.

A porção endócrina consiste de aproximadamente um milhão de aglomerados de células que constituem a ilhota de Langerhans. A ilhota é formada por quatro tipos principais de células: as células beta, produtoras de insulina; as células alfa secretoras de glucagon; as células delta, que contêm somatostatina, e as células PP, que contêm o polipeptídeo pancreático.

A doença exócrina da FC inicia-se pelo acúmulo de muco nos ductos, com algum grau de dilatação das glândulas exócrinas já evidente em lactentes; em crianças maiores e adolescentes, os ductos estão totalmente obstruídos, causando atrofia dos ácinos, sendo o parênquima normal progressivamente substituído por fibrose e gordura¹⁰.

Classicamente admite-se que o DRFC seja consequência da distorção na arquitetura da ilhota de Langerhans, causada pela degeneração fibroadiposa do pâncreas exócrino. Entretanto, apesar de a insuficiência exócrina afetar 85% dos pacientes com FC e as alterações histológicas serem tão importantes, nem todos os pacientes desenvolvem DRFC ao longo de suas vidas. Estudos de autópsia não conseguiram demonstrar se as lesões da ilhota seriam significativamente mais importantes nos pacientes com DRFC do que nos não-diabéticos; portanto, não estabeleceram se o *diabetes* da FC possa ser simplesmente um dano maior da ilhota determinado pela fibrose do pâncreas exócrino. Parece

existir algum outro fator predisponente para que alguns portadores de FC desenvolvam DRFC¹³.

Alterações na sensibilidade à insulina também têm sido implicadas. A resistência periférica à ação insulínica neste distúrbio tem sido justificada por vários mecanismos: infecções pulmonares recorrentes ou crônicas, fibrose hepática subclínica, elevação de hormônios contra-reguladores (cortisol e catecolaminas), níveis elevados de citocinas, de fator de necrose tumoral- α e diminuição da translocação do transportador de glicose GLUT-4 no músculo esquelético; e em pacientes com diabetes manifesto, a glicotoxicidade^{13, 14}.

A natureza do defeito na secreção de insulina na FC tem sido estudada usando diferentes métodos:³

- medindo a glicose e a insulina durante o TTGO;
- estudando a sensibilidade à insulina utilizando *clamp* de insulina (insulina infundida IV em uma taxa constante e a sensibilidade insulínica é estimada frente ao volume de glicose requerido para manter a normoglicemia);
- sistema de monitoração subcutânea contínua da glicemia (CGMS-*continuous glucose monitoring system*), o qual mede o conteúdo de glicose através do fluxo intersticial via um dispositivo subcutâneo integrado com sistemas computadorizados que permitem a visualização em gráficos das medidas de glicose para melhor interpretação.

A secreção de insulina é modulada por diversos fatores, além da glicose. A ilhota de Langerhans sofre regulação do sistema nervoso autônomo, de hormônios sistêmicos, de outros nutrientes (aminoácidos, ácidos graxos e outros açúcares), de hormônios produzidos no trato gastrointestinal (incretinas), além de sofrer efeitos parácrinos dos próprios produtos de secreção da ilhota.

A secreção de insulina estimulada pela glicose intravenosa *in vivo* apresenta tipicamente uma resposta bifásica. Logo após a elevação nos

níveis glicêmicos, acontece uma elevação rápida e transitória da secreção de insulina conhecida como primeira fase de secreção insulínica, seguida de uma segunda fase de secreção mais lenta e sustentada. Um dos marcos iniciais do diabetes é a perda da primeira fase de secreção insulínica à infusão constante de glicose intravenosa (*clamp* hiperglicêmico).

A intolerância à glicose e o DM em FC são causados por defeitos no tempo e quantidade de secreção de insulina. Ocorre uma cinética secretora de insulina alterada, especialmente da sua primeira fase e aumento da resistência insulínica¹³. Conforme a tolerância à glicose piora, o tempo do pico de insulina, após uma carga de glicose, é atrasado cada vez mais e há um declínio da secreção de insulina. Devido ao problema do tempo do pico de insulina, a glicose pode ser anormalmente elevada durante o TTGO, embora a concentração de glicose em duas horas esteja normal. A concentração de glicose de jejum pode ser normal quando o TTGO é diabético. A avaliação feita pelo CGMS tem demonstrado significativas hiperglicemias em indivíduos com glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada (HbA1C) e TTGO normais³.

O metabolismo da glicose é fortemente influenciado por fatores únicos da FC, incluindo desnutrição, infecção aguda e crônica, gasto energético elevado, deficiência de glucagon, má absorção, trânsito intestinal anormal, disfunção hepática e maior esforço físico para respirar. Estes fatores não são estáticos e a intolerância à glicose pode flutuar através das horas do dia, sendo o curso da DRFC variável^{14, 15}.

QUADRO CLÍNICO

Potenciais sintomas de diabetes em FC incluem polidipsia e poliúria, perda de peso ou inabilidade para ganhar peso, apesar de intervenção nutricional agressiva, crescimento lento, progressão lenta da puberdade ou inexplicável declínio da função pulmonar.

Os sintomas comuns do diabetes, como poliúria e polidipsia, podem não ser reconhecidos na FC. Sintomas como desidratação, letar-

gia, fraqueza, fadiga, dificuldade na manutenção do peso e piora inexplicável da função pulmonar, apesar de serem também manifestações da doença pulmonar e de infecções, devem alertar para a possibilidade de DRFC. Sempre que um paciente portador de FC apresentar dificuldade na manutenção do peso, a avaliação de diabetes deverá ser realizada¹⁴.

No estágio de alteração da tolerância à glicose, não existe nenhuma manifestação clínica, e se estes pacientes não forem avaliados de maneira sistemática, o diagnóstico não será estabelecido.

COMPLICAÇÕES AGUDAS DO DIABETES EM DRFC

A cetoacidose diabética é rara, mas pode ocorrer, especialmente no momento do diagnóstico do DM, se a fase de hiperglicemia tiver passado despercebida. Semelhante ao que ocorre no DM tipo 2, a maioria dos pacientes com DRFC produz insulina suficiente para bloquear a cetogênese. Além disso, a deficiência concomitante de glucagon, que ocorre nestes pacientes, protege contra a formação de cetonas e conseqüente cetoacidose¹⁵. Hiperglicemia sintomática (poliúria e poli-dipsia) pode ocorrer¹⁵.

COMPLICAÇÕES TARDIAS DO DIABETES EM DRFC

Em 10 a 23% dos pacientes com DRFC têm sido encontradas complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia)¹⁶. Retinopatia diabética tem sido relatada em 16% dos pacientes após 5 anos e em 23% após 10 anos de DRFC¹⁷. É possível que o risco de complicações microvasculares em DRFC seja similar ao que é visto em DM tipo 1 e tipo 2. Em DM tipo 1 e tipo 2, o risco de desenvolvimento de complicações microvasculares está relacionado ao nível de controle glicêmico e ao tempo de diabetes¹⁶.

Complicações macrovasculares ainda não foram descritas, provavelmente devido aos baixos níveis de colesterol em FC e hipertensão não serem freqüentes nestes pacientes³.

O início do DRFC está associado com falência nutricional, atraso do crescimento em pacientes em idade puberal e piora da função pulmonar devido a freqüentes infecções. Estas alterações podem ser vistas 2 a 4 anos antes do diagnóstico do DRFC.

Quando o diabetes clínico está presente, a terapêutica com insulina deve ser iniciada para reverter estas alterações nocivas à saúde. No entanto, durante a fase de pré-diabetes, os possíveis benefícios da intervenção terapêutica não estão totalmente estabelecidos³.

DIAGNÓSTICO DA DRFC

Hiperglicemia significativa pode estar presente por anos sem sintomas. Níveis de glicemia de jejum e HbA_{1c} são freqüentemente normais em DRFC e não são confiáveis como teste de triagem². Existem dúvidas quanto à acurácia da medida da HbA_{1c} em pacientes com DRFC em virtude do aumento da vida das hemácias dos portadores de FC¹³. Diretrizes recentes para o Reino Unido sugerem TTGO precoce, antes de 12 anos de idade¹.

O teste oral de tolerância à glicose (TTGO) consiste em:¹⁸

- jejum de oito a doze horas;
- dieta sem restrições nos três dias que antecedem o teste; a dieta deve conter no mínimo 150 g de carboidratos;
- punção venosa com cateter;
- manter repouso relativo;
- ofertar 75 g de glicose para adultos e 1,75 g/kg (máximo de 75 g) para crianças, com ingestão em no máximo cinco minutos, tempo contado a partir do primeiro gole;
- colher amostras de sangue nos tempos 0 e 120 minutos para dosar a glicemia.

A conferência para consenso em diabetes da Fundação de Fibrose Cística dos Estados Unidos e Canadá adotou os critérios estabelecidos

pela ADA também para o diagnóstico de DRFC^{19, 20}. Em consenso mais recente da ADA²¹, o limite máximo da normalidade da glicemia de jejum passa a ser de 99 mg/dL, sendo que a glicemia de jejum inapropriada está definida entre 100 e 125 mg/dL. Nestes casos, é indicada a realização do teste oral de tolerância à glicose. Uma glicemia de jejum de 126 mg/dL ou mais (confirmada por nova coleta) confirma o diagnóstico de diabetes *mellitus*. Os outros critérios diagnósticos de diabetes são: uma glicemia duas horas após sobrecarga de glicose superior a 200 mg/dL, ou valor superior a 200 mg/dL em amostra colhida a qualquer hora do dia e em quaisquer condições, desde que acompanhada de sintomas e sinais característicos de diabetes.

São considerados normais valores de glicemia duas horas após a sobrecarga até 140 mg/dL; os valores intermediários (entre 140 e 200 mg/dL) definem a condição de tolerância à glicose diminuída.

Diabetes *mellitus* = Sintomas de diabetes (poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada) + concentração plasmática de glicose casual 200 mg/dl (11,1 mmol/L). Casual é definido como qualquer hora do dia, independentemente do horário da última refeição.

U

Diabetes *mellitus* = Glicemia de jejum (GJ) 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Jejum é definido como ausência de ingestão calórica durante pelo menos oito horas.

OU

Diabetes *mellitus* = Glicemia duas horas após uma sobrecarga de glicose de 200 mg/dl (11,1 mmol/L) durante um teste oral de tolerância à glicose (TTGO).

Tolerância à glicose alterada = GJ 100-125 mg/dl.

OU

TTGO alterado = glicemia após 2h 140-199 mg/dl.

A conferência para consenso em diabetes da Fundação de Fibrose Cística dos Estados Unidos e Canadá reconhece duas categorias de diabetes *mellitus* na FC, baseada na presença ou ausência de hiperglicemia de jejum: DRFC sem hiperglicemia de jejum e DRFC com hiperglice-

mia de jejum, a qual pode estar presente o tempo todo (DRFC crônica) ou esporadicamente (DRFC intermitente)⁸.

Existe um espectro contínuo de tolerância à glicose em pacientes com FC, progredindo do normal para a intolerância à glicose, agravando-se em direção ao DRFC sem hiperglicemia de jejum e, finalmente, terminando no DRFC com hiperglicemia de jejum²².

CRITÉRIOS PARA SCREENING DE DRFC:²³

Paciente ambulatorial:

A dosagem de hemoglobina glicosilada não serve como bom parâmetro de diagnóstico de DRFC, e não deve ser usada para este propósito. Uma dosagem de glicemia casual deve ser feita anualmente em pacientes com FC.

- Se glicemia <126 mg/dl, não há necessidade de outros testes, a não ser que sintomas de DRFC apareçam.
- GJ deve ser medida em pacientes com glicemia casual ≥ 126 mg/dl.
- GJ ≥ 126 mg/dl é diagnóstico para DRFC quando confirmado com um segundo teste de GJ ou se ocorre em associação com uma glicemia casual de >200mg/dl.
- O TTGO deve ser realizado em pacientes com FC com glicemia de jejum entre 100 e 125mg/dl, em pacientes com FC com sintomas de diabetes e uma GJ normal, a fim de excluir DRFC sem GJ elevada e nas seguintes situações:

- todos os indivíduos acima de 10 anos de idade, como rotina de investigação e revisão anual;
- qualquer indivíduo com sintoma sugestivo de diabetes;
- qualquer indivíduo com inexplicável falência em ganhar peso, perda de peso ou deterioração na função pulmonar;
- antes de planejar uma gravidez;

- quando confirmada uma gravidez;
- no meio do segundo e terceiro trimestre da gravidez.

Paciente internado:

Doença aguda está associada com resistência insulínica severa, e é quando os diabetes por vezes se tornam aparente em portadores de FC. Então, é importante que pacientes com FC hospitalizados sejam avaliados para a presença de diabetes. Todos os pacientes com insuficiência pancreática e FC que estão na faixa etária de 10 anos ou mais, incluindo aqueles sem história prévia de alterações na glicemia, devem ter a glicemia casual dosada no primeiro e no terceiro dia de internação. Se um destes níveis for ≥ 126 mg/dl, uma GJ e de 2h pós-prandial devem ser feitas na manhã seguinte.

- Se GJ < 126 mg/dl e glicemia 2h pós-prandial < 200 mg/dl, não há necessidade de mais testes. Glicemia deve voltar a ser monitorada se o status clínico do paciente mudar por tratamento com esteróides ou nutrição concentrada.
- Se GJ ≥ 126 mg/dl, deve ser repetida na manhã seguinte. Se hiperglicemia de jejum persistir por mais de 48h, iniciar tratamento com insulina. O paciente deve ser avisado de que isto poderá ser transitório (semanas a meses) ou crônico.
- Se GJ < 126 mg/dl, mas a glicemia de 2h pós-prandial for > 200 mg/dl, não há dados seguros que norteiem o tratamento clínico. Nesta situação, os pacientes normalmente não iniciam insulinição, que deverá ser considerada, no entanto, se a hiperglicemia persistir por 48h e o paciente tiver sintomas de diabetes.

O resultado da TTGO em FC pode variar com o status clínico, e uma TTGO anormal pode reverter para normal no decorrer do tempo². A deficiência insulínica pode ser clinicamente significativa sem uma anormalidade na TTGO. A falta de reprodutibilidade das respostas das glicemias das crianças e adolescentes portadores de FC nos TTGOS sucessivos causa dificuldades na definição do diagnóstico do estado

de tolerância à glicose e, conseqüentemente, na indicação terapêutica. Nos portadores de FC existem muitas variáveis que podem interferir na curva glicêmica, tais como:

- a doença hepática;
- o processo inflamatório pulmonar crônico;
- os medicamentos em uso;
- a desnutrição;
- a má absorção intestinal;
- a resistência periférica à insulina;
- os vários processos infecciosos agudos que apresentam ao longo da vida ².

Em pacientes que iniciam o diabetes na primeira década de vida, sempre temos de descartar que não seja diabetes tipo 1, sendo necessária a determinação de auto-anticorpos ²³.

TRATAMENTO

Questiona-se qual a importância de identificar pacientes portadores de FC com tolerância anormal à glicose. Pode-se argumentar que não há dados claros a respeito de como tratar este desarranjo metabólico da glicose em FC, mas há um consenso razoável de que a hiperglicemia de jejum deva ser tratada com insulina. Tratar pacientes sem hiperglicemia de jejum parece ser decisão mais difícil, pelos poucos dados de que se dispõe ^{23, 24}. Como estes pacientes têm risco de evoluir para hiperglicemia de jejum, a monitoração pela glicemia capilar em casa é recomendada. Estes pacientes podem estar sob risco de complicações microvasculares se não forem tratados, porque as pesquisas sugerem que a hiperglicemia pós-prandial tem o mesmo risco para complicações microvasculares da hiperglicemia de jejum ^{23, 24, 25}.

No entanto, ao contrário dos pacientes portadores de diabetes tipo 2, a restrição alimentar nunca será uma opção de tratamento para

pacientes com FC, onde a desnutrição está claramente associada ao risco de óbito, e os dados de tratamento com agentes orais não são promissores^{3, 18}.

Cabe ao endocrinologista pediátrico discernir qual o paciente que se beneficiará do tratamento precoce, uma vez que o surgimento do diabetes está fortemente associado com a mortalidade.

Todos os pesquisadores concordam que diabetes com hiperglicemia de jejum é perigoso na FC, e deve ser agressivamente tratado, mas há várias discordâncias sobre se o diabetes sem hiperglicemia de jejum deveria ser tratado^{23, 24, 25, 26}.

O diagnóstico de diabetes *mellitus* costuma trazer um grande impacto psicológico para o paciente e sua família. Muitos não sabiam do risco de diabetes até terem o diagnóstico. Outra preocupação é quanto a complicações futuras. O tratamento interfere ainda mais no estilo de vida normal por implicar em um tratamento injetável, monitorado intensamente, acrescentando um ônus financeiro ao custo do tratamento da FC. Sempre que necessário, providenciar suporte psicoterápico^{3, 18}.

Tratamento com insulina em DRFC resulta em melhora no índice de massa corporal (IMC), na função pulmonar e condição clínica, e em função disso recomenda-se a insulina como primeira linha de tratamento para DRFC^{3, 23}. Embora agentes hipoglicemiantes orais (glibenclamida e repaglinida) sejam utilizados, existem poucos estudos investigando a administração destes em DRFC. A metformina está contra-indicada em pacientes portadores de FC^{7, 18, 23, 24}.

Pacientes portadores de DRFC são mais bem tratados por uma equipe multiprofissional, que atenda pacientes com diabetes. Idealmente, a equipe que atende à patologia pulmonar deve estar situada na mesma clínica, para facilitar as informações e coordenar o cuidado do diabetes e do quadro respiratório.

O treinamento e participação dos familiares no tratamento do paciente são fundamentais.

Os objetivos do tratamento são:²³

- manter um status nutricional ótimo, incluindo desenvolvimento e

crescimento normal na criança e adolescente;

- controlar a hiperglicemia e reduzir a chance de complicações agudas e crônicas do diabetes;
- evitar hipoglicemia severa;
- promover uma ótima adaptação psicológica, social e emocional para viver com o diabetes;
- ser tão flexível quanto possível, dentro do estilo de vida do paciente portador de FC, adaptando-se às suas necessidades.

Até o presente, insulina é o único medicamento recomendado para tratamento de DRFC. Um período de monitoramento da glicose é útil no planejamento do esquema de insulina. Vários esquemas de insulinização são utilizados, dependendo das necessidades do paciente. Se o paciente tem hábitos alimentares irregulares, análogos de insulina de curta e longa duração podem estabelecer um regime flexível de insulinização (Tabela I). Doses relativamente altas de insulina podem ser necessárias, e os pacientes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia, se a insulina administrada não for acompanhada de alimentação^{3,18}.

Tabela I - Análogos de insulina

Nome	Duração da ação	Características
Análogos de curta ação		
Aspart (Novorapid®)	4 horas	Pico de ação muito rápido - deve ser administrada imediatamente antes ou após a alimentação
Lispro (Humalog®)	4 horas	
Análogos de longa ação		
Glargina (Lantus®)	24 horas	Insulinas basais, sem pico de ação, menor risco de hipoglicemia se comparadas às insulinas convencionais
Detemir (Levemir®)	20 horas	

Usualmente, pequena quantidade de insulina basal é necessária para o tratamento, e o tratamento mais efetivo é aquele que foca a dieta. O ideal é que a dose de insulina seja adequada para cobrir a elevação

da glicemia pós-prandial, 0.5 -1.0 U de insulina de ação ultra-rápida (análogos de curta ação) para cada 15 a 30 gramas de CHO ingerido; insulina de ação basal (análogos de longa ação), deve ser dada à noite ou pela manhã, dependendo da rotina do paciente^{3,18}. As doses de insulina deverão ser ajustadas de acordo com as glicemias, que deverão ser medidas antes e 2h após as principais refeições.

As metas glicêmicas são: glicemia 70 a 140 mg/dl antes das refeições, 100 a 180 mg/ml 2 horas após alimentação e maior que 70 mg/ml às 3 horas da madrugada. Estas metas serão sempre individualizadas e adaptadas às condições de cada paciente^{3, 18, 23}.

Idealmente, os pacientes devem realizar pelo menos 4 glicemias capilares ao dia, para ajustar seu tratamento, e deve realizar consultas com o endocrinologista a cada 2 a 3 meses. Nestas consultas, deve-se realizar a determinação da hemoglobina glicosilada²³.

Pacientes que recebem alimentação enteral noturna podem precisar de maior dose de insulina noturna. Os pacientes que utilizam insulina ultra-rápida durante o dia deverão introduzir insulina de ação intermediária (NPH) e ultra-rápida no início da alimentação enteral¹⁸.

Uma necessidade maior de insulina para até 1-2 U/Kg/dia pode ocorrer durante a puberdade, infecção aguda e tratamento oral com esteróides.

O tratamento nutricional é um componente integral do manejo tanto da FC quanto do diabetes. O desafio é combinar princípios nutricionais destas duas doenças, ou seja, achar um caminho para normalizar o crescimento e peso, e manter a euglicemia, uma vez que a ingestão alimentar pode não ser regular nestes pacientes^{3, 18}.

O principal objetivo do tratamento do DRFC é preservar o estado nutricional, e a manutenção de uma dieta com conteúdo altamente energético é importante³. A estratégia da dieta sugerida pela Associação Americana de Diabetes para o tratamento do diabetes tipos 1 e 2 não se aplica aos portadores de DRFC, e isto deve ser enfatizado para os pacientes e familiares. Não há limitação na porcentagem de carboidrato (CHO), gorduras e sal na dieta do DRFC. Isto deverá ser indivi-

dualmente determinado, baseado em hábitos alimentares e preferências individuais. Muitos indivíduos com FC têm hábitos alimentares irregulares e é melhor tentar adaptar o regime de insulina ao seu padrão de ingestão alimentar do que tentar mudar o seu modo de vida. Ênfase deve ser dada na contagem de CHO consumido, mais do que na fonte deste. O método de contagem de CHO dá ao paciente uma flexibilidade maior para ajustar sua dose de insulina pré-refeição, de acordo com seu apetite, que varia consideravelmente dia a dia na FC.

O paciente com DRFC deve praticar exercícios regulares segundo sua capacidade, o que ajuda a melhorar o controle do diabetes. Deve-se levar em conta a intensidade do exercício para o ajuste da ingestão alimentar e da dose de insulina²³.

Os pacientes têm de vigiar estritamente as hipoglicemias. Estas devem ser tratadas precocemente e de maneira intensiva pela dificuldade de remissão, já que apresentam um defeito na secreção de glucagon. Se não existe alteração de consciência, o tratamento consiste na ingestão de glicose ou qualquer outro carboidrato de absorção rápida (açúcar, mel, etc.) em uma quantidade de 10 a 15 gramas, acompanhado posteriormente de outras 10 gramas de carboidrato de ação lenta (pão, biscoito, leite, etc.). Em caso de perda de consciência, deve-se administrar 1 mg de glucagon por via subcutânea, e quando recuperar a consciência, carboidrato via oral²³.

Os pacientes com DRFC raramente apresentam quadros de cetoacidose, pois têm suficiente produção de insulina endógena para inibir a cetogênese, associada à deficiência de glucagon²³.

Pacientes com DRFC precisam ser monitorados e tratados para as mesmas complicações macro e microvasculares, como nos pacientes com diabetes tipos 1 e 2^{3, 18, 23}. Por causa do início insidioso do DRFC, o monitoramento das complicações deve iniciar-se imediatamente ao diagnóstico.

Quanto maior número de estudos surgir a respeito das consequências do DRFC no organismo destes pacientes, mais protocolos específicos para o tratamento deverão surgir.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garagorri J M, Rodríguez G, Ros L, Sánchez. Early detection of impaired glucose tolerance in patients with cystic fibrosis and predisposition factors. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:53-60.
2. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis. Five year prospective study. *BMJ*1995;311:655-659.
3. Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A (eds): Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Prog.Respir.Res.Basel.* Karger, 2006, vol. 34, pp.278-283.
4. Lanng S, Thorsteinsson B, Roder ME, Nerup J, Koch C. Insulin sensitivity and insulin clearance in cystic fibrosis patients with normal and diabetic glucose tolerance. *Clin Endocrinol.* 1994;41:217-223.
5. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J. et al. Influence of the development of diabetes *mellitus* on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 1992,151:684-68.
6. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:891-995
7. Rosenecker J, Eichler I, Kühn L, Bärmeier H, Von der Hardt H. Diabetes *mellitus* and cystic fibrosis: comparison of clinical parameters in patients treated with insulin versus oral glucose-lowering agents. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:351-355.
8. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1998;133:10-17.
9. Solomon MP, Wilson DC, Corey M, Kalnins D, Zielenski J, Tsui L-C, Pencharz P, Durie P, Sweezey NB. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2003;142:128-132.
10. Moran A. Endocrine complications of cystic fibrosis. *Adolescent Medicine. State of the art reviews.* 2002;13(1):145-159.
11. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Para L, Seilheimer DK. Proteolysis associated with insulin resistance in cystic fibrosis. *Pediatrics.*

- 1998;101:433-7.
12. Handi I, Payne SJ, Barton DE, McMahon R, Green M, Shneerson JM, Hales CN. Genotype analysis in cystic fibrosis in relation to the occurrence of diabetes *mellitus*. *Clin Genet*. 1993;43:186-9.
 13. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cystic Fib*. 2004;3(4):209-222.
 14. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Seilheimer DK. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in fibrosis. *J Pediatr*. 1997;6:948-956.
 15. Hardin DS, Moran A. Diabetes *mellitus* in cystic fibrosis. *Endocrinol & Metab Clin N Am*. 1999; 28:787-801.
 16. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes *mellitus*. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
 17. Sullivan MM, Denning CR. Diabetic microangiopathy in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1989;84:642-647.
 18. Regan F, Betts P. Diabetes and glucose intolerance. In:
Oresnstein DM, Rosenstein BJ, Sterns RC. Cysric fibrosis: medical care. Philadelphia: Lippincott Williams & Wuilkins; 2000. p. 185-92
 19. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 1999. *Diabetes Care*. 1999;22(Suppl 1): S7.
 20. Moran A. Cystic Fibrosis-related diabetes: an approach to diagnosis and management. *Pediatr Diabetes*. 2000; 1:41-48.
 21. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes *Mellitus*. *Diabetes Care*. 2003;26 (Suppl 1):S5-20.
 22. Moran A, Milla C. Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: why should patients be screened? *J Pediatr*. 2003;142(2):97-99.
 23. Castellano RB, Blanco AC, Garcia EG et all. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *An Esp Pediatr*. 2000;53: 573-579.

24. Moran A. When should hyperglycemia be treated in cystic fibrosis? *J Pediatr.* 2000;136(5):706-707.
25. Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Ru N, Czernichow P, Polak M. Cystic fibrosis-related diabetes *mellitus*: Clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr.* 2001;90:860-867.
26. Dobson L, Hattersley AT, Titley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child.* 2002;87(5):430-431.

Capítulo XV

Processos músculo-esqueléticos

Nadyesda Diehl Brandão
Rejane Leal C. C. Araújo

RESUMO

As alterações que afetam o sistema osteoarticular, músculo-esquelético, do tecido conjuntivo e vascular nos portadores de fibrose cística (FC) merecem atenção continuada e identificação das suas relações com os fatores genéticos, imunológicos, inflamatórios e infecciosos, próprios dessa patologia. Nas últimas décadas, esses problemas ganharam destaque pelo aumento da sobrevivência dos pacientes e suas interações com as novas pesquisas em biologia molecular.

O maior enfoque reumatológico da FC está direcionado ao déficit do desenvolvimento músculo-esquelético, do balanço entre a formação e a reabsorção da massa óssea, a osteopenia/osteoporose e conseqüentes fraturas e deformidades osteoarticulares. Problemas músculo-esqueléticos podem estar diretamente relacionados à fisiopatologia da FC e complicações terapêuticas, persistência inflamatória com produção de citocinas, ou não terem vinculação com a doença de base. Casos isolados de diferentes tipos de artrites episódicas e/ou vasculites em pacientes com FC são descritos na literatura, desafiando o estudo das suas relações. Também merece reconhecimento a osteoartropatia hipertrófica (OAH) e sua vinculação com os problemas pulmonares crônicos.

A prevenção dos problemas osteoarticulares através da educação dos pacientes e seus familiares, junto à supervisão multidisciplinar, é diferencial na assistência aos portadores da FC. Hábitos como alimentação adequada, suplementação com cálcio, vitaminas D e K e atividade física são as orientações iniciais para evitarem-se as infecções e permitir-se adequada construção músculo-esquelética. Monitoramento e tratamento com uso de bisfosfonados nos pacientes com

osteopenia/osteoporose e riscos de fraturas são necessários. Quando a resposta é insatisfatória, deve ser tentada a teriparatida.

A persistência da inflamação endobrônquica, amplificada pelas infecções pulmonares recorrentes (*Pseudomonas aeruginosa*) expressam marcadores inflamatórios, como o IL-8 e TNF- α , que podem retroagir aos diferentes sistemas. Essas infecções e reações imunoinflamatórias, principais causas de morbidade e mortalidade na FC, podem vir a necessitar de tratamento com drogas imunomoduladoras e inibidores de proteases, além da antibioticoterapia.

Os estudos atuais enfrentam o desafio em pesquisar a inter-relação da biologia molecular nos diferentes mecanismos processuais imunoinflamatórios associados às infecções respiratórias ou aos déficits alimentares e metabólicos pancreáticos, comprometimentos hepato-biliares e intestinais.

INTRODUÇÃO

O estudo das alterações do sistema musculoesquelético que ocorrem na fibrose cística (FC) tem sido impulsionado pelas interações multidisciplinares, com maior enfoque na manutenção da saúde do indivíduo e prevenção das intercorrências infecciosas e associação com outras doenças. As publicações que versam sobre o assunto são recentes, sendo raras as referências nos livros textos da reumatologia.

Propostas epistemológicas atuais para pesquisar as inter-relações entre os diferentes sistemas, associadas às melhores perspectivas da qualidade de vida dos pacientes com FC, têm despertado o interesse e desafiado os diferentes profissionais, pacientes e familiares.

Este capítulo trata da relação dos aspectos reumatológicos mais proeminentes que atingem os pacientes, crianças e adultos com FC e das suas respectivas propostas terapêuticas.

OSTEOPENIA/OSTEOPOROSE NA FC

Desenvolvimento músculo-esquelético na FC e fatores de riscos

A mineralização do esqueleto acelera-se consideravelmente na adolescência, quando cerca de 8% do pico da massa óssea são incorporados anualmente, atingindo, ao final desse período, 90% do pico da

massa óssea total⁷. Desse modo, a infância e a adolescência dos pacientes com FC devem ser acompanhadas com a devida atenção nutricional e às condições físicas, pois é a fase da construção da massa óssea. Dois estudos independentes² em 1979 relataram a diminuição da densidade mineral óssea (DMO) em indivíduos com FC. Desde então, mais de 50 artigos observaram a baixa massa óssea e fraturas nessa população em fase pós-puberal, com acentuação na fase adulta. O guia orientado para saúde óssea e doença na FC² alerta cautela na interpretação da DMO, pois tamanho pequeno dos ossos e atraso na maturação (idade óssea) podem contribuir como artefatos redutores dos resultados e necessitem de correções.

A remodelação óssea é influenciada por hormônios sistêmicos, citocinas e fatores de crescimento localizados. Muitos fatores no soro e trato respiratório de indivíduos com FC podem estimular a ação dos osteoclastos, incluindo TNF- α , PTH, fator de crescimento endotelial vascular, IL-1, 6 e 11. Durante exacerbações de infecção pulmonar na FC, concentrações séricas de TNF- α , IL-6, IL-1 e marcadores de reabsorção óssea aumentam, enquanto os níveis de osteocalcina diminuem. Essas anormalidades resolvem-se quase completamente após tratamento do quadro pulmonar com antibióticos, fisioterapia e suplementação nutricional².

Diversos fatores como puberdade atrasada, hipogonadismo, inatividade física, inflamação crônica, uso de corticóide, má nutrição e má absorção contribuem para o aumento da prevalência da osteopenia e osteoporose em pacientes com FC. Existem fatores de risco não modificáveis, como a genética, o sexo e a idade, e fatores de risco modificáveis, como os hábitos alimentares (baixa ingestão de cálcio e vitaminas), hipogonadismo, amenorréia prolongada, tabagismo e alcoolismo, sedentarismo, deficiência visual e quedas frequentes. Tais fatores são analisados em seguida e estão relacionados na tabela I.

Fatores nutricionais e exercícios físicos regulares

Pacientes com FC, principalmente nos períodos das exacerbações pulmonares, estão sujeitos à perda de massa óssea em decorrência da menor mobilização. A atividade física moderada com exercícios regulares de suporte de carga (contra a gravidade) é essencial à manutenção da massa esquelética, pois estimulam a estrutura óssea a resistirem às forças que atuam sobre ela.

As deficiências alimentares na FC contribuem para as intercorrências dos problemas pancreáticos, hepatobiliares e intestinais e retardam o desenvolvimento músculo-esquelético. A deficiência de vitamina D é comum entre indivíduos com FC. Sua causa não foi adequadamente estudada, mas a má absorção, a exposição solar inadequada e a composição corpórea de gordura reduzida estariam implicadas². A vitamina K tem papel essencial no metabolismo ósseo por participar do processo de carboxilação da osteocalcina que resulta em maior ligação dos íons cálcio da molécula de hidroxapatita no tecido ósseo em formação^{2,3}. A insuficiência na ingestão de cálcio e vitamina D e K, matérias-primas para a remodelação óssea, são fatores coadjuvantes para a osteopenia/osteoporose, risco de fraturas e deformidades. Estima-se que oito em cada dez meninas e cerca de seis em cada dez meninos e, ainda, 75% dos adultos apresentam quantidade inadequada da ingesta diária de cálcio.¹⁵

Genética

DMO baixa e aumento da taxa de fraturas são reconhecidos como complicações da doença autossômica recessiva FC, cujas alterações ósseas são de origem multifatorial. O defeito genético fundamental que gera mutação, CFTR (regulador de condução transmembrana da fibrose cística) afeta pulmões, pâncreas, trato gastrointestinal e pele.

Os estudos sobre a especificidade genética em relação à reduzida formação óssea na FC são inconclusivos. Elkin³ refere-se a recentes relatos de King et al., que estabeleceram correlação direta entre F508 e

baixa densidade mineral óssea (DMO), e aos de Haworth et al. sobre as diferenças no turnover ósseo dos homozigotos e não-homozigotos F508. Esses dados sugerem componente genético a influenciar na homeostasia do cálcio e óssea em pacientes com FC. Outras pesquisas com ratos sugerem mecanismo de redução da densidade mineral óssea apesar dos pulmões normais. A relação do CFTR com a baixa densidade mineral óssea persiste controversa. A autora conclui que futuras pesquisas são necessárias para esclarecer se CFTR é expresso em osteoblastos ou osteoclastos e se as mutações na FC alteram seus efeitos biológicos³.

Retardo puberal e insuficiência gonadal

A inadequação dos hormônios sexuais e o grau da enfermidade na fase de construção da massa óssea impedem o alcance do pico previsto para a massa óssea. Elkin³ cita trabalho de Bhudhikanok et al., que relacionou o estágio puberal como determinante do status mineral ósseo e o hipogonadismo, freqüente no adulto com FC (testosterona reduzida), em muitos dos casos, não pesquisado. Elkin também diz que dos 58 homens investigados pela equipe de Brompton, 31 apresentavam diminuição da testosterona total e 18% da testosterona livre. Essa última mantinha correlação direta com DMO corpórea. Rossini et al.²⁸ confirmaram o mesmo achado e encontraram redução do estradiol sérico em homens com fraturas. Elkin conclui que o hipogonadismo interfere na saúde óssea, especialmente se os níveis de citocinas estão altos, em contrapartida ao efeito protetor do esqueleto pelos andrógenos.

O desenvolvimento puberal parece ocorrer mais tardiamente em pacientes com FC⁴⁻⁶. Esse início tardio pode estar relacionado a sérios déficits de mineralização óssea. No entanto, alguns estudos observacionais recentes não encontraram associação consistente entre atraso puberal e doença óssea na FC. Tal fato poderia ser reflexo da melhoria das condições de saúde e aumento da sobrevida desses pacientes nas últimas décadas, aumentando assim a freqüência do desenvolvimento puberal normal².

Uso de corticoesteróides

O uso do corticóide é freqüente em pacientes com FC. O corticóide pode induzir a uma fase inicial de perda óssea rápida, seguida por uma fase lenta de perda entre 2 e 5% da massa óssea ao ano. Muitos estudos têm encontrado associação entre uso do corticóide e baixa DMO em pacientes com FC. O mecanismo parece ser a diminuição na formação óssea por supressão da osteoblastogênese e promoção da apoptose de osteoblastos e osteócitos³. Os efeitos adversos do uso de corticóide em crianças são mais impactantes, com diminuição do crescimento linear, atraso puberal e comprometimento do pico de massa óssea².

Infecção crônica

Desperta-se para entender o papel da inflamação associada às infecções pulmonares como parte da perda da massa óssea na FC. Elkin et al.³ verificou correlação negativa entre os cursos de antibiótico endovenoso dos últimos 5 anos e a massa óssea. Entende que as infecções pulmonares crônicas associadas ao aumento na circulação de IL-6, IL-1 e TNF- α podem aumentar a formação e atividade dos osteoclastos e inibir a função dos osteoblastos.

Tabela I - Fatores de risco para o desenvolvimento de DMO reduzida³

Puberdade atrasada (meninas > 12 anos – Escala de Tanner (mamas), meninos > 14 anos – tamanho gonadal)
Hipogonadismo secundário
Falência nutricional (peso corporal ideal < 90%)
Doença pulmonar moderada/grave (FEV1 < 60%)
Sepsis pulmonar (aumento de citocinas)
Candidato a transplante de órgão/ Pós-transplantado
Uso de corticóide sistêmico por mais de 90 dias ao ano
Diabetes relacionada à FC
Hipovitaminose D (< 30 ng/ml)

Hipovitaminose K

Uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito, heparina ou outras drogas que causam perda da massa óssea

Inatividade física

Densidade Mineral Óssea: osteopenia/osteoporose

A osteoporose é um distúrbio osteometabólico caracterizado pelo comprometimento da resistência do osso, diminuição da DMO que gera a deterioração da microarquitetura óssea e aumento da fragilidade esquelética e do risco de fraturas¹. Geralmente assintomática, pode passar despercebida até acontecer a fratura, com aumento da morbidade e mortalidade. O diagnóstico da osteoporose tem sido realizado através da densitometria óssea e segue a classificação (1994) da Organização Mundial da Saúde (OMS) com base nos achados em mulheres da raça branca na pós-menopausa. Mais recentemente, após reunião de consenso, o Instituto Nacional Americano de Saúde (NIH) definiu a osteoporose como uma desordem esquelética caracterizada por resistência óssea comprometida, predispondo indivíduos a risco aumentado para fraturas, sendo a resistência óssea definida como uma combinação entre qualidade e densidade óssea.

O período da puberdade é considerado crucial para definir a adequação da mineralização óssea, e a diminuição da DMO é comum entre crianças pós-púberes e adultos com FC. Estudos bioquímicos de marcadores do *turnover* ósseo sugerem um desequilíbrio, com reabsorção óssea excedendo a formação, mesmo em pacientes com FC clinicamente estáveis². Existem poucas dúvidas de que o problema existe, apesar de a menor estatura e área óssea observadas em pacientes com FC poderem superestimar a prevalência de DMO reduzida, devido por causa da dificuldade de ajuste do peso/tamanho do corpo e ossos.

O padrão habitual de referência é o adulto americano. Vale lembrar que essa classificação está bem definida para mulheres pós-menopausa, embora possa ser utilizada em outras situações. Os estudos com tomografia computadorizada quantitativa permitem avaliação volumétrica

da densidade óssea da coluna lombar, demonstram sua redução na FC e foram validados pelos estudos com biópsia óssea.

O exame de escolha para avaliação da densidade mineral óssea é a Absortimetria de Dupla Emissão com Fontes de raios-X (DXA). As medidas são realizadas na coluna lombar anteroposterior e fêmur proximal³. Na DXA, os resultados são apresentados como conteúdo mineral ósseo, expresso em gramas, e densidade mineral óssea expressa em g/cm². Os critérios da normatização diagnóstica sugeridos pela OMS recomendam a análise de pelo menos dois sítios diferentes, habitualmente a coluna lombar e o fêmur proximal. Para se obter a melhor exatidão dos laudos diagnósticos, influenciados pelas diferentes aparelhagens, propõe-se adotar as maiores regiões de interesse como L1-L4 em coluna lombar e o menor DP (desvio-padrão) em colo femoral, fêmur total ou trocânter. A área de Ward não deve ser utilizada para diagnóstico e/ou monitoramento. Vértébras alteradas por degeneração, fraturas ou artefatos também devem ser excluídas. A análise do antebraço pode ser opção para os casos de impossibilidade da avaliação dos fêmures ou da coluna.

A Organização Mundial de Saúde estabeleceu critérios para o diagnóstico de osteopenia/osteoporose baseando-se no T score. Convencionou-se estabelecer a relação do T score com os seguintes achados densitométricos:

T score até -1.0 DP → Normal

T score de -1.1 até -2.5 DP → Osteopenia

T score abaixo de -2.5 DP → Osteoporose

T score abaixo de -2.5 DP na presença de fratura → Osteoporose estabelecida

O T score é calculado em DP, tomando como referência a DMO média do pico de massa óssea em adultos jovens.

O Z score também é calculado em DP, porém a referência é a DMO média esperada para indivíduos da mesma idade, etnia e sexo,

sendo o escore utilizado em crianças e adolescentes.

Monitoramento

Um exame inicial de triagem é indicado para todos os pacientes adultos com FC e para crianças maiores de 8 anos, se: peso corporal inferior a 90% do ideal, FEV1 inferior a 50%, uso de corticóide em dose igual ou superior a 5 mg/dia por um período igual ou superior a 90 dias/ano, atraso puberal ou história de fratura².

Exames de *follow-up* devem ser realizados nos seguintes casos: 1) Z escore igual ou inferior a -1.0: repetir a cada 5 anos (ou mais cedo se desenvolver fatores de risco) e 2) Z escore entre -1.0 e -2.0: repetir a cada 2-4 anos (ou mais cedo se desenvolver fatores de risco).

Exames anuais devem ser realizados nos seguintes casos (até obtenção de estabilização ou melhora dos níveis de massa óssea): 1) Z escore igual ou inferior a -2.0; 2) Z escore acima de -2.0, mas com perda significativa em relação a testes anteriores; 3) uso crônico de corticóide, transplante de órgão e tratamento com bisfosfonados. Se possível, as aferições devem ser realizadas pelo mesmo técnico, utilizando o mesmo equipamento. Alterações na DMO absoluta devem ser monitoradas, não o T ou Z escores.

Avaliação laboratorial

Exames básicos gerais como hemograma, marcadores para inflamação (VHS e proteína C reativa), cálcio e fósforo séricos, TSH, eletroforese de proteínas, calciúria e fosfatúria. Em caso de suspeita de má absorção de cálcio, deve-se dosar a 25-OH vitamina D. O PTH deve ser lembrado em caso de hipercalcemia. Outros marcadores biológicos em uso para adultos são divididos em:

- 1 - Marcadores da Formação: avaliam a atividade do osteoblast Fosfatase Alcalina (fração óssea) e osteocalcina
- 2 - Marcadores da Reabsorção: avaliam a atividade do osteoclasto-

Hidroxiprolina urinária (pós dieta), piridinolinas, C-telopeptídeo (CTX) e N-telopeptídeo (NTX) urinários

Manifestações clínicas da osteopenia/osteoporose na FC

As manifestações clínicas relacionadas a essas alterações se manifestam pela maior taxa de fraturas nos pacientes com FC, quando comparadas a pacientes controles. Haworth et al.²⁹ estudaram 107 adultos (15-49 anos) durante 1 ano e relataram a perda média de 0,5, 2,1 e 1,8% na coluna lombar, colo e fêmur total, respectivamente. Essas taxas são relevantes por serem maiores do que aquelas experimentadas por mulheres após a menopausa.

Aris et al.³ reportaram uma taxa duas vezes maior de fraturas em pacientes femininos de 16-34 anos e masculinos de 25-35 anos, ao estudarem 70 pacientes aguardando transplante. Além dos transtornos da dor conseqüentes às fraturas, as deformidades podem contribuir na redução do clearance e da função pulmonar. Além do mais, são poucas as dúvidas da correlação da DMO reduzida com a severidade da doença pulmonar. Pacientes indicados para transplante invariavelmente apresentam redução da DMO. Fatores como infecções e aumento dos níveis de inflamação pela atuação das citocinas, IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF- α) influenciam na reabsorção óssea pelo aumento do número dos osteoclastos.

Tratamento ^{2, 15}

O tratamento para evitar a perda da massa músculo-esquelética requer atenção básica ao suporte nutricional e ao condicionamento físico, além da suplementação com vitaminas e terapêutica medicamentosa específica. A adequação alimentar e a atividade física/fisioterapia, explicitadas em outros capítulos, serão mais efetivos através da educação e da participação do próprio paciente. Desse modo, a conscientização da responsabilidade com seu corpo e da contribuição desses fatores

não medicamentosos são diferenciais para a formação, manutenção e prevenção da reabsorção óssea. Como coadjuvantes terapêuticos lembramos a dieta diária rica em cálcio e vitaminas, a exposição ao sol, os exercícios de carga e o fortalecimento muscular. Para efeito prático, os horários da exposição ao sol devem coincidir com aqueles nos quais a sombra do indivíduo de pé seja maior que a sua altura ou igual (para prevenção do câncer de pele, cuja maior incidência concentra-se na Região Sul do Brasil, pela sua maior etnia branca européia). Os exercícios contra a resistência e peso, importantes também para o fortalecimento da massa muscular e redução de quedas, devem ser realizados pelo menos de 20 a 30 minutos, 3 a 4 vezes por semana.

Ingestão diária de cálcio

A ingestão diária de cálcio, cuja média deve estar entre 800 e 1.200 por dia, depende da idade e está sujeita à condição clínica. Estudos norte-americanos referem que a dieta média diária é insuficiente porque, em geral, inclui apenas 500 mg de cálcio. Estima-se que um copo de leite de 240 ml equivale a 57 g de queijo e a um copo de iogurte; esses contêm 300 mg de cálcio com 100 U.I de vitamina D. Podem ser usados alimentos com aditivos de cálcio, tais como leite, cereais e sucos. Dietas com excesso em sódio e cafeína devem ser evitadas, pois tais substâncias aumentam a perda urinária de cálcio.

A suplementação pode ser feita com o uso do carbonato de cálcio ou do citrato de cálcio, em diferentes formas de apresentação. O citrato parece ter efeito menor na constipação intestinal e na calcificação em partes moles. Os suplementos de cálcio são mais absorvidos quando administrados de forma fracionada e sua dose deve se adequar à situação de cada paciente. Recomenda-se a média de 500 mg 2 vezes ao dia, acrescida do suporte alimentar. A suplementação de cálcio e vitamina D diminui a ocorrência de fraturas.

Suplementação de vitamina D

Todos os pacientes devem receber suplementação com a vitamina D. A recomendação atual é a obtenção de níveis de 25OHD entre 30-60 ng/ml (75-150 nmol/l), o que pode ser alcançado com a prescrição de ergocalciferol (vitamina D2), preferido pelo custo e segurança, na dose de 400 IU e 800 IU para lactentes e crianças maiores de 1 ano, respectivamente. Doses de até 12.000 IU para menores de 5 anos e 50.000 para pacientes de 5 anos ou mais podem ser necessárias semanalmente ou 2 vezes por semana para alcançar o nível ideal da 25OHD. Caso não se alcance os resultados através da suplementação agressiva com o ergocalciferol, análogos da vitamina D mais polares (calcifediol, calcitriol) ou fototerapia devem ser considerados.

Suplementação de vitamina K

Até o momento não existem dados específicos da suplementação desses nutrientes na FC, portanto as recomendações seguem a *Dietary Reference Intakes*, um grupo de valores de referência para ingestão de nutrientes em um grupo de indivíduos saudáveis.

Suplementação de vitamina K= 0,3-0,5 mg/dia.

Terapia de reposição de hormônios sexuais

Um estudo citado por Elkin et al.³, que avaliou o efeito da suplementação de testosterona em adolescentes do sexo masculino com FC apresentando atraso puberal e estatura inferior ao quinto percentil, encontrou melhora nas taxas de crescimento e alcance da maturação sexual, com normalização dos níveis de testosterona. Estudos de reposição de estrogênio no sexo feminino não foram conduzidos. Embora a reposição hormonal possa ser benéfica em indivíduos com FC, a natureza complexa da doença óssea na FC torna a individualização da terapia muito importante.

Agentes anti-reabsortivos

Estudos do uso de bisfosfonados em crianças com FC ainda não foram realizados. Quando indicados, devem ser usados em jejum matinal, manter-se em posição ereta e evitar ingestão no período sequencial de uma hora.

O pamidronato (30 mg EV, trimestral) foi o primeiro bisfosfonado utilizado na FC, devido ao potencial problema da má absorção. Observou-se melhora na DMO, mas eventos adversos como dor óssea, febre e flebite ocorreram em pacientes que não recebiam corticóide oral simultaneamente, indicando um potencial efeito protetor desse.

Pacientes que recebem o alendronato de sódio (no passado em dose diária de 10 mg VO, mas atualmente em dose 70 mg, uma vez por semana) também apresentam melhora na DMO, sendo seguro e bem tolerado, apesar do conceito que a insuficiência pancreática poderia limitar sua absorção. O uso de bisfosfonados orais em maior escala em pacientes com FC poderá trazer à tona potenciais eventos adversos como esofagite erosiva (pacientes com FC tem apreciável incidência de refluxo gastro-esofageano), piora da cirrose e varizes esofageanas (observadas em uma minoria de pacientes com FC).

Novos estudos referem-se a outro bifosfonado, o risendronato de sódio, atualmente em comprimidos de 35 mg tomados em jejum uma vez a cada semana, embora estejam indicados para o tratamento e prevenção da osteoporose em mulheres no período pós-menopausa para reduzir o risco de fraturas vertebrais e de quadril. É um bifosfonado piridinil que liga a hidroxiapatita ao osso e inibe a reabsorção óssea medida pelo osteoclastos. A renovação óssea é reduzida, enquanto a atividade osteoblástica e a mineralização óssea são preservadas.

Mais recentemente foi lançado o ibandronato de sódio, um bifosfonado para uso em dose única mensal.

Indicações:

- T/Z score menor ou igual a -2.0;

- T/Z escore maior que -2.0 na presença de fratura por fragilidade prévia, em casos de perda de BMD entre 3-5% ao ano e em pacientes aguardando transplante com significante redução na DMO.

Alguns autores consideram o uso dos bifosfonados apenas em caso de T/Z escore igual a -2.5 ou menor, na ausência de fatores de risco.

Posologia (baseada em estudos na população adulta):

- Alendronato (via oral), 70 mg semanais (ou 10 mg diários);
- Risedronato de sódio (via oral), 35 mg semanais (ou 5 mg diários);
- Ibandronato de sódio (via oral), 150 mg mensal.

Agentes Anabólicos

Agentes anabólicos, como o PTH, não foram estudados na FC. A teriparatida (fração 1,34 do PTH) tem sido recomendada aos pacientes com perda acentuada da massa óssea e para aqueles que não obtiveram boa resposta ao tratamento com os bifosfonados. O hormônio de crescimento humano recombinante tem-se mostrado promissor nos estudos em crianças com FC, com melhora no crescimento linear, peso, massa magra, além do maior ganho de conteúdo mineral ósseo.

ARTROPATIAS E VASCULITES NA FC

A ocorrência de patologia articular, aguda e/ou crônica, tem sido relatada esporadicamente em portadores de FC, com uma frequência entre 5 e 10% desses pacientes, tendendo a aumentar com a idade³. Os padrões de acometimento articular mais frequentemente diagnosticados são a artrite aguda episódica e a osteoartropatia hipertrófica crônica^{3,10,11}. O achado de vasculite na FC parece ser incomum, documentado em aproximadamente 2 a 3% dos pacientes³. Outras comorbidades e asso-

ciações com processos imunoinflamatórios classificados pelos reumatologistas, em especial pelo American College of Rheumatology (ACR), começam a ser descritas e merecem nossa atenção pelas gravidades e dificuldades terapêuticas, como a necessidade do uso dos imunossuppressores.

A **artrite episódica (AE)**²⁴ manifesta-se por surtos agudos de poliartrite de início súbito, com clara resolução dos sintomas entre as crises. Os sintomas podem surgir em qualquer idade, embora seu início seja mais comum na adolescência. O componente doloroso pode ser grave, com eritema e edema articulares associados. Sintomas semelhantes aos da infecção nas vias aéreas superiores também costumam estar presentes. O episódio articular dura cerca de 3 a 4 dias, e em alguns pacientes com maior idade, pode haver associação com eritema nodoso. O quadro clínico da AE é singular, não podendo ser satisfatoriamente interpretado como algumas das formas de artrite recorrente já conhecidas. Sem especificidade, sua causa ainda não foi esclarecida, embora revele comportamento semelhante às artrites reativas imunoinflamatórias relacionadas a processos individuais de hipersensibilidade a diferentes componentes. A maioria dos pacientes obtém alívio dos sintomas com uso de antiinflamatórios não esteroideais, embora alguns pacientes, com maior gravidade de sintomas, necessitem do uso de corticoesteróides^{10, 11}. Alguns trabalhos não encontram associação com piora do quadro pulmonar^{10, 12}.

Surgem relatos de caso de diferentes processos inflamatórios articulares^{17, 21} progressivos que desafiam as pesquisas imunogenéticas e da biologia molecular e modelos de classificação: se isolados ou relacionados à FC. Benjamin e Clague¹⁷ apresentam um caso de paciente jovem com FC que apresentava quadro articular, inicialmente episódico autolimitado com resposta a antiinflamatórios não hormonais e evolução consistente com os relatos da FC. Sua evolução mais severa, aparecimento de lesões de pele compatíveis com psoríase e presença do HLA B27, permitiram classificá-lo como artrite psoriásica, pertencendo ao grupo das espondiloartrites soronegativas que também incluem a espondilite

anquilosante e algumas doenças inflamatórias intestinais. Os autores discutem se a dificuldade do controle efetivo da artrite observada nesse caso poderia estar relacionada com a persistência de antígeno bacteriano, efeito sinérgico de genes artritogénicos independentes, além do déficit e imprevisibilidade na absorção oral das medicações. Nesse caso foram utilizados, em diferentes períodos, a sulfassalazina, a prednisolona, azatioprina e aurotiomalato de sódio. A maior sobrevivência dos pacientes com FC podem permitir a identificação de outros casos desse tipo, cuja manifestação clínica se torna mais proeminente em adolescentes e adultos jovens.

Casos osteoarticulares severos e isolados da artrite reumatóide e das espondiloartrites soronegativas são tratados, atualmente, com agentes biológicos, os anti-TNF: etanercept, o adalimumab e o infliximab. Os efeitos colaterais pelas infecções intercorrentes como a tuberculose pulmonar e possível potencial neoplásico demandam precauções no uso desses medicamentos. Não encontramos, nesse momento, relato da literatura médica quanto ao uso desses medicamentos em pacientes que tenham associação com a FC.

A **osteoartrópata hipertrófica (OAH)** é uma forma de hiperostose na qual há baqueteamento de dedos das mãos e dos pés, deposição óssea subperiosteal dolorosa nas diáfises de ossos longos e, ocasionalmente, artrite. Pode ser primária ou secundária a algumas doenças crônicas, como ocorre na FC^{13, 26}. A idade de início tende a ser mais tardia em comparação aos pacientes com AE^{10, 11}. O início foi tipicamente insidioso, com dor óssea em punhos, joelhos e tornozelos, sendo os membros inferiores mais afetados que os superiores. O padrão de envolvimento articular é geralmente simétrico. Pode ocorrer edema e dor à palpação periarticular nas grandes articulações, particularmente nos joelhos, criando dificuldade à marcha. Parece ser menos dolorosa que a AE. O diagnóstico é realizado pelas características clínicas e através de radiografias simples de ossos longos ou cintilografia óssea com tecnécio. A cintilografia óssea tem-se mostrado um método sensível, mais precoce em detectar as alterações da OAH. Radiografias

das áreas envolvidas podem permanecer normais por vários meses após alterações sugestivas de OAH terem sido aparentes na cintilografia. Observa-se deposição difusa e simétrica nas margens corticais de ossos longos. Ocorre ainda envolvimento das extremidades ósseas e, em casos graves, pode haver alterações em arcos costais, clavículas, escápulas, pelve e ossos malares. A OAH associa-se à piora da função pulmonar^{10,12}. A prevenção e o tratamento do quadro pulmonar estão associados à melhora dos sintomas articulares. Antiinflamatórios não esteroidais podem ser usados como sintomáticos¹⁴. A etiologia persiste indefinida.

A maioria dos casos de **vasculites** ocorre acima dos 20 anos de idade, e do mesmo modo que problemas como osteoporose tornam-se mais proeminentes com o aumento da sobrevida, os processos imunoinflamatórios vasculares relatados nos adultos merecem maior atenção. Determinados processos agudos apresentam-se com lesões purpúricas geralmente em tornozelos e dorso dos pés, associadas a sintomas constitucionais como febre, mal-estar, artralgia ou mialgia. A histopatologia demonstra vasculite leucocitoclástica³, caracterizada por inflamação e necrose de pequenos vasos, com infiltrado de neutrófilos, debris nucleares, hemorragia e depósito de fibrina. A vasculite geralmente está confinada a vasos cutâneos, mas raramente pode ser sistêmica, e, nesses casos, o uso de corticóide e drogas imunossupressoras se faz necessário. A etiologia não está definida, mas provavelmente é multifatorial, incluindo reação a antígenos bacterianos, hipergamaglobulinemia, imunocomplexos e drogas utilizadas na terapia¹¹. Cassidy²⁷ faz referência à descrição de Soter (1979) de dois casos de pacientes FC do sexo masculino com púrpura, cujo exame histológico demonstrou venulite necrotizante cutânea. Eram pacientes com doença pulmonar grave, e a ocorrência da vasculite está geralmente associada ao pior prognóstico.

O estudo da relação das infecções de repetição com os processos reativos articulares e vasculares, de curso limitado ou progressivo, com suas repercussões inflamatórias sistêmicas pelo aumento na produção das citocinas pró-inflamatórias integram as diferentes áreas médicas.

Trabalhos recentes²⁵ relatam a relação da severidade da doença pulmonar na FC com a propensão pulmonar genética para produzir o TNF- α e que o polimorfismo na região do gen no nucleotídeo 308 relativo ao local de transcrição pode ser importante para determinar a resposta do hospede. Outros trabalhos demonstram níveis extremamente elevados de IL-8 e TNF- α em pacientes com FC e infecção prolongada pela *Pseudomonas aeruginosa* e polimorfismo. Esses processos inflamatórios, amplificados após infecção por *P. aeruginosa*, são determinados pelo acúmulo de neutrófilos e alteração em suas funções, nas vias respiratórias dos pacientes com FC. Um estudo comparativo entre a produção das citocinas pelos neutrófilos do sangue de pacientes com FC e sujeitos controles demonstrou o aumento significativo de IL-8 e diminuição de IL-1ra (agonista do receptor de IL-1) nos neutrófilos de pacientes com FC. A comparação entre a produção de citocinas pelas vias aéreas com as do sangue nos pacientes com FC também documentam perfis distintos: a liberação espontânea de IL-8 e IL-1ra pelos neutrófilos das vias respiratórias são significativamente maiores do que pelos neutrófilos do sangue. Os autores sugerem que esse transtorno na regulação da produção das citocinas e funções dos neutrófilos do pulmão e do sangue dos pacientes com FC pode estar relacionado não apenas ao FC genótipo, mas também ao ambiente local.

Para eles, embora o tratamento com antibióticos permita a melhora clínica, falha na supressão efetiva da resposta imune no pulmão. São dados que questionam a necessidade da associação terapêutica das drogas imunomoduladoras e inibidoras da protease à antibioticoterapia. A indicação das medicações classificadas pelos americanos como DMARDs (drogas que atuam como sintomáticas e têm o potencial para modificar o processo da doença), os imunossupressores exigem mais pesquisas, pelo seu potencial risco de infecções intercorrentes e neoplasias. São drogas que podem interferir na melhora das complicações sistêmicas e crônicas das artrites e vasculites comórbidas ou associadas à FC, mas deverão ser analisadas com precisão e respeito à individualidade de cada caso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo apresentamos e estabelecemos as relações entre os fragmentos músculo-esqueléticos mais proeminentes na fibrose cística (FC), sejam aqueles secundários ao retardo do desenvolvimento da massa óssea (osteopenia/osteoporose), aos problemas pulmonares crônicos, às liberações das citocinas pelas repetidas infecções (*Pseudomonas aeruginosa*), sejam aqueles pelas comorbidades e associações com outras doenças osteoarticulares imunoinflamatórias crônicas. Buscamos despertar para a diversidade dos novos problemas enfrentados com o aumento da idade dos pacientes com FC. Destacamos que a percepção da importância do estudo articulado entre os diferentes conhecimentos especializados permite valorizar a inter-relação entre os parâmetros patológicos com os estados nutricionais e fisioterápicos alcançados pelos pacientes.

O sucesso terapêutico tem íntimas influências com os resultados obtidos pelo conhecimento e pela prevenção dos possíveis processos patológicos da FC através da educação dos pacientes, seus familiares e da interação com a equipe responsável. Depende, portanto, do entrosamento precoce entre todos, pela valorização e desenvolvimento da saúde nutricional, saúde mental, condicionamento físico-respiratório, formação e manutenção da massa óssea, como fatores fundamentais que influenciam a susceptibilidade às doenças infecciosas e imunoinflamatórias.

O aumento crescente da sobrevivência dos portadores da FC exige conhecimentos e técnicas usadas para os adultos, como o uso da densitometria e tratamento dos déficits da massa óssea, assim como de drogas imunomoduladoras nos casos das inflamações respiratórias persistentes após antibioticoterapia. Esse trabalho multidisciplinar interativo incentiva a pesquisa e a construção de relações biopsicossociais interdisciplinares, pela atenção à complexidade, diversidade e inter-relação entre os problemas genéticos, ambientais e psicossociais das doenças como a FC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neto AMP, Soares A, Urdanetz AA et al. Consenso Brasileiro de Osteoporose 2002. *Rev Bras Reumatol.* 2002;42(6): 343-54.
2. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK et al. Consensus Statement: Guidelines to bone health and disease and cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3): 1888-96.
3. Elkin S. Arthritis, Vasculitis and Bone Disease. In: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A (Eds.): *Cystic Fibrosis in the 21 st Century.* 2006;vol 34, pp. 270-7.
4. Reiter EO, Stern RC, Root AW. The reproductive endocrine system in cystic fibrosis. I. Basal gonadotropin and sex steroid levels. *Am J Dis Child.* 1981;135(5):42-6.
5. Ladon C, Rosenfeld RG. Short stature and pubertal delay in male adolescents with cystic fibrosis. Androgen treatment. *Am J Dis Child.* 1984;138(4):388-91.
6. Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics.* 1997;99(1):29-34.
7. Oliveira SKP. Prevenção da osteoporose: da gestação à adolescência. In: Oliveira SKP, Azevedo ECL (Eds): *Reumatologia Pediátrica.* 2 nd ed. 2001, cap. 23-1, pp 401-5.
8. Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax.* 2004;59(2):149-55.
9. Fonseca ASM. Densitometria óssea. In: Oliveira SKP, Azevedo ECL (Eds): *Reumatologia Pediátrica.* 2 nd ed. 2001, cap. 4-3, pp. 77-80.
10. Dixey J, Redington AN, Butler RC et al. The arthropathy of cystic fibrosis. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:218-23.
11. Hodson ME. Vasculitis and arthropathy in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1992; 85 Suppl 19: 38-40.
12. Massie RJH, Tows SJ, Bernard E et al. The musculoskeletal complications of cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health.* 1998;34(5):467-70.

13. Cassidy JT, Petty RE. Musculoskeletal manifestations of systemic disease. In: Cassidy JT, Petty RE (Eds.): *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 4 th ed. 2001, cap. 36, pp. 726-37.
14. Lawrence JM, Moore TL, Madson KL et al. Arthropathies of cystic fibrosis: case reports and review of literature. *J Rheumatol Suppl.* 1993;38:12-5.
15. Aris R, Lester G, Ontjes D. Treatment of bone disease in cystic fibrosis. *Cur Opin Pulm Med.* 2004;10(6):524-30.
16. Comitê de Doenças Osteometabólicas (SBOT): Diretrizes da Osteoporose, 2005/2006.
17. Benjamin CM, Clague RB. Psoriatic or Cystic Fibrosos Arthropathy? Difficulty with diagnosis and management. *Br J Rheumatol.* 1990;29:301-302.
18. Haworth CS, Freemont AK, Webb AK, et al. Hip fracture and bone histomorphometry in a young adult with Cystic Fibrosis. *Eur Respir J.* 1999;14:478-479.
19. Stephen B, Rooney M, Fitzgerald M, Bresnihan B. Episodic Arthropathy in Adult Cystic Fibrosis. *QJM: An International Journal of medicine.* 1987;64(2):651-659.
20. Lambert JP. Osteoporosis: A New Challenge in Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy.* 2000;20(1):34-51.
21. Sangransky DM, Greenwald RA, Gorvoy JD. Seropositive rheumatoid arthritis in a patient with cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1980;134:319-320.
22. Fritz Simmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. Comment in: *J Pediatr.* 1993;123 (1):172.
23. Sermet-Gaudelus I, Stoven V, Annereau JP, et al. Interest of colchicine for the treatment of cystic fibrosis patients. Preliminary report. *Mediators Inflamm.* 1999;8(1):13-15.
24. Pertuiset E, Menkes CJ, Lenoir G, et al. Cystic Fibrosisi Arthritis. A report of five cases. *British Society for Rheumatology.* 1992;31(8):535-538.
25. Schmitt-Grohé S, Stüber F, et al. TNF- Promoter Polymorphism in Relation to TNF-Production and Clinical Status in Cystic Fibrosis. *Lung.*

- 2006;184(2):99-104.
26. Crawford AM, Rabin HR, Fritzler MJ. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in cystic fibrosis. *Rheumatol Int.* 1985; 5 (6):283-284.
 27. Cassidy JT, Petty RE. Musculoskeletal manifestations of systemic disease. In: Cassidy JT, Petty RE (Eds.): *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 2 nd ed. 1990, cap. 9, pp 415.
 28. Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, et al. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with fibrosis cystic. *Bone.* 2004;35:771-776.
 29. Haworth CS, Selby PL, Harrocks AW, et al. A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2002;57:719-723.

Capítulo XVI

Reabilitação pulmonar

Concetta Esposito

RESUMO

O papel dos programas de reabilitação pulmonar e, sobretudo, do exercício no tratamento da FC, tem recebido merecida atenção nos últimos vinte anos.

Limitações na realização das atividades de vida e diária e redução na tolerância aos esforços estão relacionadas ao comprometimento do estado nutricional e disfunção do músculo esquelético, mas podem ser também explicadas por limitação ventilatória e pela extensão da doença pulmonar e do genótipo da FC. Testes de avaliação física com subsequente desenvolvimento de programas de treinamento individualizados proporcionam a estes pacientes oportunidade única de atingirem os resultados bem reconhecidos do exercício, bem como usufruir dos benefícios dos outros componentes do programa.

Entretanto, restam questionamentos sobre a duração dos efeitos resultantes do treinamento sobre o músculo esquelético e sistema cardiovascular, após o término do programa, e se a reabilitação pulmonar altera o prognóstico e sobrevida na FC.

INTRODUÇÃO

Numerosos estudos suportam o crescente entendimento dos efeitos sistêmicos das doenças respiratórias crônicas, ocasionando, além das manifestações clínicas resultantes das alterações fisiopatológicas do sistema respiratório, substancial morbidade secundária às disfunções cardíaca, do músculo esquelético periférico, alterações nutricionais e

psicossociais. Conseqüentemente, os pacientes gradativamente desenvolvem limitação funcional e prejuízo das atividades de vida diária.

Este panorama não é diferente para os pacientes portadores de fibrose cística (FC), onde freqüentemente se observa deterioração da função pulmonar, agravada pelo comprometimento do estado nutricional.

Neste contexto, a reabilitação pulmonar (RP) emerge como modalidade de tratamento para estes pacientes, fundamentada em estudos clínicos bem conduzidos, a maioria direcionada aos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, mas sempre baseados em evidências, que estabeleceram a sua validade, reprodutibilidade e interpretação dos benefícios induzidos pelo efeito dos programas de exercício e treinamento físico, reduzindo a sensação de dispnéia, aumentando a tolerância aos esforços e a independência para atividades cotidianas. Estes resultados, associados à educação do paciente, à intervenção nutricional e ao suporte psicossocial, estratégias que também integram um programa de RP, concorrem para melhoria na qualidade de vida.

DEFINIÇÃO

A ATS (Sociedade Americana do Tórax) e a ERS (Sociedade Européia da Respiração) definem atualmente reabilitação pulmonar como sendo um conjunto de intervenções multidisciplinares, dirigidas aos pacientes portadores de doenças respiratórias crônicas que são sintomáticos e têm prejuízo das atividades de vida diária. As intervenções integradas, mas individualizadas para cada paciente, visam reduzir os sintomas relacionados à doença de base, melhorar o desempenho físico, aumentar a participação social e reduzir os custos dos serviços de saúde, através da estabilização ou reversão das manifestações da doença¹.

Destaca-se que a definição de RP contempla o conceito de multidisciplinaridade e interdisciplinaridade, o que fortalece sua inserção como mais uma ferramenta no tratamento da FC, integrando o rol de estratégias da equipe de cuidados destes pacientes, sejam eles crianças ou adultos.

FATORES DE LIMITAÇÃO AO EXERCÍCIO NA FC

As principais manifestações referidas pelos portadores de doenças respiratórias crônicas durante o exercício são dispnéia e/ou fadiga, que provocam a interrupção precoce do esforço. Geralmente são resultantes da limitação ventilatória, anormalidade nas trocas gasosas, disfunção muscular periférica e cardíaca, ou a combinação destes fatores. Ansiedade e falta de motivação também estão associadas à diminuição da capacidade de exercitar-se¹.

1. Limitação ventilatória: a ventilação (VE) nos pacientes portadores de doenças que cursam com obstrução das vias aéreas está aumentada, resultante do aumento da ventilação de espaço morto, anormalidade das trocas gasosas ocasionada pela alteração na relação ventilação-perfusão (V/Q), incremento na demanda ventilatória por sensação de dispnéia relacionada ao descondicionamento e por disfunção do músculo esquelético, além de dispnéia secundária à hiperinsuflação dinâmica durante o exercício e conseqüente aumento da capacidade residual funcional, resultando em aumento do trabalho respiratório e da carga sobre os músculos respiratórios.

Moocroft et al estudaram as respostas ao exercício máximo no teste de exercício realizado em cicloergômetro, e observaram que em pacientes com FC e doença pulmonar obstrutiva avançada, o nível de lactato e a frequência cardíaca de pico foram menores e a VE excedeu a ventilação voluntária máxima (VVM) predita, demonstrando redução da reserva ventilatória, quando comparados com sujeitos normais e pacientes portadores de FC e doença pulmonar obstrutiva leve ou moderada. Além disso, os escores da sensação de dispnéia e de fadiga em membros inferiores foram maiores no primeiro grupo. Este estudo também observou que os pacientes mais graves tinham índice de massa corpórea (IMC) significativamente menor que a medida nos demais grupos².

2. Anormalidade nas trocas gasosas: a hipóxia resultante da alteração V/Q nos distúrbios obstrutivos das vias aéreas pode limitar

direta e indiretamente a tolerância ao exercício. Diretamente, ela aumenta a ventilação pelos estímulos dos quimiorreceptores periféricos sensíveis à queda na saturação da oxihemoglobina (SpO_2), e indiretamente, estimula a produção de ácido láctico. O aumento do ácido láctico, e conseqüente acidose láctica, contribui para fadiga muscular e também para o aumento da ventilação pulmonar (muitas vezes em níveis acima da VVM, esgotando a reserva ventilatória e determinando interrupção precoce de uma atividade), bem como também contribui para o aumento da produção de dióxido de carbono (CO_2).

Mckone et al demonstraram que a duração do exercício foi significativamente maior em pacientes com FC que receberam suplementação de oxigênio durante programa de treinamento físico³. Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipoxêmicos ou não, também foram capazes de submeter-se a treinamento físico com maior intensidade de cargas quando receberam oxigênio suplementar durante o exercício. Vários mecanismos estão envolvidos com o melhor desempenho, entre eles, diminuição da hiperinsuflação dinâmica, uma vez que ocorre diminuição da frequência respiratória, redução da pressão na artéria pulmonar e na produção de ácido láctico reduzindo a acidose láctica^{4,5}.

3. Disfunção cardíaca: a doença respiratória afeta o sistema cardiovascular por vários mecanismos. Observa-se aumento da pós-carga do ventrículo direito (VD), imposta pelo aumento da resistência vascular pulmonar (hipertensão arterial pulmonar) por vasoconstrição hipóxica e/ou eritrocitose ou injúria vascular (dano endotelial) direto. A sobrecarga do VD acarreta sua hipertrofia, que, quando severa ou não tratada, pode resultar em falência ventricular direita e *cor pulmonale*. A hipertrofia e dilatação do VD podem também comprometer o ventrículo esquerdo, uma vez que o desvio do septo interventricular prejudica seu enchimento e, conseqüentemente, reduz o débito cardíaco. O sedentarismo, que por motivos óbvios é prevalente em doentes respiratórios, determina descondicionamento cardiovascular, sendo também fator de limitação ao exercício. O aumento substancial na capacidade física de

um paciente e da tolerância para atividades depois de um programa de treinamento provavelmente reflete sua melhora na função cardíaca.

4. Disfunção do músculo esquelético: pode ser atribuída ao complexo inatividade-descondicionamento, inflamação sistêmica e estresse oxidativo, anormalidades nos gases sanguíneos e aumento dos níveis de lactato sérico, uso de corticosteróides e perda de peso com consumo da massa muscular esquelética.

A massa muscular e peso corporal são importantes fatores preditivos para a carga máxima atingida (W_{max}) durante um teste de exercício máximo em cicloergômetro, e do consumo máximo de oxigênio (VO_2max) em crianças saudáveis⁶. de Meer et al demonstraram que fraqueza muscular periférica em pacientes com FC está associada com diminuição desproporcional na W_{max} , mesmo em pacientes com volumes pulmonares normais e bom estado nutricional. Os pacientes estudados, nos quais se observou maior deterioração clínica e nutricional, a força muscular, W_{max} e VO_2max , também foram mais comprometidas⁷.

A capacidade reduzida do músculo de realizar o metabolismo aeróbico também afeta a tolerância ao exercício, bem como a acidose láctica contribui para fadiga precoce. Esta última é geralmente exacerbada pela tendência à retenção de CO_2 durante as atividades físicas.

Fadiga muscular dos membros inferiores é um fator de limitação, e, em alguns pacientes, o principal sintoma de interrupção do esforço. Estes pacientes são particularmente elegíveis para um programa de reabilitação, onde o treinamento em esteira ou bicicleta ergométrica vão proporcionar os benefícios fisiológicos induzidos pelo exercício para estes músculos. O mecanismo de fadiga muscular está intimamente relacionado com os níveis de ácido láctico, e o treinamento de pacientes em intensidade superior àquela do limiar de produção de lactato promoveria benefícios fisiológicos como redução da demanda ventilatória em exercícios de alta intensidade e elevação do limiar de produção de lactato^{2, 8}.

Finalmente, Selvadural et al encontraram relação entre as classes

de mutação do regulador da condução transmembrana na FC (CFTR) e capacidade aeróbica, potência anaeróbica e IMC. O estudo demonstra que os portadores de mutação da CFTR pertencentes às classes I e II apresentam menor capacidade aeróbica no exercício máximo, menor potência anaeróbica e IMC e escore de Shwachman menores, enquanto os pertencentes às classes III, IV e V obtiveram valores maiores destes parâmetros⁹. Estes resultados podem ter implicações importantes no que concerne ao prognóstico da doença e os diferentes genótipos. O estudo, entretanto, não demonstrou relação entre o genótipo e a função pulmonar.

PROGRAMA DE REABILITAÇÃO PULMONAR

A reabilitação pulmonar com ênfase no treinamento físico é a melhor ferramenta para melhorar a função muscular em pacientes portadores de doenças respiratórias crônicas, sendo indicada para todos aqueles indivíduos com dispnéia e fadiga aos esforços, redução da duração das atividades físicas e exercícios e conseqüente prejuízo das atividades da vida diária¹⁰. Além disso, deve estar inclusa, quando disponível, como um dos pré-requisitos na avaliação e preparo do paciente para qualquer protocolo atual de transplante pulmonar. A figura 1 ilustra, de maneira didática, como a manifestação de dispnéia, decorrente da diminuição da função pulmonar, interfere com o estilo de vida, determinando sedentarismo para evitá-la, e de que maneira quanto mais inatividade, mais dispnéia é percebida.

Declínio da Função Pulmonar

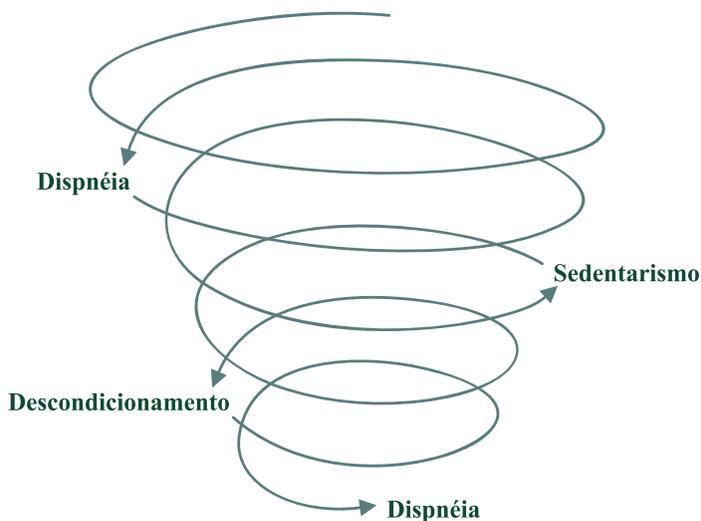


Figura 1 - Complexo dispnéia-inatividade/sedentarismo-dispnéia
Modificado da referência 10

Este ciclo pode ser interrompido quando o paciente submete-se ao treinamento e condicionamento físico dentro de um programa de reabilitação.

COMPONENTES DO PROGRAMA

Os primeiros componentes de um programa de RP são a interdisciplinaridade e a multidisciplinaridade de seus integrantes, que devem interagir e direcionar as ações globais do programa, com objetivo final de atender às necessidades individuais de cada paciente.

A equipe deve estar estruturada e composta com profissionais que atuem em todos os níveis do programa, desde a seleção de candidatos, avaliação nutricional, desenvolvimento do programa de exercício e da definição da melhor modalidade de treinamento, métodos de educação do paciente e seus familiares e serviço de suporte psicológico e social.

SELEÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes elegíveis para o programa devem ser submetidos à avaliação clínica antes do início do treinamento propriamente dito, a fim de que todo o tratamento clínico da doença respiratória de base seja otimizado, esperando-se alcançar o máximo de desempenho e resultados ao término do programa. Ressalta-se a avaliação nutricional e da composição corporal, broncodilatadores para melhorar a função pulmonar, oxigênio suplementar durante o exercício e até domiciliar em longo prazo quando indicado, prevenção das exacerbações e tratamento das infecções e abordagem de todas as co-morbidades¹. Quando disponível, a avaliação do paciente inclui um teste de exercício cardiorrespiratório (TECR) máximo em esteira ou cicloergômetro, para assegurar a prescrição da intensidade do treino, bem como detectar os principais fatores contribuintes da limitação. O teste mostra se ocorre hiperinsuflação dinâmica, redução da reserva ventilatória e dessaturação no exercício, e possíveis alterações de trocas gasosas e da circulação pulmonar, bem como da função cardíaca, que também possam estar envolvidas com o menor desempenho físico. A W_{max} , o VO_2max e o limiar anaeróbico auxiliam na prescrição da intensidade e cargas do treinamento. Este último pode não ser detectado em alguns pacientes, dependendo da severidade da limitação^{10, 11}. O teste de caminhada dos seis minutos tem boa correlação à W_{max} e também pode ser empregado na avaliação inicial, principalmente quando não se tem disponível o TECR.

Outros exames adicionais que podem ser realizados na avaliação inicial do candidato são listados na tabela abaixo:

Tabela I - Testes diagnósticos adicionais de avaliação para RP

Prova ventilatória pré e pós broncodilatador
Volumes pulmonares e capacidade de difusão do CO
Gasometria arterial e oximetria digital não invasiva
Rx simples do tórax e tomografia computadorizada
ECG e ecocardiograma
Hemograma e perfil bioquímico básico

Fonte: Modificado da referência 10

Os principais critérios de exclusão para um candidato à reabilitação são problemas ortopédicos que dificultem a mobilidade, ou neurológicos que, além de comprometerem também a mobilidade, interferem com boa cognição, afetando compreensão do programa e colaboração com o mesmo. Distúrbios psiquiátricos também comprometem boa adesão ao programa, bem como abuso de drogas. Hipertensão arterial pulmonar, disfunção hepática avançada, insuficiência cardíaca, miocardiopatia isquêmica e neoplasia com doença metastática também são contra-indicações à reabilitação. Alguns programas não aceitam candidatos tabagistas, encaminhando, inicialmente, ao programa de abandono, para posterior admissão no de exercícios^{1, 10}.

EDUCAÇÃO DO PACIENTE

É a medida de intervenção que permeia todos os aspectos de um programa de RP, abrangendo desde o diagnóstico até os cuidados e decisões na fase terminal da doença. Proporciona integração entre pacientes e familiares e todos os demais profissionais da área da saúde participantes do programa.

Esta estratégia incentiva o paciente à adesão ao tratamento, e fornece subsídios para melhorar o entendimento das alterações fisiopatológicas e psicológicas provocadas pela doença, capacitando-o para melhor lidar com as limitações e desenvolver atitudes positivas diante das limitações. Além disso, pode fornecer conhecimentos sobre todos

os medicamentos empregados no tratamento farmacológico da FC.

O paciente adquire habilidades de autocuidados como reconhecimento precoce, prevenção e tratamento das exacerbações respiratórias, procurando tão logo quanto possível a equipe de saúde, evitando o rápido declínio da função pulmonar que acontece nestas situações, e prejuízo de todas as atividades da vida diária.

Programas bem estruturados podem ainda motivar o paciente para mudanças no estilo de vida, estimulando à prática de exercício domiciliar, além ensinar técnicas de conservação de energia durante a realização de atividades cotidianas e técnicas de relaxamento que auxiliam no controle da ansiedade. Na tabela abaixo se enumeram alguns itens relevantes que podem ser abordados junto ao paciente e seus familiares e que vão contribuir para melhor entendimento da FC e fortalecimento psicossocial para enfrentamento das dificuldades e obstáculos vivenciados pelos portadores de doenças respiratórias crônicas.

Tabela II - Aspectos relevantes abordados na educação do paciente

Técnicas de respiração
Aspectos da fisiologia normal do pulmão e fisiopatologia da FC
Uso racional de medicamentos e adesão ao tratamento
Técnicas de higiene brônquica
Benefícios do programa de exercício e da sua manutenção regular
Técnicas de conservação de energia
Orientações alimentares – como comer bem
Prevenção e reconhecimento precoce das exacerbações
Prevenção de fatores de risco – tabagismo
Quando procurar os serviços e profissionais da saúde
Controle da ansiedade e do pânico, incluindo técnicas de relaxamento
Lazer, viagens e sexualidade
Planejamento do transplante pulmonar
Planejamento dos estágios terminais da doença

Fonte: Modificado referência 1 e 10

PROGRAMAS DE EXERCÍCIO, INTENSIDADE E MODALIDADES DE TREINAMENTO

A duração dos programas de reabilitação é amplamente discutida, mas um consenso ainda não foi proclamado. Os estudos mostram que os programas estruturados deveriam oferecer no mínimo vinte sessões supervisionadas de treinamento, distribuídas em oito semanas, perfazendo a frequência semanal de três sessões intercaladas, para que os benefícios fisiológicos proporcionados pelo exercício sejam atingidos.

Os programas que preconizam exercício com cargas elevadas de treinamento o fazem objetivando alcançar o maior efeito fisiológico do mesmo, embora treinamentos de baixa intensidade também proporcionem melhora dos sintomas, melhora nos escores dos questionários de avaliação da qualidade de vida associada ao estado de saúde e melhor desempenho nas atividades da vida diária, sobretudo para os pacientes mais limitados e com doença mais avançada que não conseguem tolerar intensidades maiores de treinamento.

Em indivíduos normais, o treino com alta intensidade de cargas pode ser definido como o exercício que leva à produção de lactato, elevando seu nível sérico. Para os candidatos à RP, este conceito nem sempre pode ser aplicado, uma vez que muitos pacientes interrompem o exercício muito antes de ocorrer esta alteração fisiológica. Portanto, um treinamento, onde a carga for estabelecida entre 60 e 80% da carga máxima do pico de exercício em cicloergômetro ou esteira ergométrica, pode proporcionar os benefícios almejados de treinamento acima do limiar anaeróbico. Exercícios nesta intensidade são geralmente bem tolerados.

Na prática, também pode se utilizar uma escala de sintomas (escore de dispnéia ou fadiga), por exemplo, a escala de Borg, para avaliação de dispnéia e fadiga dos membros inferiores, para ajustar a carga inicial de treinamento e durante a evolução deste. Nesta modalidade, o escore em torno de 4 a 6 na escala de Borg pode corresponder à intensidade adequada de treinamento. Uma outra alternativa para determinar

e acompanhar a intensidade do treino, pode ser a frequência cardíaca, devendo ser mantida entre 60 e 90% da frequência máxima prevista para idade.

A maioria dos programas enfatiza o treinamento dos membros inferiores em esteira ou cicloergômetro, mas muitas atividades diárias também envolvem as extremidades superiores; portanto, o programa deve oferecer exercícios específicos para os treinamentos destes grupos musculares. A duração da caminhada em esteira ou pedaladas na bicicleta, geralmente em cada sessão, é de trinta minutos sem interrupção, proporcionando treino muscular de resistência (*“endurance”*)^{12,13}. Contudo, alguns pacientes, os mais sintomáticos e limitados, mesmo com supervisão adequada, não conseguem manter esta meta. Nesta situação, opta-se por modalidade de treino intervalado, alternando, durante a sessão, períodos de dois a três minutos caminhando ou pedalando em alta intensidade, intercalados com períodos iguais de repouso ou exercício em baixa intensidade, até que o paciente consiga melhorar sua resistência (*“endurance”*), e, por conseguinte, o tempo de duração e sustentação do exercício^{13, 14}.

O treinamento dos membros superiores é recomendado, uma vez que diversas atividades da vida diária dependem do uso da musculatura dos braços e da cintura escapular, e a frequência dos exercícios deve ir de encontro com as sessões do programa.

A recomendação do treinamento da musculatura inspiratória fundamenta-se no fato de que melhorando a força e resistência dos músculos respiratórios, se reduz a dispnéia e aumenta a tolerância aos exercícios. Só estaria indicado para os pacientes que apresentarem fraqueza muscular inspiratória, comprovada pela redução da pressão inspiratória máxima (Pi max).

Finalmente, exercícios de hipertrofia e força para grupos musculares específicos, com repetições de séries, melhoram a massa muscular e o tônus, dois aspectos que não são muito modificados pelo treinamento de resistência. Esta modalidade de exercícios pode ser particularmente útil para pacientes que têm significativa perda de massa muscular. A

combinação da resistência com exercícios de hipertrofia e força multiplica os benefícios fisiológicos – geralmente são bem tolerados e evidências recentes mostram que é uma estratégia adequada para atingir-se o aumento na capacidade submáxima de exercício e dessensibilização para a dispnéia.

Um aspecto peculiar do treinamento de pacientes com FC é a importância de se manter distância suficiente entre eles, ou outros integrantes do programa, a fim de evitar-se contaminação cruzada de bactérias patogênicas e que podem ser resistentes a antibióticos^{15, 16}. Também se ressalta a necessidade de hidratação e reposição de sódio e cloro durante o exercício, principalmente em locais quentes, devido à anormalidade na secreção do suor. Séries de técnicas de alongamento muscular, agregadas à sessão global de treinamento, também contribuem para melhora do sintoma de dispnéia, e são particularmente úteis nos programas de reabilitação voltados aos portadores de fibrose cística, sobretudo nas crianças.

O papel direto do exercício no auxílio do *clearance* muco-ciliar é controverso, mas exercitar-se favorece a eliminação das secreções respiratórias; entretanto, não substitui as técnicas de fisioterapia para limpeza e higiene brônquica, e que devem ser aplicadas e ensinadas aos pacientes, independentemente das sessões de treinamento físico.

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

As alterações nutricionais e da composição corporal são prevalentes em praticamente todas as doenças respiratórias crônicas, e, sobretudo, nas avançadas.

Corey et al compararam sobrevida e a função pulmonar de pacientes com FC em dois diferentes centros de referência para o atendimento a estes pacientes e demonstraram relação significativa entre bom estado nutricional, melhor função pulmonar e maior sobrevida ao longo do tempo¹⁷.

Para avaliar o paciente, pode-se utilizar simplesmente a determi-

nação do índice de massa corpórea, e que facilmente está ao alcance de todos. Por intermédio do seu cálculo, podemos categorizar os pacientes, e, portanto, conhecer os que estão abaixo do peso, ou normais, ou com sobrepeso ou obesidade. Além disso, pode-se acompanhar o ganho ou perda ponderal, com ênfase principalmente nesta última, uma vez que perda recente de peso ($> 10\%$ nos últimos seis meses ou $> 5\%$ nos últimos trinta dias) é importante fator independente de predição de morbimortalidade para os portadores de doenças respiratórias crônicas.

Entretanto, o IMC não tem acurácia suficiente para determinar alterações na composição corporal destes pacientes. O peso corporal pode ser dividido em massa gorda e massa magra, que é formada pelos órgãos internos, músculos, ossos e água. A massa magra pode ser estimada por medidas antropométricas de pregas cutâneas, e determinada por análise de bioimpedância elétrica e densitometria óssea convencional ou densitometria óssea duo-energética (DEXA), mais acuradamente¹. A diminuição da massa magra acompanha o processo de caquexia associado com as doenças pulmonares crônicas e é fortemente associada com atrofia seletiva de fibras musculares, particularmente as fibras tipo II¹⁸.

A redução do peso e da massa magra está relacionada com menor tolerância ao exercício, diminuição da força muscular periférica e dos músculos respiratórios, pior qualidade de vida associada ao estado de saúde e aumento da mortalidade^{19,20}. Os mecanismos que justificam são multifatoriais, e vão desde redução da ingesta diária, possível desequilíbrio entre a síntese e a decomposição de proteínas e aumento no consumo de energia e hipermetabolismo resultante do processo inflamatório sistêmico^{19, 20, 21}.

Portanto, é fundamental, dentro do programa, a detecção dos pacientes de risco e a intervenção precoce, evitando agravamento do estado nutricional, visto que estudos sugerem que a recuperação destes pacientes determina impacto positivo no curso da doença²². Devem-se também investigar outras causas para perda de peso, como início de diabetes *mellitus* (particularmente nos pacientes adultos com FC), sempre

rever a prescrição das enzimas pancreáticas e se seu requerimento está adequado para não ocorrer má absorção, ou pesquisar outros distúrbios do trato gastrointestinal.

O nível da intervenção dependerá da gravidade da desnutrição ou da perda de massa magra. As medidas vão desde suplementação calórica e vitamínica, até alimentação enteral noturna, ou a colocação de uma sonda para gastrostomia ou jejunostomia, a fim de incrementar a ingestão alimentar diária. Nos casos muito severos, pode-se necessitar de nutrição parenteral²³.

Tanto as crianças como os adultos portadores de FC apresentam baixa densidade de mineralização óssea, que, por sua vez, está mais também associada a um menor IMC e pior função pulmonar. A desmineralização óssea nos portadores de FC não só a redução nos níveis de osteoblastos, mas também aumento dos níveis de osteoclastos, resultando em aceleração da reabsorção óssea e diminuição na sua formação. Baixos níveis de vitamina D e má absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal, uso freqüente de corticosteróides, inflamação pulmonar crônica, transplante pulmonar e diminuição da atividade física também contribuem para a desmineralização. A suplementação de cálcio e vitamina D é útil nesta situação, mas já existem estudos demonstrando a eficácia de alendronato e bifosfonados no tratamento da osteopenia ou osteoporose^{23, 24}.

SUPORTE PSICOLÓGICO E SOCIAL

As doenças respiratórias crônicas estão associadas com aumento da incidência e prevalência de ansiedade e depressão, bem como de outras desordens comportamentais. A equipe do programa de reabilitação, inserida no grupo multidisciplinar de profissionais envolvidos nos cuidados do paciente portador de FC, deve estar preparada para oferecer suporte psicológico e na área social, por meio de psicólogos, assistentes sociais, terapeutas ocupacionais, etc., facilitando processos de ajustes e encorajando atitudes e comportamentos de adaptação, auxiliando o

paciente no sentido de diminuir emoções negativas, na tentativa de proporcionar um ambiente socialmente agradável.

BENEFÍCIOS OBTIDOS COM A REABILITAÇÃO PULMONAR

Os benefícios obtidos com um programa de RP estão bem determinados nas declarações da ATS/ERS^{1,25} e estão reunidos no quadro I. Os melhores resultados encontrados na literatura referem-se aos programas ambulatoriais.

Com finalidade de otimizar os benefícios adquiridos em longo prazo, a reabilitação domiciliar pode ser uma excelente ferramenta, e os estudos demonstram melhora na tolerância ao exercício, redução na sensação de dispnéia e melhora da qualidade de vida.

Quadro I - Benefícios Obtidos com a Reabilitação Pulmonar

-
- melhora da capacidade de exercício (evidência A)
 - redução da sensação de dispnéia (evidência A)
 - pode melhorar a qualidade de vida (evidência B)
 - reduz o número de hospitalizações e dias de internação (evidência B)
- o treinamento dos músculos dos membros superiores aumenta a capacidade de realizar atividades com os braços, melhora a coordenação dos músculos e adaptação metabólica e reduz a sensação de dispnéia (evidência B)
- o treinamento dos músculos respiratórios é benéfico, especialmente quando combinado com o treinamento físico geral (evidência B)
- os benefícios se estendem além do período imediato ao treinamento (evidência B)
-

Fonte: Modificado da referência 25

AVALIAÇÃO DE RESULTADOS E QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA VALIDADOS PARA FC

Os resultados de um programa de reabilitação podem ser analisados sob três perspectivas:

- do programa propriamente dito: onde se avalia objetivamente o desempenho do paciente quanto à tolerância ao exercício pré e pós-treinamento. O teste de caminhada dos seis minutos, além dos testes incremental e de resistência (“*endurance*”) para os membros inferiores em esteira ou bicicleta, são geralmente os métodos utilizados na avaliação da capacidade de exercício inicial e após o término do programa. Embora esses testes sejam excelentes medidas objetivas dos resultados de um programa, ainda é incerto se eles podem ser extrapolados como medida da melhora no desempenho das atividades de vida diária e na qualidade de vida. O TECR, quando disponível, também é bastante útil na prescrição da intensidade do treinamento, bem como na reavaliação do paciente;

- da sociedade: quanto à redução de custos e hospitalizações, menor utilização do serviço de saúde, retorno ao trabalho, etc.;

- do paciente: onde se mede o impacto do programa sobre as atividades de vida diária, a partir da percepção do próprio paciente.

Geralmente, este aspecto da avaliação é subjetivo, uma vez que o que importa é determinar se as atividades do programa beneficiaram o paciente, independentemente dos resultados positivos nos outros dois domínios. Para tanto, utiliza-se de questionários para avaliação de sintomas (principalmente dispnéia e fadiga) ou testes para quantificação do desempenho nas atividades de vida diária, e questionários apropriados capazes de avaliar a qualidade de vida associada ao estado de saúde. Recentemente traduziu-se, e validou-se para a língua portuguesa, questionário de qualidade de vida para FC, demonstrando-se também ser de fácil entendimento e boa reprodutibilidade, podendo ser empregado na

avaliação desses pacientes²⁶.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1390-1413.
2. Moorcroft, AJ, et al. Symptoms, lactate and exercise limitation at peak cycle ergometry in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2005;25:1053-1065.
3. Mckone, EF, et al. The role off supplemental oxygen during submaximal exercises in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2002;20(1):134 – 142.
4. O'Donnell, DE, et al. Dynamic Hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:770-777.
5. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J.* 2001;18:77-84.
6. Gulmans, VAM, et al. Reference values for maximum work capacity in relation to body composition . In Dutch healthy children. *Eur Respir J.* 1997;10:94-97.
7. de Meer, K, et al. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:748-759.
8. Casaburi, R et al. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:9-18.
9. Selvadural, HC, et al. The relationship between genotype and exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:762-765.
10. American Association of Cardiovascular & Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for pulmonary rehabilitation programs. 2^a ed. Selection and

- assessment of the pulmonary rehabilitation candidate. 1998;13-35.
11. American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:211-277.
 12. Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, Carithers ER, Chang RS, Cooper CB. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1541-1551.
 13. Coppoolse R, Schols AM, Baarends EM, Mostert R, Akkermans MA, Jassen PP, Wouters EF. Interval versus continuous training in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Eur Respir J.* 1999;14:258-263.
 14. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Effects of exercise training in COPD patients: interval versus endurance training. *Eur Respir J.* 1998;12:2S.
 15. Moorcroft AJ, Dodd ME, Webb AK. Exercise limitations and training for patients with cystic fibrosis. *Disabil Rehabil.* 1998;20:247:253.
 16. Gulmans VAM, de Meer K, Brackel HJL, Faber JAJ, Berger R, Helders PJM. Outpatients exercise training in children with cystic fibrosis: physiological effects, perceived competence and acceptability. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28:39-46.
 17. Corey M, McLaughlin F, Williams M, Levinson H. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988;41:583-591.
 18. Whittom F, Jobin J, Simard PM, LeBlanc P, Simard C, Bernard S, Belleau R, Maltais F. Histochemical and morphological characteristics of vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive lung disease. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:1467-1474.
 19. Shoup R, Dalsky G, Warner S, Davies M, Connors M, Khan M, et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1997;10:1576-1580.
 20. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1856-1861.
 21. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD,

- et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:495-500.
22. Dalzell AM, Sheperd RW, Dean B, et al. Nutritional rehabilitation in cystic fibrosis: a 5-year follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;15:141-145.
23. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. *Chest.* 2004;125: suppl 1:S1-39.
24. Aris RM, Lester GE, Caminiti M, Blackwood D, Hensler M, Lark R, et al. Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:77-82.
25. American College of Chest Physicians, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence – based guidelines. *Chest.* 1997;112(5):1363-1396.
26. Rosov T, Cunha MT, Nascimento O, Quittiner AL, Jardim JR. Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires. *J Pediatr.* 2006;82(2):151-156.

Capítulo XVII

Transplante pulmonar

Jorge Alberto Hazim
Rovani José Rinaldi Camargo

RESUMO

Para poder oportunizar o transplante pulmonar como uma opção terapêutica com bons resultados, é fundamental o reconhecimento do momento adequado para encaminhamento. Valores de VEF_1 abaixo de 30%, ou queda acelerada do VEF_1 , principalmente em paciente do sexo feminino, devem servir de base para encaminhamento dos pacientes para avaliação em centros transplantadores. A pobre qualidade de vida associada a outros critérios também devem ser observados para inclusão em lista de espera em momento adequado.

O uso de dois doadores vivos para o transplante em situações especiais, pode representar uma alternativa viável e até aumentar em número, mas envolve aspectos éticos importantes que não podem ser negligenciados.

Desde que se realizaram os primeiros transplantes pulmonares, muito se evoluiu em relação a técnica, indicações, prevenção e tratamento de complicações, melhorando os resultados. O aumento significativo da sobrevida tornou essa modalidade terapêutica uma alternativa bem viável a ser considerada para os portadores de Fibrose Cística que tenham prognóstico reservado.

INTRODUÇÃO

O transplante de pulmão teve início em 1950, quando foi realizado pela primeira vez por Metras em animais. A primeira experiência em seres humanos ocorreu em 1963, porém o paciente morreu no décimo oitavo dia pós-operatório, devido a complicações infecciosas e proble-

mas na anastomose brônquica^{1, 2}. Outras tentativas foram realizadas, mas somente na década de 80, com os avanços na terapia imunossupressora, é que começou a se obter sucesso nos transplantes pulmonares. O primeiro caso de transplante em paciente com fibrose cística (FC) foi um transplante cardiopulmonar realizado em 1985. Desde então, centenas de transplantes foram realizadas nesses pacientes³.

Atualmente, o transplante pulmonar bilateral é o mais empregado em pediatria, em parte porque a fibrose cística é a indicação mais frequente de transplante pediátrico, mas também porque há preocupação com o crescimento do enxerto e com a eventual subfunção de órgãos provenientes de doadores muito pequenos. Obviamente, o transplante pulmonar unilateral em fibrocísticos é inadequado pela permanência de um pulmão nativo contaminado, que seria uma fonte potencial de infecções no paciente imunodeprimido^{1, 4}.

SELEÇÃO DOS CANDIDATOS AO TRANSPLANTE PULMONAR

Um dos grandes questionamentos que deve ser realizado por quem trata pacientes com FC é de qual o melhor momento para encaminhá-lo para transplante. Inicialmente, essa opção terapêutica deveria ser considerada para aqueles com doença pulmonar em estágio terminal, ou seja, quando a expectativa de vida com o tratamento convencional seria inferior àquela esperada com essa modalidade terapêutica. Legg e Warner indicam a seleção de pacientes que estejam com pobre qualidade de vida e que tenham expectativa de vida de menos de dois anos. Segundo Kerem et al., aqueles pacientes com fibrose cística que tenham $VEF_1 < 30\%$ possuem 50% de chance de morrer em 2 anos⁵.

É importante considerar que as habituais fontes de órgãos para transplantes são órgãos doados por cadáveres, e, apesar das campanhas de conscientização de sua necessidade, existe extrema dificuldade em conseguir-se doadores. Enquanto isso, a quantidade de candidatos a transplante aumenta e a espera pode ser até maior que dois anos.

A alternativa desenvolvida por Starnes, na década de 90, foi o

transplante de lobos inferiores de doadores vivos⁴. Inicialmente, essa opção foi escolhida como último recurso para pacientes que estavam em risco de falecer ainda na lista de espera. No início, os resultados não foram encorajadores. Entretanto, à medida que se aperfeiçoou a seleção dos casos, a preparação para a cirurgia e os cuidados pós-operatórios, o número de sobreviventes nos casos tratados com transplante bilobar também aumentou, sendo os dados comparáveis a pacientes submetidos a um transplante cardiopulmonar ou a um transplante pulmonar bilateral seqüencial⁶.

Em 2006, a ISHLT (*International Society for Heart and Lung Transplantation*) elaborou um guia para seleção de pacientes com FC, candidatos a transplante pulmonar. Na prática, deve se considerar o encaminhamento do paciente para transplante quando:

- VEF₁ menor do que 30% do predito;
- rápido declínio do VEF₁, principalmente em pacientes do sexo feminino com menos de 20 anos, por tratar-se de situação com pior prognóstico;
- exacerbação de doença respiratória, necessitando de internação em Unidade de Terapia Intensiva;
- aumento da frequência de exacerbações necessitando de antibioticoterapia;
- pneumotórax refratário e/ou recorrente;
- hemoptise recorrente não controlada com embolização;
- oxigênio-dependência;
- hipercapnia;
- hipertensão pulmonar.

CONTRA-INDICAÇÕES AO TRANSPLANTE PULMONAR

As contra-indicações podem variar conforme o centro de transplante a ser encaminhado. Isso significa que pacientes não aceitos em um centro podem eventualmente ser aceitos por outro².

São consideradas contra-indicações absolutas²:

- aspergilose pulmonar invasiva;
- não adesão ao tratamento;
- infecção ativa por *Mycobacterium tuberculosis*;
- doença psiquiátrica intratável ou condições psicológicas associadas com incapacidade em cooperar ou consentir com a terapêutica;
- neoplasia maligna nos últimos cinco anos;
- infecção por HIV;
- positividade para antígeno da Hepatite B;
- condições socioeconômicas e familiares de suporte inadequadas.

São consideradas contra-indicações relativas²:

- colonização de vias aéreas com *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente ou com *Burkholderia cepacia*;
- diabetes *mellitus*;
- disfunção hepática;
- cirurgia torácica ou pleural prévia;
- necessidade de ventilação mecânica.

Alguns fatores podem requerer intervenção pré-transplante, como²:

- uso de altas doses de corticóide sistêmico (>1 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente), necessita de redução, pois implica em dificuldades de cicatrização brônquica;
- infecção por micobactéria atípica;
- colonização por *S. aureus* meticilino-resistente;
- desnutrição, que deverá ser tratada por meio de dietas hiperproteicas e hipercalóricas, e eventualmente mais agressivamente com sonda nasoentérica, ou até com gastrostomia ou jejunostomia. Caso não se consiga tratar adequadamente, pode ser fator de exclusão da lista, ou de fracasso, no caso de insistir em transplantar um paciente severamente desnutrido⁴.

Outra preocupação importante é o controle efetivo prévio da sinusopatia, expressa na maioria dos casos sob a forma de pansinusite, caracte-

terística destes pacientes. A colonização pelas mesmas bactérias da via aérea inferior é inevitável nessa população, mas não se admite incluir em lista de espera pacientes com retenção de secreções que podem significar a porta de entrada para sepse pulmonar no pós-operatório⁴.

ENCAMINHAMENTO AO CENTRO DE TRANSPLANTE

Após identificação pela equipe multidisciplinar do possível candidato ao transplante pulmonar, a situação deve ser discutida com a família, que deve concordar com a proposta terapêutica, para então o paciente ser encaminhado ao centro de transplante para avaliação.

Conforme dados da *Cystic Fibrosis Foundation*, e de acordo com o registro de pacientes com FC, aproximadamente 1.600 pessoas com a doença receberam transplante pulmonar desde 1991. Em 2003, 524 pacientes com FC foram avaliados para transplante pulmonar, mas somente 368 foram aceitos para o procedimento. Nesse mesmo ano, 126 pessoas receberam pulmões de cadáveres e 17 receberam transplantes de doadores vivos⁸.

Os centros transplantadores são dotados de pneumologistas especializados na triagem e acompanhamento dos pacientes submetidos a transplante pulmonar. Além da triagem médica, os pacientes são acompanhados por equipe multidisciplinar constituída de fisioterapeuta, enfermagem, assistente social e psicóloga para decisão de sua inclusão ou não na lista de espera⁹.

Vários exames são realizados na avaliação desses pacientes, tais como: provas de função pulmonar, radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax e seios da face, sorologias e cultura de sangue e de escarro, avaliação hematológica, bioquímica e reumatológica, ecocardiograma, teste cardiorrespiratório, teste 6 minutos, mapeamento ventilação/perfusão, entre outros.

Enquanto aguarda para o transplante, o paciente deve continuar tratando as complicações respiratórias e se submeter ao manuseio agressivo do seu estado nutricional.

TRANSPLANTE PULMONAR

Atualmente o transplante pulmonar bilateral, com órgãos doados por cadáveres, é o procedimento de escolha para pacientes com fibrose cística, mesmo quando cor pulmonale severo está presente. Raramente o transplante cardiopulmonar é necessário¹⁰.

Alternativamente, pode ser realizado transplante lobar, a partir de doadores familiares, onde são utilizados dois lobos inferiores, sendo um de cada doador. Obviamente, o transplante com doador vivo envolve riscos e passa a ser uma opção para ser realizada somente em situações especiais.

Segundo Camargo, o candidato ideal ao transplante com doadores vivos é um pneumopata terminal, normalmente com FC, em geral uma criança grande ou um adolescente, com uma caixa torácica do tamanho aproximado do lobo de um adulto. Os doadores devem ser familiares, preferentemente os pais, pelas vantagens da semelhança imunológica, que pode favorecer uma evolução tardia mais favorável. A avaliação dos três candidatos começa pela tipagem sanguínea e pela determinação da compatibilidade de tamanho na relação tórax receptor/lobo inferior de cada um dos doadores potenciais. Além disso, deve ser feita extensa avaliação clínica, laboratorial e de função pulmonar nos candidatos a doadores para confirmar a sua higidez. São descartados os possíveis doadores que possuam capacidade pulmonar total abaixo de 85% do previsto.

Conforme o Registro Brasileiro de Transplantes, existem no Brasil sete equipes cadastradas para transplante pulmonar, distribuídas nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo¹¹.

Tabela I - Transplante pulmonar no Brasil.

TRANSPLANTE PULMONAR NO BRASIL				
	2002	2003	2004	2005*
Procedimento	nº	nº	nº	nº
Notificações de morte encefálica	4346	4771	5050	2529
Doadores efetivos de órgãos	959	1198	1417	843
Pulmões captados	34	40	50	21
Pulmões implantados (doadores cadáveres)	34	40	48	21
Pulmões implantados (doadores vivos)	0	3	5	2
População Brasileira - IBGE	175.415.401	178.223.516	181.031.632	

*Dados de janeiro a julho de 2005

Fonte: Coordenação geral do sistema nacional de transplantes/Ministério da Saúde

MANUSEIO PÓS-OPERATÓRIO E COMPLICAÇÕES

Os principais objetivos após o transplante são voltados para prevenção e tratamento das principais complicações: rejeição do órgão e infecção.

REJEIÇÃO AGUDA

A rejeição ao órgão transplantado é uma situação comum e normalmente ocorre nos primeiros três meses após a cirurgia, mas pode ocorrer em qualquer tempo¹². O uso de drogas imunossupressoras desde o pré-operatório imediato deve ser feito para se tentar prevenir essa situação.

O uso combinado de agentes antiproliferativos (azatioprina) e corticóides foi a base do esquema imunossupressor de manutenção utilizado entre 1960 e 1986. Porém essas drogas produziam inadequada imunossupressão e não dispunham de monitoração sanguínea. Somente

a partir da década de 80, quando passou a ser utilizada a Ciclosporina A como principal base de imunossupressão, houve uma melhora significativa na sobrevida dos transplantes de órgãos. Associada à azatioprina e prednisona, configurou-se como o esquema terapêutico de escolha, tornando-se uma clássica associação. Posteriormente, outras drogas passaram a ser usadas como alternativas nos protocolos de imunossupressão, como o Tacrolimus (FK-506), usada como alternativa à Ciclosporina A, e como o Micofenolato, como alternativa à azatioprina¹³. A busca por novos imunossupressores é constante, visando melhorar a efetividade destas drogas e diminuir os seus efeitos colaterais, assim como conseguir melhores resultados contra a rejeição; inúmeros novos medicamentos vem sendo testados, tais como o Basiliximab²⁰, um anticorpo monoclonal antiinterleucina-2, que nos testes preliminares mostrou bons resultados. Porém, estas novas alternativas ainda não são uma realidade, ficando para o futuro próximo a ampliação do arsenal disponível ao combate desta complicação.

Tabela II - Imunossupressão em transplante pulmonar.

Drogas
Ciclosporina A ou Tacrolimus (FK-506)
Azatioprina ou Micofenolato de mofetil
Prednisolona

O grande problema em relação às drogas imunossupressoras está relacionado à proximidade da dose terapêutica e de seus efeitos tóxicos. Dessa forma, as doses devem ser individualizadas, com monitoração dos níveis séricos, tentando garantir que sejam suficientemente altas para prevenir a rejeição, mas ao mesmo tempo abaixo do limiar tóxico para minimizar efeitos relacionados a seu uso, como a nefrotoxicidade, hipertensão, hipercalemia, hepatotoxicidade, hiperplasia gengival, hirsutismo e neurotoxicidade.

A maioria dos receptores experimentais experimenta dois ou três episódios de rejeição nas primeiras três semanas, sendo que o primeiro episódio costuma ocorrer em torno do quinto dia. Depois de seis semanas de pós-operatório, a observação de episódios agudos de rejeição torna-se muito improvável¹.

O aparecimento de febre baixa, calafrios, astenia, tosse, dispnéia, estertores crepitantes em bases, infiltrado intersticial bilateral e, eventualmente, derrame pleural na radiografia de tórax, pode representar a rejeição ao transplante. Como esse quadro não é específico, avaliação com espirometria, broncoscopia, lavado bronco-alveolar e biópsia podem ser realizados para distinguir rejeição de infecção².

É importante o diagnóstico precoce e adequado para instituição de tratamento apropriado, que inclui o uso de metiprednisolona em altas doses (que pode mostrar dramática resposta clínica, radiológica e gasométrica em poucas horas) e globulina antilinfocítica^{1,2}.

INFECCÕES

A necessidade do uso de agentes imunossupressores favorece a ocorrência de infecções por organismos similares às que ocorrem em outros indivíduos imunodeprimidos.

Observa-se um predomínio de infecções bacterianas (geralmente agentes gram-negativos), seguidas por vírus (entre os quais o mais comum é o Citomegalovírus), fungos (com predomínio do *Aspergillus sp*) e protozoários. Embora as infecções bacterianas sejam mais frequentes, apresentam taxa de mortalidade menor em relação à infecção por citomegalovírus (CMV) e *Aspergillus*¹⁴.

O isolamento desses agentes pode ser feito por meio do escarro, lavado bronco-alveolar e biópsia transbrônquica, e a terapêutica deve ser realizada com antimicrobianos de amplo espectro, drogas antivirais e antifúngicas. Todos os pacientes devem receber Co-trimoxazole profilático contra *Pneumocystis carinii*². Alguns centros têm realizado também tratamento profilático para *Aspergillus* com anfotericina B em

aerossol ou com itraconazol oral. Profilaxia para CMV também pode ser realizada utilizando-se ganciclovir, quando doador ou o receptor forem soropositivos¹⁵.

BRONQUIOLITE OBLITERANTE

Afeta cerca de 50-60% dos pacientes que sobrevivem cinco anos após o transplante, sendo responsável por mais de 30% das mortes que ocorrem após o terceiro ano¹⁶.

Os achados histopatológicos sugerem que a injúria e inflamação de células epiteliais e estruturas subepiteliais das pequenas vias aéreas levaria a uma excessiva proliferação de tecido fibroso devida à regeneração epitelial inefetiva e reparo tecidual aberrante¹⁷.

A etiologia não é conhecida, mas pode ser considerada uma forma de rejeição crônica, com alguns fatores predisponentes conhecidos, como infecção local crônica, estenose de vias aéreas e infecção por Citomegalovírus².

O paciente apresenta sibilância, dispnéia, estertores crepitantes na ausculta pulmonar e hiperinsuflação na radiografia de tórax. Funcionalmente, ocorre um declínio progressivo no VEF₁, com curva fluxo-volume demonstrando obstrução ao fluxo aéreo, com pobre resposta ao broncodilatador. Na maioria dos pacientes, o processo progride e responde muito pouco ao aumento da terapia imunossupressora. A única opção restante para os casos irresponsivos seria o re-transplante, mas com resultados pouco animadores².

Crowsley et al. sugere que o uso de macrolídeos poderia retardar a progressão da bronquiolite, mostrando uma melhora sustentada nos teste de função pulmonar. Os promissores resultados incentivaram inúmeros estudos de coorte visando consolidar esta que pode se apresentar como uma boa alternativa para o futuro²¹.

DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE

Doença linfoproliferativa pós-transplante é um termo aplicado a uma resposta proliferativa anormal dos linfócitos B, que pode representar desde uma hiperplasia benigna até linfomas malignos, que são frequentemente encontrados. Apresenta incidência maior no primeiro ano pós-transplante, sendo que esses casos têm apresentação diferente dos casos de início tardio. A maioria dos casos de início precoce envolve o enxerto, que tipicamente apresenta um ou mais nódulos pulmonares que podem ser acompanhados por adenopatia mediastinal. Em contraste, doença abdominal e formas disseminadas predominam após o primeiro ano¹⁵.

Manifestações clínicas incluem febre, mal-estar, perda de peso, anorexia ou massa detectável. O diagnóstico é confirmado por biópsia. O foco do tratamento é a redução da imunossupressão e radioterapia ou cirurgia².

OUTRAS COMPLICAÇÕES¹⁵:

- osteoporose;
- neurológicas (leucoencefalopatia, hiperamonemia severa idiopática);
- gastrintestinais (infecção por CMV do trato gastrintestinal, gastroparesia induzida por Ciclosporina A);
- renais (nefrotoxicidade, síndrome hemolítico-urêmico).

RESULTADOS

Dados do Registro Internacional para o transplante pulmonar em pacientes pediátricos, no período de janeiro de 1990 a junho de 2004, mostram uma sobrevida de um ano de cerca de 75% e de cinco anos em torno de 50%. As taxas de sobrevida de três anos aumentaram de 55,7% para transplantes realizados entre 1988 e 1994 para 63,3% para os transplantes realizados entre 2000 e junho de 2003¹⁸. O primeiro

ano de vida, e especialmente no primeiro mês, ocorre uma mortalidade maior relacionada, principalmente, com complicações cirúrgicas. Após o primeiro ano, a Bronquiolite obliterante passa a ser a principal causa de mortalidade e morbidade, acometendo mais de 60% dos receptores após sete anos do transplante.

Tabela III - Causas de morte em receptores de transplante pulmonar pediátrico (Mortes: Janeiro 1990 - Junho 2005)

Causa de morte	0 - 30 dias (N =70)	31dias - 1 ano (N = 102)	1 - 3 anos (N = 103)	3 - 5 anos (N = 48)	> 5 anos (N = 30)
Bronquiolite		9 (8,8%)	39 (37,9%)	21 (43,8%)	12 (40,0%)
Rejeição aguda	3(4,3%)	4 (3,9%)		1 (2,1%)	
Linfoma		3 (2,9%)	4 (3,9%)	1 (2,1%)	3 (10,0%)
Malignidade, Não- linfoma				1 (2,1%)	
Cmv		7 (6,9%)			
Infecção, Não-cmv	9(12,9%)	38 (37,3%)	23 (22,3%)	13(27,1%)	2 (6,7%)
Falência do enxerto	23 (32,9%)	19 (18,6%)	17(16,5%)	4 (8,3%)	6 (20,0%)
Cardiovascular	9 (12,9%)	3 (2,9%)	2 (1,9%)		
Técnica	9 (12,9%)	1 (1,0%)			
Falência de múltiplos órgãos	4 (5,7%)	10 (9,8%)	9 (8,7%)	3 (6,3%)	3 (10,0%)
Outras	13 (18,6%)	8 (7,8%)	9 (8,7%)	4 (8,3%)	4 (13,3%)

Fonte: International society for heart and Lung Transplantation 2006

O FUTURO

Obviamente que a busca de maior conscientização para se aumentar a quantidade de órgãos doados por cadáveres permanece como um

grande objetivo a ser alcançado para que se possa diminuir o tempo de espera e tornar o transplante mais acessível em nosso meio.

Desenvolver drogas imunossupressoras mais efetivas e mais inócuas, reconhecer mais precocemente as complicações e poder usar órgãos de animais manipulados geneticamente são os grandes desafios para os programas atuais e futuros do transplante¹⁹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camargo, JJ. Transplante de pulmão: técnica, indicações e perspectivas. In: Corrêa da Silva LC, editor. *Compêndio de Pneumologia*. São Paulo: Fundação Byk; 1991. p.1013-28.
2. Legg J, Warner J. Lung Transplantation. In: Peebles A, Maddison J, Gavin J, Connett G, editores. *Cystic Fibrosis Care: a Practical Guide*. Edinburg: Elsevier; 2005. p.247-53.
3. Cystic Fibrosis Trust. Lung transplantation for patients with Cystic Fibrosis. 2006. Disponível: [http://www.cftrust.org.uk/scope/documentslibrary/pdfs/transplantation\(oct_2006\).pdf](http://www.cftrust.org.uk/scope/documentslibrary/pdfs/transplantation(oct_2006).pdf)/Acessado:10/11/2006.
4. Camargo JJ. Transplante pulmonar na infância. *J Ped*. 2002; 78 (Supl. 2): S113-22.
5. Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326:1187-91.
6. Hodson ME. Living donor lobar lung transplantation for cystic fibrosis. Disponível: http://www.cfww.org/pub/edition_4/English/05_Living_donor_lobar_Lung_Transplantation.asp/Acessado:12/11/2006.
7. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – A consensus report from the pulmonary scientific council of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745-55.
8. Cystic Fibrosis Foundation. Lung transplantation. Disponível: <http://www.cff.org>/Acessado:27/10/2006.
9. Transplante de pulmão – adulto e pediátrico. Disponível: <http://www.abto.org.br>/Acessado: 27/10/2006.

10. Tapson VF, Kussin OS. Cystic fibrosis. In: Goldstein RH, O'Connell JJ, Karlinski JB, editors. A practical approach to pulmonary medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 253-64.
11. Registro Brasileiro de Transplantes. ABTO 2006;12:31-49.
12. American College of Chest Physicians. A guide to lung transplantation. Disponível:<http://www.chestnet.org>/Acessado: 27/10/2006.
13. Garcia SC, Lopes LS, Schott KK, et al. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. J Bras Patol Med Lab 2004;6(40):393-401.
14. Maurer JR, Tullis DE, Grossman RF, et al. Infectious complications following isolated lung transplantation. Chest 1992;101:1056-59.
15. Kotloff RM, Ahya VN. Medical complications of lung transplantation. Eur Respir J 2004;23:334-42.
16. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. Am J respir Crit Care Med 2002;166:440-4.
17. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, et al. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: lung rejection study group. J Heart Lung Transplant 1996;15:1-15.
18. Estenne M, Kotloff RM. Update in transplantation. Am J respir Crit Care Med 2006;173:593-8.
19. Camargo JJ. Transplante pulmonar. Rev AMRIGS 2003;47(1):7-13.
20. De la Torre M, Pena E, Calvin M, et al. Basiliximab in lung transplantation: preliminary experience. Transplant Proc 2005; 37(3): 1534-6.
21. Crowley S.; Egan JJ. Macrolide antibiotics and bronchiolitis obliterans following lung transplantation. Expert Rev Anti Infect Ther 2005; 3(6):923-30.

Capítulo XVIII

Cuidados intensivos e paciente terminal

José Eduardo Coutinho Góes
Nilzete Liberato Bresolin
Vera Regina Fernandes

RESUMO

O aumento na frequência e agravamento das exacerbações respiratórias, a piora das provas funcionais e a progressiva necessidade de oxigenioterapia geralmente anunciam a mudança de estado clínico do paciente com FC. O reconhecimento de que o paciente entrou na fase terminal da enfermidade tem implicações práticas, essenciais na abordagem terapêutica. A assistência da equipe interdisciplinar passa a ter como objetivos centrais o conforto físico e emocional. Devem-se minimizar intervenções mais agressivas, muitas vezes desconfortáveis, que podem prolongar a vida, porém com uma crescente e sensível deterioração da sua qualidade, causando sofrimento e dor para o paciente e sua família. O acompanhamento íntimo, as discussões entre os componentes da equipe, o diálogo franco com o paciente e sua família determinarão as condutas, individualizadas caso a caso, respeitando-se sempre que possível o desejo deles. As medidas gerais, o controle da ansiedade e da dor, a oxigenioterapia, a prevenção e/ou tratamento das complicações tardias podem proporcionar um tratamento mais humano, oferecendo possibilidade de “se morrer” com alguma dignidade.

INTRODUÇÃO

Apesar do aprimoramento da assistência interdisciplinar aos pacientes com fibrose cística (FC), estes continuam tendo importante

limitação no tempo de sobrevivência e nas atividades diárias. A fase terminal da doença pode ocorrer em qualquer momento, e é geralmente anunciada pelo aumento na frequência e agravamento das exacerbações respiratórias, com piora das provas funcionais e necessidade de oxigenioterapia. Além disso, o óbito também pode ocorrer em decorrência de uma complicação aguda^{1,2}.

RECONHECIMENTO/ANTECIPAÇÃO DA MUDANÇA DE ESTADO CLÍNICO

Como em outras doenças multissistêmicas crônicas, evolutivas e graves, os membros da equipe interdisciplinar que assistem os pacientes com FC devem estar preparados e atentos para antecipar a deterioração clínica, a situação de irreversibilidade do quadro clínico e o momento do óbito. O reconhecimento destas condições deverá nortear as ações futuras, com mudança significativa da proposta terapêutica, preparando-se psicológica e espiritualmente a família e o paciente, aliviando-se o sofrimento causado pela enfermidade e, de certa forma, proporcionando uma morte com dignidade. Esta é uma ocasião quase sempre difícil para os profissionais responsáveis pelo acompanhamento dos pacientes e de seus familiares por longo período³.

É fundamental que a equipe discuta previamente a mudança de estado do paciente para expor de maneira uniforme esta situação para a família^{1,2}. Apoio e solidariedade dos membros da equipe de atenção aos pacientes com FC e a participação concomitante de profissionais habilitados em cuidados paliativos certamente atenuarão o sofrimento e confortarão o paciente e os familiares³.

O diálogo deve ser franco, esclarecedor e honesto, respeitando-se as diferentes crenças religiosas e diferenças de compreensão do acontecimento, procurando adequá-lo ao nível de compreensão de cada faixa etária³. Deve-se, inicialmente, conversar com os pais e, após, conjuntamente, com a criança ou com o adolescente^{1,2}. As respostas às perguntas dos pacientes e familiares devem ser simples e honestas, sem criar

falsas expectativas e sem gerar mais medo e ansiedade².

Tanto o paciente e sua família como a equipe multidisciplinar deverão receber maior apoio psicológico neste período. Reuniões periódicas da equipe com a família permitirão que diversas questões acerca da fase terminal da doença e da morte sejam discutidas e rediscutidas². Deve-se sempre sugerir que estas questões também sejam discutidas com as crianças e com os adolescentes, adequando-se os assuntos para o entendimento da idade, lembrando-se, porém, que a decisão final será da família². Sentimentos como os de culpa e de castigo podem surgir e devem ser discutidos e minimizados, principalmente nas crianças em idade escolar². Medo e revolta geralmente acometem os adolescentes e jovens adultos².

Desejos e preparativos para a morte e mesmo sobre o funeral devem ser ouvidos e atendidos na medida das possibilidades^{1,2}.

Os médicos e demais integrantes da equipe devem enfatizar para o paciente e seus familiares que a morte pode ocorrer com dignidade, isto é, com o menor sofrimento e a menor dor possíveis³. Os tratamentos fúteis devem ser evitados, uma vez que, certamente, somarão mais sofrimento ao paciente e à sua família^{1,2,3}.

Recentemente, o CFM publicou a Resolução 1805/006 sobre **terminalidade da vida**. De acordo com a normativa, na fase terminal de enfermidades graves e incuráveis, é permitido ao médico limitar ou suspender procedimentos e tratamentos que prolonguem a vida do doente, garantindo-lhe os cuidados necessários para aliviar os sintomas que levam ao sofrimento, na perspectiva de uma assistência integral, respeitada a vontade do paciente ou seu representante legal⁴. Esta resolução surgiu após longas discussões com diversos representantes da sociedade civil, com o propósito de promover a morte no tempo certo (**ortotanásia**), evitando o prolongamento da vida com sofrimento (**distanásia**) por meio de tratamentos que não melhoram a qualidade de vida e não mudam o curso da enfermidade.

LOCAL DA MORTE

A maioria dos pacientes morre nos hospitais onde as necessidades deles e de seus familiares podem ser atendidas de forma mais adequada. No entanto, os desejos do indivíduo e dos seus familiares devem ser respeitados para determinar o local da morte. Há necessidade de profissionais adequadamente treinados com um plano para controlar os sintomas e para as medidas de ressuscitação que devem ser claramente documentadas no prontuário do paciente^{2,3}.

O local escolhido para o momento da morte pode proporcionar algum conforto. Alguns hospitais dispõem de um apartamento/enfermaria preparado para essa situação, onde a família pode ficar mais confortável junto com o doente^{2,3}. Este local deve, preferentemente, ser separado da enfermaria onde outros pacientes com FC estão internados, de modo a evitar medo e ansiedade nestes².

A morte em uma família na qual há outros indivíduos com FC requer atenção especial. Os demais membros terão de lidar não apenas com a dor da perda de um ente querido, mas também com o “medo” da própria morte prematura. Os membros sobreviventes devem receber assistência, e se necessitarem ser internados, não devem ser colocados no mesmo leito no qual ocorreu a morte do familiar². O aniversário da morte deve ser de conhecimento da equipe, e nesta data a internação deve ser evitada².

Algumas instituições ou planos de saúde possuem equipe para tratamento domiciliar com cuidados paliativos, assim o paciente pode receber assistência no seu lar. Desde que haja vontade da família e condições locais para a assistência ao paciente, esta é uma opção que muitas famílias de crianças, adolescentes e adultos com enfermidades crônicas têm escolhido nos últimos anos³.

DOAÇÃO DE ÓRGÃOS

Coração, córneas, pele, rins e ossos representam, a princípio, uma possibilidade de doação².

CUIDADOS MÉDICOS NO PACIENTE TERMINAL COM FIBROSE CÍSTICA

Em relação aos cuidados médicos no paciente terminal com fibrose cística (FC), é fundamental avaliar quais os limites do tratamento invasivo e quais as necessidades do paciente e de seus familiares a serem supridas para que eles sintam-se “confortáveis” do ponto de vista emocional e físico¹. Enquanto o paciente estiver se alimentando, deve receber enzimas pancreáticas. O suporte nutricional enteral (via sonda nasogástrica ou nasoenteral ou gastrostomia) e o suporte nutricional parenteral serão úteis em alguns casos. Devem-se considerar, no entanto, o desconforto, a maior limitação das atividades e o inconveniente para um paciente terminal com FC¹. À medida que o tempo de tratamento evolui, a manutenção de diálogos abertos e honestos com o paciente e familiares permitirá definir o nível de cuidado e desconforto que serão aceitáveis por eles, e que deverão ser respeitados^{1,2}.

CONSIDERAÇÕES PRÁTICAS

Insuficiência Respiratória

A dispnéia e as alterações gasométricas são praticamente constantes em pacientes com FC em estágio terminal e podem gerar diversos sintomas. (Tabela I)¹. No entanto, é importante saber que os mesmos sintomas podem ser causados por outros fatores, como desidratação por baixa ingestão podendo causar: taquicardia, hipomagnesemia com contrações musculares.

Tabela I - Sinais e sintomas relacionados a alterações nos gases sanguíneos¹

Hipoxemia
<i>Respiratórios</i>
Taquipnéia (nos casos mais graves, depressão respiratória)
Dispnéia principalmente aos exercícios (se grave, também em repouso)
<i>Cardiovascular</i>
Taquicardia
Hipertensão (nos casos mais graves, hipotensão)
<i>Neuromuscular</i>
Cefaléia
Fraqueza
Hiper-reflexia
<i>Alterações comportamentais</i>
Se mais grave: distúrbios visuais, sonolência e coma
<i>Miscelânea</i>
Sudorese, pânico, ansiedade
Hipercania*
<i>Cardiovasculares</i>
Rubor, mãos e pés quentes
<i>Neurológicos</i>
Cefaléia, confusão, tontura (narcose)
Contrações musculares: tremor facial fino, mioclonias, asterix
Casos mais graves: veias retinianas engurgitadas, papiledema e coma
<i>Miscelâneas</i>
sudorese, transtorno gastrointestinal, depleção eletrolítica

* Sinais e sintomas de hipercapnia refletem vasodilatação e atividade simpática. A gravidade dos sintomas depende mais da rapidez de elevação da PaCO₂ do que de seus valores absolutos.

Fonte: Oresnstein DM, Rosenstein BJ, Sterns RC¹

O tratamento da insuficiência respiratória dependerá do impacto clínico destas anormalidades. Em alguns pacientes, o quadro dominante é de hipercarbia e narcose (o paciente pode ter mais dificuldade em acordar, mas certamente estará mais confortável), enquanto em outros predominam a hipoxemia e fome de ar (um dos mais estressantes sintomas dentro da clínica médica)¹.

As causas possíveis de dispnéia são multifatoriais e devem ser

lembradas para que se possa atuar adequadamente: a) aumento da demanda ventilatória devido ao aumento do espaço morto; b) aumento do esforço respiratório relacionado ao movimento de ar por vias aéreas estreitadas por muco, edema de mucosa ou ambos; c) aumento da força muscular, objetivando manter a ventilação normal, vencendo a resistência das vias aéreas e tentando compensar a desvantagem mecânica imposta ao diafragma por causa do abaulamento causado por hiperinsuflação pulmonar¹.

A oferta de oxigênio (O_2) nestes pacientes exerce duas funções: prevenção de dano tissular e alívio da dispnéia. Uma vez que estes pacientes apresentam-se cronicamente hipercapnêicos, sempre haverá o risco de, ao se administrar oxigênio, suprimir-se o “drive” respiratório hipóxico e assim resultar em apnéia. Ou, ainda, aumentar a retenção de CO_2 , causando piora da acidose respiratória e narcose. Estas considerações são importantes, e a suplementação de O_2 deve ser cautelosa, embora em alguns casos a narcose causada por elevação do CO_2 possa resultar em conforto transitório. A oferta de O_2 por cânula nasal deve ser aumentada 1 litro por minuto (lpm) a cada 30 minutos ou mais, com monitoração por oximetria de pulso e, se possível, por capnometria. Um nível aceitável de gases sanguíneos seria de PaO_2 superior a 50 mmHg, idealmente, superior a 60 mmHg. No entanto, nem sempre estes valores podem ser obtidos. $PaCO_2$ que não se eleve ou, pelo menos, que se eleve lentamente, permite compensação metabólica para acidose respiratória. ***Considerar que o objetivo primário deve ser sempre o conforto do paciente e não a obtenção de níveis específicos de saturação de O_2 e CO_2 .*** A administração de O_2 umidificado deve ser feita, portanto, de acordo com os sintomas e a aceitação do paciente.^{1,2} Alguns pacientes necessitam de alto fluxo de O_2 para se sentirem confortáveis e podem pedir continuamente por aumento neste fluxo, mesmo com PaO_2 aparentemente adequada. Nestes pacientes, um ventilador elétrico soprando em direção à face pode auxiliar em combater a dispnéia. Em voluntários normais, ar frio direcionado contra a face reduziu a dispnéia causada por hipercapnia e respiração contra resistência elevada¹.

Apesar das preocupações citadas em relação à hipercapnia e suplementação de O_2 , esta raramente resulta em piora da insuficiência respiratória, sendo observado mais comumente melhora da ventilação (refletida pela diminuição da $PaCO_2$). Este resultado favorável sugere que, provavelmente, a redução da remoção do CO_2 nos pacientes terminais com FC resulta mais da obstrução das vias aéreas e de fadiga hipóxica dos músculos respiratórios do que de “*drive*” ventilatório anormal¹.

A ventilação mecânica (VM), exceto em situações particulares, raramente será benéfica nestes pacientes. A exceção inclui casos de insuficiência respiratória aguda em paciente estável. Esta situação tem sido descrita em lactentes com eventos respiratórios agudos, pacientes com pneumonia viral grave, pacientes vítimas de trauma e, em alguns, após procedimentos cirúrgicos. A maioria dos pacientes com FC adquiriu esta condição de insuficiência respiratória gradualmente, durante meses ou anos, e tem uma pequena reserva.

Estes pacientes se comportam de modo diferente em relação aos adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), os quais são capazes de lidar com exacerbações respiratórias temporárias utilizando VM múltiplas vezes. A indicação de intubação traqueal e VM para se aguardar por transplante pulmonar é tema controverso e muitos especialistas consideram que esta conduta pode interferir com a capacidade do paciente e da família em se preparar para a morte.

A utilização da ventilação não invasiva com pressão positiva de vias aéreas em dois níveis (BIPAP) por meio de máscara facial ou nasal pode ser um meio menos invasivo de VM e pode inclusive ser uma ponte enquanto se aguarda por um transplante e também uma possibilidade de alívio para o paciente hipoxêmico, hipercapnêmico, com “fome de ar”. Deve ser utilizada com baixas pressões iniciais que serão ajustadas para o bem-estar do paciente^{2,5}.

O tratamento pode ser contínuo ou apenas durante o sono. As limitações para esta opção terapêutica incluem: sensação de claustrofobia ou desconforto com a máscara, dificuldade de limpeza de vias aéreas, e dificuldade de conversar. Há necessidade de fisioterapia res-

piratória (especialmente ao se utilizar a máscara nasal) para contornar tais inconvenientes e assim se alcançar o sucesso desejado. A obtenção de um bom selo e ajuste da máscara é essencial nesta modalidade ventilatória, mesmo havendo compensação para perda de pressão em virtude do escape. Existem vários tamanhos-padrão de máscaras e o uso de máscaras adequadas ao tamanho do paciente; além de controle freqüente dos níveis de pressão inspiratória, concentração de O₂ e pressão expiratória são fundamentais⁵.

COR PULMONALE

Os mecanismos que levam ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HP) na FC incluem a hipoventilação e a hipoxemia crônica⁵. A hipoxemia crônica é decorrente de intensa alteração na relação ventilação-perfusão, por obstrução crônica da via aérea, inflamação e infecção, levando à vasoconstrição pulmonar. A hipoventilação alveolar com hipercarbia e acidose respiratória poderão causar picos intermitentes na pressão da artéria pulmonar, levando ao remodelamento arterial pulmonar⁶.

Cerca de 70% dos pacientes com FC desenvolverão hipertensão pulmonar (HP) e hipertrofia do ventrículo direito (cor pulmonale), em diferentes graus de intensidade, em um período de anos.^{6,7} Aproximadamente 50% dos pacientes com FC apresentarão insuficiência cardíaca direita em sua fase final de doença⁶.

O diagnóstico inclui os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e/ou hipertensão pulmonar, tais como: taquicardia, aparecimento de terceira bulha, hiperfonese de segunda bulha em área pulmonar, hepatomegalia, edema de membros inferiores. Os Raios X de tórax poderão evidenciar aumento da área cardíaca, congestão pulmonar e aumento do arco médio, por aumento da artéria pulmonar. O eletrocardiograma mostrará sinais de sobrecarga de ventrículo direito. O ecocardiograma é essencial para o diagnóstico e demonstra, principalmente, o aumento das câmaras direitas.

A conduta terapêutica consiste em oxigenioterapia, objetivando

reduzir a insaturação da oxihemoglobina aos esforços; diuréticos, principalmente o furosemide e a espironolactona; inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA); inotrópicos, tratamento agressivo da doença pulmonar obstrutiva e infecção. A resposta, na maioria dos casos, é insatisfatória. O emprego de digitálicos não tem se mostrado útil, e outros vasodilatadores, tais como fentolamina, hidralazina e nifedipina, não reduzem a pressão na artéria pulmonar de pacientes com FC. Administração aguda de aminofilina também não resultou em melhora da função cardíaca desses pacientes, nem em repouso, nem durante exercícios, e é importante considerar que a presença de insuficiência cardíaca aumenta o risco de toxicidade da aminofilina⁷.

LESÃO MIOCÁRDICA E ARRITMIAS

Além de *cor pulmonale*, pacientes com FC com idade inferior a 3 anos podem apresentar quadro súbito de insuficiência cardíaca congestiva ou assistolia precedidas por dispnéia, palidez e taquicardia. Estes quadros estão de acordo com achados de áreas de necrose e fibrose envolvendo principalmente ventrículo esquerdo que se estendem para endocárdio, pericárdio, átrio e coronárias. A etiologia destas lesões é desconhecida e os exames radiográficos podem apresentar área cardíaca normal ou aumentada⁷.

O manuseio destes pacientes dependerá da etiologia e da condição hemodinâmica do paciente e poderá incluir medidas para melhora do retorno venoso (tórax elevado, sedação e analgesia), melhora da função cardíaca (inotrópicos, vasodilatadores, vasopressores), melhora da oxigenação e transporte de O₂ (oferta de O₂ e correção de anemia), emprego de diuréticos. A instituição destas medidas deverá considerar a gravidade do quadro e a possibilidade de melhora desta condição no contexto geral de um paciente terminal^{2, 7}.

Quadros recorrentes de taquicardia supraventricular têm sido relatados em pequeno número de pacientes com FC. Sua etiologia não está clara, no entanto, possivelmente relaciona-se com a HP, por estímulo

de receptores de pressão no átrio direito distendido, desequilíbrio autonômico intracardíaco e reação à terapia broncodilatadora. O manuseio agudo consiste de manobras vagais, dependendo do comprometimento hemodinâmico, da administração endovenosa de adenosina e/ou amiodarona⁸. O manuseio de longo prazo dependerá da idade do paciente e das condições associadas.

ANORMALIDADES RENAIIS

Os pacientes com FC podem apresentar comprometimento da função renal secundário a múltiplos fatores: exposição a agentes nefrotóxicos (aminoglicosídeos, vancomicina, anfotericina, antiinflamatórios não hormonais dentre outros), diabetes, glomerulopatia por deposição de imuno-complexos ou depósito amilóide, e cor pulmonale⁷. A hipoxemia e o uso de diuréticos aumentam o potencial nefrotóxico destes fatores de risco.

Clinicamente, estes pacientes podem apresentar proteinúria isolada, síndrome nefrótica, hematúria, nefropatia grave, insuficiência renal progressiva ou doença renal em fase final. Há também alto risco de ocorrência de litíase por oxalato de cálcio. Este risco se deve à hiperoxalúria entérica secundária à deficiência de enzimas pancreáticas associada à redução da degradação anaeróbica intestinal de oxalato causada por ausência ou redução da bactéria *Oxalobacter formigens* intestinal⁷. Um outro achado descrito é de nefrocalcinose microscópica em alta percentagem de pacientes com FC, incluindo pacientes com idade inferior a um ano, levantando a possibilidade de um comprometimento renal primário nestes pacientes⁷.

Feitas estas considerações, em relação ao manuseio renal de um paciente com FC em estágio terminal, deve-se buscar identificar a anormalidade de base e instituir o tratamento de acordo com este diagnóstico. Na situação de insuficiência renal, é fundamental a instituição de medidas conservadoras, as quais devem incluir ajuste da oferta hídrica ao estado volêmico do paciente, adequação do débito cardíaco com

auxílio de inotrópicos, vasodilatadores e/ou vasopressores e diuréticos, oxigenioterapia de acordo com a condição do paciente, correção dos distúrbios hidroeletrólíticos (a hipofosfatemia e a hipomagnesemia, por exemplo, podem agravar a insuficiência respiratória por comprometer a contratilidade muscular)^{1, 2} e ácido-básicos, monitoração e instituição do tratamento nos casos de hipertensão arterial, ajuste das drogas de acordo com o *clearance* da creatinina e, no caso em que o paciente já se encontre em terapia de substituição renal, ajuste da dosagem da droga de acordo com a dialisância da mesma^{9, 10}. Os ajustes de drogas devem ser feitos a partir da consulta em tabelas específicas⁹. Nos pacientes terminais que não respondam ao tratamento conservador, a indicação da terapia de substituição renal (diálise peritoneal, hemodiálise, hemodiálise lenta ou hemofiltração) deverá considerar as condições gerais, as condições associadas e a expectativa real de recuperação^{9, 10}.

MEDIDAS GERAIS

Náusea

As náuseas não são incomuns, e se o paciente estiver recebendo dieta por sonda nasogástrica, nasoenteral ou gastrostomia, deve-se optar por infusões lentas e não em “bolus”. Nutrição parenteral pode ser uma opção nos casos de náuseas graves, mas o objetivo deve ser prevenção de desidratação e distúrbios metabólicos e não ganho de peso².

Dor

A dor, especialmente localizada nas costas, pode ser um problema. Pode ser contornada com massagens regulares, estimulação elétrica transcutânea de nervos e músculos, administração de antiinflamatórios não hormonais (apesar do risco de nefrite intersticial) e opióides, nos casos mais graves^{2, 10}.

Drogas agonistas β_2 adrenérgicos

Pacientes com FC podem ter menor obstrução ao fluxo expiratório após inalar os β_2 adrenérgicos e assim aliviar a dispnéia. Os pacientes terminais que sabidamente experimentaram benefício com estas drogas em momentos prévios devem recebê-las. Os seus efeitos benéficos extrapolam a broncodilatação e incluem: melhora da contratilidade dos músculos ventilatórios, das taxas de transporte mucociliar e da resistência. No entanto, os agonistas β_2 adrenérgicos apresentam efeitos colaterais potenciais, que serão evidenciados principalmente nos pacientes com doença mais grave. Estes efeitos resultam em piora paradoxal da obstrução e, provavelmente, são secundários ao fato de que algumas vias aéreas bronquiectásicas requerem tônus motor de repouso dos músculos lisos brônquicos maior que o normal para conseguir manter sua permeabilidade. A relação ventilação perfusão pode ser alterada e resultar em agravo da hipoxemia. O médico assistente deve estar preparado para monitoração destes efeitos¹. Há também o risco de arritmias, principalmente em pacientes com comprometimento miocárdico⁸.

Ansiolíticos

A dispnéia e a ansiedade alimentam-se reciprocamente e ambas são frequentes nos pacientes criticamente enfermos com FC. Além da possibilidade de utilização de técnicas de relaxamento e hipnose, os ansiolíticos e sedativos podem ser úteis. A escolha dos agentes ansiolíticos dependerá da experiência do médico e, em estágios terminais, deve ter como principal objetivo o alívio da ansiedade. O midazolam por via oral ou endovenosa e lorazepam (dose de 0,05 mg/Kg/dose a cada 4 a 8 horas) podem ser boas opções. Embora se saiba que uma possível depressão respiratória pode ocorrer, isto não deve excluir seu uso^{1,2}.

Morfina

A morfina é uma arma importante no manuseio de dispnéia intratável no paciente terminal com FC, por aliviar a dispnéia e a ansiedade. Há, no entanto, por causa da alta sensibilidade destes pacientes a ela, a possibilidade de depressão respiratória fatal por sobredosagem. Esta alta sensibilidade à morfina não está completamente explicada; no entanto, acredita-se que em parte ela se deva à acidose respiratória¹. Recomenda-se, assim, iniciar com as menores doses e nos casos em que não se observe efeito, aumentar gradativamente a dose, até a obtenção do efeito desejado. Alterações podem ser feitas após reavaliação a cada 30 minutos. O uso de opióides (fentanyl e morfina) por via inalatória ainda não foi adequadamente estudado em FC^{1,2}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oresnstein DM, Rosenstein BJ, Sterns RC. Terminal care. In: __. Cystic fibrosis: medical care. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 263-78
2. Forsyth C, Maddison J. Terminal care In: Peebles A, Connett G, Maddison J, Gavin, J. Cystic fibrosis care: a practical guide. 5 ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p.279-84.
3. Barros JP, Fernandes VR, Góes JEC. Lidando com a morte na UTI Pediátrica. In: Manual de terapêutica: pediátrica. Florianópolis: Associação Catarinense de Pediatria; 2006, p.1034-3
4. BRASIL. Resolução CFM nº 1.805/2006 do Conselho Federal de Medicina de 9 de novembro de 2006. Sobre terminalidade de vida Diário Oficial da União, Brasília, v. 143, n. 227, 28 nov. 2006. seção 1, p. 169.
5. Bresolin NL, Carvalho FLC, Cabêdo MTC. Ventilação mecânica não invasiva. In: Carvalho WB, Hirschheimer MR, Filho JOP, Freddi NA, Troster EJ (eds). Ventilação mecânica em pediatria e neonatologia 2nd ed. São Paulo: Atheneu; 2004, p. 153-8.
6. Kinzella JP, Neish SR, Abman S et al. Therapy for pulmonary hypertension.

- In: Garson Jr A, Bricker JT, Fischer DJ, Neish SR. The science and practice of pediatric cardiology. 2 ed. Blatimore: Williams & Wilkins; 1998, 2345-66.
7. Oresnstein DM, Rosenstein BJ, Sterns RC. Other organ. In: __. Cysric fibrosis: medical care. Philadelphia: Lippincott Williams & Wuilkins; 2000, p. 147-75.
 8. American Heart Association. Fighting Heart Disease and Stroke. Distúrbios do ritmo. In: __. Suporte avançado de vida em pediatria. Dallas: Association; 2003, p.185-228.
 9. Bresolin NL. Insuficiência renal aguda (IRA) no período neonatal. In: Lopes FA, Campos Junior D (eds). Tratado de pediatria - Sociedade Brasileira de Pediatria. São Paulo: Manole; 2007, p. 2080-94.
 10. Bresolin NL, Freddi NA. Insuficiência renal aguda : diagnóstico, tratamento e métodos dialíticos. .In: Lopes FA, Campos Junior D (eds). Tratado de pediatria - Sociedade Brasileira de Pediatria. São Paulo: Manole; 2007, p. 2139-49.
 11. Daschner M. Drug dosage in children with reduced renal function. *Pediatr Nephrol*. 2005 Dec; 20 (12) :1675-86.

Capítulo XIX

Fibrose Cística no adulto

Concetta Esposito

RESUMO

Os avanços nos cuidados gerais direcionados aos pacientes portadores de FC nas últimas décadas e diagnósticos mais precoces alavancaram o crescimento na população de adultos com esta enfermidade, modificando o perfil demográfico da doença e criando a necessidade do desenvolvimento de programas voltados para o atendimento específico desses pacientes e suas demandas, assim como a adaptação da equipe de saúde nesta nova realidade.

Recomenda-se que a equipe tenha caráter multidisciplinar, podendo ser composta por clínicos e especialistas, enfermeiras, fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais.

Os objetivos primários e universais do grupo são:

- 1) assegurar excelência no atendimento ao paciente, no âmbito de todas as suas abrangências;
- 2) facilitar o acesso ao serviço de saúde e seus recursos;
- 3) coordenar a integração dos centros de referência e os serviços de saúde não especializados;
- 4) proporcionar qualidade de vida e independência para cada paciente.

Além dos objetivos gerais, a equipe deve estar tecnicamente preparada para abordar problemas específicos para este grupo de pacientes, referentes ao tratamento da doença pulmonar, geralmente mais avançada e suas complicações infecciosas, manejo das manifestações gastrintestinais e insuficiência pancreática, diagnóstico precoce e tratamento da DM relacionada à FC e da osteoporose, cuidados nutricionais, suporte psicossocial aos pacientes e seus familiares, bem como abordar e orientar sobre temas e situações peculiares inerentes ao crescimento e amadurecimento, como orientação vocacional, fertilidade e re-

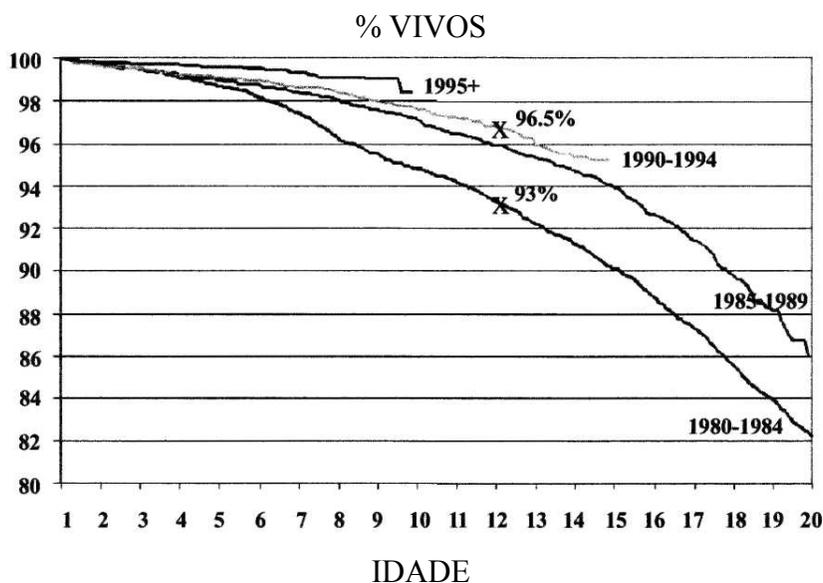
produção, aconselhamento genético, contracepção, planejamento familiar, gravidez e amamentação. As duas equipes de cuidados pediátricos e de adultos, também devem estar atentas ao adolescente e seus conflitos, auxiliando nas várias mudanças e desafios que enfrentará durante a transição desta etapa de vida. Todas as intervenções das equipes de cuidados devem concorrer para o objetivo comum e maior, de proporcionar que o paciente alcance a vida adulta, apto a desenvolver e atingir suas potencialidades como ser humano e social.

INTRODUÇÃO

Os avanços nos cuidados gerais direcionados aos pacientes portadores de fibrose cística (FC) nas últimas duas décadas, combinados ao diagnóstico mais precoce da doença, alavancaram o crescimento na população de adultos com esta enfermidade, modificando o perfil demográfico da doença e criando a necessidade do desenvolvimento de programas voltados para o atendimento específico destes pacientes, assim como a adaptação da equipe de saúde nesta nova realidade.

O relato anual de dados de 2004 do registro de pacientes da Fundação de Fibrose Cística dos Estados Unidos e Canadá (CFF) conta com 22.714 pacientes cadastrados. Destes, 41,8% estão com idade igual ou superior a 18 anos, e, ao contrário da sobrevida média prevista de 16 anos na década de setenta, observa-se uma expectativa para até aproximadamente 35 anos¹. O gráfico 1 representa esta dramática mudança na sobrevida dos portadores de FC nos últimos quarenta anos. A linha mais clara mostra que 96,5% das crianças nascidas entre 1990 e 1994 estão vivas aos 12 anos¹.

Gráfico 1 – Sobrevida pelo ano de nascimento



Fonte: relato anual de dados de 2004 do registro de pacientes da *Cystic Fibrosis Foundation*

Em Santa Catarina, a Associação Catarinense de Assistência ao Mucoviscidótico (ACAM) conta atualmente, nos registros de março de 2008, com cento e cinquenta e quatro pacientes associados, sendo que vinte e sete (17,5%) destes, têm dezesseis anos ou mais².

Os pacientes na fase adulta, mas cujo diagnóstico da FC foi estabelecido na infância, possuem doença pulmonar mais severa e podem desenvolver complicações mais graves da doença, sobretudo com aumento dos casos de diabetes *mellitus* (DM) associados à FC^{1,2} e as doenças que afetam as articulações e a mineralização óssea³. Embora o tratamento clínico da insuficiência pancreática seja mais fácil no adulto, aumenta a incidência de pancreatite aguda^{4,5}.

Geralmente os pacientes são mais colonizados por *P.aeruginosa*, e *B. cepacia*, e com maior chance de desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos. Podem sofrer complicações relacionadas à severidade da doença pulmonar, como necessidade de oxigenoterapia suplemen-

tar domiciliar, maior número de exacerbações e, conseqüentemente, maior número de consultas médicas ou até admissões hospitalares^{6, 7}. Podem também apresentar maior incidência de pneumotórax e hemoptise maciça e, por fim, insuficiência ventricular direita e *cor pulmonale*, bem como falência respiratória nos estados avançados da doença⁶. Certamente, em toda a sua evolução, cuidados nutricionais continuam sendo uma das bases de sustentação do tratamento da FC.

Os adolescentes e adultos jovens, além de lidar com os agravos da doença, também necessitam enfrentar e experimentam os mesmos conflitos característicos relacionados ao amadurecimento nesta etapa de vida.

Estes aspectos, assim como outros que serão abordados posteriormente, criam demandas que convergem para a composição de uma equipe multidisciplinar de profissionais da área da saúde que atendam às necessidades específicas desta população de pacientes.

CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS SOBRE O DIAGNÓSTICO DA FC NA VIDA ADULTA

Os critérios definidos para estabelecer o diagnóstico em adultos são os mesmos estabelecidos para as crianças e foram amplamente discutidos no capítulo sobre o assunto.

Contudo, alguns pacientes adultos possuem níveis normais de cloro no suor, ou entre limites (60 a 80 mM). Nestes pacientes podem-se considerar as pesquisas das mutações do gene regulador da condução transmembrana na FC (CFTR), embora os quites comerciais disponíveis não contemplem a maioria das 1.412 mutações genéticas já descritas, diminuindo a sensibilidade do teste. Além disso, os pacientes que recebem o diagnóstico após completar 18 anos são, geralmente, carregadores de mutações infreqüentes ou ainda não identificadas⁵. Na impossibilidade de se detectar no mínimo duas mutações da CFTR, a medida da diferença do potencial transepitelial nasal pode ser empregada para confirmar o diagnóstico⁸. Entretanto, este método ainda não é

realizado na maioria dos nossos centros de atendimento.

Outra consideração a ser feita se refere às apresentações atípicas da doença, tais como pancreatite crônica e recorrente, sinusite de repetição ou ausência congênita e bilateral dos ductos deferentes. Os pacientes adultos podem procurar recursos médicos somente com estas manifestações.

Finalmente, os pacientes que recebem um diagnóstico tardio de FC devem ser informados pela equipe de atendimento que freqüentemente, nesta situação, existe melhor prognóstico em relação aos que foram diagnosticados em idades mais precoces. Esta conduta, alivia o paciente e seus familiares do impacto causado após tomarem conhecimento de uma doença geralmente implicada com morte prematura de crianças e adultos jovens. Gan et al descreveram 143 pacientes com FC, nos quais o diagnóstico foi estabelecido após os 16 anos de idade. Segundo o estudo, o diagnóstico tardio não foi necessariamente um retardo do mesmo na infância, mas sim uma característica peculiar de um grupo de pacientes com expressão genotípica distinta, com doença pulmonar mais leve, menos infecções bacterianas e função pancreática normal⁹. E mais recentemente, Rodman et al publicaram os resultados de um grande estudo de coorte que analisou a sobrevida de pacientes adultos com FC, e identificou dois grupos distintos. O subgrupo onde o diagnóstico foi feito mais precoce na infância apresentou semelhanças com os registros gerais da CFF, referentes às mutações mais freqüentes da CFTR, prevalência de insuficiência pancreática e da microbiologia do escarro. Este subgrupo pode ser particularmente útil para identificação de genes modificadores, uma vez que estes indivíduos tem genótipo típico da FC; contudo, a sobrevida é significativamente maior. O subgrupo onde o diagnóstico foi estabelecido após a idade de 24 anos apresentou mutações menos severas da CFTR, manifestações mais atípicas da doença, menos prevalência de insuficiência pancreática e de DM relacionado à FC, melhor função pulmonar e menos infecção por *P. aeruginosa*¹⁰. As características deste subgrupo combinaram com as descritas no estudo anteriormente citado.

A EQUIPE MULTIDISCIPLINAR

Os objetivos primários e universais do grupo são:

- 1) assegurar excelência no atendimento ao paciente e às suas necessidades;
- 2) facilitar o acesso ao serviço de saúde e seus recursos;
- 3) coordenar a integração dos centros de referência e os serviços de saúde não especializados;
- 4) proporcionar qualidade de vida e independência para cada paciente.

Recomenda-se que a equipe seja integrada por profissionais especificamente treinados na atenção e nos cuidados de adultos com FC. O elenco pode ser formado por médicos gerais e especialistas, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais.

A abrangência das atuações vão desde a realização de controle clínico e seguimento ambulatorial periódico, tratamento das exacerbações, fisioterapia respiratória, avaliação e orientação nutricional, até detecção precoce e prevenção da desnutrição.

Contudo, o grupo de adolescentes e adultos jovens possuem necessidades específicas características desta etapa da vida e do amadurecimento. A atenção ao adolescente deve dar ênfase nas mudanças fisiológicas e psicossociais pertinentes à idade, detectando e prevenindo possíveis comportamentos de risco que possam trazer repercussões para a doença, como, por exemplo, a não adesão ao tratamento, isolamento social, dependência e perda de objetivos na vida, abuso de substâncias, baixa auto-estima, atraso puberal e prejuízo da imagem corporal.

O planejamento da transição do paciente da equipe de cuidados pediátricos para a de adultos (onde um diferencial seria a integração entre as duas equipes) é um desafio do time de profissionais comprometidos, e pode-se valer de algumas estratégias que suavizam o processo.

A integração e comunicação entre as duas equipes podem ser estabelecidas precocemente, e o conceito de transição pode ser introduzido pela equipe pediátrica já por ocasião do diagnóstico, e posteriormente

agregar a idéia que na idade apropriada haverá mudança para a equipe de cuidados para os adultos. Os integrantes desta, por sua vez, devem empenhar-se em conhecer os pacientes antes da transferência, fazer visitas ao ambulatório de pediatria e discutir sobre as dúvidas e ansiedade que naturalmente surgem durante processos de mudança. O adolescente, durante o período de transição entre as duas equipes, pode, em algumas consultas, ser avaliado sozinho, sem a presença dos familiares, adquirindo mais responsabilidade sobre seu tratamento e autocuidados. Os familiares também devem ser estimulados a visitar o ambulatório dos adultos e conhecer os integrantes da equipe. Alterações nas condutas e tratamento de uma equipe devem ser feitas, quando necessárias, gradualmente pela outra, de maneira a evitar desconfiança e desaprovação da nova equipe. O ambulatório de pediatria pode ofertar, na sala de espera, material e panfletos educativos e explicativos sobre o ambulatório dos adultos, desmistificando o medo da mudança e demonstrando a integração entre as duas equipes, com o objetivo comum de manter a continuidade do tratamento. Pacientes clinicamente instáveis ou terminais ou aguardando por transplante de pulmão não deveriam ser transferidos até que a situação clínica se resolvesse, evitando-se mais insegurança para o paciente e seus familiares⁷.

As equipes de assistência social ou enfermagem podem coordenar o processo de transição.

A transição deve ser construída entre os pacientes, suas famílias e as duas equipes, alicerçada na transparência das informações e confiança recíproca na parceria.

Os adolescentes e adultos jovens com FC, como todos nesta fase, deveriam receber aconselhamento vocacional e orientações para inserção no mercado de trabalho, o que contribuiria para conquista de independência, um desafio entre tantos que enfrentam.

A equipe de cuidados para adultos deve ainda estar preocupada em prestar informações sobre fertilidade e reprodução, aconselhamento genético, contracepção, planejamento familiar, gravidez e amamentação.

Os adultos também necessitam mais da equipe de assistência social, buscando informações sobre leis e direitos a benefícios e seguridade social. E todo o time deve estar comprometido e preparado para dar suporte aos pacientes e familiares, sobretudo na fase avançada e terminal da doença, ou que estão aguardando por transplante pulmonar.

CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS NA ABORDAGEM DO PACIENTE ADULTO - DOENÇA RESPIRATÓRIA

Como já mencionado anteriormente, o adulto jovem, em função da evolução natural da doença, alcança esta faixa etária com maior comprometimento estrutural do pulmão e da sua função, é mais colonizado por *Paeruginosa*, e *B. cepacia*, e com maior chance de desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos e complicações relacionadas à severidade da doença pulmonar.

Todos os pacientes devem ser regularmente monitorados quanto aos sintomas, exame físico e espirometria, bem como realizar culturas da secreção do trato respiratório, incluindo o teste de sensibilidade aos antibióticos⁷. A saturação do oxigênio (SaO₂) também deve ser medida rotineiramente por meio da oximetria digital não invasiva, para avaliar a necessidade da análise dos gases sanguíneos e, se indicada, prescrição de oxigênio suplementar. Em situações especiais, a medida da SaO₂ também deve ser medida durante o sono e no exercício⁷. Os exames de imagem do tórax não foram amplamente estudados quanto ao seu papel na monitoração de rotina dos pacientes adultos. Podem ser úteis em demonstrar evolução da FC ou revelar alterações durante exacerbações agudas ou em estágios mais precoces da doença, em particular, a tomografia computadorizada do tórax de alta resolução, mas que ainda não possui evidências significativas para ser indicada de rotina

Os pacientes desenvolvem dispnéia aos esforços e aos exercícios, podendo chegar ao nível de repouso com a progressão da enfermidade, de maneira semelhante às outras doenças respiratórias obstrutivas crônicas. O VEF₁, expresso em percentual do seu valor previsto,

é aceito como um dos mais úteis parâmetros objetivos de avaliação da função pulmonar. As medidas seriadas demonstram a estabilidade ou a progressão da obstrução ao fluxo de ar nas vias aéreas e documentam alterações agudas relacionadas com as exacerbações ou em resposta ao tratamento^{11, 12, 13, 14}. O estado nutricional, presença de DM, colonização por *P.aeruginosa*, e *B. cepacia* e maior frequência de exacerbações são fatores que podem determinar declínio acelerado do VEF₁¹⁵. Em algumas situações, a determinação dos volumes pulmonares por meio de pletismografia pode também ser empregada como teste de avaliação da função pulmonar.

A fisioterapia respiratória continua sendo uma ferramenta essencial de auxílio no manejo destes pacientes, e eles podem ser orientados a empregar técnicas de higiene e limpeza das vias aéreas que possam ser realizadas sem assistência⁷, já que são maiores e mais independentes e, provavelmente, envolvidos com horários de atividades acadêmicas ou profissionais. Além disso, todos os adultos devem ser encorajados à prática de exercícios físicos e reabilitação pulmonar. A atividade física aumenta o condicionamento cardiovascular e muscular e melhora a qualidade de vida.

Os pacientes com tosse produtiva crônica, particularmente aqueles com moderada a acentuada obstrução ao fluxo de ar nas vias aéreas, podem iniciar ou manter inalação da DNase humana recombinante (dornase alfa), em dose única diária de 2,5 mg, uma hora após o antibiótico inalado, que pode desnaturar a enzima. Seu emprego é seguro, podendo ser iniciado durante exacerbações, e administrada para pacientes com diferentes níveis de comprometimento pulmonar^{7, 16, 17}.

A maioria dos pacientes com FC apresenta pelo menos um episódio de hiper-responsividade das vias aéreas no curso da doença, e a prescrição de broncodilatadores β_2 adrenérgicos por via inalatória deve ser considerada nestas situações. Além disso, a via aérea do paciente adulto com FC é mais semelhante à do adulto com bronquite crônica, podendo ser mais responsiva aos efeitos de broncodilatadores anticolinérgicos. Portanto, alguns pacientes podem se beneficiar da terapia

combinada entre um broncodilatador β -agonista e um agente anticolinérgico. A administração de corticosteróide inalado em doses maiores (800 μg ao dia) é a maneira potencial e mais segura de reduzir a inflamação das vias aéreas sem efeitos colaterais sistêmicos importantes, uma vez que os riscos do emprego de corticosteróide por via oral, em longo prazo, se revelaram maiores que seu benefício, devendo o mesmo ser evitado⁷.

O diagnóstico de hipertensão pulmonar e posterior *cor pulmonale* sempre implica em pior prognóstico das doenças respiratórias obstrutivas crônicas. A melhor prevenção do desenvolvimento de hipertensão pulmonar secundária à hipóxia é a suplementação de oxigênio. Os clínicos devem estar atentos, sobretudo no seguimento dos pacientes com doença pulmonar mais avançada, e iniciar suplementação noturna, ou durante o exercício ou 24h/dia, seguindo os critérios já previamente estabelecidos^{18, 19}.

Os pacientes adultos com FC estão mais propensos a apresentar complicações como pneumotórax e hemoptise maciça, além de exacerbações agudas da insuficiência respiratória crônica que requeiram admissão em unidade de terapia intensiva para o seu tratamento. O serviço deve dispor de níveis de complexidade e profissionais suficientes para atender a estas emergências.

Diagnóstico microbiológico

A FC apresenta peculiaridade quanto à prevalência de espécies de bactérias, estando a colonização ou infecção das vias aéreas intimamente relacionada com a faixa etária do paciente e o estágio da doença¹⁵.

As infecções por *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* são mais frequentes nas crianças menores, e por ocasião da adolescência, a maioria dos pacientes com FC já apresenta infecção pulmonar crônica por *Pseudomonas aeruginosa*. Além disso, com o aumento da sobrevida dos pacientes, outros organismos passaram a ser identificados no curso tardio da doença de vias aéreas, incluindo *Burkholderia*

cepacia, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Arpegillus fumigatus* e micobactérias não tuberculosas, destacando-se o complexo *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium abscessus*⁷.

O diagnóstico microbiológico pode ser obtido através da cultura do escarro, da secreção da orofaringe ou aspirado da laringe, coletados após uma sessão de fisioterapia respiratória ou indução após inalação de solução salina hipertônica a 3%. A cultura do lavado bronco-alveolar (LBA) é considerada bastante sensível, e a coleta deve ser procedida por fibrobroncoscopia quando não obtivermos amostra das secreções de algum dos locais acima referidos. Entretanto, por se tratar de método diagnóstico invasivo, deve ficar reservado aos casos em que houve falência na abordagem terapêutica inicial ou paciente com doença rapidamente progressiva¹⁵.

O laboratório de microbiologia de apoio do ambulatório de FC deve estar tecnicamente preparado e dispor de metodologia específica para identificar cepas mucóides e produtoras de biofilme da *P. aeruginosa*, isolamento do *S. aureus* resistente à meticilina/oxacilina e identificação da combinação *P.aeruginosa* e complexo *B. cepacia*. Testes sorológicos também podem ser úteis no diagnóstico de *P.aeruginosa*, mas ainda não são amplamente difundidos na prática clínica cotidiana. O emprego do teste da reação em cadeia da polimerase, quando disponível, auxilia no diagnóstico das micobactérias, principalmente porque antecipa o resultado, já que estes microrganismos são de crescimento lento e também requerem meio de culturas específicos para o seu crescimento.

O diagnóstico da aspergilose bronco-pulmonar alérgica (ABPA) se traduz num desafio clínico, uma vez que os sintomas geralmente se sobrepõem aos da FC e suas exacerbações. A CFF preconiza dosagem de imunoglobulina E (IgE) sérica anual para os pacientes maiores que seis anos¹⁵.

Os critérios diagnósticos propostos para ABPA estão abaixo elencados:

- deterioração clínica aguda ou subaguda, com broncoespasmo persistente e declínio da função pulmonar não atribuível a outra etiologia¹⁵;
- níveis séricos de IgE superior a 1000 UI/mL em pacientes que não estão sob corticoterapia;
- reatividade cutânea imediata ao *Aspergillus* ou demonstração *in vitro* de IgE anti-*A. fumigatus*;
- demonstração *in vitro* de precipitinas – anticorpos específicos (IgG) anti-*A. fumigatus*;
- aparecimento de novos infiltrados na radiografia convencional do tórax ou tomografia que não melhoraram com antibioticoterapia padrão e fisioterapia.

O tratamento se dá com prednisona 1 a 2 mg/Kg/dia por 2 semanas e posterior diminuição gradativa, podendo ser descontinuado até o terceiro mês, dependendo da melhora clínica e da redução dos níveis séricos de IgE.

Tratamento com antibióticos

O eixo central do tratamento dos fibrocísticos não difere entre crianças e adultos, estando fundamentado no adequado suporte nutricional, fisioterapia respiratória com ênfase nas manobras de higiene brônquica e uso racional de antibióticos.

O emprego destes fármacos está previsto durante as exacerbações respiratórias, além da antibioticoterapia supressora em longo prazo.

Nas exacerbações, os antibióticos específicos podem ser selecionados com base nos resultados de crescimento bacteriano da cultura de secreção das vias aéreas mais recente e seu perfil de sensibilidade. Preconiza-se a utilização de dois antibióticos por via endovenosa, diminuindo o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana⁷. Alerta-se para o fato de que pacientes com FC muitas vezes podem requerer doses mais elevadas de antibióticos com intervalos menores entre as

administrações.

A terapia supressora com antibióticos em longo prazo é empregada porque o tratamento da exacerbação geralmente não erradica a infecção crônica. Nesta modalidade, a solução de tobramicina para uso inalatório é o antibiótico mais amplamente pesquisado. A dose preconizada é de 300 mg duas vezes ao dia, em meses alternados, observando-se nos estudos melhora da função pulmonar, redução da densidade da *P. aeruginosa* na secreção e diminuição no número de dias de hospitalização²⁰. Entretanto, a utilização por tempo prolongado pode induzir à emergência resistência bacteriana.

A colistina por via inalatória também tem oferecido benefício no controle de infecções crônicas por *P. aeruginosa*, raros relatos de indução de resistência, mas uma proporção substancial de pacientes apresenta broncoespasmo após a nebulização deste medicamento⁷.

A identificação de micobactérias atípicas tem aumentado em pacientes com FC, com doença pulmonar mais avançada. O *M. avium* e o *M. abscessus* são mais freqüentemente encontrados, e os fármacos empregados no seu tratamento são rifampicina, rifabutina, amicacina, estreptomicina, claritromicina e pirazinamida, entre outros, por um período variável de 12 a 18 meses²¹.

Embora ainda não se disponha de evidências suficientes para suportar o uso oral de antibióticos em longo prazo, o emprego de macrolídeos, principalmente a azitromicina, tem ganhado destaque para o tratamento da panbronquiolite difusa causada pela *P. aeruginosa*⁷. A dose proposta é de 10 mg/Kg/peso, uma vez ao dia, três vezes por semana.

Insuficiência pancreática

A insuficiência pancreática exócrina ocorre em 85 a 90 % de pacientes portadores de FC e é definida pela elevada excreção de gorduras nas fezes. A maioria dos pacientes adultos com FC tem insuficiência pancreática exócrina, embora aqueles com mutações leves da CFTR podem não requerer prescrição de enzimas pancreáticas quando possu-

írem função residual do pâncreas²². Contudo, esses pacientes apresentam maior risco de desenvolverem episódios de pancreatite aguda ou recorrência da mesma^{4,5}.

Em geral, enzimas pancreáticas são medicamentos seguros, e a decisão de iniciar suplementação de enzimas baseia-se na ocorrência de esteatorréia, geralmente associada com diarréia, perda de peso e/ou dificuldade de ganho ponderal, desconforto abdominal, flatulência e deficiência de vitaminas lipossolúveis.

Nos adultos jovens que receberam o diagnóstico de FC na infância, a suplementação sempre deve ser mantida. Naqueles em que o diagnóstico foi estabelecido mais tardiamente, deve se proceder a pesquisa de gordura fecal. Quando presente, confirma esteatorréia, e concorre para o início de suplementação de enzimas pancreáticas e vitaminas lipossolúveis⁷.

O padrão áureo para pesquisa de gordura fecal é a coleta das fezes de 72 horas com ingesta oral de gorduras fixa, para determinação do coeficiente de excreção ou absorção fecal de gorduras que, sendo maior que 7% ou menor que 70%, respectivamente, confirma o diagnóstico.

Como a elastase fecal pancreática pode estar diminuída nas fezes dos pacientes com insuficiência pancreática, esta enzima pode ser determinada através de técnica de imunoensaio, numa pequena quantidade de fezes. Níveis de elastase fecal menores que 50 μg também confirmam insuficiência exócrina do pâncreas, sendo outro método atualmente disponível, reprodutível e não invasivo, para avaliação da função pancreática²³, porém ainda pouco realizado em nosso meio, e sua utilização em adultos com FC não foi amplamente estudada⁷.

Reposição das enzimas pancreáticas

As enzimas são apresentadas em cápsulas protegidas de liberação entérica e devem ser ingeridas tanto nas refeições principais quanto nos lanches ou suplementos, distribuindo ingestão das cápsulas do começo ao fim das refeições.

A dose pode ser calculada com base na quantidade de gordura ingerida por refeição – aproximadamente 500 a 4000 U de lipase por grama de gordura ingerida por dia, ou baseando-se no peso corporal – dose inicial de 500 U por quilograma de peso por refeição e a metade desta dose para os lanches. Se os sintomas de esteatorréia persistirem ou o coeficiente de excreção ou absorção estiverem anormais, a dose pode ser aumentada de 150 a 250 U de lipase por quilograma de peso por refeição até o máximo de 2.500 U de lipase por quilograma de peso por refeição ou 4000 U de lipase por grama de gordura ingerida por dia. Doses maiores que o limite superior mencionado anteriormente devem ser evitadas, pelo risco de ocorrer colonopatia fibrosante²⁴. Medicamentos que reduzem a acidez gástrica, como os inibidores de bomba de próton, melhoram a eficácia das enzimas pancreáticas²⁵.

Quando a suplementação de enzimas está adequada e próxima aos limites superiores, associada com supressão ácida, com persistência dos sintomas, devem-se considerar outros diagnósticos diferenciais, como doença celíaca, gastroenterites, parasitoses, intolerância à lactose, colestase, doenças inflamatórias intestinais, síndrome do intestino curto, alergias alimentares, *Clostridium difficile* ou supercrescimento bacteriano por seleção de flora intestinal, e procedendo a investigação clínica sistemática para adequado tratamento²⁶.

Doença hepatobiliar e gastrintestinal

O envolvimento do fígado e vias biliares na FC pode gradualmente acarretar fibrose biliar progressiva e cirrose.

Com o aumento da longevidade dos pacientes, ocorre aumento de doença hepática clinicamente significante, bem como as suas complicações. Hepatomegalia ou anormalidades bioquímicas nos níveis das transaminases e bilirrubinas foram detectadas em 24% de 233 pacientes com idade superior a 15 anos, mas os dados da prevalência de doença hepatobiliar em adultos ainda não são completos⁷.

Na avaliação de rotina dos pacientes adultos portadores de FC,

deve estar inclusa a palpação do fígado e do baço, e anualmente os testes bioquímicos devem ser solicitados, incluindo fosfatase alcalina, γ -glutamil transferase, aspartato-aminotransferase, alanino-aminotransferas e bilirrubinas. Em caso de valores elevados, na ordem de uma vez e meia em relação aos valores de referência, os testes devem ser repetidos em 3 a 6 meses. Na persistência dos valores elevados, a função hepática também deve ser avaliada com albumina e tempo de atividade de protrombina. Esses pacientes também devem ser submetidos à ultrasonografia do abdome superior, e avaliados quanto à necessidade de se proceder à biópsia hepática. A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada e a colangiografia por meio de ressonância magnética podem ser úteis no estudo das vias biliares intra e extra-hepáticas. Outras causas que possam justificar a elevação das transaminases também devem ser investigadas²⁷.

O tratamento da doença hepática visa retardar a progressão da doença que parece obedecer à seqüência de colestase – fibrose – cirrose. A abordagem multidisciplinar do manejo da doença hepática deve congrega um gastroenterologista e ou hepatologista, um cirurgião especialista em cirurgia das vias biliares e um radiologista.

As vitaminas lipossolúveis devem ser administradas regularmente com as refeições, e utiliza-se o ácido ursodesoxicólico (AUDC) na dose de 20 mg/kg/peso, dividido em duas ou três tomadas diárias, na tentativa de retardar a progressão da doença hepática²⁸. O uso de β -bloqueadores apresenta eficácia comprovada na diminuição do risco de sangramento recorrente e no aumento da sobrevida dos pacientes com hipertensão portal. A ligadura elástica das varizes de esôfago, bem como a escleroterapia também são procedimentos efetivos nos pacientes com grandes varizes ou que apresentaram efeitos colaterais com os β -bloqueadores, tais como broncoespasmo. Para os casos recorrentes de sangramento, a cirurgia de derivação porto-sistêmica pode ser alternativa de tratamento. O transplante hepático pode ser considerado para pacientes com hipertensão portal complicada por sangramento, ascite e/ou hiperesplenismo e insuficiência hepática, particularmente nos

paciente com função pulmonar relativamente bem preservada⁷.

A dor abdominal é queixa freqüente do paciente com FC, e os seguintes diagnósticos diferenciais devem ser considerados na sua investigação:

- a síndrome de obstrução distal do intestino nos quadros de dor abdominal peri-umbilical e dor hipogástrica;
- nos quadros de dor epigástrica, deve-se investigar pancreatite aguda, sobretudo nos pacientes com função pancreática exócrina normal. Refluxo gastro-esofágico, comprometimento das vias biliares, gastrite e úlcera péptica devem também ser investigadas nesta situação;
- colite relacionada ao *C. difficile*, colonopatia fibrosante e câncer de cólon devem ser incluídos no diagnóstico diferencial das dores hipogástricas.

Diabetes relacionado à FC (DRFC)

Os registros da CFF demonstram que a incidência de DRFC em portadores da doença com idade inferior a 10 anos é similar à das crianças não afetadas por FC, sendo menor que 1%. Entretanto, a partir da adolescência, ocorre aumento progressivo na incidência de DRFC. Mais de 15% dos pacientes com mais de 35 anos apresentam DM e necessitam de tratamento com insulina⁶.

A evolução do estado de tolerância normal à glicose até o DRFC com hiperglicemia de jejum ainda é pouco compreendida, e sua fisiopatogenia é complexa, mas está amplamente associada à degeneração fibroadiposa do pâncreas exócrino²⁹, determinando um declínio lento, mas progressivo da tolerância à glicose, após a puberdade.

O DRFC geralmente manifesta-se entre os 15 e 20 anos, e está associado ao aumento da morbidade e da mortalidade da FC³⁰, além de vários estudos que também demonstram associação com declínio da função pulmonar e deterioração do estado nutricional³¹, os quais podem preceder de 2 a 4 anos o diagnóstico do DRFC.

Triagem e diagnóstico do DRFC

Níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) são frequentemente normais no DRFC e não são confiáveis como teste de triagem³².

A conferência para consenso em DRFC da CFF adotou os critérios estabelecidos pela Associação Americana de Diabetes (ADA) para o diagnóstico de DM, também para o de DRFC.

A ADA, em seu consenso, preconiza que o limite máximo da normalidade da glicemia de jejum é de 99 mg/dL, e que valores da glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL são considerados inapropriados, situação que se indica a realização do teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Duas ou mais glicemias de jejum superiores a 126 mg/dL confirmam o diagnóstico de DM. Outros critérios diagnósticos de diabetes são: glicemia duas horas após sobrecarga de glicose superior a 200 mg/dL, ou superior a 200 mg/dL em amostra colhida a qualquer hora do dia e em qualquer condição, desde que acompanhada de sintomas e sinais característicos de DM³³.

Uma glicemia casual deve ser feita anualmente em pacientes portadores de FC e seguir o fluxograma:

Glicemia casual



< 126 mg/dL = sem necessidade
jejum

≥ 126 mg/dL = glicemia
de outros testes

Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL confirma o diagnóstico com um novo teste ou se associada com glicemia casual > 200 mg/dL

O TOTG deve ser realizado nos pacientes com sintomas de DM

e com glicemia de jejum normal, e nas seguintes situações:

- em pacientes acima dos 10 anos de idade;
- em qualquer paciente com falência inexplicável em ganhar peso, perda de peso e piora da função pulmonar;
- em qualquer paciente com manifestações clínicas sugestivas de DM;
- antes de planejar gravidez, ou quando esta for confirmada, e no segundo e terceiro trimestre gestacional.

O paciente internado, na vigência de uma exacerbação aguda, pode apresentar severa resistência insulínica, e é quando o DRFC pode se tornar aparente nestes indivíduos. Portanto, nos pacientes hospitalizados, com idade igual ou superior a 10 anos, com insuficiência pancreática, deve-se dosar uma glicemia casual no primeiro e terceiro dias de internação, e se ≥ 126 mg/dL, deve-se solicitar glicemia de jejum e de 2 horas pós-prandial, para decisão de novos testes ou até de tratamento.

Os pacientes com DRFC devem ser tratados com insulina. O tratamento resulta na melhora do índice de massa corpórea e na função pulmonar. Até o momento, os agentes hipoglicemiantes orais não são recomendados para estes pacientes³⁴.

Doenças articulares e ósseas

Tanto as crianças como os adultos portadores de FC apresentam baixa densidade de mineralização óssea que, por sua vez, está mais também associada a um menor IMC e pior função pulmonar. A desmineralização óssea nos portadores de FC envolve tanto a redução nos níveis de osteoblastos quanto aumento dos níveis de osteoclastos, resultando na aceleração da reabsorção óssea e diminuição na sua formação⁷.

Baixos níveis de vitamina D e má absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal são freqüentemente observados tanto nas crianças como nos adultos. A deficiência de vitamina D pode resultar de baixa exposi-

ção ao sol, má absorção intestinal e aumento do seu catabolismo³⁵.

Hipogonadismo e baixos níveis de fatores de crescimento, uso freqüente de corticosteróides, inflamação pulmonar crônica e aumento dos níveis de citocinas inflamatórias circulantes, transplante pulmonar e diminuição da atividade física também contribuem para acelerar o processo de desmineralização³⁶.

A suplementação de cálcio e vitamina D, sempre associada ao melhor suporte nutricional e à pratica de atividades físicas, é útil nesta situação, e já existem estudos baseados em evidências, demonstrando a eficácia da utilização do alendronato, do pamidronato e de outros bifosfonados, no tratamento da osteopenia e osteoporose^{7, 37}. A suplementação de cálcio e vitamina D diminuiu a ocorrência de fraturas. A vitamina D pode ser repostada por meio da prescrição de ergocalciferol na dose de 50.000 UI, tomadas uma ou duas vezes por semana. Recomenda-se o carbonato de cálcio ou citrato de cálcio 500 mg duas vezes ao dia.

Os pacientes ainda podem apresentar comprometimento articular com manifestações de artrite aguda episódica e a osteoartropatia hipertrófica (OAH). O acometimento das articulações é mais comum em adultos e parece estar relacionado às infecções de repetição e processo imune reativo articular. A OAH caracteriza-se por proliferação óssea subperióstica e periostite em ossos longos, provocando dor óssea e sinovite em grandes articulações. Sua etiologia é desconhecida. O tratamento com antiinflamatórios não-esteróides geralmente é suficiente para o controle das manifestações clínicas⁷.

Cuidados nutricionais

As alterações nutricionais e da composição corporal são prevalentes em praticamente todas as doenças respiratórias crônicas, e sobretudo nas avançadas.

A importante relação entre o estado nutricional e a sobrevida de pacientes com FC está bem documentada, e a prevenção da desnutrição ou sua detecção precoce para adequada intervenção são os objetivos

primários da equipe de cuidados^{30, 38, 39}.

Corey et al compararam sobrevida e a função pulmonar de pacientes com FC em dois diferentes centros de referência para o atendimento a estes pacientes e demonstraram relação significativa entre bom estado nutricional, melhor função pulmonar e maior sobrevida ao longo do tempo³⁹.

Em estudo mais recente demonstrou-se que adolescentes e adultos jovens mal nutridos apresentam risco maior de declínio da função pulmonar. O emagrecimento invariavelmente é acompanhado de piora nos testes de função. Mais relevante ainda, é que o estudo mostrou que aqueles adolescentes que ganharam peso, a melhora do estado nutricional foi acompanhada de incremento na função pulmonar⁴⁰.

Os pacientes com FC devem ser estimulados a adotar uma dieta padrão normal, sem restrições específicas. O nutricionista pode orientar o paciente como selecionar alimentos com maior teor energético, além de lanches adicionais, para aumentar o aporte calórico. Estimula-se o aumento da quantidade de lipídios na dieta, pois boa fonte de energia melhora o sabor dos alimentos e ajuda a manter normal o nível dos ácidos graxos essenciais. Geralmente os pacientes portadores de FC não têm risco de desenvolver hiperlipidemia; contudo, sobre aqueles que possuem pâncreas normo-funcionante, deve-se manter controle como na população em geral.

Para avaliar a situação nutricional do paciente, pode-se utilizar simplesmente a determinação do índice de massa corpórea, e que facilmente está ao alcance de todos. Por meio do cálculo do mesmo, podemos categorizar os pacientes, e, portanto, conhecer os que estão abaixo do peso, ou normais, ou com sobrepeso ou obesidade. Além disso, pode-se acompanhar o ganho ou perda ponderal, com ênfase principalmente nesta última, uma vez que perda recente de peso (> 10% nos últimos seis meses ou > 5% nos últimos trinta dias) é importante fator independente de predição de morbimortalidade para os portadores de doenças respiratórias crônicas.

Entretanto, o IMC não tem acurácia suficiente para determinar

alterações na composição corporal destes pacientes. O peso corporal pode ser dividido em massa gorda e massa magra, que é formada pelos órgãos internos, músculos, ossos e água. A massa magra pode ser estimada por medidas antropométricas de pregas cutâneas, e determinada por análise de bioimpedância elétrica e densitometria óssea convencional ou densitometria óssea duo-energética (DEXA), mais acuradamente⁴¹. A diminuição da massa magra acompanha o processo de caquexia associado com as doenças pulmonares crônicas e é fortemente associada com atrofia seletiva de fibras musculares, particularmente as fibras tipo II⁴².

A redução do peso e da massa magra está relacionada com menor tolerância ao exercício, diminuição da força muscular periférica e dos músculos respiratórios, pior qualidade de vida associada ao estado de saúde e aumento da mortalidade^{43, 44}. Os mecanismos que justificam são multifatoriais, e vão desde redução da ingesta diária, possível desequilíbrio entre a síntese e a decomposição de proteínas e aumento no consumo de energia e hipermetabolismo resultante do processo inflamatório sistêmico^{43, 44, 45}.

Portanto, é fundamental, dentro do programa, a detecção dos pacientes de risco, e a intervenção precoce, evitando agravamento do estado nutricional, visto que estudos sugerem que a recuperação destes pacientes determina impacto positivo no curso da doença⁴⁶. Devem-se também investigar outras causas para perda de peso, como início de diabetes *mellitus* (particularmente nos pacientes adultos com FC), sempre rever a prescrição das enzimas pancreáticas e se seu requerimento está adequado para não ocorrer má absorção, ou pesquisar outros distúrbios do trato gastrointestinal.

O nível da intervenção dependerá da gravidade da desnutrição ou da perda de massa magra. As medidas vão desde suplementação calórica e vitamínica, até alimentação enteral noturna, ou a colocação de uma sonda para gastrostomia ou jejunostomia a fim de incrementar a ingesta alimentar diária. Nos casos muito severos, pode-se necessitar de nutrição parenteral⁷.

Gravidez e amamentação

A gravidez na portadora de FC dever ser considerada de alto risco, pois as alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação podem lhe afetar de maneira adversa, sobretudo nas pacientes com acentuada doença pulmonar, precipitando falência ventricular direita em decorrência do aumento do volume de sangue circulante e da circulação placentária.

O reconhecimento precoce e tratamento das exacerbações respiratórias são parte essencial dos cuidados maternos, bem como o rastreamento do DM gestacional. O uso de medicações deve ser racional e obedecer aos critérios de segurança quanto à utilização na gravidez. A dornase alfa e a tobramicina são medicamentos classificados na designação C, faltando estudos que suportem ou contra-indiquem os seus empregos na gestação.

Em contrapartida, a amamentação é normal e bem tolerada nas mulheres com FC, requerendo somente que elas incrementem até 500 Kcal por dia na sua dieta, satisfazendo o aumento da demanda energética.

APÊNDICE

Indicações de oxigenoterapia na FC

- SaO₂ arterial < 90-93%
- hipoxemia noturna
- pressão parcial de O₂ (PaO₂) < 60 mmHg
- hipertensão pulmonar e cor pulmonale
- dessaturação de O₂ aos exercícios, alimentação e fisioterapia
- aumento do trabalho respiratório e/ou dificuldade em ganhar peso mesmo com PaO₂ dentro dos parâmetros da normalidade

* referências 18 e 19

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cystica Fibrosis Foundation. Patient registry 2004 annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2005.
2. Dados atualizados de registro de pacientes da ACAM; 2007.
3. Aris RM et al. Consensus Statement: Guidelines to bone health and disease and cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1888-1896.
4. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med.* 1998;339:653-658.
5. Sharer N, Schwarz M, Malone G, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 1998;339:645-652.
6. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 2000 annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2001.
7. Yankaskas, JR, et al. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. *Chest.* 2004;125:suppl 1S-39S.
8. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement; Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132:589-595.
9. Gan KH, et al. Genetical and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. *Thorax.* 1995;50:1301-1304.
10. Rodman DM, et al. Late diagnosis defines a unique population of long-term survivors of cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:621-626.
11. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34:91-100.
12. Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis: summary of Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *J Pediatr.* 1994;124:177-192.
13. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1997;131:809-814.

14. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Predictors of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326:1187-1191.
15. Gibson RL, Burns J, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:918-951.
16. Quan JM, Tiddens HAWM, Sy JP et al. A two year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2001;139:813-820.
17. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A et al. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme®) on Pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatrica.* 2006;95:1070-1074.
18. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet.* 1981;1:681-686.
19. Bradley S, Solin P, Wilson J, et al. Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in Patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1999;116:647-654.
20. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1999;340:23-30.
21. Griffith DE. Nontuberculous mycobacterial lung disease in patients with cystic fibrosis. In: *Cystic Fibrosis in the 21st century.* Basel, Karger AG; 2006, pp 160-165.
22. Morton A, Schindler T, Wolfe S. Pancreatic enzymes. In: *Beyond lungs – meeting the needs of adults with cystic fibrosis.* 2006;44 – 55.
23. Beharry S, Ellis L, Corey M, et al. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Pediatr.* 2002;141:84-90.
24. FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1997;336:1283-1289.
25. Heijerman HG, Lamers CB, Bakker W. Omeprazole enhances the efficacy of pancreatin (pancrease) in cystic fibrosis. *Ann Intern Med.* 1991;114:200-201.

26. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr*. 1995;127: 681-684.
27. Sokol R, Durie P. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(1):1-13.
28. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. *Hepatology*. 1996;23:(1)1484-1490.
29. Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A (eds): Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Prog Respir Res Basel*. Karger. 2006;34:278-283.
30. Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153:345-352.
31. Moran A, Hardin D, Rodman D, et al. Diagnosis screening and management of cystic fibrosis related diabetes *mellitus*: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;45:61-73.
32. Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patient with Cystic fibrosis. Five year prospective study. *BMJ*. 1995;311:655-659.
33. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes *Mellitus*. *Diabetes Care*. 2003;26(Suppl 1):S5-20.
34. Moran A. When should hyperglycemia be treated in cystic fibrosis? *J Pediatr*. 2000;136(5):706-707.
35. Donovan DS Jr, Papadoulos A, Staron RB, et al. Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1892-1899.
36. Ionescu A, Nixon L, Evans W, et al. Bone density, body composition and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:789-794.
37. Aris RM, Lester GE, Caminiti M, Blackwood D, Hensler M, Lark R, et al. Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:77-82.

38. Huang NN, Schidlow DV, Szatrowiski TH, et al. Clinical features, survival rate, and prognostic factors in young adults with cystic fibrosis. *Am J Med.* 1987;82:871-879.
39. Corey M Mc, Laughlin FJ, Williams M, et al. A comparison survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988;41:583-591.
40. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis cross sectional and longitudinal analyses from German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax.* 2002;57:596-601.
41. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1390-1413.
42. Whittom F, Jobin J, Simard PM, LeBlanc P, Simard C, Bernard S, Belleau R, Maltais F. Histochemical and morphological characteristics of vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive lung disease. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:1467-1474.
43. Shoup R, Dalsky G, Warner S, Davies M, Connors M, Khan M, et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur Respir J.* 1997;10:1576-1580.
44. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1856-1861.
45. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD, et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:495-500.
46. Dalzell AM, Sheperd RW, Dean B, et al. Nutritional rehabilitation in cystic fibrosis: a 5-year follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;15:141-145.

Capítulo XX

Novas abordagens terapêuticas destinadas a corrigir defeito básico na Fibrose Cística

Karl Kunzelmann
Margarida D. Amaral

RESUMO

Esta revisão sobre novas abordagens terapêuticas para a fibrose cística (FC), destinadas a corrigir o defeito básico subjacente a esta doença, tem como objetivo descrever de forma concisa e focada os avanços mais recentes nesta importante e promissora área de investigação. Inicialmente, é apresentada uma visão global e resumida da base racional para as diferentes estratégias usadas. Em seguida, são mencionados os compostos farmacológicos utilizados em tais estratégias e já descritos como sendo capazes de levar a cabo a correção do defeito básico da FC. Aqui são particularmente focados os compostos mais recentemente identificados e os respectivos mecanismos de ação. Entre estes compostos, encontram-se os que possuem maior eficácia e seletividade, representando, atualmente, os compostos mais promissores na farmacoterapia da FC. Por último, discute-se a questão da quantidade de atividade de proteína CFTR que é preciso recuperar para que ocorra benefício terapêutico.

INTRODUÇÃO

O objetivo desta revisão sobre abordagens terapêuticas para a Fibrose Cística (FC) é proporcionar uma análise concisa e focada nas estratégias destinadas a corrigir o defeito básico subjacente a esta doença.

A FC é a doença monogênica letal mais comum nos caucasianos, estimando-se o aparecimento de um novo caso por 2.500-4.000 recém-nascidos¹. Clinicamente, a FC é dominada pelo envolvimento do aparelho respiratório, que é a causa principal de morbidade e mortalidade, com obstrução das vias respiratórias por muco espesso e infecções crônicas, especialmente por *Pseudomonas aeruginosa*, conduzindo à perda progressiva da função respiratória². Outros sintomas de FC incluem disfunção pancreática, concentração elevada de eletrólitos no suor e infertilidade masculina³. Existe, no entanto, uma vasta variabilidade clínica no envolvimento dos vários órgãos⁴.

A FC é causada pela disfunção de um único gene, constituído por 27 éxons e codificando para a proteína CFTR (do inglês, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)⁵, um membro da superfamília dos transportadores ABC, que funciona como canal de cloreto (Cl⁻) na membrana apical das células que revestem o epitélio dos órgãos-alvo. A CFTR é provavelmente o canal iônico mais bem estudado, sendo regulado pelo ATP e pela proteína cinase A (PKA) dependente do cAMP⁶. A proteína compreende 1480 aminoácidos que constituem dois domínios transmembranares (TMs), dois domínios de ligação a nucleótido (NBD1 e NBD2, do inglês, *nucleotide-binding domain*) e um domínio regulador (RD) único com múltiplos locais de fosforilação⁷. O modelo mais aceite para o mecanismo de abertura do canal consiste na fosforilação prévia da CFTR pela PKA em vários resíduos de serina do RD, seguida da ligação (provavelmente sem hidrólise) de ATP ao NBD1⁶. Quando em seguida se liga e hidrolisa ATP no NBD2, o canal fecha e deixa de conduzir íons Cl⁻. Apesar do muito que já se avançou na correlação da base molecular da FC com a doença clínica, a maior parte das terapias atualmente em uso clínico ainda se restringem à atenuação dos sintomas. Assim, a esperança média de vida e a sua qualidade, embora drasticamente melhoradas nos últimos anos, são ainda limitadas para os doentes com FC⁸.

CORRIGIR O DEFEITO BÁSICO NA FIBROSE CÍSTICA

As abordagens que visam corrigir o defeito básico subjacente à FC ainda mantêm a promessa de vir a curar a doença. Mas qual é o defeito básico na FC? Entre o gene CFTR deficiente e a insuficiência respiratória, ocorrem numerosos acontecimentos, globalmente denominados como “a cascata da patogênese da FC” (Fig. 1), que inclui: defeito primário no gene CFTR → proteína CFTR disfuncional → transporte anômalo de íons (dominado pela diminuição da secreção de Cl⁻, mas também aumento da absorção de sódio (Na⁺) → composição anômala do muco (aumento de viscosidade) → obstrução brônquica → infecção bacteriana ↔ inflamação → bronquiectasias → e por fim, insuficiência pulmonar.

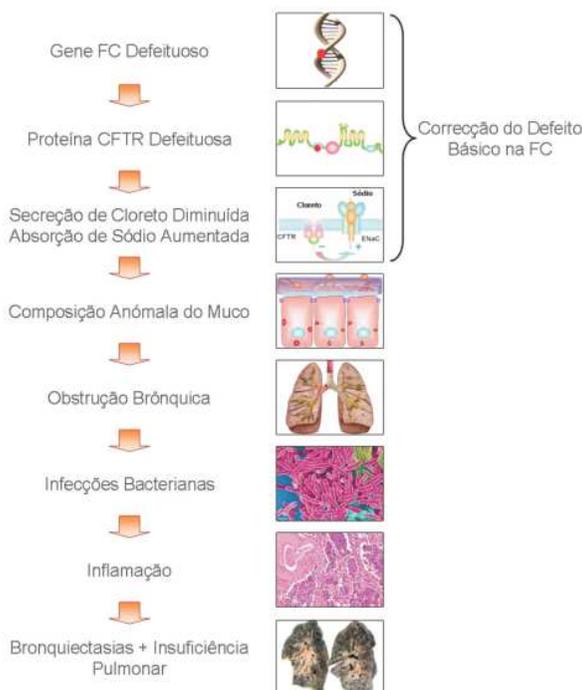


Figura 1 – A cascata de patogênese da FC

Fonte: Trends in Pharmacological Science, Vol 28, Author(s) Amaral MD, Kunzelmann K, Molecular targeting of CFTR as a therapeutic approach to cystic fibrosis, Pages 334-341, Copyright 2007, with

permission from Elsevier.

Desta forma, se se conseguir corrigir o problema inicial, que é o transporte de Cl⁻ mediado pela CFTR dever-se-á melhorar, em princípio, o fenótipo clínico de FC. No entanto, tal tarefa torna-se difícil, pois foram já descritas 1500 mutações distintas no gene *CFTR*, (a maioria presumivelmente patológica), apesar de uma única mutação, a F508del (uma deleção de 3 pares de bases no DNA que causa a ausência da fenilalanina 508) esteja presente em ~70% de cromossomos FC e em ~90% dos doentes a nível mundial⁹. Então, como é que tal variedade de defeitos no(a) gene/proteína pode ser corrigida de forma eficaz? Apesar de tal diversidade mutacional, todas as mutações FC que resultam, em última análise, em uma deficiente secreção de Cl⁻ mediada pelo cAMP nas células epiteliais, só correspondem a um número reduzido de defeitos celulares e funcionais¹⁰. Deste modo, o impacto que as numerosas variantes do gene *CFTR* provocam a nível celular e funcional tem sido avaliado, com o objetivo de se agruparem as mutações em classes com o mesmo defeito funcional¹¹. Um dos principais objetivos desta classificação será o de corrigir as mutações dentro da mesma classe funcional segundo a mesma estratégia terapêutica.

As mutações encontradas no gene *CFTR* foram, assim, subdivididas em¹¹: i) mutações de **classe I**, que impedem a produção de proteína, sendo frequentemente mutações *nonsense*, i.e., gerando códons de terminação (*stop*) prematura da síntese protéica (ou tradução), os quais levam à degradação de mRNA por *nonsense-mediated mRNA decay* (NMD); ii) mutações de **classe II** (onde se inclui a F508del), que causam um defeito de tráfego da proteína através da sua retenção pelo controle de qualidade do retículo endoplasmático (ERQC) e subsequente degradação; iii) mutações de **classe III**, que afetam o processo de abertura (*gating*) do canal *CFTR* (a F508del-*CFTR* também é um mutante de classe III, pois quando alcança a superfície celular, demonstra igualmente, um problema de *gating*¹²); iv) mutações de **classe IV**, que exibem uma reduzida condutância (i.e., fluxo) de íons; e v) mutações de **classe V**, que causam uma redução significativa dos níveis de

proteína, embora com função normal, por afetarem frequentemente o *splicing* e originarem transcritos (mRNAs), tanto aberrantes como normais, cujos níveis apresentam alguma variabilidade entre doentes e nos diferentes órgãos de cada doente.

Muitos grupos se têm dedicado à concepção de estratégias terapêuticas que visam corrigir adequadamente o defeito básico de cada classe funcional, em uma abordagem apelidada de “terapia de reparação protéica”, ou “terapia específica de mutação”, tema que foi objeto de revisões recentes^{13,14}. Assim, aqui focaremos apenas os compostos descritos como mais promissores para superar o defeito das mutações de classe II (chamados “corretores”) e também os que eficazmente atuam sobre as mutações de classe III, IV e V (designados “potenciadores”). Os primeiros serão compostos capazes de resgatar os mutantes de tráfego (como a F508del-CFTR) para a localização celular adequada, *i.e.*, a membrana apical das células epiteliais, e os segundos serão moléculas que corrigem o defeito de abertura (*gating*) dos canais CFTR, e potenciar as correntes de Cl⁻ mediadas pela CFTR. Para alguns destes compostos, revemos também os respectivos mecanismos de ação, que recentemente têm sido intensamente investigados.

Embora esta revisão não seja exaustiva, antes de descrevermos em detalhe corretores e potenciadores, destacaremos ainda estratégias alternativas de descoberta de novos fármacos para a FC que aparecem como altamente promissoras para a correção do defeito básico. Por fim, resumimos as contingências e dificuldades da avaliação da eficácia dos novos compostos até conseguirem chegar à fase de ensaio clínico.

TERAPIAS ESPECÍFICAS DE MUTAÇÃO PARA A FC

Como referido acima, a “terapia específica de mutação” tornou-se uma importante área de descoberta de fármacos para a FC. Várias estratégias baseadas nesta abordagem encontram-se atualmente em fase experimental ou progrediram já para ensaio clínico^{13, 14}. Alguns exemplos incluem:

- Classe I: os antibióticos aminoglicósidos foram descritos como capazes de incorporar um aminoácido no local dos codões *Stop* prematuros, tendo assim um efeito supressor do seu efeito, e permitindo que a tradução continue até à sua terminação normal. Exemplos destes são os ensaios clínicos com gentamicina e PTC124 em doentes FC com mutações *Stop*¹⁵.
- Classe II (incluindo a F508del): foram já identificados chaperones químicos, moleculares ou farmacológicos (ou seja, “corretores”) que favorecem o processo de *folding* (“enrolamento”) das proteínas mutantes, permitindo-lhes escapar à degradação pelo RE e chegar à superfície da célula. Como exemplo, temos o corretor VX-809, já em ensaio clínico.
- Classe III: compostos ativadores da CFTR (ou “potenciadores”), como as alquilxantinas (DPCPX) ou a genisteína, que podem superar os defeitos de regulação do canal CFTR¹⁶. Entre os vários potenciadores em teste conta-se o VX-770, com resultados muito promissores nos primeiros ensaios clínicos.
- Classe IV: compostos como o 4-fenil-butirato, que aumentam os níveis de proteína promovendo a transcrição, ou corretores que facilitam o seu tráfego para a superfície celular e/ou ainda potenciadores que estimulam os canais já presentes na membrana, podem compensar a condutância reduzida destes mutantes. Os potenciadores que activam os mutantes de classe IV poderão ser igualmente eficazes para os mutantes de classe IV.
- Classe V: fatores de *splicing* que promovem a inclusão de exões normais que são excluídos devido a certas mutações (*skipping*), podem aumentar os níveis de mRNA CFTR corretamente processado e, assim, os níveis da proteína normal. Também aqui os potenciadores são úteis, ao estimularem a atividade dos canais normais já na superfície celular.

Entre as classes de compostos acima descritos encontram-se os que possuem, atualmente, as maiores eficácia e seletividade para a

CFTR, representando promissores compostos-líder, quer como corretores, quer como potenciadores, para a farmacoterapia da FC.

TERAPIAS GÊNICA E DE CÉLULAS ESTAMINAIS

Doenças monogênicas como a FC são consideradas como potencialmente promissoras para terapia gênica. Porém, apesar da terapia gênica estar recuperando o abismo que se seguiu às elevadas expectativas iniciais, não existem expectativas imediatas para novos tratamentos promissores, à exceção do ensaio clínico levado a cabo pelo consórcio de terapia gênica do Reino Unido, já iniciado em 2008. Revisões recentes debruçam-se sobre os avanços no desenvolvimento de sistemas virais e não-virais mais eficientes na FC, relatando um sucesso moderado para as formulações não-virais e indicando vetores integrativos lentivirais como os mais promissores^{17, 18}.

Uma outra abordagem emergente para curar a FC é a terapia de células estaminais com células ‘corrigidas’ *ex vivo*¹⁹. Com efeito, foi recentemente mostrado que células estaminais embrionárias murinas são capazes de se diferenciar em células epiteliais das vias respiratórias e dar origem a um epitélio respiratório diferenciado, incluindo células basais, ciliadas, intermediárias e Clara não ciliadas, em tudo semelhantes ao epitélio que reveste os bronquíolos humanos²⁰.

Enquanto as terapias gênica e de células estaminais estão, efetivamente, longe de ser uma opção, as expectativas mais elevadas situam-se nas estratégias farmacológicas, nomeadamente no uso de pequenas moléculas.

A ABORDAGEM DE “BYPASS”

Além de funcionar como um canal de Cl⁻ regulado pelo cAMP, a CFTR desempenha também um papel fulcral na regulação do transporte epitelial de outros íons, pois interfere com um grande número de canais iônicos e outros transportadores de membrana. Assim, surge uma abordagem alternativa para corrigir o desequilíbrio iônico na FC

que visa contornar (*bypassing*) os mecanismos que contribuem para a patogenicidade pulmonar da FC, o fator mais importante e limitante da sobrevida na FC. Esta estratégia, que se pode denominar “abordagem de *bypass*”, tem como objetivo a compensação da ausência do canal CFTR e promete, também, a cura para a FC ao restabelecer o transporte normal de íons por vias alternativas independentes da CFTR.

Com efeito, a par de uma deficiente secreção de Cl^- , as vias respiratórias dos doentes FC apresentam também uma absorção aumentada de Na^+ e, conseqüentemente, uma hiperabsorção de fluido e eletrólitos pela superfície epitelial²¹ (ver também Fig.1). Isto leva a uma contração isotônica do líquido fino e aquoso que reveste as células epiteliais ciliadas das vias respiratórias, ou ASL (do inglês *airway surface liquid*)^{21,22}. Adicionalmente, a CFTR está também envolvida na secreção de bicarbonato, no controle de permeabilidade osmótica da água, no transporte electroneutro de NaCl , e em muitos outros aspectos fisiológicos das células epiteliais, transformando-se, assim, num verdadeiro regulador de condutância²³. No entanto, é importante salientar que vários outros canais iônicos, localizados tanto na membrana luminal como na basolateral, contribuem para a secreção de Cl^- . Como representado na Fig.2, as estratégias que visam estimular alguns destes canais alternativos de Cl^- , podem revelar-se eficientes em corrigir o defeito da FC.

Devido aos múltiplos efeitos que a CFTR exerce como regulador de outros canais, a correção do seu defeito não reparará apenas o defeito funcional do canal de Cl^- , mas irá também melhorar diversos outros aspectos do transporte transepitelial. Por outro lado, a própria secreção de Cl^- mediada pela CFTR poderá também ser indiretamente ativada se for aumentada a força motriz (*driving force*) para a secreção de íons Cl^- . Isto pode ser conseguido pela ativação em paralelo de canais de K^+ basolaterais, que hiperpolarizam o potencial de membrana da célula e aumentam, desta forma, a secreção apical eletrogênica de Cl^- ^{24, 25}. Segundo esta mesma linha, podem também ser ativados canais alternativos de Cl^- , podendo estes, de certa forma, substituir a função da CFTR, pelo menos nas vias respiratórias. Neste caso, a estratégia

mais importante será a de estimular os receptores purinérgicos que são ativados pelo ATP, usando, por exemplo, nucleótidos sintéticos com uma estabilidade mais elevada que a do ATP, tal como o INS365, que já foi testado clinicamente²⁶. Esta estratégia tem a vantagem de, a par da estimulação dos canais de Cl⁻ ativados pelo Ca²⁺ (CaCC), conseguir também a inibição dos canais epiteliais de Na⁺ (revisto em²⁵). Assim, são atenuadas a absorção excessiva de Na⁺ e a desidratação do ASL que reveste as vias respiratórias. Os inibidores das fosfodiesterases (PDE), que aparentemente causam também um efeito direto na CFTR (ver abaixo, sob sildenafil), e compostos simpatomiméticos, como a amrinona ou a milrinona, constituem ferramentas adicionais de uso potencial na farmacoterapia do defeito de transporte iônico inerente à FC²⁷⁻³⁰. Tanto estes compostos como os inibidores da fosfatase, como o levamisole³¹, ou outros que atuam em vias distintas da condutividade de íons, como a duramicina, moli1901 ou SPI-8811, foram discutidos recentemente^{32, 33} (Fig. 2).

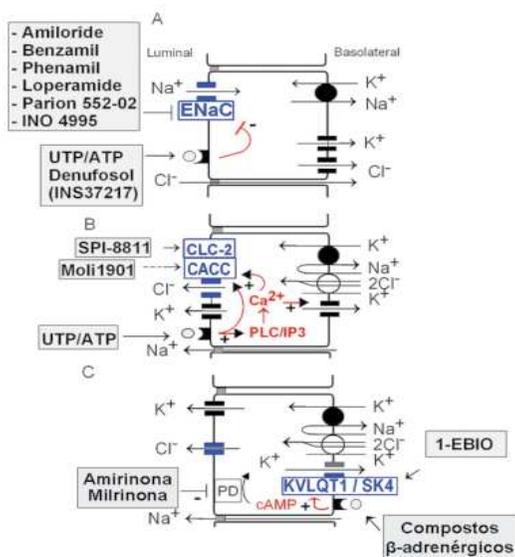


Figura 2 – Compostos farmacológicos usados nas estratégias terapêuticas que visam fazer

um bypass ao defeito do canal iônico nas vias respiratórias com FC. A) A condutância aumentada de Na^+ nas células epiteliais das vias respiratórias leva à absorção excessiva de electrólitos. O canal responsável pelo Na^+ , ENaC, pode ser bloqueado por inibidores específicos, tal como amiloride, benzamil ou fenamil e, provavelmente, pela ativação da proteína quinase C. A ativação de receptores purinérgicos pelo ATP ou UTP inibe o ENaC. B) Estimulação de uma via alternativa, CaCC nas células epiteliais das vias respiratórias com FC, pela estimulação dos receptores luminais purinérgicos P2Y2 com ATP ou UTP. C) Aumento da driving force eléctrica da secreção luminal de Cl^- pela estimulação dos canais basolaterais de K^+ , SK4, ativados pelo Ca^{2+} , pelo derivado do benzimidazol, 1-EBIO, ou pela ativação dos canais de K^+ (KvLQT1) regulados pelo cAMP por agonistas da via do cAMP, como compostos β -adrenérgicos ou bloqueadores das PDE, como amrinona ou milrinona.

Fonte: Trends in Pharmacological Science, Vol 28, Author(s) Amaral MD, Kunzelmann K, Molecular targeting of CFTR as a therapeutic approach to cystic fibrosis, Pages 334-341, Copyright 2007, with permission from Elsevier.

INVESTIGAÇÃO DE PEQUENAS MOLÉCULAS E DESIGN DE FÁRMACOS

Pensou-se que a determinação da estrutura tridimensional (3D) de alta resolução dos domínios NBD1 normal e mutante (F508del) da CFTR viriam possibilitar a realização de uma análise pormenorizada das suas diferenças e, através de modelação computacional poderiam ser piruetadas moléculas destinadas a corrigi-las³⁴. Apesar da determinação destas estruturas de alta resolução^{35, 36}, e para desapontamento de muitos, elas revelaram ser muito semelhantes³⁶. É, porém, possível que a estrutura obtida para o cristal F508del-NBD1 não corresponda à estrutura real deste domínio *in vivo*, já que foi obtido após a introdução de duas/três “mutações solubilizantes”³⁶ que, no contexto da proteína CFTR completa revelaram comportar-se como revertentes genéticos de ambos os defeitos, de tráfego e de *gating* da F508del³⁷.

CORRETORES

Chaperones Moleculares e Químicos

A CFTR, um transportador ABC (ABCC7), constitui um substrato particularmente difícil no que diz respeito ao *folding* (“enrolamento” da proteína). A mutação F508del causa ainda mais dificuldades a este processo, sendo geralmente aceito que a proteína mutante adota uma conformação anômala ou *misfolded*^{38, 39}. O estudo do controle de qualidade do retículo endoplasmático (ERQC) que atua sobre a F508del-CFTR *misfolded* tem identificado os mecanismos intervenientes, que são responsáveis pela sua retenção e degradação (revisado em^{40,41}). Assim, só uma pequena quantidade de proteína F508del-CFTR, ou mesmo nenhuma dependendo do tipo de célula analisado, consegue alcançar a membrana celular⁴². Não obstante, trazer a proteína mutante para a superfície celular seria de extrema relevância terapêutica, já que foi provado que a F508del-CFTR retém alguma função como canal de Cl⁻ sob determinadas condições⁴³.

Assim, estão em curso inúmeros esforços para tentar encontrar agentes que (“corretores”) promovam o *folding* e/ou bloqueiem a degradação da F508del-CFTR, apresentando, assim, potencial para uma base terapêutica da FC. No entanto, para além de um corretor que traga a proteína do RE até à superfície da célula é, também, essencial utilizar um potenciador que corrija o defeito de abertura do canal F508del-CFTR. Ambos os tipos de compostos estão a ser alvo de procura, quer por HTS⁴⁴, quer por abordagens guiadas por hipóteses, para descoberta de novos fármacos.

Chaperones moleculares como alvos terapêuticos

Uma vez que o estado conformacional da proteína CFTR mutante é avaliado pelo ERQC, muitos esforços têm sido realizados para identificar o elevado número de intervenientes envolvidos neste processo (nomeadamente, *chaperones* moleculares) bem como para compreender a complexidade dos mecanismos envolvidos [revisado em^{40,45}]. O objetivo final destes estudos é reparar o defeito básico da FC, contornando o defeito de *folding* da F508del-CFTR, através da manipulação dos

intervenientes no ERQC, no sentido de permitir que a proteína mutante atinja a superfície da célula.

O imunossupressor desoxispergualina (DSG) foi um dos compostos descritos como facilitador do tráfego da CFTR para a membrana celular ao disromper a interação com o *chaperone* Hsc70/Hsp70⁴⁶. Sob o efeito do DSG, não detectamos, porém, mudanças significativas, nem no *turnover*, nem no processamento da CFTR, apenas uma ligeira, mas não significativa, estabilização da forma imatura da CFTR que, no entanto, não correspondeu a um aumento detectável na eficiência do processamento⁴⁷.

Também o 4-fenilbutirato (4-PBA) foi relatado como facilitador do processamento da CFTR por um mecanismo descrito como envolvendo a sobre-expressão da Hsp70^{48, 49}. É igualmente possível que o 4-PB aumente a expressão dos transcritos de F508del-CFTR por atuar como um potente inibidor da histona desacetilase (HDAC)⁵⁰ e que, por sobre-expressão sature o ERQC. Não obstante, no estudo que realizamos sobre o efeito deste composto sobre a F508del-CFTR, não detectamos maturação para a F508del-CFTR⁴⁷. Consistente com estes resultados, foi recentemente descrito que o butirato de sódio provoca um decréscimo significativo na secreção basal de aníons e na secreção ativada pelo Ca²⁺, em células epiteliais respiratórias humanas, parecendo, assim, que o efeito deste composto é de inibir, e não estimular, a capacidade das células epiteliais humanas que expressam wt-CFTR secretarem aníons⁵¹.

Recentemente, foi também descrito que a curcumina, um produto natural não-tóxico e um dos principais constituintes do açafrão-da-índia, corrige o defeito de tráfego da F508del-CFTR *in vitro* e *in vivo*⁵². Foi sugerido que a curcumina promoveria a saída da F508del-CFTR do RE por interferir na interação da proteína mutante com o *chaperone* molecular calnexina⁵². No entanto, estes resultados são altamente controversos na medida em que não foram confirmados por outros investigadores⁵³⁻⁵⁶.

Nesta mesma linha, um outro estudo mais recente descreve as

mesmas propriedades corretoras do defeito de tráfego da F508del-CFTR para a N-butildeoxinojirimicina (Miglustat)⁵⁷, um inibidor das α -glucosidases I e II do RE, em uso no tratamento da doença de Gaucher pelas suas propriedades como inibidor de glicosiltransferases específicas da ceramida⁵⁸. É também sugerido que o respectivo mecanismo de correção decorre através da manutenção de níveis baixos de Ca^{2+} e pela disrupção da interação com a calnexina⁵⁹.

No entanto, quando estudamos a estabilidade e processamento da CFTR após diminuição específica dos níveis de calnexina por RNAi^{***}, observamos uma drástica diminuição na eficiência de processamento da wt-CFTR⁶⁰. Assim, os alegados efeitos da curcumina e do Miglustat na F508del-CFTR, a confirmarem-se, não deverão ser mediados pela diminuição dos níveis de calnexina, pois tal provoca ainda maior desequilíbrio no *fold*ing o que só contribui para uma mais rápida degradação no RE⁴¹. Nesta mesma linha, foi também demonstrado que a desestabilização da interação da CFTR com o *chaperone* Hsp90, pelo uso de um composto altamente específico – a geldanamicina –, reduz drasticamente a sua estabilidade⁶¹.

Parece, assim, que para favorecer a aquisição da conformação nativa por parte de proteínas com um *fold*ing difícil, se deveria aumentar os níveis celulares dos *chaperones* moleculares. Uma possibilidade, ainda não testada mas talvez válida, poderia ser, por exemplo através da sua ativação transcricional, por exemplo através de um componente ativo da medicina ervaária Chinesa – o celastrol, que foi recentemente descrito como sendo um indutor altamente específico do HSF1, um fator de transcrição dos genes de *chaperones* moleculares⁶².

Osmólitos e solutos compatíveis

À semelhança da incubação a baixa de temperatura⁴³, também

***O uso de pequenos RNA de interferência (siRNA) consiste no abaixamento dos níveis de expressão de um dado gene, através da inibição do respectivo RNA mensageiro (mRNA), usando por exemplo oligonucleótidos com uma sequência complementar (ou anti-sense). Esta abordagem também surgiu recentemente como uma estratégia terapêutica promissora [recentemente revisto no contexto da FC⁴¹].

surgiu a idéia de que pequenas moléculas poderiam ser usadas para promover o *foldings* correto da F508del-CFTR, levando a que a proteína mutante atinja a membrana plasmática⁶³. Desde então, várias moléculas osmoticamente ativas, como o glicerol, DMSO, N-óxido de trimetilamina, taurina, betaína ou mio-inositol, tentando mimetizar os efeitos dos chaperones moleculares, mostraram ser igualmente eficazes em conservar expressão da F508del-CFTR na superfície celular⁶⁴⁻⁶⁷. Este tipo de corretores, denominados *chaperones* químicos, são relativamente inespecíficos, requerem concentrações relativamente altas para produzir um efeito (ver Tabela I), e este é somente detectado após uma incubação prolongada (6-24h). No entanto, estes resultados encorajaram o *screening* de extensas bibliotecas de pequenas moléculas a fim de encontrar compostos igualmente eficientes, mas em doses mais baixas^{68, 69}.

Fármaco-chaperones

A identificação de compostos que sejam mais específicos na recuperação de proteínas *misfolded*, que se denominam *chaperones* farmacológicos ou *fármaco-chaperones*, partiu de um trabalho pioneiro levado a cabo por Morello e colaboradores, baseado em formas mutantes do receptor V2 da . (V2R), responsável pela diabetes nefrogênica *insipidus*⁷⁰. O princípio subjacente a este trabalho é o de que o *foldings* é alcançado através da associação específica de ligandos (agonistas ou bloqueadores) aos receptores imaturos (*unfolded*), a fim de favorecer energeticamente o seu *foldings*. Na FC, este conceito sugere que os compostos que estimulam a atividade do canal CFTR, ou seja, potenciadores, serão provavelmente também capazes de superar o defeito de *foldings* do mutante F508del como “corretores”, facilitando o seu transporte até à membrana plasmática.

Coerente com esta idéia, existem, assim, várias pequenas moléculas no grupo dos potenciadores de CFTR (ver abaixo e Tabela I), com o potencial de trazer a expressão de F508del-CFTR para a superfície celular, como as xantinas, a genisteína, a floxina B e a capsaicina

(revisto em^{32,71,72}). Porém, experiências no nosso laboratório com genisteína, em incubações até 24h, não demonstraram correção do defeito de processamento da F508del-CFTR expressa em células heterólogas (resultados não mostrados). Por outro lado, também os bloqueadores que se ligam diretamente à CFTR de forma reversível, como a glibenclamida⁷³ ou o ácido 5-nitro-2-(3-fenilpropilamino)-benzóico (NPPB)⁷⁴ podem, potencialmente, produzir um efeito semelhante.

Vários grupos tentaram identificar corretores que tratassem o defeito de *folding* da F508del-CFTR. Dada a complexidade dos processos e a multiplicidade de alvos celulares que se encontram presentes na biossíntese da CFTR até à sua localização na membrana apical⁴⁵, foi previsto que a descoberta de corretores representa um desafio substancialmente maior do que a identificação de potenciadores da CFTR ou inibidores.

Os compostos do Benzo(c)quinolizínio (MPB)

Dorner *et al* demonstraram que os compostos do benzo(c)quinolizínio (MPB), um grupo de ativadores seletivos para o canal CFTR⁷⁵ (ver abaixo), também corrigem a localização anômala da F508del-CFTR nas células do epitélio nasal de doentes homozigóticos F508del, embora transitoriamente e a concentrações relativamente altas (micromolar)⁶⁹.

Sildenafil (Viagra)

Estudos com o composto sildenafil (Viagra) em células nasais de doentes mostraram uma alteração da localização intracelular da F508del-CFTR desde o RE até à membrana apical e na atividade do transporte de Cl, após um tratamento de 2h a 37°C⁷⁶. Estes resultados, embora usando doses altas, constituem um estímulo para futuros testes com outros inibidores das fosfodiesterases (PDE) 5 na FC, à semelhança dos que já decorrem, por exemplo, para a hipertensão arterial pulmonar⁷⁷. No entanto, uma vez que a dose necessária para obter este efeito

é relativamente alta, é pouco provável que o mecanismo de correção da F508del-CFTR seja através das PDE.

Aminobenzotiazóis, Aminoariltiazóis, Quinazolinilaminopirimidinonas e Bisaminometilbitiazóis

Recentemente, o rastreio (HTS) de extensas bibliotecas de compostos (com mais de 150.000 moléculas) levou à identificação de quatro classes de moléculas com atividade de corretor, nomeadamente: aminobenzotiazóis, aminoariltiazóis, quinazolinilaminopirimidinonas, e bisaminometilbitiazóis⁷⁸. Entre estes compostos (ativos em doses micromolar), apenas a última classe consegue resgatar a localização membranar da F508del-CFTR de forma eficaz em células polarizadas do epitélio brônquico humano, alcançando uma correção máxima de ~8% da função normal da CFTR e uma manutenção da resposta (~80 % depois de 24h).

Embora o mecanismo de ação dos bisaminometilbitiazóis não se encontre plenamente descrito, estes compostos parecem facilitar a saída da proteína F508del-CFTR do RE e aumentar a sua estabilidade na membrana plasmática, através de um aumento na eficiência do *folding* e/ou uma diminuição da degradação⁷⁸. Uma vez que existem múltiplos pontos dentro do ERQC em que o processo de *folding da CFTR* pode ser avaliado^{60, 79}, continua por esclarecer em qual destes os bisaminometilbitiazóis exercem o seu efeito.

Os derivados da Quinazolina (VRT-325)

Entre os corretores mais promissores identificados até data por HTS, encontra-se um derivado da quinazolina (VRT-325). Na presença deste composto (~7µM), a proteína da F508del-CFTR e outros mutantes de tráfego são processados até a superfície celular em uma conformação ativa. Assim, o VRT-325 e derivados poderão vir a ser otimizados no sentido de originar compostos terapêuticos para o tratamento

da FC^{80, 81}. No entanto, este corretor, não parece ser específico para a CFTR, já que corrige também o *folding*, de um outro mutante de processamento da P-glicoproteína, um outro transportador ABC envolvido na resistência múltipla a drogas⁸⁰. Embora o VRT-325 não se destine à clínica, existem já compostos corretores, como o VX809 em fase de ensaio clínico.

Os derivados do Pirazol (VRT-532)

O composto 4-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)-fenol (VRT-532) foi, primeiro, identificado como um potenciador (ver abaixo)⁸¹. No entanto, posteriormente foi demonstrado o efeito corretor do VRT-532 sobre a F508del-CFTR⁸². Em contraste com o VRT-325, este agente mostra-se específico para a CFTR, e a sua capacidade de estimular a atividade do canal, sugere uma ligação direta à CFTR, atuando assim, possivelmente como um *fármaco-chaperone* específico⁸².

Os corretores já identificados (ver Tabela I), só são eficazes a concentrações elevadas (micromolar), e conseguem apenas uma correção parcial da F508del-CFTR. No entanto, representam um caminho promissor para o desenvolvimento de fármacos através do melhoramento das respectivas propriedades em termos de potência e eficácia. Possivelmente, a identificação de novas estruturas químicas (*scaffolds*) corretoras será a melhor forma de contornar a toxicidade associada a algumas destas moléculas.

POTENCIADORES

Esta seção foi subdividida em três subcapítulos, que incluem compostos de potencial terapêutico, que foram identificados, respectivamente por: i) abordagens convencionais, i.e., resultantes de observações pontuais, por homologia com outros canais, ou guiadas por hipóteses, ii) HTS e iii) pesquisa de compostos naturais. À semelhança dos corretores, as principais características dos potenciadores encontram-se

resumidas na Tabela I.

É importante salientar que para detectar potenciadores da atividade da F508del-CFTR é imprescindível uma pré-incubação das células à baixa da temperatura (27°C), de modo a trazer primeiro a proteína mutante para a membrana⁴³. Além do mais, estes potenciadores da atividade da CFTR são apenas eficientes quando a CFTR se encontra já estimulada com agonistas da secreção dependente do cAMP, que estimulam e fosforilam a CFTR pela PKA e a subsequente ligação de ATP ao NBD1⁸³.

Abordagens convencionais

Neste tipo de abordagens, os ativadores da CFTR são descobertos por observações factuais, ou através da experimentação de ativadores conhecidos para outros canais iônicos. Uma boa razão para este tipo de abordagem é a esperança de encontrar de um composto que já esteja em uso clínico, sendo, portanto, mais susceptível de se aplicar na FC de forma rápida. A abordagem por hipóteses, por outro lado, levou à descoberta de vários compostos ativadores de correntes de Cl⁻ mediadas pela CFTR normal ou mutante. A quantidade de trabalho e os custos envolvidos neste tipo de abordagem são relativamente baixos. Porém, devido à escolha aleatória do composto a testar, é menos provável chegar-se à identificação de bons potenciadores da CFTR segundo este procedimento.

Xantinas

As alquilxantinas, como o 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina (DPCPX), encontram-se entre os primeiros compostos identificados como capazes de estimular diretamente a abertura dos canais CFTR. Estes compostos foram descritos como ativadores da condutância de Cl⁻, em sistemas de expressão heteróloga, por se ligarem diretamente à CFTR mutante (revisto em^{32, 71, 72}). A eficácia do DPCPX na ativação da

F508del-CFTR foi também demonstrada em linhas celulares humanas de epitélio respiratório (CFBE)⁸⁴. O DPCPX e outros compostos relacionados, tal como o 1,3-dialil-8-ciclohexilxantina (DAX), ligam-se, aparentemente, de forma direta, mas de maneira diferente à wt-CFTR e à F508del-CFTR. No entanto, as xantinas não ativam a CFTR por estímulo dos receptores de adenosina, nem por inibição da atividade das PDE e aumento intracelular de cAMP. No entanto, a estimulação da CFTR pelo DPCPX e, logo, os seus efeitos pró-secretórios têm vindo a ser questionados noutros estudos^{85, 86}. Desta feita, foi impossível detectar efeitos significativos do DPCPX na condutância de Cl⁻ ativada pela CFTR, quer em culturas de células epiteliais respiratórias, quer no sistema de expressão de oócitos de *Xenopus*, ou em tecidos epiteliais nativos.

Porém, e apesar dos resultados contraditórios, o DPCPX foi já testado em ensaios clínicos⁸⁷. Assim, foi realizado um ensaio clínico multicêntrico de fase I, de dose única, controlado por placebo. Trinta e sete doentes homocigóticos para F508del-CFTR foram submetidos a uma dose crescente de DPCPX para avaliar, com segurança, a sua fármaco-cinética e eficácia. A eficácia foi determinada por medição da diferença de potencial transepitelial nasal (NPD) e dos níveis de Cl⁻ no suor. A incidência de efeitos adversos foi insignificante e semelhante nos grupos com DPCPX e controle. No entanto, não foi detectado um efeito positivo aparente desta administração de dose única, quer nas medições de NPD, quer nos níveis de Cl⁻ no suor⁸⁷.

Fenantrolinas e benzoquinolinas

Num trabalho iniciado por Alan Cuthbert, um elevado número de fenantrolinas e benzoquinolinas foi investigado quanto a sua capacidade para estimular a secreção de Cl⁻ através da medição da corrente de curto-circuito (SSC, do inglês, *short-circuit current*) no epitélio colónico de murganhos⁷². Este estudo mostrou que a 1,10-fenantrolina estimula a secreção eletrogênica de Cl⁻ com um EC₅₀ de 600 μM e que as 1,7- e 4,7-fenantrolinas, a 7,8-benzoquinolina e a fenantridina têm pro-

priedades semelhantes. A demonstração de que o aumento causado na SSC pela 1,10-fenantrolina era devido à secreção de Cl^- mediada pela CFTR baseou-se na inibição da corrente luminal (e não da basolateral) pela furosemida, na ausência de resposta pelo cólon FC, e na detecção de um fluxo de $^{36}\text{Cl}^-$, não sendo afetados os níveis de cAMP nem a concentração intracelular de Ca^{2+} . Adicionalmente, a 1,10-fenantrolina ativa canais de K^+ basolaterais regulados pelo Ca^{2+} e pelo cAMP, como demonstrado pelos inibidores caribdotoxina e XE991. Assim, as fenantrolinas e as benzoquinolinas exercem um duplo efeito, afetando, quer a CFTR, quer os canais de K^+ basolaterais, podendo, portanto, constituir compostos líder para uma terapia adjuvante da FC⁸⁸.

A modificação química destes compostos originou a 7,8-benzoquinolina e a 5,6-benzoquinolina, que se encontram entre os compostos mais ativos até à data encontrados, tendo o primeiro um EC_{50} de 29 μM (ver Tabela I). Estudos subseqüentes identificaram a 4-clorobenzo[F]isoquinolina (CBIQ) como um ativador da CFTR e também dos canais de potássio KCNN4 ativados pelo Ca^{2+} ^{89, 90}. Este potente composto ativa a SSC e aumenta a probabilidade de abertura do canal CFTR, com um EC_{50} de cerca de 4 μM . Trabalhos realizados subseqüentemente pelo grupo de Cuthbert demonstraram também a ativação da F508del-CFTR por este composto em oócitos de *Xenopus*⁹¹.

Derivados do Benzo[c]quinolizínio (MPB)

Foram sintetizados uma série de compostos derivados do benzo[c]quinolizínio (MPB), que se revelaram potentes e seletivos ativadores dos canais CFTR, em particular, o 6-hidroxi-7-clorobenzo[c]quinolizínio (MPB-27) e o 6-hidroxi-10-clorobenzo[c]quinolizínio (MPB-07)⁷⁵. No entanto, descobriu-se mais tarde que alguns dos derivados do MPB, entre os quais o MPB-91, são inibidores dos canais K_{ATP} ⁹². Porém, um outro estudo comparativo dos efeitos de diferentes ativadores químicos na CFTR, em células *Fisher* da tiróide de rato (FRT) transfectadas com wt- ou G551D-CFTR, não detectou qualquer efeito ativador para o

MPB-07 sobre a CFTR, tendo testado concentrações até 200 μM ⁸⁵.

Floxina B

Um composto derivado da fluoresceína, a floxina B, foi descrito como um potente estimulador das correntes de CFTR em oócitos de *Xenopus*, no intervalo de concentrações nano a micromolar⁹³. Tal como outros compostos, a floxina B estimula a wt-CFTR e a F508del-CFTR através do aumento da probabilidade de abertura do canal pré-fosforilado, muito provavelmente por retardar o fecho do canal após estimulação pela PKA, e presumivelmente através de ligação direta ao local de ligação ao ATP do NBD2⁹⁴. Trabalhos subseqüentes identificaram uma diferente sensibilidade à floxina B por parte de diversos mutantes CFTR, levando à conclusão de que a terapia por fármacos para a FC poderá ser específica de mutação^{95, 96}.

Benzimidazolonas

A benzimidazolona NS004, que também atua nos canais de K^{+97} , foi o primeiro ativador direto a ser descrito para a CFTR normal e mutante⁹⁸. O NS004 restabelece a atividade da G551D-CFTR com um EC_{50} na ordem dos 11 μM , e de uma forma que tanto é dependente da concentração de NS004 como do estado de fosforilação da CFTR⁹⁹. Estudos com os derivados NS004 e NS1619 demonstraram que estes análogos da benzimidazolona encurtam o tempo, neste caso, prolongado, em que o canal se encontra fechado após estimulação pela PKA, partilhando, assim, estes compostos com a genisteína, o respectivo mecanismo de estimulação da CFTR¹⁰⁰. Outras benzimidazolonas, como a 1-etil-2-benzimidazolinona (1-EBIO) ou a 5,6-dicloro-1-etil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (DCEBIO), são, em geral, menos potentes, quer na CFTR quer nos canais basolaterais de K^{+101} , o que, indiretamente, também reduz a sua ação na CFTR, uma vez que, como referido acima, a secreção transepitelial de Cl^- é potenciada pela ativi-

dade dos canais de K^+ basolaterais.

Psoralenes, n-acetil-L-cisteína

Poucos estudos foram levados a cabo com estes compostos. Os psoralenes foram descritos como moduladores da secreção de Cl^- provavelmente por estimulação da CFTR em células do colón¹⁰². No entanto, quando por nós testados em oócitos de *Xenopus*, apenas um efeito mínimo foi detectado sobre a CFTR³². Há décadas que a N-acetil-L-cisteína é usada como agente mucolítico na FC, tendo sido também reportada a ativação da condutância de Cl^- pela CFTR por este composto^{103,104}. Pensava-se que os grupos sulfidrilo (-SH) presentes na N-acetil-L-cisteína hidrolisariam as ligações das proteínas de elevada massa molecular presentes no muco. Porém, derivados de N-acetil-L-cisteína sem grupos -SH reativos continuam a ser mucolíticos e a melhorar a *clearance* mucociliar¹⁰³. Assim, os efeitos positivos da N-acetil-L-cisteína e seus derivados na atividade mucociliar podem ser devidos, pelo menos em parte, à estimulação da secreção de Cl^- e à hidratação do muco viscoso característico das vias respiratórias FC.

High-throughput screening

Grandes avanços têm sido conseguidos na identificação de pequenas moléculas com potencial terapêutico através do *high-throughput screening* de extensas bibliotecas, constituídas por uma grande variedade de compostos químicos, com o objetivo de se encontrarem ativadores/estimuladores diretos da CFTR mutante⁶⁸. Tais rastreios só são possíveis através de automatização e envolvendo ensaios simples, p. ex., baseados em fluorescência como o que usa células carregadas com um corante fluorescente sensível aos íons de halogênio ou expressando constitutivamente o indicador de íons halogênio YFP (do inglês *yellow fluorescent protein*), um derivado da proteína verde fluorescente (GFP, do inglês *green fluorescent protein*)^{105, 106}. Este ensaio pode ser utilizado

para células que expressam quer a wt-CFTR quer os mutantes mais comuns como a F508del-CFTR (senso as células pré-incubadas durante 24h a 27°C) ou a G551D-CFTR. Na seqüência destes ensaios em HTS, foi identificado um número considerável de moléculas que atuam como potenciadores da CFTR.

Benzoquinolizínios, benzoflavonas, isoxazolas

Após a demonstração que compostos-líder, como o flavonóide genisteína ou o MPB-07, ativam a wt-CFTR, foram efetuados rastreios de novos ativadores da CFTR utilizando bibliotecas de derivados de flavonas e do MPB¹⁰⁵. Tais rastreios, em paralelo com novas sínteses, originaram o flavonóide 223, o quinolizínio e compostos heterocíclicos relacionados que são ativadores eficazes da CFTR, sendo o composto mais potente o bissulfato de 2-(4-piridínio)benzo[h]4H-cromen-4-ona (UCcf-029) (ver Tabela I). Os compostos da nova classe estrutural dos heterocíclicos combinados do pirazol são também fortes ativadores da CFTR, sendo o mais potente o 3-(3-butinil)-5-metoxi-1-fenilpirazol-4-carbaldeído (UCcf-180). Os compostos mais ativos revelaram uma potência 10 vezes superior à da genisteína na ativação dos canais wt- e G551D-CFTR, associada a uma baixa toxicidade celular e não afetando a concentração intracelular de cAMP nem a atividade das fosfatases. O segundo rastreio das bibliotecas de flavona levou à descoberta do análogo mais potente, UCcf-339 (ver Tabela I). No entanto, a apigenina, um derivado natural da flavona, continua a ser o ativador mais potente da G551D-CFTR¹⁰⁷.

Fenilglicinas e Sulfonamidas

Os potenciadores da F508del-CFTR da classe das fenilglicinas e das sulfonamidas foram identificados recentemente também por HTS em uma biblioteca de 50.000 compostos. Após otimização e avaliação de análogos de cada composto, foram identificados poderosos poten-

ciadores de potência superior a 100 nM¹⁰⁸. Na estrutura da sulfonamida foram introduzidas modificações químicas para alcançar uma potência ainda mais elevada¹⁰⁹. Mostrou-se que estes potenciadores estimulam a abertura do canal dos mutantes G551D-CFTR, F508del-CFTR e G1349D-CFTR e, tal como os anteriores compostos do mesmo grupo, a estimulação requer a pré-ativação das correntes pelo cAMP. É de referir que as fenilglicinas são rapidamente metabolizadas pelos microsomas hepáticos, sendo, portanto, mais apropriadas para a administração por aerossóis do que as sulfonamidas, que são relativamente estáveis¹⁰⁸.

Benzotiofenóis, benzofuranos

Num estudo subsequente de HTS de uma biblioteca de 100.000, pesquisaram-se potenciadores com alta afinidade para o defeito de abertura da F508del-CFTR (após 24h de incubação a 27°C)¹¹⁰, tendo sido encontrados compostos ativadores a doses submicromolares da classe dos tetrahydrobenzotiofenos, benzofuranos, pirimidinotrioxinas, dihidropiridinas e antraquinonas (ver Tabela I).

Foi especulado que estes compostos se ligam ao NBD1 da CFTR¹¹⁰. Um estudo subsequente, testando o efeito de mutações nos NBDs sobre nos valores aparentes de IC₅₀ destes potenciadores, identificou como locais putativos de ligação a interface entre os dois NBDs³⁴.

Anti-hipertensivos 1,4-dihidropiridinas

Em uma outra abordagem, procedeu-se à identificação de compostos químicos capazes de estimular a atividade da F508del-CFTR (após incubação a baixa temperatura) através do rastreio de uma biblioteca de compostos já aprovados para uso farmacológico. Foram assim identificados os compostos anti-hipertensivos 1,4-dihidropiridinas (DHPs) nifedipina, nicardipina, nimodipina, isradipina, nitrendipina, felodipina e niguldipina como ativadores da F508del-CFTR com valores de EC₅₀ entre 0,7 e 6 µM¹¹¹ (ver Tabela I). Quanto a outros ativadores e corre-

tores do defeito de abertura do canal, os valores de EC_{50} revelaram-se mais elevados para a G551D-CFTR, induzindo um aumento cerca de 16-45 vezes nas correntes de Cl^- produzidas pela CFTR. Embora o alvo farmacológico dos anti-hipertensivos DHPs sejam os canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem, o efeito ativador observado não foi devido à inibição destes. Adicionalmente, a ativação da CFTR mutante foi confirmada em células epiteliais respiratórias de doentes FC. Assim, as DHPs representam uma outra classe de compostos terapêuticos com potencial de correção do defeito causado por diferentes mutações FC. Uma vez que estes fármacos tinham já recebido aprovação por parte da EMEA (“*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*”) e FDA (*Food and Drug Administration*, USA), eles encontram-se atualmente disponíveis para ensaios clínicos¹¹¹.

Derivado do Pirazol (VRT-532)

A *Vertex Pharmaceutical* (San Diego, CA, USA) levou também a cabo o rastreio de várias bibliotecas de compostos, tendo identificado duas novas classes de potentes pequenas moléculas. Assim, para além dos compostos que resgatam a localização da F508del-CFTR⁸¹ (ver atrás, “Corretores”), foi também identificada uma classe de compostos que potencia a abertura da F508del-CFTR como canal de Cl^- , atingindo uma atividade muito semelhante à da wt-CFTR. Entre os mais eficazes e potentes potenciadores da F508del-CFTR assim identificados, está um derivado do pirazol (4-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)-fenol) designado VRT-532 (ver também atrás “Corretores”). O VRT-532 também estimula a G551D-CFTR, embora com uma taxa de ativação cerca de 5 vezes inferior à encontrada para a F508del-CFTR⁸¹.

Pirrolopirazinas

O rastreio de uma pequena biblioteca de 6-fenilpirrolo[2,3-b]pirazinas (derivados de RP) levou à identificação de potenciadores para

wt-CFTR, G551D-CFTR e F508del-CFTR, sendo o RP107 (7-n-butil-6-(4-hidroxifenil)[5H]-pirrolo[2,3-b]pirazina) ativo a concentrações sub-micromolares¹¹² (ver Tabela I). Os efeitos não se deveram a um aumento intracelular de cAMP, mas foram potenciados por baixas concentrações de forskolina. A ativação da CFTR foi confirmada pela medição de SSC em tecidos do cólon de murganhos Cfr +/+. Um estudo preliminar de relação estrutura-atividade identificou o 4-hidroxifenil e o 7-n-butil como determinantes para a ativação da CFTR.

Compostos naturais

A pesquisa de compostos derivados da natureza tem sido orientada pelo conceito de que plantas naturais, ervas, frutas e componentes alimentares contêm moléculas ativas que podem atingir concentrações no corpo humano a ponto de interferir com a atividade da CFTR. Com esta abordagem procura-se contornar o tempo e os procedimentos dispendiosos associados à identificação de novos fármacos, envolvendo testes de toxicidade, elucidação do mecanismo de ação, avaliação pré-clínica e clínica, antes da aprovação para uso clínico pela EMEA ou FDA.

Genisteína

Fitoflavonóides como a genisteína, apigenina, kaempferol, ou quercetina são abundantes em plantas e produtos alimentares naturais, representando, assim, fármacos de baixo risco. Estes compostos foram exaustivamente testados, tendo-se provado que ativam as correntes de Cl⁻ da CFTR (revisito em^{32,71,72}. Dada a sua alta afinidade para a CFTR e elevada concentração em componentes comuns dos alimentos, os flavonóides apresentam uma probabilidade razoável de ativar a secreção de Cl⁻ *in vivo* nos doentes com FC. Embora sejam inibidores relativamente potentes das cinases de tirosina, bem como das fosfatases, é possível que o seu efeito na CFTR seja independente destas atividades¹¹³. Resultados experimentais suportam a hipótese de que a genisteína se liga, direta-

mente a um dos dois NBD's da CFTR previamente fosforilada^{114, 115}. No entanto, a concentrações elevadas, a genisteína comporta-se como um inibidor da CFTR. Adicionalmente, para ativar a G551D-CFTR são necessárias concentrações mais elevadas de genisteína do que para a wt-CFTR, sendo a correção da condutância anômala da G551D-CFTR obtida em epitélio nasal humano pela genisteína, de ~20% da observada em tecidos normais. Este efeito marcante da genisteína sugere que, talvez seja possível a correção do transporte deficiente de Cl⁻ em doentes G551D⁸⁵. Paralelamente, a genisteína também restaura a sua interação funcional com a EnaC^{116, 117}. O efeito inibitório da genisteína em concentrações mais elevadas não é limitado apenas à CFTR, observando-se também inibição da condutância basolateral de K^{+118, 119}. Assim, a genisteína, mesmo a doses elevadas, revelou-se relativamente ineficaz em ativar significativamente a secreção de Cl⁻ em tecidos nativos (epitélio nasal e retal) de doentes com FC¹¹⁹. Continua, assim, por demonstrar o efeito da genisteína como indutor da secreção de Cl⁻ em doentes FC *in vivo*, estando, porém, em curso um estudo piloto de fase I, no qual são co-administradas a genisteína e o fenilbutirato.

Capsaicina

Inicialmente, foi sugerido que a capsaicina, um constituinte da malagueta (pimenta picante), ativa a secreção de fluido intestinal através da estimulação de neurônios sensoriais e libertação de neurotransmissores. Com efeito, a capsaicina atua sobre os receptores TRP (do inglês, *transient receptor potential*) vanilóides e influencia a sinalização do Ca²⁺ intracelular¹²⁰. Demonstrou-se também um efeito direto da capsaicina na ativação da wt-, G661D - e F508del-CFTR, com uma eficiência equivalente à da genisteína¹²¹. A capsaicina deverá interferir com o modo de *gating* do canal CFTR, ao induzir um aumento da taxa de abertura e uma diminuição da taxa de fecho do canal. Foi proposto que a capsaicina poderá ser particularmente útil no tratamento das perturbações gastrintestinais da FC.

Vitamina C

Foi demonstrado que a vitamina C (L-ascorbato) estimula a abertura dos canais CFTR, levando assim à identificação deste composto como um regulador biológico da secreção de Cl^- mediada pela CFTR¹²². Foi também demonstrado que os limonóides cítricos (ver abaixo) podem aumentar a condutância de Cl^- em células epiteliais em uma extensão comparável à da genisteína¹²³. Em experiências preliminares por nós conduzidas não foram detectados efeitos significativos do L-ascorbato nas correntes de Cl^- em traquéia de murganhos (dados não mostrados), o que pode, no entanto, ser devido ao fato das células epiteliais de traquéia dos murganhos expressarem níveis relativamente baixos de CFTR.

*Extracto herbáceo de *Phyllanthus acidus**

Algumas plantas da medicina tradicional chinesa e tailandesa contêm compostos bioativos como os fitoflavonóides, os quais, como indicado acima, corrigem o deficiente transporte de eletrólitos nas vias respiratórias FC. Assim, o extracto da planta euforbiácia *Phyllanthus acidus* (*P. acidus*), comum na medicina tailandesa, foi testado quanto aos seus potenciais efeitos no transporte epitelial. Estudos funcionais de diferentes tipos, incluindo medições em câmara de Ussing com tecidos nativos de murganho (wt e F508del) demonstraram ativação da secreção de Cl^- (através do aumento tanto do Ca^{2+} como do cAMP) e inibição da absorção de Na^+ pelo *P. acidus*, sem terem sido detectados efeitos citotóxicos¹²⁴. Este efeito combinado no transporte epitelial pode vir a produzir um novo tratamento nutracêutico complementar para a doença pulmonar FC.

Limonóides e Ginsenósidos

Um estudo muito elegante destinado a pesquisar fármacos em pro-

duto naturais obtidos de plantas, utilizando um ensaio muito simples baseado em uma estirpe de levedura com crescimento deficiente, identificou os limonóides como corretores da F508del-CFTR¹²³.

Outras plantas medicinais tailandesas, tal como a *Randia siamensis* (*R. siamensis*), contêm pseudoginsenosídeos que, em estudos não publicados, encontramos também ser um ativador da secreção de Cl⁻. Ginsenosídeos e pseudoginsenosídeos, componentes ativos da raiz de ginseng, mostraram estimular os canais de Cl⁻ ativados pelo Ca²⁺, através da ativação da fosfolipase C e da mobilização do Ca²⁺ intracelular¹²⁵. Adicionalmente, foi demonstrado que o ginsenosídeo Re aumenta os níveis de NO que, por sua vez, ativa canais de K⁺ e Ca²⁺, assim como a secreção de Cl⁻ via wt-CFTR e F508del-CFTR^{126, 127}.

DIREÇÕES FUTURAS

De um total de 132 ensaios clínicos a decorrer para a FC², apenas uma minoria se destina a corrigir o respectivo defeito básico, refletindo o baixo impacto que estas abordagens ainda têm na clínica. Não obstante, os novos compostos aqui descritos indicam o caminho a seguir no desenvolvimento de fármacos eficientes para reparar o defeito básico na FC. Porém, tem ainda de ser introduzidos melhoramentos significativos em nível da potência, especificidade, eficácia e toxicidade. Provavelmente, terão de ser levados a cabo mais HTSs em novas bibliotecas de compostos para identificar novas moléculas, utilizando preferencialmente células epiteliais respiratórias, a fim de identificar de forma expedita compostos/alvos que se mostrem também eficazes em ensaio clínico.

Paralelamente, a elucidação do respectivo mecanismo de ação é necessária para aprovação de cada novo composto. Para tal, tornam-se essenciais os estudos que visam caracterizar os mecanismos básicos subjacentes a esta doença. Estes, por sua vez, podem também propor novas abordagens terapêuticas guiadas por hipóteses.

A eficácia pré-clínica de novos compostos terapêuticos é, em geral, validada em modelos animais da doença, particularmente em

roedores. Porém, estes não são os modelos ideais, porque: 1) a sua anatomia respiratória é substancialmente diferente da humana; 2) a fisiologia respiratória e seus mecanismos apresenta grande variação face aos humanos. O uso de modelos animais maiores, tais como a ovelha ou o porco, serão extremamente úteis para contornar o primeiro destes aspectos. Por outro lado, a validação da eficácia diretamente em tecidos humanos *ex vivo*, como p. ex., em biópsias rectais¹²⁸, será da maior importância para ultrapassar o segundo.

O estabelecimento de parâmetros finais (*endpoints*) adequados para avaliação da eficácia de um fármaco é também extremamente importante para a sua validação em ensaios clínicos. A fármaco-genômica, por seu turno, poderá ajudar a distinguir os doentes que respondem dos que não respondem, pela identificação de efeitos a nível global e de alvos secundários, acelerando assim o processo de validação clínica do fármaco.

Finalmente, quanto à pergunta básica de qual a quantidade de CFTR que será funcionalmente expressa na membrana plasmática para evitar a FC, esta ainda permanece sem resposta adequada. A partir de uma diversidade de abordagens, acredita-se que seja necessário cerca de aproximadamente 10% de CFTR normal para que a doença respiratória possa ser evitada, mas serão porventura necessários níveis mais elevados para se conseguir os mesmos níveis de atividade CFTR mutada, ou seja, com função deficiente⁴⁵.

AGRADECIMENTOS

Os autores estão muito agradecidos a Marisa Sousa (estudante de Doutoramento FCT SFRH/BD/29990/2006) pela valiosa ajuda na tradução deste manuscrito para Português e na preparação da Tabela I.

O trabalho realizado nos laboratórios dos autores é financiado por projetos de investigação POCTI/BIA-BCM/56609/2004 e POCTI/ASU-MMO/58425/2004 (FCT/ FEDER, Portugal/ União Européia), Else-Kröner-Fresenius-Stiftung e DFG-SFB699.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS., 2004 [acesso em 2007 Fev. 10]. Disponível em: http://www.cfw.org/WHO_index.asp.
2. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;352: 1992-2001.
3. Accurso FJ. Update in cystic fibrosis 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 944-47.
4. Kerem B, Kerem E. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet*. 1996; 4:65-73.
5. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245:1066-73.
6. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev*. 1999;79:S23-45.
7. Riordan JR. Assembly of functional CFTR chloride channels. *Annu Rev Physiol*. 2005;67: 701-18.
8. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C *et al*. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61:627-35.
9. The CFTR Mutation Database. 2006 [acesso em 2007 Jan. 26] Disponível em: <http://www.sickkids.on.ca>
10. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993;73:1251-4.
11. Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet*. 1995;29:777-807.
12. Dalemans W, Barbry P, Champigny G *et al*. Altered chloride ion channel kinetics associated with the delta F508 cystic fibrosis mutation. *Nature*. 1991; 354:526-8.
13. Rubenstein RC. Targeted Therapy for Cystic Fibrosis : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Mutation-Specific Pharmacologic

- Strategies. *Mol Diagn Ther*. 2006;10:293-301.
14. Kerem E. Mutation specific therapy in CF. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7(Suppl 1):S166-69.
 15. Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y *et al*. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N Engl J Med*. 2003; 349:1433-41.
 16. Moran O, Zegarra-Moran O. A quantitative description of the activation and inhibition of CFTR by potentiators: genistein. *FEBS Lett*. 2005;579:3979-83.
 17. Griesenbach U, Geddes DM, Alton EW. Gene therapy progress and prospects: cystic fibrosis. *Gene Ther*. 2006;13:1061-7.
 18. Anson DS, Smith GJ, Parsons DW. Gene therapy for cystic fibrosis airway disease- is clinical success imminent? *Curr Gene Ther*. 2006; 6:161-79.
 19. Conese M, Rejman J. Stem cells and cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006;5: 141-3.
 20. Coraux C, Nawrocki-Raby B, Hinnrasky J *et al*. Embryonic stem cells generate airway epithelial tissue. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;32:87-92.
 21. Boucher RC. Molecular insights into the physiology of the 'thin film' of airway surface liquid. *J Physiol* 1999;516:631-38.
 22. Waldegger S, Jentsch TJ. From tonus to tonicity: physiology of CLC chloride channels. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1331-9.
 23. Kunzelmann K, Schreiber R. CFTR, a regulator of channels. *J Membr Biol*. 1999;168:1-8.
 24. Mall M, Gonska T, Thomas J *et al*. Modulation of Ca²⁺-activated Cl⁻ secretion by basolateral K⁺ channels in human normal and cystic fibrosis airway epithelia. *Pediatr Res*, 2003;53:608-18.
 25. Kunzelmann K, Mall M. Pharmacotherapy of the ion transport defect in cystic fibrosis: role of purinergic receptor agonists and other potential therapeutics. *Am J Respir Med*. 2003;2:299-309.
 26. Letz B, Ackermann A, Canessa CM *et al*. Amiloride-sensitive sodium channels in confluent M-1 mouse cortical collecting duct cells. *J Membr Biol*. 1995;148:127-41.
 27. Kelley TJ, al Nakkash L, Drumm ML. CFTR-mediated chloride permeability

- is regulated by type III phosphodiesterases in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995; 13: 657-64.
28. Kelley TJ, Cotton CU, Drumm ML. In vivo activation of CFTR-dependent chloride transport in murine airway epithelium by CNP. *Am J Physiol.* 1997;273:L1065-72.
 29. Smith SN, Middleton PG, Chadwick S *et al.* The in vivo effects of milrinone on the airways of cystic fibrosis mice and human subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999;20: 129-34.
 30. Kelley TJ, Thomas K, Milgram LJ *et al.* In vivo activation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutant deltaF508 in murine nasal epithelium. *Proc Natl Acad Sci.* 1997;94:2604-8.
 31. Becq F, Jensen TJ, Chang XB *et al.* Phosphatase inhibitors activate normal and defective CFTR chloride channels. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91:9160-4.
 32. Kunzelmann K, Mall M. Pharmacotherapy of the ion transport defect in cystic fibrosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 857-67.
 33. Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP *et al.* SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human ClC-2 chloride currents. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;287:C1173-83.
 34. Moran O, Galietta LJ, Zegarra-Moran O. Binding site of activators of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in the nucleotide binding domains. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:446-60.
 35. Lewis HA, Buchanan SG, Burley SK *et al.* Structure of nucleotide-binding domain 1 of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *EMBO J.* 2004;23: 282-93.
 36. Lewis HA, Zhao X, Wang C *et al.* Impact of the deltaF508 mutation in first nucleotide-binding domain of human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator on domain folding and structure. *J Biol Chem.* 2005;280:1346-53.
 37. Pissarra L, Farinha C, Schmidt A *et al.* The Effect of F508del-NBD1 Solubilizing Mutations on Processing of Full-Length CFTR. *Pediatr Pulmonol.* 2006;29S (Abs 47):224-5.
 38. Qu BH, Thomas PJ. Alteration of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator folding pathway. *J Biol Chem.* 1996;271:7261-4.

39. Zhang F, Kartner N, Lukacs GL. Limited proteolysis as a probe for arrested conformational maturation of delta F508 CFTR. *Nat Struct Biol* . 1998;5:180-83.
40. Amaral MD. CFTR and chaperones: processing and degradation. *J Mol Neurosci*. 2004;23: 41-8.
41. Amaral MD. Therapy through chaperones: sense or anti-sense? Cystic fibrosis as a model disease. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29:477-87.
42. Penque D, Mendes F, Beck S *et al*. Cystic fibrosis F508del patients have apically localized CFTR in a reduced number of airway cells. *Lab Invest*. 2000;80:857-68.
43. Denning GM, Anderson MP, Amara JF *et al*. Processing of mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is temperature-sensitive. *Natur*.1992;358: 761-64.
44. Verkman AS. Drug discovery in academia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004; 286, C465-74.
45. Amaral MD. Processing of CFTR: traversing the cellular maze--how much CFTR needs to go through to avoid cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol*. 2005;39:479-91.
46. Jiang C, Fang SL, Xiao YF *et al*. Partial restoration of cAMP-stimulated CFTR chloride channel activity in DeltaF508 cells by deoxyspergualin. *Am J Physiol*. 1998;275: C171-8.
47. Farinha CM, Nogueira P, Mendes F *et al*. The human DnaJ homologue (Hdj)-1/heat-shock protein (Hsp) 40 co-chaperone is required for the *in vivo* stabilization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by Hsp70. *Biochem J*. 2002; 366:797-806.
48. Rubenstein RC, Egan ME, Zeitlin PL. *In vitro* pharmacologic restoration of CFTR-mediated chloride transport with sodium 4-phenylbutyrate in cystic fibrosis epithelial cells containing delta F508-CFTR. *J Clin Invest*. 1997;100:2457-65.
49. Rubenstein RC, Zeitlin PL. Sodium 4-phenylbutyrate downregulates Hsc70: implications for intracellular trafficking of DeltaF508-CFTR. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000; 278:C259-67.
50. Roth SY, Denu JM, Allis CD. Histone acetyltransferases. *Annu Rev*

Biochem. 2001;70:81-120.

51. Roy J, Denovan-Wright EM, Linsdell P *et al.* Exposure to sodium butyrate leads to functional downregulation of calcium-activated potassium channels in human airway epithelial cells. *Pflugers Arch.* 2006;19:17047984.
52. Egan ME, Pearson M, Weiner SA *et al.* Curcumin, a major constituent of turmeric, corrects cystic fibrosis defects. *Science.* 2004;304:600-2.
53. Song Y, Sonawane ND, Salinas D *et al.* Evidence against the rescue of defective DeltaF508-CFTR cellular processing by curcumin in cell culture and mouse models. *J Biol Chem* 2004;279:40629-33.
54. Loo TW, Bartlett MC, Clarke DM. Thapsigargin or curcumin does not promote maturation of processing mutants of the ABC transporters, CFTR, and P-glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;325:580-5.
55. Grubb BR, Gabriel SE, Mengos A *et al.* SERCA pump inhibitors do not correct biosynthetic arrest of deltaF508 CFTR in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* . 2006;34:355-63.
56. Mall M, Kunzelmann K. Correction of the CF defect by curcumin: hopes and disappointments. *Bioessays.* 2005;27:9-13.
57. Norez C, Noel S, Wilke M *et al* . Rescue of functional delF508-CFTR channels in cystic fibrosis epithelial cells by the alpha-glucosidase inhibitor miglustat. *Febs Lett.* 2006;580:2081-6.
58. Cox T, Lachmann R, Hollak C *et al.* Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet.* 2000;355:1481-5.
59. Norez C, Antigny F, Becq F *et al.* Maintaining low Ca²⁺ level in the endoplasmic reticulum restores abnormal endogenous F508del-CFTR trafficking in airway epithelial cells. *Traffic.* 2006;7:562-73.
60. Farinha CM, Amaral MD. Most F508del-CFTR is targeted to degradation at an early folding checkpoint and independently of calnexin. *Mol Cell Biol.* 2005;25:5242-52.
61. Loo MA, Jensen TJ, Cui L *et al* . Perturbation of Hsp90 interaction with nascent CFTR prevents its maturation and accelerates its degradation by the proteasome. *EMBO J.* 1998;17:6879-87.

62. Westerheide SD, Bosman JD, Mbadugha BN *et al.* Celastrols as inducers of the heat shock response and cytoprotection. *J Biol Chem.* 2004;279:56053-60.
63. Kelly JW, Balch WE. The integration of cell and chemical biology in protein folding. *Nat Chem Biol.* 2006;2:224-7.
64. Sato S, Ward CL, Krouse ME *et al.* Glycerol reverses the misfolding phenotype of the most common cystic fibrosis mutation. *J Biol Chem.* 1996;271:635-8.
65. Brown CR, Hong-Brown LQ, Biwersi J *et al.* Chemical chaperones correct the mutant phenotype of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein. *Cell Stress Chaperones.* 1996;1:117-25.
66. Bebok Z, Venglarik CJ, Panczel Z *et al.* Activation of DeltaF508 CFTR in an epithelial monolayer. *Am J Physiol.* 1998;275:C599-607.
67. Zhang XM, Wang XT, Yue H *et al.* Organic solutes rescue the functional defect in delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *J Biol Chem.* 2003;278:51232-42.
68. Galietta LV, Jayaraman S, Verkman AS. Cell-based assay for high-throughput quantitative screening of CFTR chloride transport agonists. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;281:C1734-42.
69. Dormer RL, Derand R, McNeilly CM *et al.* Correction of delF508-CFTR activity with benzo(c)quinolizinium compounds through facilitation of its processing in cystic fibrosis airway cells. *J Cell Sci.* 2001;114:4073-81.
70. Morello JP, Salahpour A, Laperriere A *et al.* Pharmacological chaperones rescue cell-surface expression and function of misfolded V2 vasopressin receptor mutants. *J Clin Invest.* 2000;105:887-95.
71. Becq F. On the discovery and development of CFTR chloride channel activators. *Curr Pharm Des.* 2006;12:471-84.
72. Cuthbert AW. The prospects of pharmacotherapy for cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 2006;99 (Suppl 46): 30-5.
73. Sheppard DN, Robinson KA. Mechanism of glibenclamide inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl⁻ channels expressed in a murine cell line. *J Physiol.* 1997;503:333-46.
74. Zhang ZR, Zeltwanger S, McCarty NA. Direct comparison of NPPB and

- DPC as probes of CFTR expressed in *Xenopus* oocytes. *J Membr Biol.* 2000;175:35-52.
75. Becq F, Mettey Y, Gray MA *et al.* Development of substituted Benzo[c]quinolizinium compounds as novel activators of the cystic fibrosis chloride channel. *J Biol Chem.* 1999;274:27415-25.
76. Dormer RL, Harris CM, Clark Z *et al.* Sildenafil (Viagra) corrects DeltaF508-CFTR location in nasal epithelial cells from patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2005;60:55-9.
77. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:2148-57.
78. Pedemonte N, Lukacs GL, Du K *et al.* Small-molecule correctors of defective DeltaF508-CFTR cellular processing identified by high-throughput screening. *J Clin Invest.* 2005;115:2564-71.
79. Roxo-Rosa M, Xu Z, Schmidt A *et al.* Revertant mutants G550E and 4RK rescue cystic fibrosis mutants in the first nucleotide-binding domain of CFTR by different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:17891-6.
80. Loo TW, Bartlett MC, Clarke DM. Rescue of folding defects in ABC transporters using pharmacological chaperones. *J Bioenerg Biomembr* 2005;37:501-7.
81. Van Goor F, Straley KS, Cao D *et al.* Rescue of DeltaF508-CFTR trafficking and gating in human cystic fibrosis airway primary cultures by small molecules. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006;290:L1117-30.
82. Wang Y, Bartlett MC, Loo TW *et al.* Specific rescue of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator processing mutants using pharmacological chaperones. *Mol Pharmacol.* 2006;70:297-302.
83. Vergani P, Lockless SW, Nairn AC *et al.* CFTR channel opening by ATP-driven tight dimerization of its nucleotide-binding domains. *Nature.* 2005; 433:876-80.
84. Andersson C, Roomans GM. Activation of deltaF508 CFTR in a cystic fibrosis respiratory epithelial cell line by 4-phenylbutyrate, genistein and CPX. *Eur Respir J.* 2000;15:937-41.
85. Zegarra-Moran O, Romio L, Folli C *et al.* Correction of G551D-CFTR transport defect in epithelial monolayers by genistein but not by CPX or

- MPB-07. *Br J Pharmacol*. 2002;137:504-12.
86. Kunzelmann K, Briel M, Schreiber R *et al*. No evidence for direct activation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by 8-cyclopentyl-1, 3-dipropylxanthine. *Cell Physiol Biochem*. 1998;8:185-93.
87. McCarty NA, Standaert TA, Teresi M *et al*. A phase I randomized, multicenter trial of CPX in adult subjects with mild cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33: 90-8.
88. Duszyk M, MacVinish L, Cuthbert AW. Phenanthrolines--a new class of CFTR chloride channel openers. *Br J Pharmacol*. 2001;134:853-64.
89. Cuthbert AW, MacVinish LJ. Mechanisms of anion secretion in Calu-3 human airway epithelial cells by 7,8-benzoquinoline. *Br J Pharmacol*. 2003; 40:81-90.
90. Szkotak AJ, Murthy M, MacVinish LJ *et al*. 4-Chloro-benzo[F]isoquinoline (CBIQ) activates CFTR chloride channels and KCNN4 potassium channels in Calu-3 human airway epithelial cells. *Br J Pharmacol*. 2004;142: 531-42.
91. Murthy M, Pedemonte N, MacVinish L *et al*. 4-Chlorobenzo[F]isoquinoline (CBIQ), a novel activator of CFTR and DeltaF508 CFTR. *Eur J Pharmacol*. 2005;516:118-24.
92. Prost A, Derand R, Gros L *et al*. Inhibition of ATP-sensitive K⁺ channels by substituted benzo[c]quinolizinium CFTR activators. *Biochem Pharmacol*. 2003;66: 425-30.
93. Bachmann A, Russ U, Waldegger S *et al*. Potent stimulation and inhibition of the CFTR Cl⁻ current by phloxine B. *Br J Pharmacol*. 2000;131:433-40.
94. Cai Z, Sheppard DN. Phloxine B interacts with the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator at multiple sites to modulate channel activity. *J Biol Chem*. 2002; 277: 19546-53.
95. Cai Z, Taddei A, Sheppard DN. Differential sensitivity of the cystic fibrosis (CF)-associated mutants G551D and G1349D to potentiators of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) Cl⁻ channel. *J Biol Chem*. 2006;281:1970-7.
96. Melin P, Norez C, Callebaut I *et al*. The glycine residues G551 and G1349 within the ATP-binding cassette signature motifs play critical roles in the activation and inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance

- regulator channels by phloxine B. *J Membr Biol.* 2005;208: 203-12.
97. Champigny G, Imler JL, Puchelle E *et al.* A change in gating mode leading to increased intrinsic Cl⁻ channel activity compensates for defective processing in a cystic fibrosis mutant corresponding to a mild form of the disease. *EMBO J.* 1995;14:2417-23.
 98. Gribkoff VK, Champigny G, Barbry P *et al.* The substituted benzimidazolone NS004 is an opener of the cystic fibrosis chloride channel. *J Biol Chem.* 1994;269:10983-6.
 99. Derand R, Bulteau-Pignoux L, Becq F. Comparative pharmacology of the activity of wild-type and G551D mutated CFTR chloride channel: effect of the benzimidazolone derivative NS004. *J Membr Biol.* 2003;194:109-17.
 100. Nakkash L, Hu S, Li M *et al.* A common mechanism for cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein activation by genistein and benzimidazolone analogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296:464-72.
 101. Singh S, Syme CA, Singh AK *et al.* Benzimidazolone activators of chloride secretion: potential therapeutics for cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296:600-11.
 102. Devor DC, Singh AK, Bridges RJ *et al.* Psoralens: novel modulators of Cl⁻ secretion. *Am J Physiol.* 1997; 272:C976-88.
 103. Kottgen M, Busch AE, Hug MJ *et al.* N-Acetyl-L-cysteine and its derivatives activate a Cl⁻ conductance in epithelial cells. *Pflugers Arch.* 1996;431:549-55.
 104. Meyer G, Doppiero S, Daffonchio L *et al.* S-carbocysteine-lysine salt monohydrate and cAMP cause non-additive activation of the cystic fibrosis transmembrane regulator channel in human respiratory epithelium. *FEBS Lett.* 1997;404:11-4.
 105. Galiotta LJ, Springsteel MF, Eda M *et al.* Novel CFTR chloride channel activators identified by screening of combinatorial libraries based on flavone and benzoquinolinium lead compounds. *J Biol Chem.* 2001;276:19723-28.
 106. Ma T, Vetrivel L, Yang H *et al.* High-affinity activators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) chloride conductance identified by high-throughput screening. *J Biol Chem.* 2002;277:37235-41.
 107. Springsteel MF, Galiotta LJ, Ma T *et al.* Benzoflavone activators of

- the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: towards a pharmacophore model for the nucleotide-binding domain. *Bioorg Med Chem.* 2003;11:4113-20.
108. Pedemonte N, Sonawane ND, Taddei A *et al.* Phenylglycine and sulfonamide correctors of defective delta F508 and G551D cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride-channel gating. *Mol Pharmacol.* 2005;67:1797-807.
109. Suen YF, Robins L, Yang B *et al.* Sulfamoyl-4-oxoquinoline-3-carboxamides: novel potentiators of defective DeltaF508-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel gating. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006;16:537-40.
110. Yang H, Shelat AA, Guy RK *et al.* Nanomolar affinity small molecule correctors of defective Delta F508-CFTR chloride channel gating. *J Biol Chem.* 2003;278:35079-85.
111. Pedemonte N, Diena T, Caci E *et al.* Antihypertensive 1,4-dihydropyridines as correctors of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel gating defect caused by cystic fibrosis mutations. *Mol Pharmacol.* 2005;68:1736-46.
112. Noel S, Faveau C, Norez C *et al.* Discovery of pyrrolo[2,3-b]pyrazines derivatives as submicromolar affinity activators of wild type, G551D, and F508del cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channels. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;319:349-59.
113. French PJ, Bijman J, Bot AG *et al.* Genistein activates CFTR Cl⁻ channels via a tyrosine kinase- and protein phosphatase-independent mechanism. *Am J Physiol.* 1997;273:C747-53.
114. Hwang TC, Wang F, Yang IC *et al.* Genistein potentiates wild-type and delta F508-CFTR channel activity. *Am J Physiol.* 1997;273:C988-98.
115. Lansdell KA, Cai Z, Kidd JF *et al.* Two mechanisms of genistein inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl⁻ channels expressed in murine cell line. *J Physiol.* 2000;524 (Pt 2):317-30.
116. Illek B, Zhang L, Lewis NC *et al.* Defective function of the cystic fibrosis-causing missense mutation G551D is recovered by genistein. *Am J Physiol.* 1999;277:C833-9.

117. Suaud L, Carattino M, Kleyman TR *et al.* Genistein improves regulatory interactions between G551D-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and the epithelial sodium channel in *Xenopus oocytes*. *J Biol Chem.* 2002;277:5341-47.
118. Diener M, Hug F. Modulation of Cl⁻ secretion in rat distal colon by genistein, a protein tyrosine kinase inhibitor. *Eur J Pharmacol.* 1996;299:161-70.
119. Mall M, Wissner A, Seydewitz HH *et al.* Effect of genistein on native epithelial tissue from normal individuals and CF patients and on ion channels expressed in *Xenopus oocytes*. *Br J Pharmacol.* 2000;130:1884-92.
120. Tominaga M, Tominaga T. Structure and function of TRPV1. *Pflugers Arch.* 2005;451:143-50.
121. Ai T, Bompadre SG, Wang X *et al.* Capsaicin potentiates wild-type and mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride-channel currents. *Mol Pharmacol.* 2004;65:1415-26.
122. Fischer H, Schwarzer C, Illek B. Vitamin C controls the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:3691-6.
123. de Carvalho AV, Ndi CP, Tsopmo A *et al.* A novel natural product compound enhances cAMP-regulated chloride conductance of cells expressing CFTR [Δ]F508. *Mol Med.* 2002;8:75-87.
124. Sousa M, Ousingsawat J, Seitz R *et al.* An extract from the medicinal plant *Phyllanthus acidus* and its isolated compounds induce airway chloride secretion: A potential treatment for cystic fibrosis. *Mol Pharmacol.* 2006;71:366-76.
125. Blumenthal M. Asian ginseng: potential therapeutic uses. *Adv Nurse Pract.* 2001;9:26--33.
126. Bai CX, Takahashi K, Masumiya H *et al.* Nitric oxide-dependent modulation of the delayed rectifier K⁺ current and the L-type Ca²⁺ current by ginsenoside Re, an ingredient of *Panax ginseng*, in guinea-pig cardiomyocytes. *Br J Pharmacol.* 2004;142:567-75.
127. Dong YJ, Chao AC, Kouyama K *et al.* Activation of CFTR chloride current by nitric oxide in human T lymphocytes. *EMBO J.* 1995;14:2700-07.
128. Mall M, Hirtz S, Gonska T *et al.* Assessment of CFTR function in rectal biopsies

- for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Cyst Fibro*. 2004;3 (Suppl 2):165-9.
129. Lamosa P, Turner DL, Ventura R *et al*. Protein stabilization by compatible solutes: effect of diglycerol phosphate on the dynamics of desulfovibrio gigas rubredoxin studied by NMR. *Eur J Biochem*. 2003;270: 4606-14.
130. Rubenstein RC, Zeitlin PL. A pilot clinical trial of oral sodium 4-phenylbutyrate (Buphenyl) in deltaF508-homozygous cystic fibrosis patients: partial restoration of nasal epithelial CFTR function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:484-90.
131. Loo TW, Bartlett MC, Wang Y *et al*. The chemical chaperone CFcor-325 repairs folding defects in the transmembrane domains of CFTR-processing mutants. *Bioche J*. 2006; 395:537-42.

APÊNDICE

Abreviaturas

ABC, *ATP-binding cassette* (transportador); CBIQ, 4-cloro-benzo[F] isoquinolina; CaCC, *Ca²⁺-activated Cl⁻ conductance*; CFTR, cystic fibrosis conductance transmembrane regulator; ERQC, Controlo de Qualidade do Retículo Endoplasmático; 3D, três dimensões; DAX, 1,3-dialil-8- ciclohexilxantina; DCEBIO, 5,6-dicloro-1-etil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona; DHP, 1,4-dihidropiridina; DPCPX, 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina; 1-EBIO, 1-etil-2-benzimidazolinona; EMEA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; FDA, Food and Drug Administration (USA); FC, Fibrose Cística; FRT, *Fisher rat thyroid* (células); GFP, *green fluorescent protein*; GPCR, *G-protein coupled receptor*; HDAC, histona deacetilase; HTS, *high-throughput screen*; MPB, benzo[c]quinolizínio (compostos); NBD, domínio de ligação nucleotídica (do inglês, *nucleotide-binding domain*); NPD, *nasal potential difference*; NPPB, ácido benzóico 5-nitro-2-(3-fenilpropilamino); PDE, fosfodiesterase; PKA, proteína kinase A; RD, domínio regulador; RE, Retículo Endoplasmático; SSC (ou I_{sc}), *short-circuit current*; TM, domínio transmembranar; TRP, *transient receptor potential*; Ub, ubiquitin; UPP, *Ub-proteasome pathway*; UPR, *unfolded protein response*; VSV, vírus da estomatite vesicular; YFP, *yellow fluorescent protein*.

Tabela I – Resumo das características dos compostos mais promissores na reparação do defeito básico da FC.

Composto	Identificação	Especificidade	Toxicidade	EC50 / Escala da dose	Eficácia provada	Ensaio clínico/ Uso em FC e não-FC	Ref
Corretores							
Chaperones químicos	H-D	Baixa	Variável	mM	Linhas celulares	Não	64-67
Solutos compatíveis	H-D	Baixa	Baixa	mM	Linhas celulares	Não	129
Desoxispergualina (DSG)	H-D	Baixa	Média (>50 µg/ml)	10-50µg/ml	Linhas celulares	Não-FC (transplante)	46,47
Butirato/ 4-fenilbutirato	H-D	Baixa	Baixa	5 mM	Linhas celulares, murganhos	FC e não-FC	47,49, 130
Curcumina	H-D	Baixa	Baixa	EC50 = 9,1 µM	Linhas celulares, murganhos, humanos	FC (piloto)	52-56
N-Butildeoxinojirimicina (Miglustat)	H-D	Baixa	Média/Elevada	µM	Linhas celulares, murganhos	Não-FC (doença de Gaucher)	57,59
Sildenafil	H-D	-	Baixa	EC50 = 718 µM	Células nativas, linhas celulares	Não-FC (impotência; hipertensão arterial pulmonar)	76,77
Benzo(c)quinolizínio compostos MPB	HTS	Elevada	Média	m/µM	Células nativas	Não	69,75

VRT-325	HTS	Média	Média	EC50 = 2 µM	Linhas celulares, Células de cultura primária	Não	81,131
Bis-aminometilbitalazóis	HTS	Elevada	-	µM	Linhas celulares, células de cultura primária	Não	78
VRT-532	HTS	Elevada	Elevada	EC50 = 3-5 µM	Linhas celulares, células de cultura primária	Não	82
Potenciadores							
DPCPX	H-D	Elevada	Baixa	20-100 nM	Linhas celulares	FC e Não-FC	82
DAX	H-D	Elevada	Baixa	nM	Linhas celulares	Não	82
1-10-fenantrolina 1-7 e 4-7-fenantrolina	H-D	Variável	Baixa	EC50=600µM	Epitélio colônico de ratinho	Não	82
fenantridina	H-D	-	Baixa		Epitélio colônico de ratinho	Não	82
7-8-benzoquinolina 5-6-benzoquinolina	H-D	Elevada	Baixa	EC50=29µM EC50=33,9 µM	Linhas celulares	Não	82
CBIQ	H-D	-	-	EC50=4µM	Linhas celulares, oócitos de Xenopus	Não	82

MPB-27 MPB-07	H-D	Elevada	Baixa	> 200µM EC50=10-50 µM	Linhas celulares, epitélio colônico de ratinho	Não	82
Floxina B	H-D	-	Baixa	nmolar- µmolar	Oócitos de Xenopus	Não	82
NS004	H-D	Elevada	Baixa	EC50= 87 nM	Linhas celulares	Não	82
NS1619	H-D	Elevada	Baixa	EC50= 472 nM	Linhas celulares	Não	82
1-EBIO 5,6-DCEBIO	H-D	Elevada	Baixa	EC50= 600 µM EC50= 41 µM	Linhas celulares	Não	82
N-acetil-L-cisteína	H-D	-	Baixa		Linhas celulares, oócitos de Xenopus	FC e não-FC	82
Flavonóide 223 Quinolizínio	HTS		Baixa	50µM	Linhas celulares	Não	82
UCcf-029	HTS	Elevada	Baixa	50µM	Linhas celulares	Não	82
UCcf-180				50µM			
UCcf-339				EC50=1,7µM			
Apigenina	HTS	Elevada	Baixa		Linhas celulares	Não	82
Fenilglicinas e Sulfonamidas	HTS	Elevada	Baixa	<100nM	Linhas celulares, epitélio colônico de ratinho	Não	82
Tetrahydrobenzotiofenóis	HTS	Elevada	Baixa	EC50<100nM	Linhas celulares	Não	82

DHP's	HTS	Elevada	Baixa	EC50= 0,7-6µM)	Linhas celulares, células nativas	Não	82
RP107	HTS	-	Baixa	EC50= 89nM	Linhas celulares, epitélio nativo, epitélio colônico de ratinho	Não	82
Genisteina	DN	Elevada	> 50µM	EC50 = 4,4 µM	Linhas celulares	FC-piloto	82
Kaempferol,	DN	Elevada	Média	EC50 = 75 µM	Linhas celulares, epitélio colônico de ratinho	Não	82
Quercetina			Baixa	EC50 = 50 µM			
Capsaicina	DN	-	Baixa	EC50=50µM	Linhas celulares	Não	82
Vitamina C	DN	-	Baixa	EC50 = 36,5 µM	Linhas celulares	Não	82
P. acidus	DN	Elevada	Baixa	200 µg/ml	Linhas celulares, Epitélio respiratório de ratinho, óocitos de Xenopus	Não	82
Ginsenosídeos e Pseudoginsenosídeos	DN	Baixa	Baixa	µM	Linhas celulares	Não	82
Limonóides	DN	Baixa	Baixa	-	Linhas celulares	Não	82

H-D: movido por hipóteses; HTS, *high-throughput screening*; DN: derivados da natureza.

Capítulo XXI

Fisioterapia

Ana Carolina da Silva Almeida
Leticia Santos de Moura
Marcelo Zager

RESUMO

A fibrose cística é uma doença genética caracterizada por acometimentos pulmonares, pancreáticos e desequilíbrio iônico no suor. A deterioração da função pulmonar em pacientes fibrocísticos é uma das principais causas de morbimortalidade, fazendo a presença do fisioterapeuta essencial para a manutenção da permeabilidade das vias aéreas, além de cuidados com a postura e orientação na prática de atividade física.

A fisioterapia possui inúmeras técnicas com o objetivo de promover a higiene brônquica e prevenir a inflamação das paredes dos brônquios, diminuindo a obstrução ao fluxo aéreo e melhorando a distribuição da ventilação. Todas as técnicas utilizadas são embasadas nos seguintes princípios: oscilação dos calibres das vias e dos fluxos aéreos, estenose expiratória, mudanças no decúbito ou mobilização e exercícios.

As técnicas utilizadas são: Drenagem Postural e Exercícios Ventilatórios, Percussão e Vibração, (PEP), Pressão Positiva Oscilante nas Vias Aéreas, Ventilação Com Pressão Inspiratória Suporte, TEF, tosse, ELPR, ELTGOL, Ciclo Ativo Da Respiração, drenagem autogênica, espirômetros de incentivo e respiração glossofaríngea. Diversas pesquisas foram feitas no intuito de provar qual técnica seria a melhor, no entanto nenhuma conclusão foi alcançada. Sabe-se que todas são eficazes na remoção da secreção, e a escolha da técnica depende-

rá do profissional, tendências e dados científicos.

Outra preocupação do fisioterapeuta é a necessidade de manter o fibrocístico em um regime diário de atividade física. Sabe-se que a perda da capacidade física está relacionada à perda da qualidade de vida, tempo de sobrevida e redução das atividades ocupacionais. O exercício físico, além de contribuir para esses fatores, também melhora dispnéia e condicionamento respiratório, aumento de força e resistência da musculatura respiratória e atua na higiene brônquica. O programa de exercício físico deve ser feito de maneira individualizada, incluindo atividades aeróbias e anaeróbias e alongamentos. Para aumentar as chances de aderência ao programa, este deve ser feito junto ao paciente, levando em consideração suas preferências.

INTRODUÇÃO

Entre as doenças hereditárias que diminuem a expectativa de vida, a fibrose cística é a mais comum entre indivíduos caucasianos. É caracterizada por uma inflamação e infecção pulmonar crônica, insuficiência pancreática e desequilíbrio iônico no suor. Diversas formas de tratamento têm aumentado a expectativa de vida. Ainda assim, pacientes com fibrose cística evoluem com perda progressiva da função pulmonar e perda da tolerância ao esforço físico, que são os principais fatores relacionados com a morbidade e mortalidade nestes indivíduos.

Diversos profissionais devem ser envolvidos no manejo do paciente com fibrose cística pelo grande número de repercussões que a doença causa em diversos órgãos. O fisioterapeuta é parte integrante desta equipe.

Desde o início, a higiene das vias aéreas foi considerada parte principal do manejo da função pulmonar e continua integrando um papel central até os dias de hoje. No entanto, com o aumento da longevidade desses pacientes, o papel da fisioterapia alterou-se significativamente, e não mais se limita à higiene das vias aéreas, mas enfatiza também a importância do exercício físico, cuidados posturais, assim como manejo das complicações decorrentes da evolução da doença, as quais emergiram com o aumento da longevidade.

MANOBRAS DE HIGIENE PARA AS VIAS AÉREAS

Nas afecções crônicas, como na fibrose cística, a estagnação de muco nos brônquios aumenta o contato da mucosa com os neutrófilos e a elastase bacteriana, responsáveis pela progressiva destruição proteolítica dos elementos estruturais da parede brônquica¹.

As vias aéreas periféricas menores que 2 mm de diâmetro perdem sua estabilidade pela destruição do tecido pulmonar e tendem a colapsar, aprisionando ar e muco. O colapso das vias aéreas periféricas menores estabelece áreas de heterogeneidade na distribuição da ventilação, levando a uma diferença da relação ventilação-perfusão, hipoxemia e hipertensão pulmonar².

A persistente inflamação, infecção e acúmulo de secreção nas vias aéreas resulta em danos nas paredes brônquicas³, sendo que as manobras de higiene brônquica têm um papel central para melhorar a expectativa de vida e diminuir a morbidade.

A fisioterapia utiliza-se de uma série de técnicas para retirar as secreções das vias aéreas com o objetivo de retardar a progressão da disfunção. Normalmente, essas técnicas são empregadas duas vezes ao dia, mas em casos mais graves um maior número de intervenções é necessária para assegurar a boa permeabilidade das vias aéreas.

Acredita-se que o tratamento fisioterapêutico diário tem efeitos benéficos no manejo em longo prazo para os indivíduos que têm doença pulmonar estabelecida⁴. Uma pesquisa demonstrou deterioração da função pulmonar em um grupo de pacientes para o qual foi negado tratamento pelo período de três semanas⁵. Outra, ao contrário, não encontrou qualquer benefício⁶ e uma terceira pesquisa verificou que a tosse isolada é tão efetiva quanto as manobras de fisioterapia para a higiene das vias aéreas⁷. Há carência de estudos de acompanhamento por longos períodos.

Até recentemente, o diagnóstico de Fibrose Cística era sinônimo de óbvios sintomas nas vias aéreas e estado de desnutrição. Os avanços diagnósticos, particularmente a triagem neonatal, aumenta-

ram o número de pacientes sem manifestações ou com manifestações muito leves da doença. Benefícios para a população assintomática são ainda mais controversos. Enquanto alguma evidência, embora pequena, aponte efeitos benéficos para os indivíduos com doença sintomática, não há evidências para os que apresentam poucos sintomas pulmonares. Nestes pacientes a rotina de atendimentos ainda não é justificável. Apesar das mudanças nas características dos pacientes e da falta de evidências, a maioria dos profissionais da saúde é relutante em alterar a rotina de um tratamento que se tornou parte integrante do manejo respiratório do paciente com fibrose cística⁸.

Os objetivos das técnicas de higiene brônquica são diminuir a obstrução e a limitação do fluxo aéreo, com também melhorar a distribuição da ventilação através da mobilização e a remoção do muco das vias aéreas².

Qualquer técnica será embasada em um dos seguintes princípios: oscilação dos calibres das vias aéreas, estenose expiratória, oscilações nos fluxos aéreos, mudanças no decúbito ou mobilização e exercícios. As técnicas precisam, em primeiro lugar, aumentar o fluxo expiratório para mover a secreção de regiões periféricas do pulmão para a traquéia. Posteriormente, o transporte de muco pode ser ativado pelo fluxo expiratório durante expiração forçada. Todo esse trabalho vai depender muito das condições mecânicas em que se encontram os pulmões dos pacientes com fibrose cística⁹.

QUAL TÉCNICA ESCOLHER?

Existem muitas modalidades para se utilizar como coadjuvantes na higiene das vias aéreas. Diversos fatores devem ser considerados na escolha da técnica a ser utilizada, destacando-se a experiência pessoal, tendências e dados científicos.

Alguns estudos compararam diversas técnicas, e os resultados são bastante contraditórios em demonstrar a superioridade de alguma delas. Normalmente os estudos tendem a comparar as técnicas ditas

“convencionais” (drenagem postural, percussão, vibração e tosse) com as “novas” técnicas.

A exemplo, Reissman¹⁰ demonstrou que a fisioterapia convencional é mais efetiva que o uso de técnicas de expiração forçada. Já Warwick¹¹ demonstrou a superioridade da vibração torácica.

Toda essa confusão na literatura pode ser parcialmente explicada pelos diferentes desenhos metodológicos dos estudos¹². Por outro lado, as técnicas tendem a ser avaliadas em conjunto dentro de um protocolo de tratamento, dificultando a validação individual das mesmas.

A maioria dos estudos leva em consideração períodos inferiores a duas semanas de tratamento, permitindo aferições de segurança e dados fisiológicos da técnica, mas impedindo a avaliação das mesmas sobre a qualidade de vida em longo prazo.

Metanálises e revisões sistemáticas tiveram muita dificuldade em comparar as diversas técnicas por causa da falta de consenso quanto à nomenclatura usada^{12; 13; 14}.

Recentemente, duas revisões sistemáticas compararam o uso da pressão expiratória positiva com a fisioterapia “convencional”¹⁵ bem como fisioterapia “convencional” e outras técnicas¹⁶; Em nenhuma das duas, qualquer técnica sobressaiu-se sobre outra, a não ser pelo fato da Pressão Expiratória Positiva ter sido relatada como preferida pelos pacientes.

De certa forma esses dados não são surpreendentes, tendo em vista a complexidade de uma doença crônica, na qual os indivíduos reagem de maneira diferente e que tratamentos irão variar de acordo com o estágio em que a doença estiver. Importante ressaltar ainda a necessidade de se desenhar os estudos em função do diagnóstico funcional e não em função da doença.

TÉCNICAS DE HIGIENE BRONQUICA

Drenagem Postural e Exercícios Ventilatórios

A drenagem postural convencional tem sido descrita como o uso de posições que se utilizem da gravidade, associado a ventilações profundas, com ou sem o uso de percussões torácicas ou vibrações e tosse quando a secreção atinge as vias aéreas superiores. O uso dessa metodologia tem sido apontado como mais efetiva que o uso da tosse isoladamente¹⁷ e mais efetiva que o uso da combinação de tosse e exercícios ventilatórios na posição sentada¹⁸, ainda que esses estudos se refiram a pacientes com excessiva secreção na região bronquial.

Posições assistidas pela gravidade provavelmente ajudam na secreção em pacientes com anormalidades ciliares, como na discinesia ciliar primária¹⁹ e na drenagem de abscessos abertos². Em outras condições, sua eficiência clínica é questionável.

Posicionamento pode ser usado para melhorar a função pulmonar e melhorar a relação ventilação-perfusão em diferentes partes do pulmão²⁰. Melhorando a ventilação em determinadas áreas do pulmão, pode-se facilitar a higiene das vias aéreas por permitir que o ar atinja regiões distais às secreções. O aumento no fluxo deve facilitar a mobilização e carreamento das secreções.

Do mesmo modo, exercícios de inspiração profunda auxiliam na remoção das secreções por aumentar os volumes pulmonares²¹.

Percussão e Vibração

A percussão torácica pode ser encontrada na literatura sob as nomenclaturas de tapotagem, percussão cubital e dígito percussão. Estas técnicas aumentam a pressão intratorácica²², mas a relação desse aumento com a melhora da higiene das vias aéreas ainda precisa ser estabelecida. Dois estudos relacionaram as percussões com o aumento da obstrução das vias aéreas^{23; 24}, enquanto em outros esse efeito não foi confirmado^{25; 26}. McDonnell²⁷ relatou que as percussões aumentam a hipoxemia, a menos que se combinem períodos de técnica menores que 30 segundos com três ou quatro manobras de reexpansão²⁸.

Vibrações aumentam o fluxo expiratório e, desta forma, podem

auxiliar a mobilização de secreções²⁹.

Existem razões fisiológicas que justificam o uso das técnicas de percussão como manobras de higiene das vias aéreas, mas as evidências clínicas não são conclusivas²⁹.

Pressão Expiratória Positiva (PEP)

A Técnica foi primeiramente descrita por Falk³⁰, empregando uma máscara facial acoplada a um resistor expiratório.

A técnica é empregada para expectorar as secreções já mobilizadas.

Comparada com drenagem postural, associada à vibração e percussão, drenagem autogênica e ciclo ativo da respiração, a terapia com PEP tem efeitos equivalentes³¹.

Tratamentos em longo prazo mostram que o uso de PEP é melhor que a fisioterapia convencional para manter ou melhorar a função pulmonar^{32;33}. Gaskin³⁴ não encontrou diferenças, mas considerou a técnica válida. Oberwaldner³⁵ acompanhando pacientes com fibrose cística por 10 meses, relatou uma diminuição da hiperinsulflação além da melhora da função pulmonar.

Comparando com o ciclo ativo da respiração, o PEP não mostrou qualquer vantagem, pois a primeira técnica obteve uma maior quantidade de secreção expectorada³⁶.

Em casos que apresentam as vias aéreas instáveis, as secreções podem ser removidas ainda mais facilmente com o uso de altos valores de PEP³⁵.

Usando a técnica de radio-aerosol, Van der Schans³⁷ estudou o impacto da PEP sobre a eliminação de secreções em pacientes com fibrose cística. Concluiu que a PEP aumenta temporariamente o volume pulmonar, mas não melhora o transporte de muco.

O tratamento com baixo PEP é eficiente no aumento do volume pulmonar e do fluxo expiratório quando utilizado por um período de pelo menos de 10 a 12 meses³⁸.

Pressão Positiva Oscilante nas Vias Aéreas

Consideram-se aqui dois aparelhos: Flutter VRP1 e Shaker, embora as evidências da técnica venham da aplicação do primeiro por ser mais antigo. Esta técnica se destaca pela facilidade com que pode ser aplicada, a independência que confere aos pacientes em tratamento e também pela preferência dos pacientes.

Comparada com a fisioterapia convencional, mostrou ser mais efetiva por dois autores^{39; 40} e tão efetiva quanto por outro⁴¹. Chatham⁴² não encontrou vantagem na aplicação da técnica sobre a fisioterapia convencional em pacientes submetidos à toracotomia.

Em longo prazo, o uso de Pressão positiva nas vias aéreas se mostrou mais eficiente que a Pressão Positiva Oscilante nas Vias Aéreas na manutenção das vias aéreas³³.

Ventilação Com Pressão Inspiratória Suporte

A ventilação com pressão inspiratória suporte (VPS) é um método que mantém uma pressão positiva constante nas vias aéreas durante a inspiração espontânea do paciente, com o objetivo de diminuir o trabalho inspiratório⁴³.

A VPS aumenta o volume corrente pulmonar⁴⁴, o que justifica o uso da técnica para a higiene das vias aéreas.

Estudos mostraram que a diminuição do trabalho dos músculos inspiratórios permite que uma quantidade maior de energia seja acumulada, facilitando assim a expiração e diminuindo o trabalho dos músculos expiratórios também⁴⁵. O uso da ventilação com pressão inspiratória suporte através de máscara tem uma grande aceitação pelos pacientes porque o controle da frequência respiratória, volume corrente e tempo inspiratório são dados pelo paciente e não pelo aparelho⁴³.

Técnica de Expiração Forçada (TEF)

Técnica criada para auxiliar na remoção de secreção de pacientes com asma e popularizada na década de 70 principalmente pelos traba-

lhos de Pryor et al⁴⁶.

A mesma elimina as secreções pulmonares com menores alterações da pressão pleural e menor probabilidade de colapso bronquiolar⁴⁷, produzindo melhores resultados na depuração que a tosse dirigida⁴⁸.

Comparada com a tosse produz os mesmos resultados, no entanto a TEF requer menor esforço do paciente⁴⁹.

Tosse

Para ser eficaz, a tosse deve gerar força para mobilizar as secreções das sete primeiras gerações brônquicas.

Poucos estudos avaliaram cientificamente a eficácia da tosse. Langlands relatou que a tosse reflexa é mais forte que a produzida voluntariamente⁵⁰.

No tratamento para a desobstrução das vias aéreas a tosse deve ser usada como finalização de todas as sessões.

A tosse pode ser dividida em tosse dirigida (TD) ou tosse provocada (TP). A TD é um esforço voluntário obtido quando é solicitado ao paciente colaborativo. Em crianças jovens a TD pode não alcançar a força desejada por falta de coordenação da criança; nestes casos, deve-se recorrer à tosse provocada quando necessário. A TP é utilizada em crianças menores que não têm condições de cooperar. Essa tosse é resultado de um mecanismo reflexo produzido pela estimulação de receptores mecânicos situados na parede da traquéia extratorácica. Essa estimulação geralmente é feita ao final de uma inspiração ou início de uma expiração, com uma breve pressão do polegar sobre o conduto traqueal em sua saída na fúrcula esternal. Menos da metade dos recém-nascidos responde ao estímulo traqueal, mas em algumas semanas o reflexo da tosse se consolida, permanecendo até 3 ou 4 anos de idade².

Expiração Lenta Prolongada (ELPR)

É um auxílio expiratório dado ao lactente, através de uma pressão

manual tóraco-abdominal lenta que se inicia ao final de uma expiração espontânea e se estende até o volume residual (VR). A pressão exercida pelo fisioterapeuta é lenta e chega a se opor a duas ou três tentativas inspiratórias. Sua finalidade é aumentar o volume expirado em relação à expiração normal e promover um aumento da velocidade de deslocamento do ar, o que acarreta mobilização de secreções de vias aéreas de pequeno calibre².

Por se tratar de técnica apenas recentemente descrita, necessita de mais estudos comparativos.

Expiração Lenta Total Com Glote Aberta (Eltgol)

Esta técnica consiste de uma expiração lenta que se estende desde a capacidade residual funcional (CRF) até o volume residual (VR); o fisioterapeuta deve posicionar o paciente com a região obstruída do lado apoiado. A realização da técnica é ativo-passiva ou ativa, realizada com pacientes cooperantes, a partir de 10 anos em média. O paciente é colocado em decúbito lateral e pode ser ajudado pelo fisioterapeuta, que posicionado atrás do mesmo, exerce uma pressão abdominal infralateral com uma das mãos, e com a outra mão oferece uma pressão de contra apoio no gradil costal oposto. A pressão dada pelo fisioterapeuta é direcionada ao ombro contralateral, favorecendo uma desinsuflação mais completa do pulmão infralateral.

O objetivo da manobra é aumentar a velocidade do ar deslocado, provendo mobilização de secreções nas vias aéreas médias e periféricas. Deve-se tomar precaução na realização da técnica quando há comprometimento pulmonar unilateral ventilatório ou perfusional, comprometimento pleural unilateral ou lesão carcinomatosa².

Ciclo Ativo da Respiração

Trata-se de um ciclo que inclui controle ventilatório através do incentivo à ventilação de regiões torácicas mais baixas e relaxamento

da porção superior do tórax, seguido de exercícios de expansão torácica com ou sem sustentação da inspiração máxima, expiração forçada e tosse ou *huffing*⁵¹.

Comparada com a fisioterapia convencional, o ciclo ativo da respiração aumentou a expectoração de secreções com uma diminuição do tempo necessário para tratamento⁵². Pryor descreve, ainda, que a técnica é efetiva mesmo sem o auxílio de um assistente⁵¹.

Em pacientes com asma, fibrose cística e limitação ao fluxo aéreo não há evidência de aumento do grau de obstrução ou de dessaturação arterial de oxigênio⁵³. Webber evidencia uma melhora na função pulmonar após a aplicação da técnica⁵⁴.

A técnica não pode ser indicada para crianças pequenas ou para pacientes extremamente doentes, por exigir a colaboração do paciente.

Drenagem Autogênica

A técnica foi primeiramente descrita por Dab e Alexander em 1977⁵⁵.

É uma técnica de higiene brônquica que consiste em inspirações e expirações lentas controladas ativamente pelo paciente na posição sentada, iniciando no volume de reserva expiratório com intuito de mobilizar secreções distais, evoluindo até o volume de reserva inspiratório para eliminação de secreções proximais⁵⁶. Ventilando-se ao redor do volume corrente coleta-se a secreção das regiões pulmonares periféricas e ao redor de altos volumes prioriza-se a expectoração.

A drenagem autógena é tão efetiva quanto as percussões e a drenagem postural, no entanto parece produzir menos dessaturação e ser mais bem tolerada pelos pacientes^{53; 57}. Outros já afirmaram que a drenagem autógena é mais efetiva que as percussões e tão efetiva quanto a PEP (58). Também não foram encontradas diferenças na quantidade de secreção expectorada em comparação com o ciclo ativo da respiração⁵⁹.

A técnica foi modificada em 1984 por um grupo alemão que

adaptou ligeiramente suas modalidades práticas. Deve-se ventilar ao redor do volume corrente e sustentar 2 a 3 segundos o final da inspiração.

Espirometria de Incentivo

Existem poucas evidências do uso da espirometria de incentivo como técnica para facilitar a higiene nas vias aéreas. (60), mas ela pode perfeitamente ser utilizada⁶¹.

A espirometria de incentivo não foi comparada com outras técnicas de higiene das vias aéreas, o que torna difícil confirmar sua efetividade.

Respiração Glossofaríngea

A técnica foi descrita por Dail em 1951, pela observação de indivíduos acometidos por poliomielite, em que os mesmos “engoliam” ar para encherem os pulmões. É uma forma de utilizar a musculatura voluntária para gerar uma ventilação por pressão positiva.

Pacientes com desordem neuromuscular podem tornar uma tosse mais efetiva aumentando o volume de ar nos pulmões por esta técnica. Não foram encontrados relatos de benefícios do uso da técnica em pacientes com fibrose cística.

CONCLUSÃO

Não há evidências que comprovem a melhor eficácia de uma técnica em relação a outra.

Muitas das técnicas hoje utilizadas incluem de alguma forma o uso de manobras de expiração forçada. Manobras de expiração forçada são provavelmente a técnica mais eficiente para a remoção de secreções pulmonares.

Ainda não são conhecidos os regimes ideais de tratamento, nem mesmo a frequência ideal para a aplicação de tratamento, a qual provavelmente irá variar de um indivíduo para o outro.

O EXERCÍCIO FÍSICO

A Fibrose Cística e as Atividades da vida diária

Pouco se sabe sobre as atividades da vida diária destes pacientes. Métodos subjetivos, como o uso de questionários, têm sido aplicados com o objetivo de reunir estas informações. Estes métodos têm validade e confiabilidade limitadas⁶², uma vez que afere a percepção do paciente sobre seu esforço e dificuldades em realizar as atividades da vida diária.

Atualmente tem se empregado o uso de pedômetros e acelerômetros com o objetivo de obter medidas diretas das atividades da vida diária. A comparação do método objetivo com o subjetivo mostraram uma pobre correlação entre as duas medidas. Subjetivamente o paciente tende a superestimar seu tempo de atividade e subestimar o seu tempo de inatividade⁶³.

O tempo de atividade tem pobre correlação com a função pulmonar, sendo melhor correlacionado com o teste de caminhada de seis minutos ($r=0,76$). O tempo de atividade física também é pobremente relacionado com o pico de consumo de oxigênio ($r=0,33$); Esses dados apontam que o teste de caminhada de seis minutos é melhor que o pico de VO_2 para aferição do nível de atividades da vida diária.

Existem evidências de que o treinamento físico aumenta o pico de VO_2 em indivíduos com fibrose cística^{64; 65}, mas não existem informações a respeito do efeito do treino físico sobre o nível de atividades da vida diária⁶⁶.

Capacidade Física na Fibrose Cística

A perda de capacidade funcional é um achado comum em doenças crônicas, o que fez com que programas de exercícios venham sendo aplicados para esse tipo de doente desde a década de 60, mas somente nos últimos 20 anos é que os mesmos tem se tornado populares.

Em se tratando de doenças pulmonares crônicas, esta cada vez

mais claro que a perda de capacidade funcional exerce grande impacto sobre a vida do doente com fibrose cística. Desta forma, estratégias direcionadas para o ganho da capacidade física devem estar na primeira linha dos objetivos de tratamento.

Diferente das técnicas de higiene para as vias aéreas, o exercício foi por muito tempo considerado prejudicial e apenas recentemente vem ganhando maior espaço no manejo do indivíduo com fibrose cística. A segurança para a realização de exercícios físicos para estes pacientes foi somente documentada em 1982. Os estudos demonstraram que indivíduos com VEF_1 maior que 55% do predito poderiam realizar exercícios físicos desde que devidamente monitorados, e que a prescrição fosse baseada em teste de esforço⁶⁷.

Os resultados das provas de função pulmonar nem sempre estão relacionados com a qualidade de vida, no entanto a capacidade física destes pacientes está relacionada com qualidade de vida⁶⁸, tempo de sobrevida⁶⁹ e atividades ocupacionais⁷⁰.

A habilidade de realizar esforços físicos é determinada principalmente pela função pulmonar e pelo estado nutricional do indivíduo^{71; 72}. Uma diminuição no pico de esforço sugere um problema na qualidade da fibra muscular sendo pior em indivíduos com nutrição inadequada⁷³. Em adultos, acredita-se que a capacidade aeróbica seja determinada pela função pulmonar e a capacidade anaeróbica pelo estado nutricional⁷⁴. Já nas crianças, parecem ser importantes, determinantes tanto da capacidade anaeróbica quanto da aeróbica, o VEF_1 e a massa isenta de gordura⁶⁵.

A tolerância ao esforço parece estar diminuída em todas as variações genótípicas da doença⁷⁵. Tem se tentado, ainda sem sucesso, relacionar a qualidade de determinados grupos musculares com a função pulmonar⁷⁷. A força muscular periférica pode estar reduzida nas crianças mesmo que a função pulmonar e a massa isenta de gordura estejam normais⁷⁶, diminuída em alguns grupos e em outros não⁷⁷ ou ainda normal em crianças portadoras de formas moderadas da doença⁷⁸.

Nos adultos a força muscular parece estar reduzida, mas quando

relacionada para massa não é diferente da força de indivíduos normais⁷⁹. Esses dados sugerem que a doença em si não altera a força muscular, e que a alteração ocorre devido a um pobre estado nutricional^{80; 78}.

No entanto, de Meer encontrou uma capacidade funcional e força máxima reduzida mesmo em indivíduos que apresentam uma função pulmonar normal e bom estado nutricional⁷⁹. Um estudo verificou que indivíduos com fibrose cística têm a mesma área seccional transversa muscular que controles, mas que o consumo máximo de oxigênio é reduzido, sugerindo anormalidades no metabolismo muscular de oxigênio⁸¹.

Uma análise em atletas femininas com fibrose cística, apresentando função pulmonar normal e bom estado nutricional demonstrou que neste grupo maiores níveis de atividades habituais e capacidade aeróbica equivalente a controles foi encontrada. No entanto, a capacidade anaeróbica estava diminuída⁷⁵.

Está claro que tanto a quantidade quanto a qualidade da musculatura periférica são importantes fatores determinantes da capacidade funcional devido aos efeitos do descondicionamento e da doença⁸.

Assim, a primeira proposta de qualquer programa de reabilitação deve ser tornar os pacientes capazes de realizarem as suas atividades da vida diária com êxito, aumentando os seus níveis de atividade como um todo. Uma proposta seqüente será a mudança no estilo de vida para tornar esse indivíduo mais ativo, para que se mantenham os efeitos do treinamento durante períodos prolongados. Ainda hoje existem dúvidas se esta proposta pode realmente ser atingida com os atuais modelos de programas de reabilitação⁶⁶.

O exercício e seus benefícios

Dados disponíveis a respeito do treinamento físico para indivíduos com fibrose cística ainda são resultantes de estudos pequenos.

Estão documentados a melhora do condicionamento cardiorrespiratório^{64; 82; 83}, a diminuição da dispnéia⁸⁴, o aumento da força e da

resistência da musculatura ventilatória^{85; 86}, o aumento do nível das atividades da vida diária⁸⁷ e da qualidade de vida^{68; 83}.

O exercício físico moderado pode bloquear parcialmente os canais de sódio do epitélio das vias aéreas. Esse bloqueio poderia aumentar a quantidade de água na luz brônquica, facilitando a higiene das vias aéreas. Este estudo defendeu a idéia de que o exercício físico poderia ocupar o papel de higiene das vias aéreas, mas o volume necessário para que se atinja esse feito parece ser muito grande, tornando a proposta irreal para os dados apresentados até o momento⁸⁸. Estudos anteriores haviam proposto o uso do exercício físico como forma de complementar a higiene das vias aéreas^{89; 90}. Neste contexto, o exercício é preferido por muito pacientes por se tratar de uma técnica em que o mesmo tem o controle e não é aplicado passivamente pelo fisioterapeuta⁹¹.

Exercícios e Tempo de sobrevida

Os efeitos do treinamento físico podem ser mantidos independentemente do quadro de deterioração pulmonar⁹², mas dados a respeito do aumento da sobrevida permanecem sem resposta.

Ainda não existem dados apontando diretamente para um aumento no tempo de sobrevida dos indivíduos com fibrose cística que são aderentes a um programa de condicionamento físico. Esse tipo de informação exige grandes estudos com longos períodos de acompanhamento, os quais ainda não estão disponíveis.

Schneiderman-Walker estudou a capacidade vital forçada em um grupo de pacientes com fibrose cística que realizaram exercícios físicos regularmente durante três anos, e observou uma redução no declínio desta função com o treinamento físico⁹³. Outro estudo observou uma melhora na função pulmonar e na capacidade funcional em indivíduos adultos com fibrose cística quando submetidos a um programa de doze meses de exercícios físicos submáximos⁹².

Avaliação Pré-Participação

Existem diversas formas de se avaliar a capacidade de exercício. O teste cardiopulmonar continua sendo o padrão ouro nesta modalidade. No entanto, em virtude de seu custo, normalmente não está disponível para a prática clínica.

Buscando resolver este problema, diversos testes alternativos, fáceis de serem executados e de baixo custo foram validados para serem aplicados na prática clínica.

O *shuttle walk test* é um teste incremental normalmente máximo que se mostrou bastante sensível e confiável em mensurar a capacidade física em adultos e crianças com fibrose cística. Este teste mostra grande correlação com distancia percorrida e pico de consumo de oxigênio^{94; 95}; para doentes mais graves, foi validada uma forma mais leve deste teste, o *shuttle* de 10 e 20 metros⁹⁶.

O teste de caminhada de seis minutos é outra alternativa que foi estudada e mostrou bastante confiabilidade e repetibilidade⁹⁷. Testes de banco também podem ser utilizados. Dentre estes, destaca-se o teste de banco de três minutos. Um teste simples e que não requer muito espaço, foi validado para crianças a partir de seis anos de idade⁹⁸.

Dados referentes à dispnéia ou fadiga durante a realização dos testes, mesmo sendo subjetivos, podem trazer informações adicionais para a avaliação deste paciente. Uma forma simples de se avaliar esses parâmetros é o uso de uma escala de zero a dez, na qual o indivíduo assinala a sua percepção.

A avaliação da qualidade de vida também é importante toda vez que se trata de doenças crônicas. O *Chronic Respiratory Diseases Questionnaire* (CRDQ) pode ser usado⁹⁹, assim como o *Sickness Impact Profile* e o *Quality of Well Being*^{87; 68}.

O programa de treinamento

A atividade física deve se tornar um hábito a ser seguido rigorosamente pelo portador de fibrose cística. Dentro de um contexto familiar, é importante a participação de todos para que se possa ter boa aderência a essa proposta. Grandes barreiras são enfrentadas para a prática de atividade física, a começar pela própria limitação funcional imposta pela doença, seguindo por uma sensação de que a prática lhes é de pouca importância em virtude da cronicidade da doença¹⁰⁰. Crianças tendem a se tornar mais ativas se os seus pais adotarem uma atitude de estilo de vida saudável.

Atenção deve ser dada ao já conhecido declínio dos níveis de atividade física durante a adolescência¹⁰¹, a qual é ainda maior nas meninas que nos meninos¹⁰². Indivíduos com fibrose cística tendem a manter o mesmo número de horas de atividade física habitual quando comparados com saudáveis, mas o fazem de maneira menos intensa⁶⁹.

O modelo de programa de treinamento físico é similar ao que normalmente é usado para a população em geral. O ponto crítico está na monitorização deste paciente durante a atividade e também nas exacerbações da doença, o que poderá limitar de alguma forma o treinamento¹⁰³.

Condições tais como a hepatoesplenomegalia e baixa densidade mineral óssea podem limitar alguns tipos de atividades de grande contato físico pelo risco implícito destas condições. Hipertensão portal, sinusites, hiperinsulflação dinâmica, hipóxia, sobrecarga cardíaca direita e desidratação são também condições que merecem atenção na prática de atividade física pelos indivíduos com fibrose cística¹⁰³.

Durante as infecções agudas será necessária uma pausa no treinamento ou uma diminuição na carga de treinamento.

Selvaduri comparou treinamento de resistência e de força em um programa intra-hospitalar. Seus resultados apontam para maior ganho no pico de capacidade aeróbica, nível de atividade e qualidade de vida para o grupo que realizou treinamento para resistência. Já o grupo que

realizou treinamento para força muscular obteve maiores ganhos em função pulmonar, força e ganho ponderal⁷⁵.

O programa de exercício deve sempre ser prescrito de maneira individualizada de acordo com a preferência do paciente, os quais deveriam incluir atividades aeróbias, anaeróbias e também para flexibilidade, tornando o programa mais agradável e facilitando desta forma a aderência em longo prazo ao programa¹⁰⁴.

A aderência por longo prazo ao programa de exercícios é sempre um desafio para o profissional de saúde. Programas com grande variedade de atividades baseadas na preferência do paciente tendem a promover uma maior aderência¹⁰⁵. Suporte social, percepção de competência, auto-estima e atividades agradáveis sabidamente melhoram a aderência¹⁰⁶. A prescrição de rotinas pouco flexíveis aumenta a capacidade física e também melhora as condições psicológicas, mas tendem a ser pouco aceitas pelos pacientes¹⁰⁷.

Tendo em vista o impacto que a atividade física pode ter sobre a sobrevida, esses indivíduos deveriam ser levados a intensidades vigorosas de treinamento. As atividades habituais de crianças e adolescentes são caracterizadas por curtos períodos de alta intensidade, levando a uma resposta anaeróbia.

Programas de treinamento com atividades com metabolismo predominantemente anaeróbio mostraram ser efetivos para o incremento tanto do rendimento aeróbio como anaeróbio, melhorando os índices de qualidade de vida⁶⁵. Desta forma, recomenda-se também a inclusão de treinamento predominantemente anaeróbio.

Pouca atenção tem sido dada a programas de treinamento de musculatura ventilatória, sendo os dados existentes até o momento bastante conflitantes. Um estudo demonstrou aumentos na força muscular ventilatória, função pulmonar e capacidade funcional¹⁰⁸, dados esses não confirmados por de Jong¹⁰⁹.

São necessárias pesquisas a respeito dos tipos de atividade física, duração para otimizar a intervenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Konstan MW, Stern RC, Doershuk CF. Efficacy of the Flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1994;124:689-93.
2. Postiaux, G. *Fisioterapia Respiratória Pediátrica*. 2 ed. São Paulo: Artmed; 2004.
3. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurson FJ, Riches WH. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 1995;151:1075–82.
4. McIlwaine M, Wong LT, Peacock D et al. Long-term comparative trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1997;131:570–74.
5. Desmond KJ, Schwenk WF, Thomas E, Beaudry PH, Beaudry PH, Coates AL. Immediate and long-term effects of chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *J Paediatr.* 1983;103:538–42
6. Maayan C, Bar Yishay E, Yacobi T et al. Immediate effect of various treatments on lung function in infants with cystic fibrosis. *Respiration.* 1989;55:144–45.
7. Bain J, Bishop J, Olinsky A. Evaluation of directed coughing in cystic fibrosis. *Br J Dis Chest.* 1988;82:138–48.
8. Dodd, ME; Prasad, AS. Physioterapy management of cystic fibrosis. *Chron Resp Dis.* 2005; 2:139 – .149.
9. Kendrick, AH. Airway Clearence Techniques in Cistics Fibrosis. *Eur Resp J.* 2006;27:1082-3.
10. Reissman J, Rivington-Law B, Corey M et al. Role of conventional physiotherapy in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1988;113:632–6.
11. Warwick WJ, Hansen LG. The long term effect of high frequency compression therapy on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1991;11:265–71.
12. Prasad SA, Main E. Finding evidence to support airway clearance

- techniques in cystic fibrosis. *Disabil Rehabil.* 1998;20:235–46.
13. Williams MT. Chest physiotherapy and cystic fibrosis. Why is the most effective form of treatment still unclear? *Chest.* 1994;106:1872-1882.
 14. Thomas J, Cook DJ, Brooks D. Chest physical therapy management of patients with cystic fibrosis: a metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:846-50.
 15. Elkins MR, Jones A, van der Schans C. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2004.
 16. Main E, Prasad A, van der Schans C. Conventional chest physiotherapy compared to other airway clearance techniques for cystic fibrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1.
 17. Lorin MI, Denning CR. Evaluation of postural drainage by measurement of sputum volume and consistency. *Am J Phys Med.* 1971;50:215-9.
 18. Steven MH, Pryor JA, Webber BA, Hodson ME. Physiotherapy versus cough alone in the treatment of cystic fibrosis. *N Z J Physiother.* 1992;20:31-37.
 19. Bush A, Cole P, Hariri M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J.* 1998;12:982-8.
 20. Dean E. Effect of body position on pulmonary function. *Phys Ther* 1985;65:613-8
 21. Tucker B, Jenkins S. The effect of breathing exercises with body positioning on regional lung ventilation. *Aust J Physiother.* 1996;42:219-27.
 22. Flower KA, Eden RI, Lomax L, Mann NM, Burgess J. New mechanical aid to physiotherapy in cystic fibrosis. *BMJ.* 1979;2:630-31.
 23. Campbell AH, O’Connell JM, Wilson F. The effect of chest physiotherapy upon the FEV1 in chronic bronchitis. *Med J Aust.* 1975;1:33-5.
 24. Wollmer P, Ursing K, Midgren B, Eriksson L. Inefficiency of chest percussion in the physical therapy of chronic bronchitis. *Eur J Respir Dis.* 1985;66:233-9.
 25. Pryor JA, Webber BA, Hodson ME, Batten JC. Evaluation of the forced expiration technique as an adjunct to postural drainage in treatment of

- cystic fibrosis. *BMJ*. 1979;2:417-8.
26. Gallon A. Evaluation of chest percussion in the treatment of patients with copious sputum production. *Respir Med*. 1991;85:45-51.
 27. McDonnell T, McNicholas WT, FitzGerald MX. Hypoxaemia during chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *Ir J Med Sci*. 1986;155:345-8.
 28. Pryor JA, Webber BA, Hodson ME. Effect of chest physiotherapy on oxygen saturation in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1990;45:77.
 29. Gallon A. The use of percussion. *Physioth*. 1992;78:85-9.
 30. Falk M, Kelstrup M, Andersen JB, et al. Improving the ketchup bottle method with positive expiratory pressure, PEP, in cystic fibrosis. *Eur J Respir Dis*. 1984;65:423-32.
 31. Malmeinster MJ, Fink JB, Hoffman GL. Positive Expiratory Pressure mask therapy: Theoretical and practical considerations and a review of the literature. *Resp Care*. 1991;36:1218-29.
 32. Christensen EF, Nedergaard T, Dahl R. Long-term treatment of chronic bronchitis with positive expiratory pressure mask and chest physiotherapy. *Chest* 1990;97:645-50.
 33. McIlwaine PM, Wong LTK, Peacock D, Davidson AGF. «Flutter versus PEP»: a long-term comparative trial of positive expiratory pressure (PEP) versus oscillating positive expiratory pressure (Flutter) physiotherapy techniques. *Pediatr Pulmonol*. 1997;14 (Suppl):299.
 34. Gaskin L, Corey M, Shin J, Reisman JJ, Thomas J, Tullis DE. Long term trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure. *Pediatr Pulmonol*. 1998;17 (Suppl): 345.
 35. Oberwaldner B, Evans JC, Zach MS. Forced expirations against a variable resistance: a new chest physiotherapy method in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1986;2:358-67.
 36. Hofmyer JL, Webber BA, Hodson ME. Evaluation of positive expiratory pressure as an adjuvant to chest physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *Thorax* 1986;41:951-4.
 37. Van der Schans CP, van der Mark ThW, de Vries G et al. Effect of Positive Expiratory pressure breathing in patients with cystic fibrosis. *Thorax*

- 1991;46:252-6.
38. Darbee, et al. Physiologic Evidence for the Efficacy of Positive Expiratory Pressure as an Airway Clearance Technique in Patients with Cystic Fibrosis. *Phys Ther.* 2004;84:524-37
 39. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Broncho-alveolar lavage findings in cystic fibrosis with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Resp Crit Care Med.* 1994;150:448-54.
 40. Homnick DN, Anderson K, Marks JH. Comparison of the flutter device to standard chest physiotherapy in hospitalized patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Chest.* 1998;114:993-7.
 41. Ambrosino N, Callegari G, Galloni C, Brega S, Pinna G. Clinical evaluation of oscillating positive expiratory pressure for enhancing expectoration in diseases other than cystic fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995;50:269-75.
 42. Chatham K, Marshall C, Campbell IA, Prescott RJ. The Flutter VRP1 device for post-thorocotomy patients. *Physiotherapy* 1993;79:95-8.
 43. Fauroux B; Boulé M; Lofaso F; Zérah F; Clément A; Harf A; Isabey D. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: improved tolerance with nasal pressure support ventilation. *Pediatr* 1999;103(3):E32,
 44. Sukumalchantra Y, Park SS, Williams MH. The effect of intermittent positive pressure breathing in acute ventilatory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1965;92:885-93.
 45. Ayres Sm, Kozam RL, Lukas DS, The effects of intermittent positive pressure breathing on intrathoracic pressure, pulmonary mechanics and the work of breathing. *Am Rev Resp Dis.* 1963;87:370-9.
 46. Thompson B, Thompson HT. Forced expiration exercises in asthma and their effect on FEV1. *NZJ Physiother.* 1968;3:19-21.
 47. Kirilloff, LH et al. Does Chest Physiotherapy work? *Chest.* 1985;88:436-44.
 48. Sutton, P et al. Assessment of the forced expiratory expiration technique, postural drainage and directed coughing in chest physiotherapy. *Eur Res J Dis.* 1983;64:62-8.
 49. Hasani A, Pavia D, Agnew JE, Clarke SW. Regional lung clearance during

- cough and forced expiration technique: effect of flow and viscoelasticity. *Thorax*. 1994;49:557-61.
50. Langlands J. The dynamics of cough in health and in chronic bronchitis. *Thorax*. 1967;22:88.
51. Pryor JA, Webber BA. An evaluation of the forced expiration technique as an adjunct to postural drainage. *Physioth*. 1979;65:304-7.
52. Wilson GE, Baldwin AL, Walshaw MJ. A comparison of traditional chest physiotherapy with the active cycle of breathing in patients with chronic suppurative lung disease. *Eur Respir J*. 1995;8(19 Suppl):171.
53. Giles DR, Wagener JS, Accurso FJ, Butler-Simon N. Short-term effects of postural drainage with clapping versus autogenic drainage on oxygen saturation and sputum recovery in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1995;108:952-4.
54. Webber BA, Hofmeyr JL, Morgan MD, Hodson ME. Effects of postural drainage, incorporating the forced expiration technique, on pulmonary function in cystic fibrosis. *Br J Dis Chest*. 1986;80:353-9.
55. Dad I, Alexander F. The mechanism of autogenic drainage studied with flow-volume curves. *Monograf Paediat*. 1979;10:50.
56. Schöni MH. Autogenic drainage: a modern approach to physiotherapy in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 1989; 82 (16 Suppl):32-7.
57. Pflieger et al. Self-administered chest physiotherapy in cystic fibrosis. A comparative study of high-pressure PEP and autogenic drainage. *Lung*. 1992;170:323-30.
58. Davidson AGF, McIlwaine PM, Wong LTK, Nakielna EM, Pirie GE. Physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative trial of positive expiratory pressure, autogenic drainage and conventional percussion and drainage techniques. *Pediatr Pulmonol*. 1998;(2 Suppl):132.
59. Miller S, Hall DO, Clayton CB, Nelson R. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques with postural drainage. *Thorax*. 1995;50:165-9.
60. Gosselink R; Schrever K; Cops P; Witvrouwen H; De Leyn P; Troosters T, et al. Incentive spirometry does not enhance recovery after thoracic surgery. *Crit Care Med*. 1999; 28(3):679-83.

61. Wattie J. Incentive spirometry following coronary artery bypass surgery. *Physioth.* 1998;84:508-14.
62. Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med.* 2003;37:197-206.
63. Pitta F, Troosters T, Probst VA, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J.* 2006;27:1040-55.
64. Orenstein DM, Franklin BA, Doershuk CF, et al. Exercise conditioning and cardiopulmonary fitness in cystic fibrosis. The effects of a three-month supervised running program. *Chest.* 1981;80:392-8.
65. Klijn PH, Oudshoorn A, van der Ent CK, van der Net J, Kimpen JL, Helders PJ. Effects of anaerobic training in children with cystic fibrosis: a randomized controlled study. *Chest.* 2004;125:1299-305.
66. Decramer M, Gosselink R.; Physical activity in patients with cystic fibrosis: a new variable in the health-status equation unravelled? *Eur Respir J.* 2006;28:678-9.
67. Cerny FJ, Pullano TP, Cropp, GJ. Cardiorespiratory adaptations to exercise in cystic fibrosis. *Am Rev Resp Dis.* 1982;126:217-20.
68. Orenstein DM, Nixon PA, Ross EA, Kaplan RM. The quality of wellbeing in cystic fibrosis. *Chest.* 1989;95:344-7.
69. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF. Habitual physical activity in children and adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:30-5.
70. Selvadurai HC, McKay KO, Blimkie CJ, Cooper PJ, Mellis CM, Van Asperen PP. The relationship between genotype and exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:762-65.
71. Coates AL, Boyce P, Muller D Mearns M, Godfrey S. The role of nutritional status, airway obstruction, hypoxia, and abnormalities in serum lipid composition in limiting exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Acta Pediatr Scand.* 1980;69:353-8.
72. Marcotte JE, Grisdale RK, Levison H Coates AL, Canny GJ. Multiple factors limit exercise capacity in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1986;2:274-81.
73. Boas SR, Joswiak ML, Nixon PA et al. Factors limiting anaerobic

- performance in adolescent males with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exer.* 1996;28:291-8.
74. Shah AR, Gozal D, Keens TG. Determinants of aerobic and anaerobic exercise performance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1145-50.
75. Selvaduri HC, Blimkie CJ, Meyers N, Mellis CM, Cooper PJ, van Asperen PP. Randomised controlled study of in hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33:194-200.
76. de Meer K, Gulmans VA, van Der Laag J. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am Rev J Respir Crit Care.* 1999;159:748-54.
77. Hussey J, Gormley J, Leen G, Grealley P. Peripheral muscle strength in young males with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2002;1:116-21.
78. Hanning RM, Blimkie CJR, Bar-Or O et al. Relationships among nutritional status and skeletal and respiratory muscle function in cystic fibrosis: does early dietary supplementation make a difference. *Am J Clin Nutr.* 1993;57:580-87.
79. Elkin SL, Williams L, Moore M, Hodson ME, Rutherford OM. Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clin Sci.* 2000;99:309-14.
80. Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis. *Clin Sci.* 1992;83:391-7.
81. Moser C, Tirakitsoontorn P, Nussbaum E, Newcomb R, Cooper DM. Muscle size and cardiorespiratory response to exercise in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1823-7.
82. Salh W, Bilton D, Dodd M, Webb AK. Effect of exercise and physiotherapy in aiding sputum expectoration in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 1989;44:1006-8.
83. Edlund LD, French RW, Herbst JJ, Ruttenburg HD, Ruhling RO, Adams TD. Effects of a swimming program on children with cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1986;140:80-3.
84. O'Neill PA, Dodds M, Phillips B, Poole J, Webb AK. Regular exercise and reduction of breathlessness in patients with cystic fibrosis. *Br J Dis Chest.*

- 1987;81:62-9.
- 85.Keens TG, Krastins IRB, Wannamaker EM, Levison H, Crozier DN, Bryan AC. Ventilatory muscle endurance training in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1977;116:853-60.
 - 86.Asher MI, Pardy RL, Coates AL. The effects of inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 855-9.
 - 87.Jong W, Kaptein AA, van der Schans CP et al. Quality of life in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:95-100.
 - 88.Hebestreit A, Kersting U, Basler B, Jeschke R, Hebestreit H. Exercise inhibits epithelial sodium channels in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:443-6.
 - 89.Bilton D, Dodd M, Abbott J, Webb AK. The benefits of exercise combined with physiotherapy in the treatment of adults with cystic fibrosis. *Respir Med.* 1992;86:507-12.
 - 90.Baldwin DR, Hill AL, Peckham KG, Knox AJ. Effect of addition of exercise to chest physiotherapy on sputum expectoration and lung function in adults with cystic fibrosis. *Respir Med.* 1994;88:49-53.
 - 91.Abbott J, Dodd M, Webb AK. Health perceptions and treatment adherence in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1996;51:1233-8.
 - 92.Moorcroft AJ, Dodd ME, Webb AK. Long-term change in exercise capacity, body mass and pulmonary function in adults with cystic fibrosis. *Chest .* 1997;11:338-43.
 - 93.Schneiderman-Walker J, Pollock SL, Corey M et al. A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2000;136:304-10
 - 94.Bradley J, Howard J,Wallace E, Elborn S. Reliability, repeatability, and sensitivity of the modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Chest.* 2000;117:1666-71.
 - 95.Rogers D, Smith P, John N, OliverW, Doull IJM. Validity of a modified shuttle walk test as a measure of exercise tolerance in paediatric CF patients. *J Cystic Fibrosis.* 2002;1:S139.
 - 96.Selvaduri HC, Cooper PJ, Meyers N et al. Validation of shuttle tests in

- children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:133-8.
97. Gulmans VA, van Veldhoven NH, de Meer K, Helders PJ. The sixminute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22:85-9.
98. Balfour-Lynn IM, Prasad SA, Laverty A, Whitehead BF, Dinwiddie R. A step in the right direction: assessing exercise tolerance in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25:278-84.
99. Bradley J, McAlister O, Elborn S. Pulmonary function, inflammation, exercise capacity and quality of life in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2001;17:7125.
100. Boas SR, Danduran MJ, McColley SA. Parental attitudes about exercise regarding their children with cystic fibrosis. *Inter J Sports Med.* 1999;20:334-8.
101. Britto MT, Garrett JM, Konrad TR, Majure JM, Leigh MW. Comparison of physical activity in adolescents with cystic fibrosis versus age-matched controls. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30 86-91.
102. Selvaduri HC, Blimkie CJ, Cooper PJ, Mellis CM, van Asperen PP. Gender differences in habitual activity in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 928-33.
103. Webb AK, Dodd ME. Exercise and sport in cystic fibrosis: benefits and risks. *B J Sports Med.* 1999;33:77-8.
104. Orenstein DM. Selecting activity and exercise conditioning exercises that are appropriate for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:173.
105. Holzer FJ, Schnall R Landau LI. The effect of a home exercise programme in children with cystic fibrosis and asthma. *Aust Paediatr J.* 1984; 20: 297-301.
106. Prasad SA, Cerny FJ. Factors that influence adherence to exercise and their effectiveness and application to cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 34:66-72.
107. Gulmans VA, de Meer K, Brackel HJ, Faber JA, Berger R, Heders PJ. Outpatient exercise training in children with cystic fibrosis: physiological effects, perceived competence and acceptability. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28: 39-46.

- 108.Sawyer EH, Clayton TL. Improved pulmonary function and exercise tolerance with inspiratory muscle conditioning in children with cystic fibrosis. *Chest*. 1993;104:1490-7.
- 109.Jong W, Grevink RG, Roorda RJ, Kaptein AA, van der Schans CP. Effect of a home exercise training program in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1994;105:463-8.

Capítulo XXII

MÉTODO REEQUILÍBRIO TÓRACO- ABDOMINAL NA FIBROSE CÍSTICA

Mariângela Pinheiro de Lima
Catarina Cortez Cunha
Andressa Armando Oliveira

RESUMO

A aplicação do Método Reequilíbrio Tóraco-Abdominal na Fibrose Cística (FC) tem como objetivos evitar o acúmulo de secreções pulmonares e removê-las constantemente, corrigir o atraso e/ou melhorar a qualidade do desenvolvimento sensório-motor no primeiro ano de vida da criança, desbloquear a parede torácica e promover a integração entre as atividades respiratórias e não respiratórias, preparando a criança e o futuro adulto para um bom treinamento cárdio-respiratório e desempenho em atividades físicas.

A abrangência das ações terapêuticas fundamenta-se na fisiopatologia respiratória da FC e nas seqüelas biomecânicas que se manifestam através das alterações do padrão de respiração, das deformidades torácicas e posturais e da crescente falta de habilidade para coordenar atividades lúdicas, esportivas, laborais e artísticas, com uma respiração de mínimo esforço, mínimo gasto energético e máxima eficiência.

Quanto maior for a coordenação entre as funções respiratórias e não respiratórias, menor será o gasto energético com a respiração, proporcionando ganho e manutenção de peso corporal adequado e possibilidades biomecânicas para uma melhor qualidade de vida, além de, quando necessário, preparar para um transplante pulmonar, ou a espera da cura genética já prometida pelos avançados estudos em andamento. O plano terapêutico não deve perder de vista a realidade de uma doença crônica e multifatorial, mesmo quando discretamente manifesta. A relação entre a disfunção das vias aéreas e as seqüelas respiratórias, posturais, ocupacionais e sensório-motoras deve estar presente em cada

atendimento. As diferentes fases cronológicas do indivíduo portador de FC também necessitam de avaliação, compreensão e aplicação de terapêutica individualizada e assídua para tornar o tratamento possível, agradável e eficiente.

Embora sejam vistas como uma complicação da doença respiratória na FC, as alterações posturais e as deformidades torácicas iniciam-se com a doença, e sua valorização tardia pode estar relacionada à falta de treinamento dos profissionais de saúde para sua identificação.

A detecção precoce das alterações respiratórias biomecânicas pode contribuir para tornar mais eficazes as decisões terapêuticas de todos os profissionais que atuam no atendimento da criança com FC, mas cabe, sobretudo, ao fisioterapeuta a prevenção e a minimização de tais alterações.

ALTERAÇÕES DA BIOMECÂNICA RESPIRATÓRIA EM RESPOSTA À DOENÇA PULMONAR NA FIBROSE CÍSTICA

Na FC, a função defectiva da proteína reguladora da condutância transmembrana (CFTR) nas células epiteliais e glândulas submucosas das vias aéreas leva ao comprometimento crônico do trato respiratório, caracterizado por obstrução das vias aéreas e infecções pulmonares precoces. Essas infecções contribuem para a morbidade dos fibrocísticos e são agravadas pela intensa resposta inflamatória do hospedeiro. Como consequência, observa-se a evolução progressiva para a doença pulmonar supurativa, bronquiectasias e insuficiência respiratória.

A obstrução das vias aéreas superiores e inferiores na FC tem como consequência o aumento da resistência e limitação ao fluxo de ar. Para que a ventilação seja compatível com a manutenção da vida e com as atividades não respiratórias relacionadas à idade e aptidões de cada indivíduo, os músculos respiratórios entram em esforço e instalam-se alterações biomecânicas no sistema respiratório, culminando com deformações da parede torácica.

Podemos destacar cinco componentes de desvantagem mecânica na FC:

- 1) Esforço Muscular Ventilatório, Encurtamento e Perda de Força dos Músculos Inspiratórios
- 2) Assincronismos e Distorções Tóraco-Abdominais
- 3) Bloqueio Inspiratório
- 4) Aprisionamento de Ar
- 5) Perda de força dos Músculos Abdominais.

1) Esforço Muscular, Encurtamento e Perda de Força dos Músculos Inspiratórios

De acordo com a Lei de Poiseuille, que trata do comportamento do fluxo aéreo através de tubos, o raio do tubo exerce uma importância crítica em relação à resistência do ar. A resistência ao fluxo é inversamente proporcional ao raio, elevado à quarta potência. Portanto, se o raio diminuir à metade, a resistência ao fluxo aumenta dezesseis vezes. Esta lei explica o que ocorre nas vias aéreas obstruídas, como no caso da FC.

O aumento da resistência ao fluxo (diminuição do raio das vias aéreas) impõe ao Sistema Respiratório (SR) um aumento de cargas resistivas que necessita encontrar correspondência na função dos músculos respiratórios (geradores de pressões ventilatórias). Os músculos inspiratórios então, intensificam e modificam sua atividade para suprir o aumento de demanda ventilatória. Assim, em condições de repouso os músculos motores primários da inspiração (diafragma, escalenos e paraesternais) passam a atuar de forma mais intensa e os músculos acessórios, normalmente acionados fora das condições de repouso, passam a ter constante atividade. Esta atividade aumentada é limitante em relação ao repouso muscular e ao ganho de comprimento dos músculos inspiratórios durante a expiração. Isto faz com que os músculos inspiratórios se encurtem e percam eficiência.

Além disto, o esforço muscular ventilatório determina um padrão de assincronismo de movimentos entre os compartimentos torácico e

Além disto, o esforço muscular ventilatório determina um padrão de assincronismo de movimentos entre os compartimentos torácico e abdominal.

2) Assincronismos e Distorções Tóraco-Abdominais:

O padrão normal de respiração depende da manutenção de uma função linear entre o volume de ar inspirado e expirado e os movimentos sinérgicos da caixa torácica (CT) e do abdome (AB). Ou seja, durante a inspiração, enquanto o volume pulmonar aumenta gradativamente, a CT e o AB devem mover-se para fora e para cima, e na expiração, mover-se para baixo e para dentro, acompanhando a perda do volume pulmonar. O movimento dos compartimentos torácico e abdominal ocorre de forma sincrônica, em fase. Este padrão corresponde à contração do diafragma que, ao mover-se para fora e para baixo, produz aumento da pressão abdominal e movimento da parede do AB para fora, ao mesmo tempo que os músculos escalenos e paraesternais deslocam discretamente a região médio-superior do tórax para o alto. Esta contração dos escalenos e paraesternais previne o deslocamento do tórax para dentro, em face da queda da pressão intra-pleural provocada pela contração do diafragma.

A sinergia de movimento entre CT e AB depende, entre outros fatores, da força e comprimento dos músculos do tronco, e reflete a normalidade e o equilíbrio de forças elásticas e resistivas do aparelho respiratório. A ação primária dos músculos respiratórios acessórios torácicos e abdominais é otimizar a ação do diafragma em relação à função tensão-comprimento. Assim, em condições normais, a estabilidade da CT, frente à enorme possibilidade de geração de pressão por parte do diafragma, fica assegurada graças à força, comprimento e tônus dos músculos acessórios da inspiração e da expiração.

Entretanto, inúmeros fatores podem alterar o padrão normal de respiração. Estas alterações podem variar desde a assincronia até o aparecimento de movimentos paradoxais entre os compartimentos torácico e abdominal. Os movimentos paradoxais, também denominados dis-

e abdominal. Os movimentos paradoxais, também denominados distorções, traduzem-se pelo aparecimento de movimento negativo (para dentro) no tórax ou abdômen durante a inspiração, reduzindo a ventilação. Este comportamento da parede torácica pode se intensificar devido a ocorrência de movimento dos compartimentos torácico e abdominal em direções opostas (diafragma movendo-se para baixo e a caixa torácica para cima, pela ação dos músculos acessórios) . Nesta situação há uma perda da energia gerada pelos músculos respiratórios, já que o aumento do volume de ar inspirado não ocorre de maneira proporcional ao esforço dos músculos respiratórios. Com o aumento do gasto energético há tendência à perda de peso e redução das atividades não respiratórias.

As distorções tóraco-abdominais podem se apresentar de várias formas, e os movimentos paradoxais que produzem não devem ser confundidos com a respiração paradoxal que, semiologicamente, está relacionada a uma inversão do padrão de contração do diafragma, comumente encontrada na presença de fadiga ou paralisia deste músculo.

Os movimentos assíncronos do tórax e abdômen de pacientes com Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) aumentam durante o uso dos MMSS. Isto ocorre porque a caixa torácica eleva-se ainda mais durante essas atividades, em parte pela falta de estabilidade da cintura escapular e em parte pelo encurtamento dos músculos escapulares, que tracionam as costelas para o alto durante os movimentos dos braços. Este mecanismo pode acentuar e ou provocar distorções acupacionais. Outra situação que provoca movimentos distorcivos é a solicitação da respiração abdominal. Mesmo indivíduos sadios não podem controlar o compartimento torácico quando tentam respirar voluntariamente com o diafragma. A caixa torácica é tracionada para dentro, em um movimento negativo, contrário à expansão. Por isto, a respiração abdominal não deve ser solicitada como forma de tratamento.

A associação do assincronismo respiratório com o esforço muscular respiratório fica evidente ao analisar um trabalho de Delgado e associados. Três grupos de pacientes foram comparados, e o grupo três

era de pacientes que apresentaram movimento negativo do abdômen durante a inspiração. Estes pacientes apresentaram menor capacidade vital, menor VEF1, menor PaO₂ e maior PaCO₂, maior volume residual e menor saturação de oxigênio. era de pacientes que apresentaram movimento negativo do abdômen durante a inspiração. Estes pacientes apresentaram menor capacidade vital, menor VEF1, menor PaO₂ e maior PaCO₂, maior volume residual e menor saturação de oxigênio.

Os movimentos assíncronicos e distorcivos estão associados, entre outros fatores, à estabilidade da caixa torácica. Os bebês possuem uma caixa torácica bastante cartilaginosa, o que a torna instável e passível de distorções. Como as manifestações respiratórias podem ser precoces na FC, grande importância deve ser dada ao tratamento dos movimentos alterados entre os compartimentos torácico e abdominal..

As distorções dão origem a áreas de retração torácica, que por sua vez intensificam o efeito distorcivo. O tratamento contínuo através do Método RTA e o controle clínico da doença podem evitar ou minimizar o avanço de áreas negativas no tórax-abdomem. Desbloquear o tórax, melhorar o tônus e a força abdominal e rearranjar a mecânica respiratória minimiza o efeito distorcivo, reduz o esforço muscular respiratório e o aprisionamento de ar.

3) Bloqueio Inspiratório

O encurtamento de qualquer músculo estriado esquelético tem como consequência a tração das partes onde o músculo se insere, fixando-as na posição de encurtamento do músculo. Como a principal função dos músculos inspiratórios é o deslocamento da Caixa Torácica (CT) para cima e para fora, o seu encurtamento fixa a CT em posição inspiratória e mantém os músculos inspiratórios em uma situação de desvantagem mecânica. Parte da desvantagem mecânica deve-se ao fato de que os músculos inspiratórios passam a trabalhar de forma desfavorável com relação ao componente tensão-comprimento, ou seja, quanto mais curtos estiverem os músculos inspiratórios, menor será sua capacidade de geração de pressão e de expansão da parede torácica e dos pulmões.

A crescente elevação da CT, característica da FC e de outras Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônicas (DPOC), altera a geometria da parede torácica e interfere de forma negativa na anatomia funcional do diafragma, fazendo com que a área de justaposição diminua progressivamente de tamanho. Além disto, a deformação da parede torácica dificulta a atuação muscular de forma aditiva, o que quer dizer que os músculos respiratórios perdem o sinergismo e arranjos musculares anormais se instalam, perpetuando um padrão de respiração inadequado.

A manutenção da CT em posição elevada pré-inspiração reduz o arco de movimento da inspiração e da expiração, e desta maneira diminui a mobilização e a remoção de secreções pulmonares.

O bloqueio inspiratório, o esforço muscular ventilatório e os assincronismos tóraco-abdominais dificultam a aquisição de atividades sensório-motoras durante o primeiro ano de vida e imprimem sobrecarga ventilatória durante a movimentação global do corpo.

Quando o bloqueio inspiratório se instala, a tendência é a progressão, se não houver intervenção terapêutica adequada.



DISTORÇÃO TORÁCICA



BLOQUEIO INSPIRATÓRIO:
elevação dos ombros e do esterno,
abertura e elevação das costelas.
Retração de ombros, retrações ântero-
laterais inferiores, hiperextensão da
coluna.

4) Aprisionamento de ar

Nas doenças respiratórias obstrutivas as vias aéreas tendem a se fechar prematuramente durante a expiração, ainda em um volume pulmonar elevado, dando origem ao aprisionamento de ar e aumento do volume residual (VR).

O crescente aprisionamento de ar e o aumento do volume pulmonar empurram os ossos da caixa torácica para fora e para o alto, contribuindo para a formação do bloqueio inspiratório. Desta forma, com o progressivo encurtamento dos músculos inspiratórios e aumento do volume pulmonar, os pulmões retraem-se menos e a parede torácica diminui sua capacidade de relaxamento durante a expiração.

5) Perda de Força dos Músculos Abdominais

Como vimos anteriormente, a doença respiratória na FC causa encurtamento dos músculos inspiratórios e aumento do volume pulmonar. Esta situação de elevação progressiva da parede torácica diminui, também de forma evolutiva, a ação dos músculos abdominais (expiratórios), no sentido de manter o posicionamento oblíquo e descendente das costelas e o osso esterno aplanado. A dificuldade de ação dos abdominais é tanto postural quanto dinâmica, refletindo-se não somente sobre o movimento respiratório, mas também no movimento corporal global.

Quando refletimos a respeito das múltiplas funções dos músculos expiratórios, podemos inferir que a perda de força destes músculos pode resultar em:

- Dificuldade para deprimir, fechar a caixa torácica, elevar o diafragma e diminuir o volume pulmonar durante a expiração forçada. Isto implica em menor eficiência da tosse e de todas as funções de excreção e de expressão, diminuição do volume de ar expirado e possível aumento do aprisionamento de ar. Também durante a expiração forçada durante o exercício, haverá maior dificuldade de alongamento do diafragma e de aumento da área de justaposição. Nesta situação, há desvantagem mecânica para a inspiração profunda pós esforço expiratório, o que limita a capacidade para o exercício.

- A perda de força dos músculos expiratórios contribui para que o fluxo inspiratório se torne mais turbulento, já que isto reduz a frenagem do movimento inspiratório do diafragma, além de diminuir a estabilidade da parede torácica, que fica susceptível à queda da pressão pleural durante a inspiração (tendência à distorção torácica). O diafragma tende a perder força por passar a atuar contra uma parede abdominal que oferece pouca resistência a sua descida.

- As vísceras abdominais perdem a sustentação e a parede abdominal colapsa. Ocorre também perda da sustentação da caixa torácica e da estabilidade da coluna vertebral, resultando em elevação e abertura das costelas, encurtamento da coluna vertebral e projeção anterior da pelve. Todos estes componentes posturais contribuem para o encurtamento e perda de força do diafragma.

AValiação DO PACIENTE FIBROCÍSTICO PELA ÓTICA DO MÉTODO REEQUILÍBRIO TÓRACO-ABDOMINAL

Embora os padrões de manifestação da doença respiratória na FC sejam parecidos, o conceito de avaliação do RTA, considera que cada pessoa desenvolve uma forma particular de biomecanismos respiratórios e corporais em resposta ao distúrbio respiratório que apresenta. A manifestação da respiração do paciente fibrocístico, em repouso e durante a atividade, possui características únicas relacionadas a fatores, como:

- Fisiopatologia da Doença Pulmonar
- Genótipo da FC
- Extensão da doença pulmonar
- Idade
- Características familiares, tais como: tonicidade muscular, postura corporal.
- Estado nutricional
- Profissão

- Doenças associadas, como, refluxo gastro-esofágico, asma e obstrução da vias aéreas superiores
- Comprometimento do Sistema Músculo Esquelético
- Características Psico-Comportamentais
- Grau de Treinamento Muscular e Córdio Respiratório.

A análise das características acima referidas auxilia o fisioterapeuta a ter uma idéia geral do quadro do paciente e a traçar um plano terapêutico a curto, médio e longo prazo, que vise prevenir complicações e retardar seqüelas inerentes à doença respiratória da FC.

O fisioterapeuta deve avaliar o paciente com FC todos os dias em que este comparece ao tratamento e a tomada de decisão terapêutica depende da interpretação dos seguintes fatores:

- Padrão de respiração
- Bloqueio inspiratório e padrão de postura
- Qualidade da movimentação global do paciente; integração da respiração com a atividade sensório-motora e funções de excreção e expressão.

Vários fatores podem modificar o padrão de requisição da musculatura respiratória e desta forma, a maneira como o paciente respira se modifica. As variáveis consideráveis para estas modificações podem ser: a) quantidade de secreções pulmonares, b) presença de broncoespasmo, c) aspectos emocionais e comportamentais, d) colonização por hospedeiro patogênico, e) perda de peso f) posturas viciosas.

PADRÃO DE RESPIRAÇÃO

Avaliar:

1- Ausculta Pulmonar: A ausculta pulmonar, além de revelar, através dos ruídos adventícios, a presença e localização de secreções pulmonares e broncoespasmo, é um importante indicador da distribuição da ventilação. O murmúrio vesicular informa sobre as áreas de possível hipoventilação pulmonar que podem estar relacionadas às áreas de distorção da parede torácica e ou presença de atelectasias.

É importante observar que a ausculta do fibrocístico nem sempre corresponde à quantidade de secreções pulmonares. Por isto, é necessário auscultar durante a tosse para ter uma idéia mais precisa a respeito do acúmulo de secreções pulmonares.

2- Uso da musculatura acessória da inspiração: A obstrução das vias aéreas determina o uso, em repouso, da musculatura acessória da inspiração. Entretanto, cada paciente apresenta um arranjo biomecânico particular, e é necessário identificar que músculos estão atuantes para compreender o mecanismo de expansão da parede torácica e traçar um plano de atuação, de forma a minimizar o uso dos músculos acessórios em questão e aproximar a respiração do padrão normal. A redução do uso dos músculos acessórios da inspiração em repouso diminui os assincronismos respiratórios e pode retardar a hiperinsuflação pulmonar, porque diminui o aprisionamento de ar. Além disto, a ventilação melhora contribuindo para a mobilização e remoção de secreções pulmonares.

3- Uso na Respiração em Repouso, Aumento de Tensão e/ou Encurtamento dos Músculos Acessórios da Expiração: A inspeção e a palpação da parede abdominal informam a respeito do uso, tensão e encurtamento dos músculos expiratórios. O uso dos músculos expiratórios durante a expiração em repouso indica uma necessidade de desinsuflação pulmonar e pode estar associada à presença de broncoespasmo, aprisionamento de ar e/ou intenso acúmulo de secreções pulmonares.

O uso freqüente deste mecanismo, associado à tosse constante, leva ao encurtamento e aumento de tensão dos músculos expiratórios. Quando isto ocorre, o movimento longitudinal de descida do diafragma e a expansão das seis últimas costelas ficam prejudicados devido ao aumento de pressão do compartimento abdominal e de tensão da parede abdominal. Isto determina maior uso da musculatura acessória da inspiração, aumentando o trabalho respiratório.

4- Sinais de Esforço Muscular Ventilatório: Além do uso dos músculos acessórios da inspiração e da expiração durante o repouso, outros sinais de esforço podem estar presentes e indicar a gravidade do

padrão de respiração e o comprometimento ventilatório. Dentre eles, podemos destacar: presença de tiragens (intercostais, subfrênicas, supraclaviculares e supra esternal), balanço de ombros, balanço da cabeça, gemência, batimento de asas do nariz e distorções torácicas. A presença de vários sinais de esforço está associada à evolução e ou agudização da doença pulmonar.



Distorção Torácica

Nos bebês e nas crianças pequenas, os sinais de esforço podem aparecer com mais intensidade devido às desvantagens biomecânicas respiratórias características, tais como: alta complacência da parede torácica, posição horizontalizada das costelas, baixa complacência pulmonar, menor taxa de fibras musculares resistentes à fadiga muscular ventilatória, entre outros.

Os sinais de esforço devem ser constantemente minimizados e evitados, através da estruturação de arranjos ventilatórios biomecânicos que favoreçam a ventilação pulmonar e que integrem uma respiração de mínimo esforço à atividade sensório-motora adequada à idade cronológica de cada paciente.

BLOQUEIO INSPIRATÓRIO E PADRÃO DE POSTURA

O bloqueio inspiratório pode ser definido como a fixação das estruturas torácicas em posição inspiratória e constitui uma deformidade da

parede torácica, que evolui de forma progressiva em decorrência da doença pulmonar da FC, assim como de outras DPOC. A identificação dos componentes do bloqueio inspiratório pode ser feita através da inspeção comparativa com indivíduos normais da mesma idade do paciente avaliado. Dentre estes componentes podemos destacar:

- 1- Pescoço curto
- 2- Elevação dos ombros
- 3- Protusão dos ombros ou retração dos ombros
- 4- Elevação das costelas
- 5- Elevação do esterno
- 6- Abertura excessiva das últimas costelas
- 7- Retificação da cifose dorsal
- 8- Hiper cifose dorsal
- 9- Hiperlordose lombo-sacra
- 10- Retrações costais

O paciente nem sempre apresenta todos os componentes de Bloqueio Inspiratório, mas muitos deles geralmente estão presentes e permitem identificar que músculos estão sendo utilizados em esforço. O Bloqueio Inspiratório pode se apresentar de várias maneiras, e a deformidade torácica pode ser bastante variável e sempre expressa o arranjo biomecânico da respiração em esforço de cada paciente.

Durante a expiração e a tosse, os componentes da caixa torácica devem se dirigir para baixo e para dentro para facilitar a perda de volume de ar expirado. Quando a caixa torácica começa a se elevar, as funções de excreção (tosse, evacuação, micção) e expressão (fala, canto, riso, choro) ficam dificultadas. O Bloqueio Inspiratório deve ser evitado e combatido de forma veemente na FC devido à dificuldade de expectoração característica. Quanto menor o acúmulo de secreções, menor será a evolução da doença supurativa.

O Bloqueio Inspiratório deve ser avaliado constantemente para a elaboração de plano terapêutico para minimizá-lo.



BLOQUEIO INSPIRATÓRIO:
Elevação dos ombros e do esterno,
elevação das costelas, protusão dos ombros



BLOQUEIO INSPIRATÓRIO: Elevação dos ombros e do esterno, protusão dos ombros, retrações torácicas, encurtamento da cadeia posterior.

Qualidade da Movimentação Global do Paciente

A respiração, em condições normais, deve ocorrer com mínimo esforço, mínimo gasto energético e máxima eficiência para possibilitar o desenvolvimento de outras funções. Por ser a respiração uma função

mantenedora da vida, a presença de esforço respiratório limita o desenvolvimento e a qualidade das atividades sensório-motoras.

Os músculos acessórios da respiração (utilizados durante o esforço respiratório) são também responsáveis por inúmeros movimentos do tronco e dos membros, e normalmente é possível respirar em esforço e utilizar os mesmos músculos para a movimentação global, como durante o exercício. Na doença respiratória, a função ventilatória dos músculos respiratórios está exacerbada, e por isto o uso destes mesmos músculos fica limitado para a movimentação global. Além disto, o bloqueio inspiratório leva o tronco a uma condição de pouca mobilidade e flexibilidade, o que diminui a qualidade dos movimentos corporais.

Como a FC é uma doença genética, a presença de esforço respiratório precoce interfere no desenvolvimento das atividades sensório-motoras no primeiro ano de vida da criança. As alterações no desenvolvimento sensório-motor podem ser percebidas mesmo nas situações em que a disfunção respiratória não se manifesta inicialmente através de esforço muscular ventilatório e acúmulo de secreções. As modificações da qualidade dos movimentos adquiridos pode ser a forma de manifestação do bloqueio inspiratório, ou seja, isto expressa que os músculos que deveriam estar trabalhando para, por exemplo, estabilizar a cintura escapular durante o apoio dos braços na postura prona estão, na verdade, trabalhando em esforço respiratório, mesmo não identificável.

Na criança com FC é importante avaliar não somente os marcos do desenvolvimento (rolar, sentar, arrastar, engatinhar, andar), mas também a qualidade biomecânica da movimentação. Mesmo que os marcos do desenvolvimento aconteçam na idade esperada, a presença de componentes de bloqueio inspiratório, determina que os movimentos se realizarão com certo grau de incoordenação entre a respiração e as atividades não respiratórias, acentuando o esforço ventilatório. A abordagem biomecânica através do RTA é determinante nesta faixa etária porque pode-se interferir positivamente na construção do movimento, adequando-o à uma respiração de mínimo esforço e remoção das secreções pulmonares.

À medida que a criança vai crescendo, se não houver correção das alterações biomecânicas respiratórias, o bloqueio inspiratório evolui, assim como a incoordenação entre as atividades respiratórias e não respiratórias. Isto resulta em um crescente esforço muscular ventilatório, dificuldade para a expectoração de secreções pulmonares, limitação para o exercício e influência negativa no ganho de peso, pois o gasto de energia para a respiração e para o movimento global está aumentado.

MÉTODO REEQUILÍBRIO TÓRACO-ABDOMINAL (RTA)

O método Reequilíbrio Tóraco-Abdominal (RTA) foi desenvolvido na década de 80, pela fisioterapeuta Mariangela Pinheiro de Lima. É uma técnica de fisioterapia que tem por objetivo incentivar a ventilação pulmonar e promover a remoção de secreções pulmonares e das vias aéreas superiores através da reorganização do sinergismo muscular respiratório, que se perde na presença de disfunção respiratória. A reorganização do sinergismo muscular respiratório, no repouso e durante as atividades funcionais, possibilita a redução do esforço muscular ventilatório, melhora a ventilação e otimiza as atividades funcionais.

As medidas terapêuticas para alcançar tais objetivos baseiam-se no alongamento e fortalecimento dos músculos respiratórios, além da facilitação da adequação da tonicidade muscular, na tentativa de vencer as tensões elásticas e obstrução pulmonares aumentadas na vigência de pneumopatias. O RTA preconiza que as disfunções e doenças respiratórias apresentam seqüelas musculares, posturais, ocupacionais e sensorio-motoras.

Esta técnica busca a reabilitação da função pulmonar de forma integral, entendendo a interação do indivíduo com o meio ambiente e consigo mesmo. O tratamento do paciente pneumopata merece uma abordagem global, assim como são globais as funções dos músculos respiratórios que possuem algumas ações puramente relacionadas à respiração e outras que facilitam funções como a alimentação, a captação sensorial, as reações de retificação e equilíbrio, o trabalho, a higiene

pessoal, a fala e a excreção. Ao abordar os distúrbios respiratórios de forma abrangente é possível vislumbrar uma reabilitação da função respiratória, reintegrando respiração à atividade sensório-motora motora global, oferecendo ao paciente a possibilidade de uma melhor qualidade de vida, valorizando suas potencialidades e, acima de tudo, reduzindo o esforço muscular respiratório em repouso e durante as atividades funcionais.

O Método Reequilíbrio Tóraco-Abdominal foi assim denominado porque as alterações mecânicas resultantes de patologias pulmonares demonstram desequilíbrio de forças entre músculos inspiratórios e expiratórios (torácicos e abdominais). Este desequilíbrio muscular e as alterações do volume pulmonar modificam o Ponto de Equilíbrio do tórax (Capacidade Residual Funcional ou Nível de Repouso) que se desloca em sentido inspiratório nas patologias obstrutivas e expiratório nas patologias restritivas. A mudança do Ponto de Equilíbrio do Sistema Respiratório gera esforço muscular ventilatório, encurtamento e perda de força dos músculos inspiratórios, aumento do gasto energético, bloqueio da caixa torácica, alterações de tonicidade e força dos abdominais (músculos expiratórios) e limitação das atividades funcionais.

O tratamento não se constitui de manobras isoladas, mas de um manuseio dinâmico orientado pela biomecânica respiratória normal e pela fisiopatologia das disfunções respiratórias. Tal manuseio se caracteriza por: 1) posicionamento adequado, 2) alongamento passivo, 3) alongamento ativo-assistido, 4) alongamento ativo, 5) fortalecimento muscular; 6) apoios manuais, 7) massagens e 8) manobras miofaciais.

A aplicação da técnica possibilita a reorganização da geometria e do sincronismo tóraco-abdominal, reexpansão de áreas hipoventiladas, melhora a ventilação, a qualidade do fluxo, a remoção de secreções pulmonares, o incremento das atividades não respiratórias e a reestruturação da postura.

Os grandes objetivos do tratamento através do RTA são:

- 1- Redução do Esforço Muscular Ventilatório
- 2- Remoção de Secreções
- 3- Desbloqueio do Tórax
- 4- Reintegração das Atividades Respiratórias e não Respiratórias

A finalidade maior do tratamento através do RTA é a melhora da função respiratória, mas somente ao coordenar funções não respiratórias e respiratórias estaremos realmente iniciando a restauração de uma respiração mais eficiente, já que as duas classes de funções dos músculos ventilatórios estão integradas nas atividades de vida diária.

ABORDAGEM BIOMECÂNICA RESPIRATÓRIA ATRAVÉS DO MÉTODO REEQUILÍBRIO TÓRACO-ABDOMINAL NA FIBROSE CÍSTICA

ALONGAMENTO DOS MÚSCULOS RESPIRATÓRIOS

O alongamento dos músculos respiratórios na terapêutica RTA tem como finalidade aumentar o arco de movimento do Sistema Respiratório, o que se traduz por incremento ventilatório e maior facilidade de remoção de secreções pulmonares. Para tal, é necessário que o fisioterapeuta, através de seus conhecimentos de fisiologia, fisiopatologia e biomecânica respiratória, possa identificar o deslocamento do Ponto de Equilíbrio (Capacidade Residual Funcional) e suas manifestações no corpo do paciente.

A partir desta avaliação, alguns critérios devem ser contemplados para que o alongamento dos músculos respiratórios possa gerar aumento de volume de ar inspirado e/ou expirado e redução do esforço muscular ventilatório: a) o alongamento dos músculos inspiratórios deve ser feito preferencialmente durante a expiração, e o alongamento dos músculos expiratórios durante a inspiração; b) a carga imposta ao Sistema

Respiratório através do manuseio deve ser vencida pelo paciente sem aumento de esforço ventilatório, ou seja, ao alongar os músculos respiratórios a resposta obtida deve ser a melhora de parâmetros, como: frequência respiratória, saturação de oxigênio, frequência cardíaca e outros sinais de esforço; c) é necessário que o alongamento ocorra no tempo respiratório do paciente, porque somente assim poderemos aumentar os tempos inspiratório e/ou expiratório; d) o alongamento pode ser passivo, como quando necessitamos reduzir o esforço ventilatório, ou ativo assistido e ativo quando necessitamos desbloquear a caixa torácica ou reintegrar as funções respiratórias e não respiratórias; e) os músculos não devem ser alongados de forma isolada, e sim com o intuito de recuperar as coordenações respiratórias, tornando o mais sincrônico possível o movimento tóraco-abdominal; f) durante o manuseio, o conceito de tração é muito mais importante que o de pressão, para evitar sobrecarga ao Sistema Respiratório.

Os músculos respiratórios não devem ser alongados de forma aleatória, e sim personalizada, e a escolha dos músculos contemplados com a terapêutica deve ser reavaliada a cada dia, pois as necessidades mudam de acordo com o padrão de respiração.

ALONGAMENTO DOS MÚSCULOS INSPIRATÓRIOS

O alongamento dos músculos inspiratórios, integrado à atividade respiratória, é um eficiente meio terapêutico de otimização da ventilação, e dentre outros resultados podemos destacar:

- **Aumento do Comprimento dos Músculos Inspiratórios** – A melhora da relação tensão-comprimento faz com que os músculos inspiratórios se tornem mais eficazes para deslocar a parede torácica durante a inspiração. Isto ocorre tanto aos músculos inspiratórios motores primários quanto aos inspiratórios acessórios.

Apesar de se ter como objetivo a eliminação da ação dos músculos acessórios da inspiração durante o repouso, é importante atentar para o fato de que na FC o aumento de carga imposto ao sistema respi

ratório é perene e que músculos inspiratórios acessórios mais alongados tornam-se mais eficientes.

- **Costelas Mais Oblíquas e Descendentes** – O alongamento dos músculos inspiratórios reduz a elevação da caixa torácica e devolve as costelas a uma posição mais oblíqua e descendente. Este posicionamento costal facilita a ação do músculo diafragma e resulta em maior arco de movimento inspiratório.

- **Melhor Tonicidade e Força Abdominal** – Como os músculos inspiratórios são elevadores da caixa torácica, seu encurtamento provoca desequilíbrio da ação complementar com os abdominais para equilibrar a postura do tronco e o posicionamento das costelas.

O alongamento dos músculos inspiratórios favorece a atuação tônica e fásica dos músculos abdominais, tornando mais eficientes funções como a tosse, a evacuação, a fala e reduzindo o gasto de energia durante o exercício.

- **Melhor Função Diafragmática** – O alongamento dos músculos inspiratórios, incluindo o diafragma, facilita um posicionamento mais oblíquo e descendente das costelas, o que possibilita maior arco de movimento inspiratório e coloca o diafragma em vantagem na relação tensão / comprimento.

A associação de costelas mais oblíquas e descendentes, com a adequação da tonicidade e força dos músculos abdominais, tende a aumentar a área de justaposição do diafragma na caixa torácica e melhorar a relação entre as pressões intra-pleural e abdominal. Isto resulta em maior frenagem da contração do diafragma por parte dos abdominais, contribuindo para um fluxo inspiratório mais laminar e menor tensão diafragmática para a geração de pressões inspiratórias.

- **Aumento do Sincronismo Tóraco-Abdominal** – Ao alongar os músculos acessórios da inspiração, que deslocam a caixa torácica para cima e para fora, diminui-se a oposição que estes fazem ao deslocamento longitudinal inferior do diafragma. A cintura escapular e a região médio-superior do tórax tornam-se mais estáveis e o compartimento abdominal pode se deslocar com maior amplitude, proporcionando

maior eficiência para o diafragma, com redução do gasto de energia.

- **Maior Eficiência das Atividades não Respiratórias** – Quando os músculos acessórios da inspiração reduzem a atividade respiratória no repouso, tornam-se mais aptos para atuar nas atividades funcionais que resultam em realização individual. Assim, as atividades lúdicas, esportivas, afetivas, laborais e artísticas podem ser mais facilmente exercidas.

FORTALECIMENTO DOS MÚSCULOS INSPIRATÓRIOS

O fortalecimento dos músculos inspiratórios, feito sempre após o alongamento dos mesmos, fixa e estabelece mais fortemente às aquisições obtidas com o alongamento. O fortalecimento dos músculos inspiratórios, no conceito do método RTA, deve ser feito através das atividades não respiratórias, sem oferecer resistência às vias aéreas.

O fortalecimento deve ser iniciado o mais precocemente possível, para que as atividades não respiratórias consigam emergir. Os resultados do fortalecimento dos músculos inspiratórios proporcionam:

- **Estabilidade da Cintura Escapular e da Caixa Torácica** – A estabilidade da cintura escapular e da caixa torácica oferece ao Sistema Respiratório vantagem mecânica para equilibrar os efeitos negativos que a pressão pleural exerce quando há aumento de cargas elásticas ou resistivas ao SR. Quando os músculos inspiratórios estão fracos, o aumento da negatividade da pressão pleural é capaz de deslocar a parede torácica para dentro durante a inspiração (distorções torácicas). Com o fortalecimento muscular, este efeito fica diminuído ou abolido.

- **Integração entre Atividades Respiratórias e não Respiratórias** – O fortalecimento dos músculos inspiratórios facilita o movimento dos membros superiores para atividades mais finas e seletivas, porque a cintura escapular torna-se mais estável. Isto aumenta a dissociação entre o tórax e os membros superiores e a coordenação entre as atividades respiratórias e posturais.

A dissociação tóraco-umeral alivia a carga sobre o Sistema Res-

piratório, porque os movimentos dos membros superiores não elevam a caixa torácica, e os músculos inspiratórios permanecem em vantagem mecânica para a respiração, mesmo durante a elevação e abdução dos braços. Assim, as atividades funcionais realizadas com os membros superiores não colocam o diafragma em oposição aos movimentos da região médio-superior do tórax, a distorção torácica ocupacional diminui e com o decorrer do tratamento pode ser abolida, diminuindo o custo da respiração durante as atividades da vida diária.

- **Facilitação da Função Diafragmática** – Como citado anteriormente, a estabilização da caixa torácica decorrente do fortalecimento dos músculos acessórios da inspiração diminui o movimento antagônico entre o diafragma e a região médio superior do tórax. Desta forma, o diafragma tem sua ação facilitada e melhora sua função respiratória e sua contribuição para incrementar a digestão e a circulação, através das diferenças de pressões que seu movimento proporciona ao complexo tóraco-abdominal.

- **Melhora da Captação Sensorial e Interação com o Meio Ambiente** - A melhora do comprimento e da força dos músculos acessórios da respiração propicia e facilita os movimentos da cabeça, do pescoço e do tronco, contribuindo para a captação sensorial e a interação com o meio ambiente. Em pacientes portadores de patologias respiratórias crônicas como a FC, a dificuldade para movimentar o corpo aparece de forma bem evidente em função das alterações musculares e do bloqueio inspiratório. Reverter este quadro faz com que os músculos respiratórios tenham maior performance em relação à respiração e torna os movimentos mais qualitativos. Movimentos qualitativos atuam desbloqueando áreas fixas e contribuem para evitar e/ou minimizar as deformidades torácicas.

FORTALECIMENTO DOS MÚSCULOS EXPIRATÓRIOS

Durante a aplicação do Método Reequilíbrio Tóraco-Abdominal o fortalecimento dos músculos expiratórios, especialmente os abdomi

nais, deve ser aplicado com a finalidade de:

a) minimizar os efeitos negativos da pressão pleural em relação à estabilidade da caixa torácica, e assim evitar movimentos respiratórios distorcivos; b) tornar mais eficientes as pressões expiratórias e a tosse mais eficaz; c) aumentar a força do diafragma; d) aumentar a mobilidade do tronco e a estabilidade da coluna vertebral.

O fortalecimento dos músculos expiratórios deve ser feito preferencialmente durante a expiração, para evitar aumento de carga para o Sistema Respiratório, exceto em pacientes muito treinados e em crianças pequenas, que se movimentam espontaneamente e não podem atender solicitações terapêuticas. Nestes casos, o fisioterapeuta deve graduar a intensidade dos movimentos facilitados para não aumentar o esforço respiratório.

Para maior efeito em relação à redução do esforço muscular ventilatório e desbloqueio da CT, aplica-se o fortalecimento dos músculos expiratórios após o alongamento dos músculos inspiratórios, e os resultados esperados são:

- **Reposicionamento das Costelas** - A doença respiratória da FC causa ao tórax e abdômen mudanças de forma e função. O bom posicionamento das costelas está diretamente relacionado a uma mecânica respiratória mais vantajosa, e a força dos músculos abdominais e o alongamento dos músculos inspiratórios mantém as costelas em posição oblíqua e descendente. Este posicionamento das costelas aumenta o volume de ar inspirado e expirado, tende a tornar mais verticais as fibras do diafragma e aumenta sua forma de cúpula (aumento da área de justaposição). Além disto, o reposicionamento costal facilita os movimentos de flexão anterior, flexão lateral e rotação do tronco.

- **Adequação da Pressão Abdominal** - A adequação da pressão abdominal contribui para equilibrar a negatividade da pressão pleural, aumentando a estabilidade da parede torácica e otimizando a função diafragmática. O fluxo inspiratório torna-se mais laminar porque músculos abdominais mais eficientes freiam a descida do diafragma e evitam movimento inspiratório rápido.

- Aumento da Propriocepção Abdomino-Diafragmática

Quando estamos em vigília nossos movimentos são quase sempre acompanhados de flexões e rotações do tronco. Estes movimentos atuam no sentido de alongar o diafragma e potencializar a pressão abdominal, aumentando a carga que este tem que vencer durante a inspiração. Esta freqüente combinação alonga e fortalece o diafragma e é um estímulo proprioceptivo que torna mais eficiente a perene função deste músculo.

MANUSEIOS E TÉCNICAS DO MÉTODO REEQUILÍBRIO TÓRACO-ABDOMINAL

- Posicionamento Adequado
- Apoio Tóraco-Abdominal
- Apoio Abdominal Inferior
- Apoio no Espaço Íleo Costal
- Manobra Circular do Esterno
- Manobra Circular do Abdômen
- Transferência Ventilatória
- Ajuda Inspiratória
- Alongamento Posterior
- Reposicionamento Costal
- Alongamento Passivo, Ativo Assistido e Ativo dos Músculos Inspiratórios
- Alongamento Passivo, Ativo Assistido e Ativo dos Músculos Expiratórios
- Reeducação do Movimento Integrado à Respiração
- Abertura do Espaço Interescapular
- Fortalecimento dos Músculos Inspiratórios
- Fortalecimento dos Músculos Expiratórios
- Dissociação Tóraco-Umeral
- Abertura do Espaço Íleo-Costal
- Facilitação do Desenvolvimento Sensório-Motor Associado a

Manuseios de Ajustes Biomecânicos para Facilitar a Ventilação

-Ginga Torácica

-Ginga Torácica com Ajuda Inspiratória

EXEMPLOS DE MANUSEIOS DO MÉTODO RTA EM CRIANÇA COM FC EM VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA



APOIO TÓRACO-ABDOMINAL



APOIO ABDOMINAL INFERIOR





APOIO NO ESPAÇO ÍLEO-COSTAL



ABERTURA DA CINTURA ESCAPULAR



ALONGAMENTO DE PEITORAL MAIOR E MENOR

CONCLUSÃO

Ao se tratar de uma doença crônica como a FC é preciso ter consciência de seu caráter multifatorial e evolutivo. Os objetivos de tratamento devem ser muito bem estabelecidos e sempre com perspectivas futuras.

A preocupação com a remoção das secreções pulmonares deve ser constante no intuito de minimizar os danos pulmonares causados pelo processo inflamatório. A construção de uma autonomia para a expectoração está calcada na manutenção de boa ventilação e no desenvolvimento de comprimento e força dos músculos respiratórios para facilitar as atividades excretoras.

O tratamento das disfunções biomecânicas respiratórias no paciente com FC é de inteira responsabilidade do fisioterapeuta, porém os pais precisam seguir as orientações do profissional para auxiliar a construção de novos arranjos respiratórios e o encorajamento de atividades físico-funcionais (prática de esportes e atividades artísticas).

De maneira global o treinamento dos músculos respiratórios através do Reequilíbrio Tóraco-Abdominal orienta-se pelas diretrizes enunciadas acima, mas a forma de aplicação é bastante sofisticada e sutil. Não há uma regra a ser seguida para todos os pacientes, e sim uma terapêutica baseada na interpretação da interação entre a fisiopatologia da doença, os efeitos biomecânicos da disfunção respiratória sobre o indivíduo e de como este indivíduo suporta os acontecimentos que o desviam do estado de saúde. A leitura terapêutica para a tomada de decisões será tão mais precisa quanto mais a normalidade seja o parâmetro a ser conquistado, mesmo quando sabemos não haver mais esta possibilidade de forma plena. Embora muito profissionais, entre eles o fisioterapeuta, sejam classificados como da área da saúde, a formação acadêmica sugere uma aceitação, muitas vezes passiva, dos conceitos e perspectivas de uma enfermidade crônica, e é bastante comum ouvir a clássica frase: “isto faz parte da doença”

O grande investimento da comunidade científica no tratamento do

paciente e sua capacidade de resposta. É preciso incentivar e auxiliar o paciente a dar o máximo de resposta, mas lembrando sempre que isto deve acontecer sem aumentar o esforço ventilatório.

Em alguns casos, como dos pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva, os objetivos possíveis são a redução do esforço ventilatório e a remoção de secreções. Em casos menos agudos, o desbloqueio do tórax e a reintegração entre as atividades respiratórias e não respiratórias devem ser somados aos objetivos anteriores, e algum grau de todos eles pode ser alcançado em apenas uma terapia. A orientação mais importante é que a respiração tem que melhorar, ou seja, devemos buscar o conforto respiratório com a melhora de parâmetros ventilatórios.

A finalidade do tratamento não justifica atitudes imediatas e nocivas ao padrão de respiração, porque é no decorrer da terapia que se constrói gradualmente a autonomia respiratória do indivíduo com suas inerentes potencialidades. Assim, um manuseio suave, que resulte em maior sincronismo tóraco-abdominal, pode levar à eficiente remoção de secreções e redução do gasto energético. Esta energia poupada será empregada em atividades mais realizadoras e funcionais e que retroalimentam a respiração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Roussos C, Mackey PT: The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982; 307: 786-97.
- 2-Edwards RHT, Faulkner J. Structure and function of the respiratory muscles. In Roussos C, Macklem PT (eds): *The thorax*: New York; Marcel Dekker, 1986. part A pp 297-326.
- 3-Derenne JP, Macklem PT, Roussos C. The respiratory muscles: mechanics, control and pathophysiology. Part 1. *Am Ver Respir Dis* 1978; 118: 119-33.
- 4-Sackner MA, Gonzales H, Rodriguez M, Belsito A, Sackner DR, Grenvik S: Assessment of asynchronous and paradoxical motion between rib cage

- 5-Keleman S. Anatomia emocional. 4ª ed. São Paulo: Summus; 1992.
- 6-Puckree T, Frank C, Beverly B. Abdominal motor unit activity during respiratory and non-respiratory tasks. *J. Appl. Physiol.* 1998; 84(5): 1707-15.
- 7-Mckenzie DK, Gandevia SC, Gorman RB, Southon FCG. Dynamic changes in the zone of apposition and diaphragm length during maximal respiratory efforts. *Thorax* 1994; 49: 634-8.
- 8-Raper AJ, Thompson WT, Shapiro W et al: Scalene and sternomastoid muscle function. *J Appl Physiol* 1996; 21: 497 502.
- 9-Efthimiou J, Fleming J, Spiro SG: Sternomastoid muscle function and fatigue in breathless patients with severe respiratory disease. *Am Ver Respir Dis* 1987; 136: 1099-1105.
- 10-Danon J, Druz WS, Goldberg NB et al: Function of the isolated paced diaphragm and the cervical accessory muscles in C1 quadriplegics. *Am Ver Respir Dis* 1979; 119: 909-19.
- 11-Cournand A, Brock HJ, Rappaport I, Richards DW: Disturbance of action of respiratory muscles as a contributing cause of dyspnea. *Arch Inter Med* 1986; 57: 1008-26.
- 12-Campbell EJM. The respiratory muscles and the mechanics of breathing, Minnesota: Year Book Publishers, 1958.
- 13-De Troyer A, Estenne M. Coordination between rib cage muscles and diaphragm during quiet breathing in humans. *J Appl Physiol* 1984; 57: 899-906.
- 14-Fenichel NM, Epstein BS. Pulmonary apical herniations. *Arch Intern Med* 1955; 96: 747-51.
- 15-Estenne M, De Troyer A. Relationship between respiratory muscle electromyogram and rib cage motion in tetraplegia. *Am Respir Dis* 1985; 132: 53-9.
- 16-De Troyer A, Estenne M, Vincken W. Rib cage motion and muscle use in high tetraplegics. *Am Ver Respir Dis* 1986; 133: 1115-19.
- 17-Lima MP: Tórax enfisematoso: tratamento fisioterápico. *Série Fisioterapia no Hospital Geral SUAM* 1986; 9: 273-87.

- 18-De Troyer A, Estenne M, Heilporn A: Mechanism of active expiration in tetraplegics subjects. *N Engl J Med* 1986; 314: 740-44.
- 19-Estenne M, Knoop C, Vanvaerenbergh J et al: The effect of pectoralis muscle training in tetraplegic subjects. *Am Ver Respir Dis* 1989; 139: 1218-22.
- 20-Cala SJ, Edyvean J, Rynn M et al: O₂ cost of breathing: Ventilatory vs. Pressure loads. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1720-7.
- 21-De Troyer A, Ninane V, Gilmartin JJ et al: Triangularis sterni muscle use in supine humans. *J Appl Physiol* 1987; 62:919-25.
- 22- Kendall FP. Músculos provas e funções. 4^a ed. São Paulo: Manole, 2001.
- 23- Coriat LF. Maturação psicomotora no primeiro ano de vida da criança. São Paulo: Cortez e Moraes; 2004.
- 24- Gandevia SC, Butler JE, Hodges PW, Taylor JL. Balancing acts: respiratory sensations, motor control and human posture. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002; 29:118-21.
- 25- Hodges PW, Gandevia SC. Activation of the human diaphragm during a repetitive postural task. *J. Physiol.* 2000; 522 (1):165-75.
- 26- Dimarco AF, Romaniuk. L, Kowalski KE, Supinski GS. Efficacy of combined inspiratory intercostal and expiratory muscle pacing to maintain artificial ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1997; 156 (1):122-6.
- 27- Hodges PW, Heijnen I, Gandevia SC. Postural activity of the diaphragm is reduced in humans when respiratory demand increases. *J. Physiol.* 2001; 537(3):999-1008.
- 28- Aliverti A, Cla SJ, Duranti R et al. Human respiratory muscle actions and control during exercises. *J. Applied Physiology* 1997; 83 (4):1256-69.
- 29- Hodges PW, Gurfinkel VS, Brumagne S, Smith TC, Cordo PC. Coexistence of stability and mobility in postural control: evidence from postural compensation for respiration. *Exp. Brain Re.* 2002; 144:293-302.
- 30- Cappello M, Troyer A. Interaction between left and right intercostal muscles in airway pressure generation. *J. Physiology* 2000; 88:817-20.
- 31- Legrand A, Wilson TA, Troyer A. Rib cage muscle interaction in airway pressure generation. *J. Physiol.* 1998; 85:198-203

- 32- Palange P, Forte S, Onorati P, Manfredi F, Serra P, Carlone S. Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *J.f Applied Physiol.* 2000; 88:1715-20.
- 33- Puckree T, Cerny F, Bishop B. Abdominal motor unit activity during respiratory and nonrespiratory tasks. *J. Applied Physiol.* 1998; 84 (5):1707-15.
- 34- Ludwig Neto N. Apresentação. Secretaria de Estado da Saúde. Fibrose Cística: enfoque multidisciplinar. Florianópolis: HJG; 2008.
- 35- Alison JA, Regnis JA, Donnelly PM, Adams RD, Sullivan CE. End-expiratory lung volume during arm and leg exercise in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1450-8.
- 36- Hart N, Polkey MI, Clément A, Boulé M, Moxham J, Lofaso F. Changes in pulmonary mechanics with increasing disease severity in children and young adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 61-6.
- 37- Konstan WK, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediat. Pulmonol.* 1997; 24: 137-42.
- 38- Zanchet RC, Chagas AM, Melo JS, Watanabe PY, Barbosa AS, Feijó S. Influência do método Reequilíbrio Tóraco-Abdominal sobre a força muscular respiratória de pacientes com fibrose cística. *J Brás Pneumol.* 2006; 32(2): 123-9.

Capítulo XXIII

Assistência de enfermagem à criança, adolescente e família fibrocística

Luciana Costa Rosatelli
Sonia Gonçalves Costa Saldias Palácios

RESUMO

O cuidado de pacientes portadores de FC requer uma série de instrumentos, conhecimentos e procedimentos específicos. A assistência de Enfermagem faz a reunião desses instrumentos, conhecimentos e procedimentos com o objetivo de proporcionar tratamento e a reabilitação dos clientes e família, capacitando para o autocuidado e assim adesão ao tratamento. O enfermeiro tem papel fundamental como educador; ele se torna o elo entre cliente/família e demais membros da equipe multidisciplinar. Desta forma, sua figura (papel) é imprescindível no tratamento do paciente fibrocístico.

INTRODUÇÃO

A Fibrose cística (FC), também conhecida como mucoviscidose, nos últimos anos tem sido reconhecida como a mais freqüente doença hereditária potencialmente letal¹.

Por ser uma doença pouco conhecida gera insegurança e ansiedade por parte dos pais e familiares durante a sua confirmação. Principalmente, se a criança é aparentemente saudável, não diferenciando dos outros filhos. A doença é percebida concretamente quando a criança começa a apresentar os sintomas da mesma. Para que os pais estejam

preparados para enfrentar a doença, torna-se importante o conhecimento da doença, o tratamento adequado e as conseqüências da mesma^{2,3}.

O papel do enfermeiro é de extrema importância nesse momento, pois ele tem a função de educador e facilitador, transmitindo informações necessárias sobre a doença e o tratamento, minimizando assim, suas dúvidas e sofrimento.

Os cuidados a criança fibrocística exigem dos pais um tempo maior em suas rotinas, e na maioria das vezes a mãe passa a ter o cuidado exclusivo com o filho, principalmente durante as internações. Com o passar do tempo muitas famílias conseguem reorganizar suas vidas, adaptando-se a novas rotinas, aceitando a doença e passando a conviver melhor com a ela⁴.

Como o tratamento requer cuidados específicos e contínuos, é necessário o cumprimento de: prescrição médica, cuidados de enfermagem, fisioterapia e dieta, para que a doença não se agrave, a fim de proporcionar uma melhor qualidade de vida.

DIAGNÓSTICO

Nos países desenvolvidos, a maioria dos pacientes tem diagnóstico firmado no primeiro ano de vida, enquanto que no Brasil o diagnóstico é feito após os três anos de idade. Mas essa realidade vem sendo mudada, com o diagnóstico precoce, nos Centros Especializados⁵.

O diagnóstico é realizado por meio do quadro clínico: história familiar de fibrose cística; teste do pezinho; teste do suor e teste genético⁶.

Tratamento

Embora algumas crianças sejam diagnosticadas na triagem neonatal e ainda não apresentem os sintomas da doença, é necessário dar ênfase a todos os cuidados da doença, a fim de preparar a família e de evitando seqüelas para a criança com fibrose cística, quando esta chegar à fase adulta^{2,7}.

O enfermeiro deve enfatizar o tratamento aos pais e familiares da criança com fibrose cística, tornando-se muitas vezes repetido, mas necessário.

O tratamento envolve uma dieta planejada cuidadosamente (hipercalórica e sem restrição de gorduras, adequada à idade e ao estado clínico geral), suplemento oral de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, e K), administração de enzimas pancreáticas, fisioterapia respiratória, nebulização, oxigenoterapia e antibióticoterapia, visando impedir surto de infecção pulmonar^{8, 9, 10}.

Além do tratamento estabelecido, deve ser feito profilaxia da criança com fibrose cística com as vacinas habituais (do programa básico) e as vacinas *anti-haemophilus*, vírus influenza e hepatite B¹¹.

Os objetivos da equipe são a manutenção adequada da nutrição e crescimento normal, prevenção e terapêuticas agressivas pulmonares, estimular a atividade física e fornecer suporte psicossocial.

Os problemas digestivos podem geralmente ser tratados com uma combinações de enzimas, vitaminas e dieta modificada.

Enzimas: Devem ser composta de microesferas ou grânulos, formulações comerciais em cápsulas que devem ser ingeridas preferencialmente inteiras, salvo crianças menores, que não conseguem ingerir cápsulas inteiras, podem receber apenas as microesferas, sem amassá-las ou triturá-las. Podendo ser oferecidas com suco de laranja ou com papinha de frutas^{12, 13}.

Vitaminas: Para repor as vitaminas perdidas, devido à digestão incompleta das gorduras e proteínas. Muitas crianças precisam fazer uso dessas vitaminas e é importante estimulá-las a ingerir junto com outros alimentos (vitaminas, iogurte), se for lactente administrar junto com a mamadeira^{12, 13}.

Dieta modificada: deve ser mais calórica, protéica, sem restrição de gorduras. Devido à perda excessiva de sal, provocado por climas quentes e secos, doenças ou exercícios vigorosos. Sal extra pode ser recomendado, como também a ingesta de muito líquido, evitando assim a desidratação.

HOSPITALIZAÇÃO

Durante as exacerbações de secreção pulmonar a criança necessita de internação hospitalar para uso de antibioticoterapia intravenosa e, na maioria das vezes, essa internação é programada, a cada 4 ou 6 meses; a criança fica internada por 15 dias, podendo se prolongar dependendo do caso. A família e a criança são orientadas para a internação, a fim de se prepararem para internação, pois muitas delas residem longe e necessitam de um tempo para se organizar^{14,15}.

Durante as internações a criança com FC tem a mãe como cuidadora primária; isso aumenta a confiança e segurança, facilitando algumas intervenções.

E nesse momento o enfermeiro pode monitorar os cuidados de higiene, alimentação, uso de enzimas e nebulização, prestados por essa mãe e auxiliar-la quando tiver dificuldade e assim proporcionar maior confiança e segurança. Sempre reforçando a importância desses cuidados e auxiliando a estabelecer rotinas com horários regulares para os mesmos, a fim de utilizarem em casa no momento da alta^{16,17}.

O enfermeiro deve ser ativo, orientando as famílias e trabalhando junto com os demais integrantes da equipe multidisciplinar.

Quanto mais cedo a família é acolhida e aprende estratégias de enfrentamento que beneficiam o tratamento do filho e o cotidiano familiar, mais fácil serão para o paciente adaptar-se a sua condição e ter uma vida mais próxima ao normal e com melhor qualidade de vida¹⁸.

CUIDADOS DE ENFERMAGEM

Dependendo do grau de comprometimento da doença, a criança fibrocística terá um período maior ou menor de internações e é importante que a enfermeira observe, para poder planejar os cuidados necessários durante o tratamento¹⁹. Na administração de medicamentos que na maioria das vezes é intravenoso. Faz-se necessário saber qual o melhor material (cateter) a ser usado durante a internação para adminis-

trar a medicação.

O planejamento e a escolha certa reduzem o sofrimento da criança, diminuindo o nível de estresse durante o tratamento hospitalar^{19,20}.

Muitas crianças na fase escolar relatam do medo da internação, devido ao temor das punções venosas. É comum observarmos o sofrimento delas, sendo necessário uma equipe de enfermagem especializada e treinada para o cuidado.

a) Cuidados na escolha do cateter

No exercício diário da assistência de enfermagem, a escolha de um dispositivo de acesso venoso é um passo importante e necessário a implementação da terapia intravenosa prescrita. Geralmente, esta acaba recaindo sobre um cateter periférico curto, independentemente da terapia prescrita²⁰.

Atualmente, a escolha e indicação de um cateter central de inserção periférica logo de início é uma opção racional e viável, para que se possa utilizá-lo desde o início até o final do tratamento. Esta escolha se baseia nas características básicas de um “dispositivo venoso adequado”, que deve apresentar:

- possuir a maior chance de permanecer durante todo o tempo previsto e que permita a utilização do menor número de cateter para implementação do tratamento;
- atender aos requisitos do tratamento;
- ser o menos invasivo possível;
- apresentar o menor calibre em relação ao acesso venoso;
- apresentar uma relação custo x risco x benefício viável.

Além disso, devem-se também levar em consideração as indicações, limitações para uso, contra-indicações, vantagens, desvantagens e escolha/ preferência do paciente.

b) Tipo de cateteres

b1) Cateter Central de inserção periférica (PICC)

É considerado um acesso venoso central confiável, uma vez que seu ponto está posicionado na veia central de grosso calibre²⁰.

Ele está indicado quando houver previsão de terapia intravenosa prescrita por períodos acima de sete dias a vários meses; para administração de antibióticos por longos períodos (duas a três semanas a vários meses); para administração de nutrição parenteral, com ou sem lipídeos; para infusão de drogas antineoplásicas, drogas com características irritantes ou vesicantes, ou que apresentem extremos de pH e osmolaridade/concentração¹⁵.

Complicações do PICC

As complicações locais ocorrem com maior frequência, mas são menos graves que as complicações sistêmicas, embora raras, e requerem observação imediata e intervenção. A detecção precoce previne os danos do extravasamento extenso e necrose^{20, 21}.

Entre as complicações locais estão: hematoma, flebite, infiltração e extravasamento. E nas complicações sistêmicas estão: septicemia, embolia pulmonar e gasosa, edema pulmonar, choque de velocidade.

A composição da solução administrada pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de tromboflebite. Soluções hipertônicas, irritantes ou com pH diferente do plasma, podem causar irritação venosa e inflamatória^{21, 22}.

As soluções irritantes, quando administradas em veias periféricas, agredem o endotélio, produzem flebite química com aparecimento de cordão palpável^{21, 22}.

- Utilização do menor número de cateteres para implementar o tratamento prescrito;
- Apresentar uma relação custo x risco x benefício viável.

Além disso, devem-se também levar em consideração as indicações, limitações para uso, contra-indicações, vantagens, desvantagens e

escolha/ preferência do paciente.

b2) Cateter totalmente implantável de longa permanência

É um cateter de longa permanência, que é implantado através de procedimento cirúrgico. Podendo permanecer por vários anos, salvo se não houver nenhuma complicação. Tem por finalidade manter a rede venosa pérvia, favorecendo a administração de medicamentos, como também coleta de sangue para exames laboratoriais²³.

O sistema é constituído por um corpo de acesso e um cateter. O corpo pode ser de material plástico, titânio ou inox e é dividido em três partes: uma base rígida (polissulfona); um septo auto-selante (silicone) e um dispositivo de conexão (cobertura do cateter). O cateter é de silicone radiopaco ou poliuretano, fabricado em vários diâmetros de 0,6 mm a 2,7 mm²³.

O cateter é posicionado dentro da veia e o corpo é colocado sob a pele, geralmente a veia de escolha é a veia cava e o local da colocação do corpo é sobre a terceira ou quarta costela. Sua punção é feita pela introdução de uma agulha não cortante (agulha de Hubber) que penetra no septo de silicone, em vez de cortá-la. A punção é feita por profissional habilitado, que deverá se paramentar como também utilizar a técnica de assepsia cirúrgica, sendo esta fácil e indolor, que poderá ser repetida inúmeras vezes²³.

Alguns fabricantes estipulam duas mil punções por sistema, podendo com isso ficar implantado por vários anos, proporcionando bem-estar e segurança para nossas crianças fibrocísticas. Que constantemente necessitam fazer punções venosas para uso de medicações e coleta de exames. Cabe ao enfermeiro avaliar cada criança e fazer o encaminhamento, solicitando ao médico a necessidade da implantação do cateter e justificando adequadamente.

Complicações do Cateter totalmente implantável de longa permanência

As complicações com o sistema são mínimas, podendo ocorrer após a implantação do cateter ou durante a sua permanência, devendo ser rigorosamente observadas²³:

- oclusão extraluminal e intraluminal;
- infecção;
- extravasamento e posicionamento inadequado do cateter.

Apesar das complicações que podem vir a ocorrer, ainda vale a pena optarmos pelo cateter totalmente implantável em função da sua praticidade e segurança.

Há diversos tipos de cateteres existentes no mercado, construídos em diferentes tipos de materiais. De acordo com o material utilizado em sua construção, os cateteres podem ficar implantados por diferentes períodos de tempo.

As orientações do fabricante devem sempre ser observadas e seguidas, para que se obtenha sempre o melhor resultado com a utilização dos cateteres.

c) Antibióticoterapia

Os antibióticos orais e inalatório são usados quando ocorrem sinais de exacerbações agudas da doença pulmonar²⁴. Em alguns pacientes se usa o antibiótico como profilático, visando prevenir colonização e infecção⁷. O antibiótico de manutenção é usado, por tempo prolongado, contínuo ou intermitente, mesmo que os sintomas sejam discretos, e os sinais de exacerbação pulmonar aguda estejam ausentes. Cabendo aos pais aderir o tratamento de forma consciente, sem interrupção do mesmo, respeitando os horários e o tempo determinado a fim de obter um resultado esperado. Dessa forma a equipe tem condições de avaliar os resultados e fazer a melhor escolha do antibiótico^{25, 26}.

d) Aerossolterapia ou nebulização

A aerossolterapia consiste numa forma de tratamento das varias infecções pulmonares, que favorece a umidade das mucosas que revestem o trato respiratório²¹.

A umidade ajuda a aliviar a irritação da mucosa, fluidifica secreções espessas e ajuda no amolecimento das crostas^{21, 27}.

O ar pouco úmido provoca o ressecamento das secreções do trato respiratório, tornando-as mais viscosas (espessas). Um maior grau de viscosidade das secreções provoca maior dificuldade dessas secreções serem transportadas pelo movimento efetuado pelos cílios da faringe. Aumentando também o esforço da tosse para remoção das secreções espessas^{21, 25, 27}.

A utilização da nebulização diminui a inflamação e congestão das mucosas em resfriados, gripes, sinusites, edema de laringe, laringites agudas e crônicas. Facilita a expectoração e diminui a tosse. Combate também os germes pulmonares e promove a bronco dilatação e administração de medicamentos^{21, 27}.

As medicações por via inalatória são administradas diretamente nos pulmões. Sua ação é mais rápida e a dose é menor, ocorrendo menos efeitos colaterais sistêmicos, com o mesmo efeito terapêutico²⁵.

Para que a nebulização seja eficaz é necessário que a medicação seja diluída em 3 a 4 ml de soro fisiológico 0,9% ou água destilada, com fluxo de 5 a 7 litros por minuto²⁵.

d1) Procedimento

A via inalatória só é eficaz se usada corretamente; portanto, é importante ensinar aos pais as técnicas corretas de utilização da nebulização^{21, 22}.

- Lavar as mãos
- Colocar a solução nebulizadora no copinho inalador e conectar este a máscara. O soro deve ser aspirado com uma seringa para garantir a dose certa, caso o copinho inalador não tenha a escala

em ml.

- O líquido deve ser estéril e em dose individual
- Orientar a criança sobre o procedimento que será realizado.
- Posicionar a criança em posição Fowler, semi-fowler ou em decúbito lateral.
- Orientar para que a criança permaneça com a boca semi-aberta inspirando profundamente durante o procedimento e para que não converse durante a nebulização. Nesta posição há uma melhor penetração das partículas na via aérea, impedindo desperdícios do medicamento
- Em lactentes, retirar o bico da criança durante o procedimento;
- O tempo necessário para nebulizar é de 15 a 20 minutos se for apenas com SF, sendo necessário terminar toda a nebulização, quando com medicação;
- Após o termino da nebulização deve-se fazer a desinfecção de todo o material utilizado (mascara intermediário e copinho inalador);
- Lavar as mãos.

e) Oxigenoterapia

Consiste na administração de oxigênio numa concentração superior a encontrada na atmosfera. É a intervenção mais comum para melhorar as trocas gasosas entre alvéolos e sangue, aumentando a concentração de oxigênio no ar inspirado^{21, 27}.

Tem por finalidade fornecer o transporte adequado de oxigênio no sangue, enquanto diminui o trabalho da respiração e o estresse do miocárdio. É indicado para suprir os déficits de oxigênio tissular. O oxigênio é uma droga terapêutica e deve ser usada com cautela observando que o mesmo seja umidificado^{21, 27}.

f) Cuidados com a Medicação

O conhecimento das medicações é de extrema importância, pois existem vários problemas relacionados aos seus efeitos, e para manutenção dos níveis da medicação na corrente sanguínea, é importante respeitar os horários determinados, dose e tempo a serem utilizado (números de dias). Pois a interrupção do medicamento ou quebra do horário determinado pode acarretar em maior prejuízo para a criança^{19,28}.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Ocorre quando os efeitos de uma substância são modificados por uma segunda droga. Os resultados da interação podem ser benéficos ou prejudiciais, podendo caracterizar-se por adição ou potencialização²⁰.

Quando se prepara uma solução para ser administrada por via intravenosa, podem ocorrer interações físico-químicas resultantes da mistura de princípios ativos, física ou quimicamente incompatíveis, quando misturados entre si, adicionados em uma mesma solução ou infundidos simultaneamente²⁰.

A incompatibilidade medicamentosa pode ocorrer uma inativação total ou parcial dos medicamentos, o que poderá inviabilizar a terapia. Para evitá-las, devem-se considerar as características físicas (como a solubilidade) ou químicas (como o pH) de cada princípio ativo ou solução utilizada. Também se deve observar as condições de conservação, o modo e o tempo de cada medicamento prescrito.

A incidência de interação medicamentosa, para pacientes em uso de varias medicações, depende da quantidade de medicações. Durante o período de hospitalização os pacientes recebem em media de 5 a 8 medicações e muitas vezes no mesmo horário, provocando sérios problemas^{20, 23}.

Cabe ao enfermeiro, que é o profissional responsável, orientar sua equipe quanto as formas de diluição e de administração de medicamentos. É necessário estar informado, atualizado e atento às questões relativas à interação medicamentosa e, especificamente, à incompatibilidade medicamentosa.

Essas informações estão contidas nos compêndios, mementos farmacológicos e nas bulas, que trazem orientação sobre preparo, conservação, administração e interação medicamentosa.

CONDUTAS PREVENTIVAS

Em 1970 foi feito a 1º relato de infecção em pacientes com fibrose cística (FC). A incidência de casos tem aumentado a cada ano, tornando-se um grande problema nos serviços de referência pelo número de crianças colonizadas e pela pouca sensibilidade aos antibióticos e agressividade da bactéria dependendo da cepa envolvida¹⁴.

Pacientes com FC são colonizados freqüentemente por *H. influenzae*, *S. áureus* e *P. aeruginosa* e alguns deles por bactérias multirresistentes, como *S. áureus*. Oxacilino-resistentes e *Burkholderia cepacia*^{14, 29}.

As infecções por bactérias multirresistentes têm sido um desafio em nível ambulatorial, hospitalar e no contato social entre os pacientes e família.

Sendo assim se faz necessária a implementação de condutas e hábitos de higiene, abrangendo cuidados a nível ambulatorial, hospitalar e domiciliar, que são os seguintes^{14, 29}:

- evitar creche nos primeiros anos de vida;
- evitar contato entre pacientes colonizados;
- lavagem das mãos (entre as consultas) pelos profissionais da equipe com água, sabão e álcool a 70%;
- usar luvas e mascara para atender as crianças com secreção durante fisioterapia;
- desinfecção dos aparelhos de espirometria após realização do exame;
- durante tosse ou espirro, cobrir a boca e nariz, de preferência lenços de papel e lavar as mãos após;
- lavar as mãos freqüentemente, antes e após alimentar-se;

- aparelhos para inalação devem ser desinfetados após o uso;
- escova de dente e toalhas não podem ser compartilhadas;
- os nebulizadores devem ser individuais e desinfetados após o uso;
- durante a internação deverão ficar em quarto individuais com restrição a visitas;
- pacientes com muita tosse ou excesso de secreção devem usar máscaras durante as sessões de fisioterapia;
- durante a escovação dos dentes fazer uso de copo individual, evitando jato direto da torneira com a pia;
- fechar a tampa do vaso sanitário quando for dar a descarga.

TRANSIÇÃO DA CLÍNICA PEDIÁTRICA PARA A CLÍNICA ADULTA

A transferência da criança com FC para uma unidade adulta ocorre aos 14 anos de idade; é um passo extremamente importante. É um momento em que se reconhece que a criança cresceu e pode tornar-se capaz de realizar o auto-cuidado. Este autocuidado depende da maturidade, aceitação da doença e da capacidade de realizá-lo².

A transferência para unidade adulta gera nos pais insegurança, criando obstáculos e muitas vezes recusam deixar a unidade pediátrica. O contato entre as duas unidades é extremamente importante para que a transferência seja realizada de forma adequada^{2, 18}.

O adolescente é encorajado a conhecer a equipe multidisciplinar da unidade adulta. A enfermeira da equipe multidisciplinar pode levar o adolescente e sua família para conhecer a unidade adulta¹⁷.

Antes da primeira consulta ambulatorial na unidade adulta uma visita conjunta das enfermeiras especializadas em fibrose cística, tanto da unidade pediátrica quanto da unidade adulta pode ser realizada a fim de se discutir quaisquer preocupações.

A transferência em geral deve ser feita em um período do ano em que os exames tenham sido concluídos e durante as férias escolares.

Todo apoio deve ser dado antes da transferência a fim de que qualquer tratamento possa ser iniciado na unidade pediátrica¹⁶.

Após a transferência os pacientes e familiares podem entrar em contato com uma enfermeira responsável para discutir quaisquer preocupações. Seis meses após a transferência uma visita é agendada para se verificar se a transferência foi realizada com sucesso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A responsabilidade do tratamento de uma criança com FC é dos pais. Eles devem ser bem informados e orientados, para compreender a doença e o tratamento proposto⁴. A criança deve ser submetida a um programa terapêutico completo, orientado por uma equipe multidisciplinar (médico, enfermeiro, fisioterapeuta, psicólogo e assistente social)³⁰.

Os avanços na terapêutica clínica, os novos antibióticos e os transplantes de pulmão e fígado estão diminuindo a letalidade e aumentando a sobrevivência dos pacientes, apesar de ser uma doença genética grave. O diagnóstico precoce e o tratamento contínuo proporcionam uma melhor qualidade de vida³¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002;15 (2):194-222.
2. Baptista MN, Dias RR. *Psicologia Hospitalar: Teorias, aplicação e casos clínicos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
3. Cowen L, Corey M, Keenan N, De Robert S, Arndt E, Levison H. Family adaptation and psychosocial adjustment to cystic fibrosis in the preschool child. *Sot. Sci. Med.* 1985;20 (6):553-560.
4. Geiss SK, Hobbos SA, Hammers-Maercklein G, Kramer JC, Henley M. Psychosocial factors related to perceived compliance with cystic fibrosis treatment. *J Clin Psychol.* 1992;48:99-103
5. Doull IJ. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;85(1):62-6.

6. Stomi V, Claustres M, Chinet T, Ravilly S. Diagnostic de la Mucoviscidose. Arch Pédiat. 2001;8 Suppl 5:818-32.
7. Schidlow Dv. Fibrose cística. In: Schidlow Dv, Shmith DS. Doenças respiratórias em pediatria: diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Revinter; 1999. p.75-81.
8. Oliva CAG. Suporte nutricional em crianças com fibrose cística. In: Lopes FA, Brasil ALD. Nutrição e dietética em clínica pediátrica. São Paulo: Atheneu; 2003. p 277-233.
9. Reis, FC, Rozov TFC. Título In: Sant'anna CC, Leite AJM (Coords). Manual de doenças respiratórias na infância. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria/Comitê Pneumologia, 1995. p.inicial-final da parte consultada
10. Doring G, Conway SP, Heijennan HGM, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis; a European consensus. Eur Respir J. 2000;16 (4):749-67.
11. Malfroot A, et al. Group for the European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Vaccination Group. Immunisation in the current management of ystic fibrosis patients. Journal of Cystic Fibrosis. 2005; 4:77-87.
12. Leonard CH, Knox AJ. Pancreatic enzyme supplements and vitamins in cystic fibrosis. JHum Nutr Dietet. 1997;10:3-16.
13. George, D.E, et al. Comparison of two pancreatic enzyme supplements in patients With cystic fibrosis. Adv Ther, 1990;7(3):109-118.
14. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Changing epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in Danish cystic fibrosis patients (1974-1995). Pediatr Pulmonol, 1999;28:159-166.
15. Elborn JS, Prescott RJ, Stack BH, Goodchild MC, Bates J, Pantin C, et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic Pseudo-Monas infection of the lungs. Thorax. 2000;55:355-8.
16. Brenner P. From novice to expert. excellence and power in clinical nursing practice. Addison Wesley; 1984.
17. Madge S. The challenges of cystic fibrosis for nurses. Ir Nurse. 2004;6:34-36.
18. Duff AJJ. Psychological interventions in cystic fibrosis and asthma.

- Pediatric Respiratory Review. 2001; 2:350-357.
19. Motta MGC, Rossi N, Roque N. Enfermagem pediátrica: assistência de enfermagem a criança. Porto Alegre: Sagra 1990.
 20. Bitencout AC, Gregghi CM, Tavares LME, Tavares MF, Cardoso MCP, Abreu RCM. Curso de qualificação: utilização, inserção, manutenção e cuidados com cateter central de inserção periférica PICC. Curitiba, 2006. (apostila).
 21. Gelbcke FL, Vieira PM. Atendendo as necessidades de oxigenação. In: Prado ML, Gelbcke FL (Org.). Fundamentos de enfermagem. Florianópolis: Cidade Futura; 2002. p. 177-208.
 22. Brunner SL, Suddarth DS. Moderna prática de enfermagem médico cirúrgico. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994.
 23. Fonseca S M, Machado R C L, Paiva DRS, Almeida EPM, Massunaga VM, Rotea Junior W, et al. Manual de quimioterapia antineoplásica. São Paulo: Reichmann & Affonso; 2000.
 24. Nelson WE, Vaughan VC, McKay RJ. Tratado de pediatria. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994.
 25. Marcondes E, Costa FA. Pediatria básica: pediatria clínica especializada. 9. ed. São Paulo: Sarvier; 2004.
 26. Schmitz EM. A enfermagem em pediatria e puericultura. Rio de Janeiro: Atheneu, 1989.
 27. Barbieri D, Quarente G. Mucoviscidose (FC). In: Marcondes E. Pediatria básica. São Paulo: Sarvier; 2004.
 28. Lewis PA. The epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson ME, Geddes DM (Eds). Cystic Fibrosis. London: Chapman & Hall, 1995.
 29. Clinical Standards Advisory Group: Cystic Fibrosis: Access to and Availability of Specialist Services. London: HMSO; 1993.
 30. Camargos PAM, Guimarães MCD, Reis FC. Prognostic aspects of Cystic Fibrosis in Brazil. Ann Trop Pediatr 2000;20(4):287-91.

Capítulo XXIV

Aspectos psicológicos

Luciana Martins Saraiva
Viviane Ziebell de Oliveira

RESUMO

O diagnóstico e prognóstico de pacientes portadores de FC mudaram muito nos últimos anos. A triagem neonatal tem sido utilizada cada vez mais em todo o mundo e passa a ser maior o número de pacientes que sobrevivem até a idade adulta. O tratamento da FC exige muita dedicação, tanto por parte do paciente como de seu cuidador, o que provoca significativas mudanças na dinâmica e na rotina da família. É necessário compreender como a doença se insere no contexto familiar e o papel que o doente desempenha na família. Tanto o paciente como sua família necessitam ser avaliados e acompanhados psicologicamente para que possam lidar positivamente com a doença. Caso contrário, o doente estará fadado a não alcançar o desempenho necessário ao tratamento clínico. Este artigo aborda sobre os aspectos psicológicos presentes na família e nas diferentes etapas de vida do paciente portador de fibrose cística decorrentes do diagnóstico e tratamento.

DIAGNÓSTICO

O impacto psicológico oriundo do diagnóstico e prognóstico da FC geralmente é vivenciado pela família como um choque, ocasionando intensa insegurança e ansiedade por parte dos pais e familiares. O temor de perder o filho pode gerar reações imediatas de confusão, incredulidade e negação. Sentimentos de raiva, de culpa, de tristeza e preo-

cupação são freqüentes em um segundo momento. Estas reações têm duração variável, mas observa-se que, passado o primeiro ano do diagnóstico, as famílias normalmente conseguem reorganizar suas rotinas diárias e superar sentimentos negativos. No entanto, se esta reorganização for muito prolongada, pautada em mecanismos de negação, poderá interferir na possibilidade de adaptação¹.

Na fase diagnóstica é esperado que o desconhecimento sobre a doença afete o convívio da família. Mas sem a informação necessária, os pais não podem assessorar a criança de maneira adequada. O conhecimento sobre a doença é um fator importante para a sua aceitação e adesão ao tratamento, pois permite que os pais aprendam a lidar com o contexto da FC, passando assim a se sentirem mais seguros em relação ao problema que irá acompanhá-los ao longo da vida do filho enfermo. Quando a família tem conhecimento sobre a doença, sobre o tratamento e sobre os recursos disponíveis, suas ansiedades e níveis de estresse podem diminuir significativamente².

O cuidado a pacientes crônicos modifica a rotina, consome energia, tempo e retira a privacidade da família, podendo inclusive provocar isolamento social e emocional. Portanto, o reconhecimento das necessidades dos familiares é fundamental, o que exige adequada informação e desenvolvimento de estratégias de enfrentamento para lidar com as dificuldades impostas pela realidade de um filho com FC².

O diagnóstico e prognóstico de pacientes portadores de FC mudaram muito nos últimos anos. Cada vez mais aumenta o número de países que realizam o diagnóstico precoce através da triagem neonatal, bem como cada vez mais é maior o número de pacientes que sobrevivem até a idade adulta. Desta forma, a qualidade de vida passa a ser um conceito que cada vez mais se torna relevante, o que significa fundamental a atenção aos aspectos psicossociais relacionados ao paciente com FC sua respectiva família³.

O TRATAMENTO A FC

É uma doença sistêmica, e, por isso, é necessário um cuidado complexo e contínuo para a promoção de uma condição estável do paciente, sendo imprescindível também o envolvimento e o comprometimento da família neste contexto¹.

O tratamento da FC exige muita dedicação, tanto por parte do paciente como do cuidador, o que provoca significativas mudanças na dinâmica e na rotina da família. Quando o paciente é diagnosticado na infância (grande maioria dos casos), a mãe tende a sofrer um grande nível de estresse ao receber a notícia, podendo dificultar a adaptação da criança à sua condição. Porém, frequentemente, passado este primeiro momento, ela torna-se a sua principal cuidadora.

Mesmo quando o pai e a mãe do paciente trabalham fora de casa, provavelmente será esta que abandonará o emprego para prestar maior assistência ao filho doente. Desde o momento em que recebe o diagnóstico de que seu filho possui uma doença crônica, o que demandará um cuidado especial, a mãe tende a deixar de lado outros projetos que faziam parte da sua vida para dedicar-se ao filho enfermo. É freqüente, por parte dessa cuidadora, o uso da negação como um mecanismo psicológico para adaptar-se à nova situação¹.

Ter a mãe como cuidadora primária aumenta a segurança e confiança do jovem paciente, mas também reforça a dependência da criança em relação à figura materna. Essas crianças muitas vezes demandam exclusividade do cuidado materno, por não permitirem que outras pessoas o façam. Assim, a mãe torna-se a pessoa que está mais próxima da criança, cuidando do filho integralmente. Deixa de lado seus outros afazeres, prioriza a atenção ao filho enfermo e, conseqüentemente, sofrerá diversos prejuízos em sua vida, pois estabelecerá um corte no contato com suas relações sociais, decorrente da necessidade de dedicar-se aos cuidados do filho.

Por estar constantemente com a criança, a mãe acaba ficando mais próxima da doença, participando do seu curso e sofrendo um alto

nível de estresse e insegurança. Representa, nesta realidade, a influência mais importante no tratamento e desenvolvimento dos filhos portadores de FC¹. Em pesquisa sobre a relação entre saúde, aderência alimentar e estrutura familiar em crianças com FC, constatou-se que não existe relevância para o enfermo se os pais são casados ou separados, uma vez que a responsabilidade principal está aos cuidados da mãe⁴.

A FAMÍLIA DO PACIENTE

Quando se trata de doença crônica, é inviável considerar somente os aspectos que influenciam diretamente a pessoa doente. A existência de uma doença crônica afeta toda a família e gera momentos difíceis, com avanços e retrocessos, nas relações entre seus membros⁵.

A importância da família é significativa a ponto de apresentar-se como um fator preditivo da evolução do paciente, na medida em que envolve uma variedade de sentimentos e atitudes conflitantes dos pais em relação a ele. Entre esses sentimentos e atitudes incluem-se três aspectos: 1) a crença de serem, de algum modo, os causadores da doença; 2) atitudes ambivalentes impedindo o processo de independência e, 3) dúvidas quanto às próprias condições de lidar com as situações de doença do filho⁶.

A habilidade da família em administrar o tratamento terapêutico do filho em sua rotina diária foi identificada como um fator crítico no desenvolvimento clínico e psicológico do paciente. Por exemplo, a baixa nutrição nas crianças com FC, além da causa orgânica, também está relacionada ao aspecto psicossocial. Às causas orgânicas atribui-se uma variedade de fatores, tais como disfunção no pâncreas, alto gasto de energia e ainda a presença de doenças, tais como o diabetes ou doenças hepatobiliares. E aos fatores psicossociais relacionam-se a habilidade da família em aderir às recomendações médicas e dietéticas no ambiente familiar⁷.

A aderência ao tratamento dietético está diretamente relacionada à identificação psicológica do doente com o fornecedor preliminar, o que

indica que a saúde mental do fornecedor do alimento é fator também relevante no sucesso do tratamento clínico do doente. Fatores como a depressão foram encontrados em famílias que lidam com esta doença, o que indica conseqüências negativas no tratamento do filho doente⁸.

Em pesquisa comparativa, realizada logo após o primeiro ano do diagnóstico, que avaliou as rotinas e cuidados entre pais de filhos saudáveis e de pais de filhos com FC, o resultado revelou que o índice de estresse é menor em pais de filhos portadores de FC⁹. Isto significa que os pais, principalmente as mães, utilizam a negação como um mecanismo psicológico de adaptação à situação. Em estudo similar constatou-se que mães de crianças com FC não percebem seu papel diferente das mães de crianças saudáveis, ainda que descrevam diferenças significativas em seus comportamentos¹⁰.

Pais de crianças em que o diagnóstico de FC é confirmado nos primeiros nove (09) meses de vida apresentam maior vulnerabilidade à depressão, necessitando de monitoramento e estratégias preventivas para auxiliá-los¹¹.

O cuidado a pacientes com doença crônica consome energia e tempo da família retirando sua privacidade. Pode também provocar isolamento social e emocional. Em contrapartida, se a família tem conhecimento sobre a doença, o tratamento e os recursos disponíveis, seus níveis de estresse e ansiedade podem diminuir significativamente¹².

O irmão do portador de FC, por ser um membro da mesma família, também requer atenção, mas os pais, com freqüência, demonstram forte engajamento com o filho enfermo, esquecendo que os filhos sadios também estão mobilizados e necessitam de cuidados. Muitas vezes, a necessidade das outras crianças de serem notadas pelos pais é tanta, que chegam a verbalizar o desejo de estarem doentes no lugar do irmão. É possível que tais sentimentos surjam pela falta de entendimento da doença, já que com o intuito de proteger esses filhos, os pais acabam escondendo a realidade.¹³

As possibilidades de graves complicações podem causar constante tensão e depressão nos pais. Assim sendo, as estratégias defensivas uti-

lizadas pelos pais angustiados, em razão de sua própria eficácia, podem, desta forma, opor-se a uma evolução nas relações e na dinâmica familiar, afetando o tratamento do membro portador de FC. Compreende-se que uma família em crise é uma família com dificuldade em oferecer apoio e suporte ao doente. Cuidar da família é cuidar respectivamente do paciente, portanto, se existem tentativas tecnológicas em aumentar a sobrevivência dos doentes, há que se contemplar uma melhora na qualidade de vida destas famílias¹².

Uma boa relação entre os membros da família é fundamental no sentido de que todos possam auxiliar o enfermo a aderir ao tratamento adequadamente, diminuindo o risco de intercorrências indesejáveis. Para que isso ocorra é necessário que todos saibam realmente o que é a doença, bem como seu tratamento e suas conseqüências. O convívio diário inegavelmente aumenta o conhecimento sobre a doença, aperfeiçoando a visão dos familiares acerca dos aspectos clínicos e emocionais apresentados pelo enfermo. No entanto, o acolhimento da família e a orientação sobre estratégias que auxiliem o tratamento e o manejo do paciente são elementos fundamentais para que este possa adaptar-se à sua condição e ter uma vida mais próxima da normal e com mais qualidade¹³.

O reconhecimento das necessidades dos familiares é assunto frequente na literatura⁵. Entre as necessidades mais importantes encontram-se a informação e as estratégias de enfrentamento para lidar com as dificuldades impostas pela doença de um filho com FC¹⁴.

A assistência psicológica aos familiares é de fundamental importância, uma vez que a relação familiar é a estrutura de apoio emocional ao doente que se espelha na família para reagir à sua doença. É necessário compreender como a doença se insere no contexto familiar e o papel que o doente desempenha na família. As famílias necessitam ser avaliadas e acompanhadas psicologicamente para que possam lidar positivamente com a doença. Caso contrário, o doente estará fadado a não alcançar o desempenho necessário ao tratamento clínico⁷.

O PACIENTE NAS DIFERENTES ETAPAS DA VIDA

Teorias e métodos sobre doenças crônicas, em crianças e adolescentes, são criticados por tratar-se de explorações sobre estudos com adultos, pois pouco se conhece sobre as relações dessas doenças com o desenvolvimento psicológico. Pesquisas sobre doenças orgânicas crônicas deveriam basear-se na psicologia do desenvolvimento e focar a natureza dos problemas específicos da faixa etária. Elas deveriam examinar, por exemplo, como mudanças no desenvolvimento e mudanças funcionais podem influenciar na melhora da doença¹⁴.

Crianças e adolescentes portadores de FC são diferentes fisicamente de crianças e adolescentes saudáveis da mesma faixa etária. Numa época em que há supervalorização do corpo e na aparência saudável, jovens pacientes com FC podem sentir-se excluídos. Para os adolescentes, o autocuidado físico é componente crucial da transição do cuidado pediátrico para o cuidado adulto, constituindo-se instrumento fundamental para desenvolver a auto-estima. Já os adultos com FC não valorizam tanto o autocuidado, uma vez que este comportamento corporal torna a doença mais presente em suas vidas¹⁹.

As doenças orgânicas crônicas têm implicações nos estágios de desenvolvimento do paciente e têm o potencial de prevenir ou aumentar as dificuldades na passagem de um estágio de desenvolvimento para o outro. A extensão destas implicações dependerá da severidade, da história, do prognóstico, do grau de limitação associado e visibilidade da doença^{19, 20}.

A CRIANÇA

Quando o enfermo é uma criança, o significado da doença dependerá do que lhe foi dito, do que ela já vivenciou, bem como de sua maturidade psicológica¹⁷. A doença é um acontecimento que altera as condições psicológicas e sociais da criança, desenvolvendo sentimentos de medo e angústia oriundos da dor e dos procedimentos da hospitalização,

podendo afetá-la irremediavelmente e prejudicar seu desenvolvimento, sua escolarização, seus relacionamentos com amigos e familiares¹⁸.

Muitas crianças portadoras de FC reagem satisfatoriamente em seu relacionamento com a doença apresentando adequado desenvolvimento físico e emocional. Esta reação positiva está diretamente relacionada ao modo como seus pais e familiares lidam emocionalmente com o diagnóstico, se adaptam e aderem ao tratamento. As mães de crianças com FC tendem a sofrer um grande nível de estresse ao receber o diagnóstico, dificultando, assim, a adaptação da criança à sua condição^{4, 1}.

Problemas psicológicos aparecem mais freqüentemente a partir da idade escolar, quando as crianças passam a conviver mais e a se comparar com pares saudáveis. De forma geral, este período é marcado por transformações orgânicas, e, conseqüentemente, por dificuldades emocionais em lidar com a doença e tratamento. A criança pode apresentar problemas com a auto-estima e dificuldades de relacionamento interpessoal. A partir desta fase pode negar-se a atender pedidos dos pais e recomendações da equipe de saúde^{2, 20}.

O ADOLESCENTE

A adolescência, sendo uma etapa do desenvolvimento psicológico, pode ser difícil e frustrante para jovens saudáveis. Para os jovens enfermos, pode ser mais ainda, uma vez que, frente ao tratamento e prognóstico, as limitações são maiores, levando-os a graves frustrações¹⁵. Cresce o número de adolescentes portadores de doenças crônicas que apresentam distúrbios emocionais, já que o prolongamento de suas vidas, pelos avanços tecnológicos, permite mais tempo para o sofrimento, para as perdas e para as limitações que a doença acarreta¹⁴.

Sabe-se que as doenças são vivenciadas por todas as pessoas como um ataque à sua integridade. E esta situação vivida na adolescência desencadeia uma crise sobreposta à outra crise. Ou seja, soma-se a crise da doença às modificações corporais e psíquicas inerentes da própria fase do desenvolvimento.

Os pais mostram dificuldades em lidar com o filho portador de FC quando ele chega à adolescência. Neste período da vida ocorrem inúmeras transformações no desenvolvimento normal do indivíduo, muitas delas muito difíceis para portadores de FC⁶. Entre as transformações que ocorrem, as mais importantes referem-se à aquisição da independência e da autonomia, aspectos quase impossíveis de se desenvolverem em jovens com FC, os quais se apresentam totalmente dependentes de um tratamento que ocupa quase todo o seu tempo. Porém, existem aqueles jovens que aceitam e aqueles que não aceitam o adiamento da tão sonhada independência, a fim de tratar a doença. Para os que não aceitam, predominará o desejo de “viver normalmente”, desconsiderando as limitações impostas pela condição de doentes. Muitas vezes esses pacientes isolam-se do meio social para evitar a ansiedade de serem comparados com adolescentes saudáveis. Esta é uma fase crítica para os jovens e também para os seus pais, que não estão preparados para enfrentar esta nova situação. Os jovens buscam apoio nos pais, esperando que estes assumam a responsabilidade pelo tratamento, e estes esperam que com a idade os filhos assumam o tratamento. Os pais terminam reforçando os cuidados e tendem a neutralizar as iniciativas dos filhos. Alguns pais já são pessoas muito sofridas e desgastadas quando o filho atinge a adolescência, tendo pouca tolerância e energia para iniciar uma nova etapa desta grande luta²¹.

O ADULTO

A fase adulta envolve um processo de separação psicológica dos pais. A pessoa adulta necessita transferir seu apego até então centralizado nos pais a um ou mais companheiros. A tarefa principal dessa fase é desenvolver a intimidade e a capacidade de integrar sua identidade com a de outra pessoa. No entanto, para que essa tarefa seja cumprida, precisa-se encontrar um parceiro com quem se pode ter apego e segurança. Essa é a base principal para o adulto seguir a vida profissional e constituir um núcleo familiar²². Com o avanço da medicina, muitos

pacientes portadores de FC sobrevivem até a idade adulta. Porém, muitos pacientes, apresentam uma diminuição na qualidade de vida, devido às limitações físicas e psicológicas ocorridas com a evolução da doença, que fica cada vez mais grave. A partir de tal fato, verifica-se, um declínio da auto-estima, desconforto e frustração com a situação social e pouco empenho do paciente com o tratamento. Mesmo assim, eles podem apresentar a crença de que estão em melhores condições do que realmente estão. Inerentes a esta situação, surgem ainda outras limitações psicológicas, então relacionadas ao gênero⁶. Os homens, por exemplo, podem apresentar mais ansiedade relacionada ao cumprimento do papel de provedor da casa, e as mulheres utilizam-se mais da negação como mecanismo de defesa²³.

A sexualidade e fertilidade são fatores importantes para os pacientes com FC. As questões mais freqüentes giram em torno da imagem corporal, da intimidade, da fertilidade reduzida ou da infertilidade, do medo de gerar uma criança com a doença ou de morrer durante a infância do filho²³.

Constata-se ainda, em grande parte dos pacientes adultos que, quanto mais se aproximam do final da vida, mais difícil é para eles seguirem os procedimentos terapêuticos³.

Ao alcançar a idade adulta, o paciente é transferido do centro pediátrico para uma equipe de tratamento de adultos. É nesse momento que o tratamento passa por um período difícil, pois essa mudança vem acompanhada de ansiedades relacionadas a medos e inseguranças no que se refere à competência da nova equipe para cuidá-lo. Estes sentimentos estão presentes tanto nos pacientes quanto na família²³.

ADESÃO AO TRATAMENTO

O termo adesão ao tratamento etimologicamente significa obediência, fidelidade, aprovação, solidariedade a uma idéia ou causa²⁴. Caracteriza-se pelo comportamento de um paciente (e de seu cuidador) que atende à orientação profissional, geralmente do médico¹³.

Segundo a Organização Mundial da Saúde²⁵, a expressão compreende um conjunto de ações do comportamento de uma pessoa: “... tomando medicação, seguindo uma dieta, e/ou executando mudanças no estilo de vida, corresponde às orientações que foram recomendadas em comum acordo com a equipe de saúde”. Essa rotina altera qualquer estilo de vida, principalmente o dos jovens. A não-adesão ao tratamento é identificada pela piora da função do(s) órgão(s) tratado(s).

Tradicionalmente, os estudos sobre adesão ao tratamento têm sido realizados com a população adulta, predominantemente com portadores de doenças crônicas. Porém, alguns indicadores estão sendo utilizados para jovens e crianças, tais como a percepção dos pais, as características peculiares de cada faixa etária, os comportamentos relacionados à doença, as características do paciente, o regime de tratamento, os problemas psicossociais do desenvolvimento e a relação médico-paciente²⁶.

A adesão a tratamentos em geral é bastante difícil, não sendo diferente na FC, cujo tratamento é tão complexo e exige tempo longo. Algumas dessas dificuldades referem-se, por exemplo, à dieta balanceada, caracterizada pela ingestão de alimentos saudáveis. Esta dificuldade somada à atual ideologia em que o padrão de beleza ideal é a magreza contribui para que os pacientes, principalmente do sexo feminino, desenvolvam distúrbios alimentares que agravam muito sua condição clínica^{27, 28}.

Quando a família possui um bom entendimento sobre a patologia e possui estratégias eficientes de enfrentamento de problemas, aumenta a probabilidade de adesão ao tratamento²⁹. Estudos indicam que o conhecimento é um componente importante na administração da doença. Porém, apenas o conhecimento não é suficiente para produzir mudanças no comportamento, mas destaca-se como uma etapa necessária neste processo¹⁰.

O investimento na adesão ao tratamento deve ser feito por todos os membros da equipe multidisciplinar e a cada encontro com o paciente, pois dela dependerá a sua qualidade de vida. Por isso a sensibilidade da equipe de saúde é considerada um recurso importante, juntamente com

o uso de técnicas de comunicação²⁴.

Algumas estratégias tem sido utilizadas para promover a adesão ao tratamento em doenças crônicas, dentre as quais destacam-se as atividades educativas com o paciente e seus respectivos cuidadores, bem como as estratégias organizacionais.

Os programas educativos visam informar todas as características da doença, tanto para o enfermo como para seus familiares. Nesse processo, a comunicação entre equipe-paciente é entendida como um instrumento fundamental para o alcance das metas terapêuticas³⁰. A necessidade está no conhecimento não somente sobre a patologia e sua terapêutica, mas também sobre as peculiaridades do paciente, sua família, seu ambiente físico e social, além de características da equipe multiprofissional que o atende²⁴.

Mas há que se considerar que comunicação não é sinônimo de informação. A informação requer um contexto em que o sujeito necessita aceitá-la e cumpri-la. A comunicação, por sua vez, permite ao doente utilizar a sua própria experiência para fazer julgamentos a respeito da informação, e só então escolher o que faz sentido para ele, em cada situação. Toda comunicação, portanto, necessita de uma informação, mas não basta uma informação para haver uma comunicação⁶.

A comunicação qualificada altera o contexto da doença, permitindo que uma pessoa debilitada e amedrontada possa compartilhar, transmitir informação e conhecer a opinião dos outros. Ademais, facilita a percepção diferenciada da situação contribuindo para a maturação do indivíduo.

A doença leva a um sentimento de isolamento, o que desencadeia o desejo de ter os seus sentimentos, idéias e dilemas entendidos por outras pessoas. A atenção do enfermo está centrada sobre a doença, o que representa um perigo iminente e resulta na monopolização de seus recursos mentais. Nessas situações, a comunicação é de grande ajuda, pois o processo de falar, mesmo que não lhe exija um grande gasto físico, absorverá o excesso de tensão e servirá de auxílio para reencontrar ou redefinir os objetivos⁶.

Uma adequada comunicação interpessoal é fundamental para a saúde física e psicológica de qualquer pessoa. Para o doente e sua família, a comunicação interpessoal apresenta-se de característica peculiares, pois envolve desde atitudes e informações sobre sintomas e prognósticos, até a prescrição do tratamento e dos cuidados preventivos³¹. As estratégias organizacionais incluem desde o tipo de protocolo utilizado para o tratamento, a possibilidade de supervisão pela equipe profissional por meio de visitas domiciliares e contatos telefônicos, até a qualidade da estrutura onde o serviço é fornecido, como fácil acesso, curto tempo em sala de espera, obtenção de consultas sem filas³⁰.

ACOMPANHAMENTO PSICOLÓGICO

Intervenções psicológicas exigem estratégias importantes, e quanto mais cedo a família é acolhida e aprende estratégias que beneficiam o tratamento do filho e o cotidiano familiar, mais fácil será para o paciente se adaptar à sua condição e ter uma vida mais próxima do normal e com mais qualidade de vida².

É necessário que os familiares recebam assistência psicológica após o recebimento do diagnóstico, para que possam verbalizar suas angústias, dúvidas e fantasias, contribuindo para que se sintam acolhidos, e possibilitando a redução da ansiedade que acompanha estes primeiros momentos. A intervenção psicológica, nesta situação, deve vir acompanhada de instruções da equipe médica, principalmente informando a família sobre a doença. Quanto mais cedo a família é acolhida e aprende estratégias que beneficiam o tratamento do filho e o cotidiano familiar, mais fácil será para o paciente se adaptar à sua condição e ter uma vida mais próxima do normal e com mais qualidade de vida^{5, 32}.

Uma avaliação cuidadosa do paciente e da família, através de entrevistas e observações da interação pais-filho, poderá ser utilizada para diagnosticar mais especificamente qual a necessidade e a indicação de atendimento psicológico³³. A psicologia hospitalar se preocupa em minimizar o sofrimento decorrente do processo de hospitalização e suas

implicações na vida do doente. A função do psicólogo na área da saúde deve ser ativa, ou seja, não apenas interpretativa, cabendo-lhe conhecer o comportamento do paciente, compreender os fenômenos envolvido nas relações, orientar familiares e trabalhar junto com os demais integrantes da equipe multidisciplinar³⁴. Nos períodos de hospitalização dos pacientes portadores de FC é fundamental um acompanhamento psicológico enfocando a avaliação do desenvolvimento psicológico, o auxílio psicoterápico para dificuldades que o paciente venha encontrando neste sentido, a orientação e o apoio ao familiar. Além do período de hospitalização, é freqüente a necessidade de acompanhamento também no ambulatório durante o cotidiano da vida desses pacientes e de seus familiares³⁵.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Furtado M.C.C.; LIMA R.A.G. O cotidiano da família com filhos portadores de FC: subsídios para a enfermagem pediátrica. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2003, 11,1.
2. Duff, A.J.J. Psychological interventions in Cystic fibrosis and asthma. *Pediatric Respiratory Review*. 2001; (2):350-357.
3. Bryon M. Psychological Interventions. In: Alton E.W.F.W.; Davies J.C.; Griesenbach, U., Jaffe A. *A Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Bush, London London: Karger; 2006.
4. Gayer,D, Ganong L. Family Structure and Mothers' Caregiving of Children With Cystic Fibrosis. University of Missouri–Columbia *J Fam Nurs*. 2006;12(4):390-412.
5. McClellan C.B.; Cohen LI. Family Functioning in Children with Chronic Illness Compared with Healthy Controls: a critical review. *J Pediatr*. 2007;150(3): 221-3.
6. Oliveira V.Z; Gomes W. Comunicação do diagnóstico: implicações no tratamento de adolescentes doentes crônicos. *Rev. Psicol Estudo*. 2004; 9(1):9-17.
7. Anthony H.; Paxton S.; Bines,J.; Phelan P. Psychosocial predictors of

- adherence to nutritional. Recommendations and growth outcomes in children with cystic fibrosis. *J Psych Res* 1999; 47(6):623-34.
8. Gillespie A.; Achterberg, C. Comparison of family interaction patterns related to food and nutrition. *J Am Diet Assoc.* 1989; 89:509-12.
 9. Cowen L.; Corey M.; Keenan, N.; De Robert, S.; Arndt, E.; Levison, H. Family adaptation and psychosocial adjustment to cystic fibrosis in the preschool child. *Sot. Sci. Med.* 1985; 20(6):553-60.
 10. Davis M.A.; Quittner AL, Stack CM., Yang MCK.. Controlled Evaluation of the STARBRIGHT CD-ROM Program for Children and Adolescents with Cystic Fibrosis *J. Pediatr. Psychol.* 2004; 29(4):259-67.
 11. Glasscoe C.; Lancaster G.A.; Smyth, R.L.; Hill, J. Parental Depression Following the Early Diagnosis of Cystic Fibrosis: A Matched, Prospective Study. *J Pediatr.* 2007; 150(2):185-91
 12. Beresford B. Resources and strategies: how parents cope with the care of disable child. *J Child Psychol Psychiatr.* 1994; 35:171-209. [MEDLINE]
 13. Hayes, V.E. The impact of a child's chonic condition on the family system. San Francisco: University of California; 1992.
 14. Knobel, E. Grupo Suporte aos familiares de pacientes críticos internados em unidade semi-intensiva. *Rev Soc Bras Psicol Hosp.* 2003; 6 (1):24-36.
 15. Oliveira V.Z.; Gomes, WB. O adolescer em jovens portadores de doenças orgânicas crônicas. In: Gomes WB. (org.) Fenomenologia e pesquisa em psicologia. Porto Alegre: Editora da Universidade – UFRGS; 1998, pp. 39-56.
 16. Neinstrein L.S.; Zeltzer L. Chronic illness in the adolescent. In: Neinstrein, L. Adolescent health care – a pratic guide. Baltimore: Urban e Scharzenberg; 1991.
 17. Stewart, J.L. Children living with chronic illness: an examination of their stressors, coping responses, and health outcomes. *Rev Nurs Res; Research on Child Heath and Pediatric.* 2003; 21:203-43.
 18. Crepaldi, M.A. Hospitalização na infância: representações sociais da família e da doença e a hospitalização de seus filhos em unidade de pediatria. [tese de doutorado] Curso de Pós-Graduação em Saúde Mental da Faculdade de

- Medicina, Universidade Estadual de Campinas; 1995.
19. Pizzignacco, T.M.P.; Lima R.A.G. Socialization of children and adolescents with cystic fibrosis: support for nursing care. *Rev Latino-am Enferm* 2006;14(4):569-77.
 20. Perrin, E.C.; Gerrity, S. Development of children with a chronic illness. *Pediatr Clin Nort Am*. 1984; 31:19-31.
 21. Steinberg, L. Adolescence. New York: McGraw-Hill; 1993.
 22. Bee, H. O ciclo vital. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.
 23. Pfeffer, P.E.; Pfeffer, JME Hodson, ME. O lado psicossocial e psiquiátrico de pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. *Cyst Fibr*; 2003: 61-68.
 24. Ferreira, Eap. Adesão ao tratamento em psicologia pediátrica In: Crepaldi, M.A. (Col). *Temas em psicologia pediátrica*. Casa do Psicólogo; 2006.
 25. Organização Mundial da Saúde [OMS]. Adherence to long-term therapies: evidence for actions. Geneva: World Health Organization; 2006.
 26. Lecussan, P. A criança e o diagnóstico: o pediatra deve contar à criança doente seu diagnóstico?. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2001,47, 4. [MEDLINE]
 27. Savage, E., Callery, P. Clinic consultations with children and parents on the dietary management of cystic fibrosis. *Soc Scie Med*. 2007;64(2): 363-74.
 28. Abbott JMM., Musson H., Conway SP. et al. Nutritional status, perceived body image and eating behaviours in adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2007;26(1):91-9.
 29. Arruda P.M.; Zannon C.M.L.C. Tecnologia comportamental em saúde. Adesão ao tratamento pediátrico da doença crônica: evidenciando o desafio enfrentado pelo cuidador. Santo André, SP: Esetec Editores Associados; 2002.
 30. Lemanek, K. Adherence issues in the medical management of asthma. *Journal of Pediatr Psych*. 1990;15: 423-36.
 31. Foley, G.V. Enhancing child-family-health team communication. *Cancer Supp*. 1993; 71: 3281-9.

32. Anders, J.C. A família na assistência à criança e ao adolescente submetidos ao transplante de medula óssea: fase pós-TMO.[dissertação de mestrado]. Ribeirão Preto (SP): Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP; 1999.
33. Angerami-Camon. E A Psicologia entrou no Hospital. São Paulo: Pioneira; 2001.
34. Brescial S, Quayle, J. A percepção do paciente em relação à visita médica num hospital-escola: um estudo exploratório. Rev Educ Méd. 1997;21(2):36-42.
35. Romano, B.W.A tarefa do psicólogo na instituição hospitalar in Princípios para a prática da psicologia clínica em hospitais. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1999.

Capítulo XXV

Serviço Social Hospitalar

Maria Augusta Danielski Carbonari

RESUMO

O direito à saúde constitui-se em um direito social e o assistente social tem neste princípio o campo para a defesa da informação e do acesso em saúde que os usuários aspiram enquanto cidadãos de direito.

O serviço social junto ao paciente com Fibrose Cística apresenta uma prática baseada no princípio da integralidade, tendo o acolhimento como uma ação relevante para afirmação dessa prática.

O atendimento na perspectiva da integralidade é um direito universal e equânime do acesso ao sistema de saúde, é uma forma de expressão da cidadania, da democracia e da justiça social.

A prática baseada no princípio da integralidade é uma expressão do trabalho do assistente social na busca pela efetivação de ações e serviços de saúde de qualidade, numa perspectiva universal e integral, com intervenção pautada nos fenômenos socioculturais e econômicos que oferecem riscos à saúde do paciente. Visando garantir o atendimento integral, o serviço social propõe uma ação orientada a realizar o acolhimento do paciente, com escuta qualificada da demanda, até o processo de encaminhamento do usuário aos serviços institucionais e sociais.

Nesta perspectiva, o profissional orienta e direciona o atendimento junto ao paciente com FC.

O DIREITO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

A Carta Magna de 1988 constituiu-se em um divisor de águas ao assegurar as garantias e prerrogativas para o setor da saúde, discrimi-

nando quaisquer critérios de exclusão ou discriminação, como podemos extrair da redação do art. 196, a qual conceitua saúde, como “*Um direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução de riscos de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação*”¹.

Na mesma esteira o art. 227 assegurou, com absoluta prioridade, a todas as crianças e adolescentes, direitos à saúde, *in verbis*:¹

Art. 227: “*É dever da família, da sociedade e do Estado assegurar à criança e ao adolescente, com absoluta prioridade, o direito à vida, à saúde, à alimentação, à educação [...]*.”

Acompanhando a Constituição Federal, a Constituição do Estado de Santa Catarina, em seu art. 187, reproduz os termos do aludido art., ao asseverar que “*O Estado assegurará os direitos da criança e do adolescente previstos na Constituição Federal*”².

Com a mesma diretriz básica encontramos a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990, Estatuto da Criança e Adolescente (ECA).

Ao analisar o Estatuto da Criança e do Adolescente, Veronese³ afirma que este se constitui numa norma de extremo valor, pois significa a introdução na ordem jurídica de avanços que ocorreram na ordem social. O ECA introduz uma série de transformações na política de atendimento à infância e à adolescência brasileira, estabelecendo o conceito de criança cidadã, ou seja, sujeito de direitos, como determina o art. 7º.

Colhe-se do festejado art.:

Art. 7º: “*A criança e o adolescente têm direito à proteção à vida e à saúde, mediante a efetivação de políticas sociais públicas que permitam o nascimento e o desenvolvimento sadio e harmonioso, em condições dignas de existência*”

“ 4

Cumpramos ressaltar que, enquanto sujeitos de direitos, e na condição de pessoas humanas em processo de desenvolvimento, as crianças e os

adolescentes possuem direitos civis, humanos e sociais dentro dos quais está incluído o direito à saúde, resguardado pela Constituição vigente, bem como pelo Estatuto da Criança e do Adolescente, no que diz o art. 3º.

Art. 3º: “A criança e o Adolescente gozam de todos os direitos fundamentais inerentes à pessoa humana, sem prejuízo de proteção integral de que trata esta lei, assegurando-lhes, por lei ou por outros meios, todas as oportunidades e facilidades, a fim de lhes facultar o desenvolvimento físico, mental, espiritual e social, em condições de liberdade e dignidade.”⁴

Ademais, o Estatuto da Criança e do Adolescente, em seu Título II, referente aos direitos fundamentais, estabelece o direito à saúde da criança e do adolescente, desde sua fase pré-natal de desenvolvimento. De acordo com o inciso III do art. 10, todos os hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes, públicos ou particulares, são obrigados a fazer o diagnóstico terapêutico de anormalidades do metabolismo do recém-nascido, além de prestar orientação aos pais⁴.

O art. 11 assegura o atendimento médico à criança e ao adolescente através do Sistema Único de Saúde (SUS), garantindo acesso universal e igualitário às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde⁴.

O acesso para a recuperação à saúde encontra guarida no art. 13 da Declaração dos Direitos da Criança e do Adolescente Hospitalizados o que descreve como dever do Estado “receber todos os recursos terapêuticos disponíveis para cura, reabilitação e/ ou prevenção secundária e terciária”⁵.

Pertinente ao direito de cidadania, tem-se, ainda a contribuição da Lei Orgânica de Assistência Social - Lei 8.742/93 - (LOAS)⁶, ao definir, em seu art. 2º, como objetivos da Assistência Social garantir a proteção à Família, à Maternidade, à Infância, à Adolescência.

Cumpra esclarecer que a Assistência Social⁶ é uma política estabelecida através de Lei Orgânica objetivando o provimento de atenções na superação da exclusão social e na defesa dos direitos de cidadania e

de uma vida digna para os excluídos sociais, sendo esta uma política de equidade social.

A LOAS ⁶, de 1993, introduziu mudanças profundas no campo das políticas públicas ao incluir a Assistência Social como um dos direitos sociais a serem assegurados a todos os brasileiros, tais como o direito à vida e a saúde, entre tantos outros garantidos no art. 5º da Constituição Federal de 1988.

Diante dos dispositivos legais mencionados, pode-se inferir que existe enorme quantidade de garantias em relação ao direito da criança à saúde. Os principais deveres para com a saúde infantil foram consagrados na Constituição Federal de 1988 e no Estatuto da Criança e do Adolescente.

As políticas estabelecidas pela Constituição Federal e pelo ECA correspondem às normas que orientam o papel de cuidar e educar, determinando direitos e deveres das crianças.⁷

Como já explanado, a saúde consiste em um direito fundamental que deve ser assegurado a todos os brasileiros pela União, pelos Estados, pelo Distrito Federal e pelos Municípios. Não constitui apenas a ausência de enfermidades, mas também o pleno desempenho das faculdades físicas, mentais e sociais. Isto significa que o Estado tem de criar condições para que toda e qualquer pessoa tenha acesso aos serviços de saúde, hospitais, programas de prevenção e medicamentos, nos termos da CF/88^{1,8}.

Há que se ressaltar que a nossa Carta Federal de 1988 reconheceu a saúde como um direito de cidadania, mas apesar da legislação vigente, observa-se a violação dos direitos à saúde, entre outros, quando:⁸

- 1) não tem acesso a um atendimento com qualidade;
- 2) não tem acesso ao conjunto de ações e serviços necessários para a promoção, a proteção e recuperação da sua saúde;
- 3) não tem acesso gratuito, mediante financiamento público, aos medicamentos necessários para tratar e restabelecer sua saúde;
- 4) é obrigado a permanecer sobre uma maca nos corredores de um hospital por falta de leito, sem assistência devida e submetendo-

- se ao risco de contrair outras doenças;
- 5) tem de passar noite em fila de posto de saúde para agendar uma consulta médica;
 - 6) não tem acesso à medicação prescrita e necessária pela falta de distribuição de remédios por parte do governo;
 - 7) não consegue realizar exames solicitados por seu médico, porque o Estado não fornece condição para realizá-lo;
 - 8) não tem acesso às políticas de prevenção;
 - 9) muitas situações, submete-se a uma consulta onde não recebe a devida atenção por parte da equipe de saúde.

Na mesma esteira encontramos a Lei do Estado de Santa Catarina nº 13.324/05,⁹ que dispõe sobre os direitos dos usuários dos serviços de saúde:

Conforme a mencionada lei, é direito do paciente hospitalizado ou em tratamento ambulatorial, entre outros:⁹

- 1) receber um atendimento humano, respeitoso, por parte de todos os profissionais de saúde; é direito seu, também, um local digno e adequado para seu atendimento;
- 2) ser identificado pelo nome e sobrenome. Não deve ser chamado pelo nome da doença ou do agravo à saúde, ou ainda de forma genérica ou quaisquer outras impróprias, desrespeitosas ou preconceituosas;
- 3) o recebimento de auxílio imediato e oportuno para melhoria de seu conforto e bem estar por parte do funcionário que está fazendo o atendimento;
- 4) identificação do profissional por crachá preenchido com nome completo, função e cargo;
- 5) a exigência de que todo o material utilizado seja rigorosamente esterilizado, ou descartável e manipulado segundo normas de higiene e prevenção;
- 6) o recebimento de explicações claras sobre o exame a que vai ser submetido e para qual finalidade será coletado o material para exame de laboratório;

- 7) a informações claras, simples e compreensíveis, adaptadas à sua condição cultural, sobre as ações diagnosticadas e terapêuticas, a duração do tratamento, e quais os procedimentos a serem tomados;
- 8) ter seu prontuário médico elaborado de forma legível e de poder consultá-lo a qualquer momento;
- 9) o recebimento de medicamentos básicos, e também medicamentos e equipamentos de alto custo que mantenham a vida e a saúde;
- 10) o paciente tem direito de não sofrer discriminação nos serviços de saúde por ser portador de qualquer tipo de patologia;
- 11) o paciente tem direito a acompanhante, tanto nas consultas como nas internações.

Embora os direitos do paciente estejam formalmente reconhecidos, a maioria não tem este conhecimento, e na prática cotidiana ainda não são de todo cumpridos.

Corroborar com esta assertiva Yamamoto¹⁰ quando assevera que

“um dos maiores desafios que o assistente social vive no presente é desenvolver sua capacidade de decifrar a realidade e construir propostas de trabalho criativas e capazes de preservar direitos, a partir de demandas emergentes no cotidiano. O perfil predominante do assistente social historicamente é o de um profissional que implementa políticas sociais. Hoje se exige um trabalhador qualificado na esfera da execução, mas também na formulação e gestão de políticas sociais, públicas e empresariais: um profissional prepositivo, com sólida formação ética, capaz de contribuir ao esclarecimento dos direitos sociais e dos meios de exercê-los, dotados de uma ampla bagagem de informações, permanentemente atualizada, para se situar em um mundo globalizado.”

Destarte, em uma visão perfunctória, a saúde é entendida como “um estado completo de bem-estar físico, mental e social, e não somente

a ausência de doença”.

Entretanto, ao Serviço Social este conceito adquire uma dimensão mais ampla e um caráter educativo, cujos objetivos centram-se na aquisição de conhecimentos por parte dos usuários, na modificação de hábitos nocivos à saúde e na participação ativa dos mesmos nos processos de prevenção e tratamento de enfermidades; conquanto o trabalho do serviço social se dá a partir da concepção da saúde enquanto serviço e como direito do usuário. Desta forma, o Assistente Social trabalha com o pressuposto da reflexão junto aos pacientes e seus familiares, quanto aos seus direitos, para que possam exercer a cidadania.

Diante dessa perspectiva é que o profissional de serviço social deve estar atento, conhecendo o sistema de saúde e as leis que amparam os usuários para prestar um atendimento adequado e de qualidade, possibilitando ao cidadão o acesso aos direitos a eles destinados.

A prática profissional do Assistente Social na Saúde, especificamente junto ao paciente crônico, com fibrose cística, exige conhecimentos das mais diversas políticas públicas e de legislação em vigor que são utilizadas no atendimento, tais como as referentes à Previdência Social, ao Sistema Único de Saúde, à Constituição Federal, ao Estatuto da Criança e do Adolescente, e à Lei Orgânica de Assistência Social. Com isso, o profissional pode orientar e encaminhar o usuário para que tenha acesso aos direitos dentro e fora da unidade hospitalar.

ACOLHER: UMA BUSCA METODOLÓGICA

O cuidado em saúde demanda uma visão integral do usuário em todos os aspectos – a pessoa por inteiro, contemplando uma postura acolhedora com escuta qualificada, olhar zeloso, estabelecimento de vínculo e responsabilização dos profissionais e da unidade de saúde sobre a saúde integral da criança e sobre os problemas colocados até a sua completa resolução (Ministério da Saúde, 2005)¹¹.

O Serviço Social hospitalar na atuação junto ao paciente da rede pública segue as diretrizes da política de saúde do SUS, com ações base-

adas no princípio da universalidade – onde todos têm direito ao serviço de saúde sem discriminação; princípio da equidade – onde todo cidadão tem direito ao atendimento conforme suas necessidades; princípio da integralidade – dentro da lógica que os serviços de saúde devem atender o indivíduo como um ser humano integral¹².

Sob esta óptica é que o Serviço Social desenvolve sua ação, considerando o paciente como um ser em sua totalidade, envolto por uma rede de relações sociais e institucionais.

A ação profissional do assistente social, conforme Mito, ¹⁵ implica sempre o conhecimento da situação e das condições particulares de vulnerabilidade e sofrimento do usuário, sendo que a definição e a realização das ações profissionais no âmbito do atendimento de alta complexidade de todo processo de intervenção inicia-se pelo acolhimento¹³.

Para o serviço social a postura acolhedora vem ao encontro da prática baseada no princípio da integralidade, faz parte do processo interventivo junto ao paciente com Fibrose Cística, pois entende que o acolhimento em saúde “emerge do encontro entre o profissional e o usuário; é uma troca que visa à identificação das necessidades do usuário e a construção de vínculo do mesmo com o serviço de saúde”¹⁴.

Portanto, uma prática baseada no princípio da integralidade, tendo o acolhimento como ação, amplia a possibilidade de intervenção profissional.

A partir do acolhimento é possível o desenvolvimento de ações que fazem parte dos processos sócio-assistenciais¹⁵, tornando-se uma ferramenta importante na leitura das demandas explícitas e as não verbalizadas pelos usuários¹³.

O assistente social, através do seu conhecimento teórico metodológico, procura analisar o contexto social em que a família está inserida, suas vivências e contradições, observando os aspectos sociais, políticos e econômicos que permeiam a realidade.

Assim, a intervenção propriamente dita é transversal ao conjunto de contextos que compõem a singularidade de cada família e cada criança.

Através do acolhimento, com a escuta social qualificada, o profissional tem a possibilidade, junto com o paciente e familiares, de traçar objetivos e encontrar novos caminhos para a resolução de problemas, assim como da promoção da cidadania¹⁶.

Realizar o acolhimento ao paciente e sua família envolve o escutar suas queixas, sofrimentos, conhecer sua história, contextualizar os aspectos socioculturais, históricos e econômicos que os envolvem sempre numa atitude de respeito à sua autonomia, sua individualidade e aos seus direitos¹⁷.

Acolher envolve a sensibilidade de ouvir, de olhar sem julgamentos, sem medir, ou comparar – especialmente compreender¹⁷.

Na área da saúde, dentre os autores que trabalham a importância do acolhimento, nos processos de trabalho em saúde, destacamos a reflexão de Fernandes et al, que diz: “o desenvolvimento de atendimentos que valorizem o acolhimento e a criação de vínculo com o usuário, é um passo essencial à conquista da saúde com qualidade, onde o mesmo possa ser reconhecido não somente como pessoa que tem direito, mas também como pessoa que sente, se alegra, sofre e necessita de cuidados especiais”¹⁶.

Toda doença é uma situação traumática, e com a Fibrose Cística não é diferente. Sendo uma doença crônica e progressiva, com manifestações clínicas numerosas, torna-se fundamental que o profissional de saúde prepare o paciente e sua família para o enfrentamento da doença.

A constatação diagnóstica torna-se um momento de angústia, sofrimento e preocupação para os familiares. Existem medos e desesperos por desconhecimento da doença, pelas limitações e novas adaptações impostas aos familiares devido à doença da criança.

O tratamento da FC constitui-se num caminho longo, com grande desgaste emocional, social e físico, exigindo constantes cuidados e adaptação.

Neste contexto, cabe ao serviço social promover uma ação socio-educativa, orientada a realizar o acolhimento dos pacientes e familiares,

incentivando-os a participarem do processo de recuperação da saúde na condição de cidadãos, democratizando as informações disponíveis no âmbito hospitalar de forma a garantir o acesso aos serviços oferecidos e a resolutividade das situações sociais que interferem no processo saúde-doença através dos recursos institucionais e comunitários¹³.

A Fibrose Cística envolve a questão biomédica da doença e também outros aspectos relevantes como os sociais, os econômicos e os psicológicos; não é uma questão isolada do indivíduo portador da doença, mas de toda a sua rede de relacionamento.

É através de um trabalho articulado, coletivo, interdisciplinar que se consegue avançar para um tratamento digno ao paciente crônico, dando-lhe suporte emocional e social.

Portanto, a saúde não deve ser vista como um fenômeno isolado, mas sim como resultado da interação de todas as condições em que o indivíduo vive. Não se pode considerar o paciente separado do seu contexto social, econômico e ambiental.

O papel do serviço social é uma prática interventiva no social, proporcionando ao usuário orientação para que tenham acesso às políticas sociais e, conseqüentemente, acesso à cidadania.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília. Imprensa Oficial, 1988.
2. Santa Catarina. Constituição do Estado. Florianópolis: Ioesc, 1989.
3. Veronese JRP. Temas de direito da criança e do adolescente. São Paulo: Letras, 1997.
4. Brasil. Estatuto da Criança e do Adolescente. Lei 8.069/90 de 13 de julho 1990. Brasília; Imprensa Oficial, 1988.
5. Brasil. Conselho Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente. Resolução nº 41, de 13 de outubro de 1995, relativa aos Direitos da Criança e Adolescente Hospitalizados. Brasília: Imprensa Oficial, 1995.

6. Conselho Regional de Serviço Social. 9ª Região. Coletânea de Leis e Resoluções, São Paulo: CRSS, 2004.
7. Cabral I.E, Aguiar RCB. As políticas públicas de atenção à saúde da criança menor de cinco anos: um estudo bibliográfico. Rev Enfermag UERJ 2003 set/dez.;11(3):140p.
8. Neuhaus MA intervenção profissional do assistente social: uma abordagem junto aos pacientes portadores de acidente vascular cerebral. Florianópolis: DSS/UFSC, 2004.
9. Santa Catarina. Lei nº 13324, de 20 de Janeiro de 2005. Dispõe sobre afixação nas recepções dos hospitais privados e da rede pública do Estado, da Cartilha dos Direitos do Paciente. Florianópolis: Ioesc, 2005
10. Iamamoto, M.V. O trabalho do assistente social frente às mudanças do padrão de acumulação e de regulação: Caderno de capacitação em serviço social e política social: mód. 1. Brasília: UNB, 1999.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Agenda de compromisso para a saúde integral da criança e redução da mortalidade infantil. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
12. Westphal M. Almeida, ES. (orgs). Gestão de serviços de saúde – descentralização/municipalização do SUS. São Paulo: EDUPS, 2001.
13. Chupel CP. O acolhimento em saúde para os profissionais do serviço social: uma reflexão baseada no princípio da integralidade e sua relevância junto aos processos sócio-assistenciais. Florianópolis: DSS/UFSC, 2005.
14. Gerber LML. O fazer profissional do assistente social. In: Conselho Regional de Serviço Social. Desigualdade se combate com direitos: coletânea de textos. Florianópolis; CRSS, 2005.
15. Mioto RCT. O processo de construção do espaço profissional do assistente social em contexto multiprofissional: um estudo sobre o serviço social na estratégia saúde da família. Florianópolis: DSS/UFSC, 2004.
16. Fernandes J et al. Relação profissional-usuário na área da saúde : aspectos da humanização. Cad Serv Social 2008 jan/jun; 28; 7-15.
17. Santos ET. O acolhimento como um processo de intervenção do serviço social junto a mulheres em situação de violência. Florianópolis: DSS/UFSC 2005.

18. Ceccim RB, Carvalho PRA. Criança hospitalizada: atenção integral como escuta a vida. Porto Alegre: Editora UFRGS, 1997.
19. Cohn A et. al. A saúde como direito e como serviço. São Paulo: Cortez, 1991.

Capítulo XXVI

Pedagogia

Maristela Silva Darela
Tânia Maria Fiorini Geremias

RESUMO

Este artigo pretende trazer algumas contribuições na intervenção pedagógica com crianças e adolescentes com fibrose cística considerando que a temática é ainda incipiente no contexto educacional e da saúde. Os profissionais da educação inseridos em ambientes hospitalares têm o papel de auxiliar na manutenção dos vínculos escolares durante o período de hospitalização, bem como o acompanhamento da vida escolar do aluno, com o objetivo de possibilitar a continuidade do desenvolvimento das capacidades cognitivas e psicomotoras. Fortalecer os laços com a escola é também uma maneira de restaurar um espaço de convivência social e de interações. Apresenta a Classe Hospitalar como um dos mecanismos que propiciam a continuidade da escolarização durante o período de hospitalização e ao acolhimento às necessidades bio-psicossociais. Enfatiza o trabalho interdisciplinar e humanizado possibilitando ações diversas, voltadas aos familiares, aos pacientes e às suas escolas. Traz algumas orientações e estratégias no que diz respeito às competências da equipe pedagógica do hospital, da escola e da família do paciente no processo de tratamento. Finalizando, faz uma breve apresentação das leis que respaldam o atendimento escolar em diversos contextos, garantindo o cumprimento dos direitos à educação e à saúde como apoio aos profissionais e familiares envolvidos no tratamento da FC.

A RELAÇÃO ENTRE SAÚDE E EDUCAÇÃO

Por tratar-se de uma doença crônica, muitos são os fatores que

interferem na dinâmica e nas relações que envolvem um paciente com fibrose cística (FC). A rotina diária é alterada, passando pelos cuidados com alimentação, medicação e por períodos de internações até mesmo prolongados e recorrentes. Esses períodos de internação afastam a criança de seu contexto familiar e escolar, fazendo com que outros laços sejam tecidos, como, por exemplo, com a equipe de saúde. Percebe-se que muitos dos portadores de FC, por estarem freqüentemente hospitalizados, já se sentem familiarizados com o ambiente e com as pessoas – profissionais, acompanhantes, outros pacientes – demonstrando-se adaptados às mudanças na rotina.

A vida escolar de uma criança e adolescente com FC tem rupturas em função das hospitalizações e/ou da fragilidade na saúde, afastando o aluno de sua escola. Essas rupturas na rotina escolar precisam estar claras para a escola, a fim de que possam oferecer o suporte necessário para que esse aluno não tenha perdas no processo de aprendizagem ou mesmo se sinta desmotivado pela descontinuidade que provoca a sua freqüência irregular.

É importante que a escola obtenha informações sobre a doença e seus principais sintomas, que podem ser fornecidas pela equipe de saúde, pois é uma forma de contribuir com o tratamento. Os esclarecimentos são necessários para possibilitar um trabalho conjunto entre saúde e educação, pensando-se a escola como formadora de conceitos e hábitos que integram o sujeito em sociedade. Parte-se do princípio de que toda intervenção pedagógica para a criança e adolescente em contexto hospitalar poderá contribuir para que mantenha os vínculos escolares e não se afaste da sua rotina. Internações freqüentes e/ou prolongadas podem levar à evasão escolar, à reprovação, a dificuldades no desenvolvimento das atividades escolares, principalmente quando não são oportunizados à criança e ao adolescente o acompanhamento e a orientação pedagógica no período da sua hospitalização.

O tempo de tratamento de saúde, durante a internação ou mesmo domiciliar, pode propiciar o afastamento do ciclo escolar, pela impossibilidade de freqüentar as aulas regularmente. Isso acarreta prejuízo à

criança e ao adolescente no tocante ao desenvolvimento da educação escolar, o que traz, em si, conseqüências negativas ao desenvolvimento psicológico e às relações sociais e familiares.

O processo de adoecer e necessitar de uma internação interfere no dia-a-dia da criança e do adolescente, e, nessas circunstâncias, suas atividades de rotina e seu exercício da autonomia são limitados, pois devem se adaptar a uma outra rotina, a do hospital, com novos horários, novas atividades e novas exigências. Passam por experiências de privações sensório-motoras, afetivas, cognitivas e sociais que interferem na sua vida de maneira geral. Todos esses fatores em conjunto podem desencadear uma rejeição à escola, pois as emoções vivenciadas por eles – que não recebem um apoio adequado – poderão interferir no processo de escolarização.

Neste contexto, alguns hospitais, em cumprimento à legislação, oferecem atendimento educacional hospitalar e ambulatorial a cargo de profissionais da educação. A Classe Hospitalar é um destes recursos e possibilita a continuidade do desenvolvimento de capacidades cognitivas e psicomotoras, bem como contribui na restituição de um espaço de convivência social, de interações, de vivências prazerosas. A continuidade dos estudos, paralelamente à hospitalização, proporciona maior vigor às forças vitais da criança, estimulando-a e motivando-a a se tornar mais participante, com vistas a uma efetiva recuperação, já que a escola é também um lugar onde a vida pode ser expandida e revigorada. (DARELA, 2007) ¹.

A relação entre saúde e educação proposta no trabalho desenvolvido no HIJG se fundamenta na abordagem humanística, visando ao sujeito na sua integralidade, respeitando-o em todas as suas dimensões. Esta maneira de pensar e de atuar se pauta na construção de um outro tipo de vínculo, que se traduz na relação humanizada, de legitimação do outro, no resgate de uma visão antropológica holística que cuide nas suas várias dimensões, ou seja, física, psíquica, social, emocional e espiritual. Nesse sentido, reportamo-nos a Boff (1999, p. 33) ² para quem:

Cuidar é mais que um ato; é uma atitude. Portanto, abrange mais que um momento de atenção, de zelo e de desvelo. Representa uma atitude de ocupação, preocupação, de responsabilidade e de envolvimento afetivo com o outro.

Cabe destacar que atualmente é usada a expressão *sabedoria médica* para a capacidade de compreender um problema clínico não em um órgão, mas em um ser humano integral. Dessa forma, o ambiente hospitalar deverá prestar uma assistência integral no atendimento às crianças e aos adolescentes, abrindo-lhes também perspectivas de proteção educacional. A Organização Mundial da Saúde aponta para novas práticas educativas centradas no modelo disciplinar pela incorporação de estratégias que visem fornecer conhecimentos mais adequados ao processo de saúde-doença, sempre privilegiando o enfoque interdisciplinar, resgatando o ser humano para além de sua dimensão físico-biológica e situando-o num contexto maior de sentido e significado.

Conjuntamente com o enfoque da humanização do atendimento em saúde, a interdisciplinaridade é uma das bases da tarefa do profissional da educação que atua em hospitais, propiciando uma prática integradora tendo como foco a totalidade dos aspectos inter-relacionados à saúde e à doença. Assim, no hospital, o profissional da educação deve transpor os limites de sua área, mantendo contato com outros profissionais, possibilitando outros olhares ao mesmo problema. “Os diversos saberes estão intrinsecamente relacionados e devem se complementar, buscando uma integralidade da criança, porém, cada qual com sua especificidade”.(DARELA, 2007, p. 49) ¹.

O trabalho de colaboração em equipe não se restringe aos muros hospitalares, cabendo a esse profissional o atendimento aos familiares e às escolas, apoiando-os e orientando-os em suas dúvidas, possibilitando que se reorganizem de forma a poder ajudar seu filho e/ou aluno em seu processo de doença e hospitalização. Atuar de forma coesa permite que os conhecimentos sejam integrados, compartilhados. Conhecer o ‘olhar’ de cada um contribui para reconhecer as dificuldades e consolidar um vínculo prazeroso entre equipe e paciente.

ORIENTAÇÕES E ESTRATÉGIAS

A seguir, este artigo apresenta as competências da equipe pedagógica do hospital, da escola e da família no processo.

O que compete à equipe pedagógica do hospital:

- orientação às famílias:
 - para que mantenha intercâmbio com a escola nos casos de impossibilidade de frequência escolar;
 - para solicitar atividades à escola sempre que o filho se ausentar por motivo de tratamento;
 - para que incentive o(a) filho(a) a frequentar a classe hospitalar durante sua internação;
 - para que possibilite ao filho uma vida normal, dentro das condições permitidas, evitando superprotegê-lo(a).

- orientação às escolas sobre:
 - os principais aspectos que envolvem a doença, com o objetivo de prevenir possíveis prejuízos na aprendizagem e na escolaridade e também possíveis aspectos de discriminação;
 - a reposição de conteúdos escolares passíveis de serem trabalhados durante a hospitalização ou em domicílio,
 - uma melhor readaptação no retorno do aluno à escola;
 - as condutas a serem adotadas no que diz respeito tanto ao processo de escolarização, quanto às relações sociais (integração).

O que compete à escola:

- buscar informações a respeito do quadro clínico e principais sintomas;
- manter contato com a família, se houver ausência do aluno por um tempo prolongado;
- assegurar ao aluno, em caso de impossibilidade de frequência, a reposição dos conteúdos escolares e sua (re)inserção no grupo.

O que compete à família:

- informar a escola a respeito da doença, principais sintomas e cuidados necessários enquanto a criança estiver na escola e seu tratamento (dieta, reposição de vitaminas, tosse, febre, cansaço, sonolência...);
- manter interação com a escola: comunicar a ausência do(a) filho(a);
- solicitar atividades escolares para a realização em domicílio e/ou no hospital;
- justificar as faltas levando sempre um atestado médico;
- manter o filho freqüentando a escola sempre que possível.

Para que os professores possam colaborar com o processo de restabelecimento da criança e do adolescente com FC, são necessárias algumas informações básicas. A FC é uma doença genética (não é contagiosa) que afeta os pulmões e o sistema digestivo. O acúmulo de secreção (muco espesso e pegajoso) no pulmão provoca tosse crônica, que deve ser respeitada a fim de que os pulmões sejam limpos. Esse muco bloqueia os canais bronquiais e pode causar, além da tosse, infecções por bactérias nele alojadas. Por essa razão, duas crianças com FC não podem permanecer no mesmo espaço físico – sala de aula –, pois podem estar sujeitas a ser infectadas uma pela outra.

A criança com FC tem o desempenho escolar normal, porém necessita de algumas intervenções individualizadas em decorrência das hospitalizações, muitas vezes prolongadas, não devendo isto significar compaixão ou superproteção. A digestão do paciente com FC é mais difícil, por causa do bloqueio dos canais condutores do fígado e do trato digestivo, evitando que as enzimas digestivas cheguem ao intestino delgado para aproveitar as substâncias que os alimentos contêm. Dessa forma, antes de cada refeição, poderá ser necessária a ingestão de enzimas. O problema digestivo pode também melhorar mediante o uso de vitaminas e dieta rica em gorduras e proteínas.

A EDUCAÇÃO NO HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO (HIJG)

A Classe Hospitalar do HIJG, com o objetivo de contribuir para a melhoria nas condições de vida da criança e do adolescente com FC e com problemas de saúde em geral, desenvolve um trabalho pedagógico, em parceria com a Secretaria de Estado da Educação, que favorece a continuidade da escolaridade enquanto a criança e o adolescente permanecerem hospitalizados (atende alunos da rede municipal, estadual e particular). Tem como referencial a Proposta Curricular de Santa Catarina, ou seja, a concepção histórico-cultural de aprendizagem que “considera todos capazes de aprender e compreende que as relações e interações sociais estabelecidas pelas crianças e pelos jovens são fatores de apropriação do conhecimento” (SANTA CATARINA, 1998)³. A classe é multisseriada, isto é, atende alunos de diferentes séries num mesmo período, com frequência bastante rotativa, pois tem a cada encontro um grupo novo. Isto requer um planejamento diário, que deve ter início, meio e fim, com propostas coletivas e intervenções individualizadas, conforme a série em que o aluno está matriculado (1^a a 4^a série e 5^a a 8^a série).

A vinda para a classe é espontânea e independe do tempo de internação e da clínica médica, desde que esteja liberado pelo profissional da saúde (médico ou enfermeiro da unidade). Os registros diários a respeito dos conteúdos que foram trabalhados e do envolvimento do aluno são repassados à escola após a alta hospitalar por meio de um relatório descritivo, desde que ele tenha freqüentado mais de três dias o atendimento. O contato telefônico com a escola também é realizado após esse período; porém, por atender alunos de várias regiões do Estado, nem sempre isso é possível, visto que nem todas as escolas dispõem de uma linha telefônica.

As classes hospitalares no Estado são filiadas a uma Unidade de Ensino da Rede Estadual (escola), que dá amparo legal ao trabalho; os relatórios são enviados às escolas de origem do aluno (via correio) e são

assinados pelo diretor dessa unidade.

Com o objetivo de estabelecer um vínculo saudável da criança e do adolescente com a aprendizagem, o professor proporciona materiais diversos para perceber quais são aqueles que mais os interessam e com qual área do conhecimento mais se identificam, buscando, a partir dessa interação, caminhos para planejar e desenvolver o seu trabalho pedagógico. Alguns procedimentos são essenciais para um bom andamento do trabalho: diversificação das atividades, didática motivacional, afetividade, respeito à individualidade e ao ritmo de cada um. A classe hospitalar do HIJG realiza seu trabalho em duas salas de aula e, para as crianças e os adolescentes que não podem se locomover ou estão impedidos de sair da sua unidade, o atendimento é oferecido no próprio leito. Para tanto, conta-se com uma equipe de sete professoras e uma coordenadora pedagógica.

O atendimento na classe hospitalar às crianças e aos adolescentes com FC é constante, já que elas são internadas com uma certa frequência. O cuidado primordial, nesses casos, é não ter mais de um aluno em sala com a doença, pois o contágio por bactéria é fator de risco. Como já referido anteriormente, essa constância na hospitalização afasta o aluno da escola, o que torna necessária uma articulação intensa entre a classe hospitalar e a escola de origem, a fim de mantê-lo vinculado ao processo de aprendizagem escolar. A importância de reforçar tal atitude decorre dos muitos casos que tivemos de desmotivação da criança no retorno à escola de origem, por não acompanharem o ritmo da turma. Alguns apresentaram dificuldades na aprendizagem, não em razão da doença, mas pelas rupturas que dela decorreram. Desta forma, a importância do trabalho em parceria entre saúde e educação, com o apoio da família.

Oferecer atendimento pedagógico num ambiente hospitalar torna-se significativo à medida que este promova o desenvolvimento do aluno, reconhecendo-o como um sujeito singular e de potencialidades. Perceber a escola como um espaço de descobertas, criação e formação é torná-la imprescindível em todos os momentos. Deste ponto de vista, pensar em escola no hospital é confirmar que, mesmo doente, a criança

ou o adolescente encontra-se em condições de se desenvolver. Estar doente não significa, necessariamente, estar impossibilitado de aprender, mesmo diante de todos os limites que o hospital impõe. Limites que dizem respeito aos aparelhos em que os pacientes estão *presos*, ou até mesmo nos impedimentos em razão de contatos físicos (isolamentos).

PRINCÍPIOS E FUNDAMENTOS

No Brasil, observa-se um avanço significativo, no que diz respeito à assistência à criança hospitalizada, após a 27ª Assembléia Ordinária do Conselho Nacional de Defesa dos Direitos da Criança e do Adolescente (Conanda), ocorrida em Brasília em 17 de outubro de 1995. A Sociedade Brasileira de Pediatria elaborou documento, aprovado por unanimidade e transformado na Resolução nº 41/95⁴, que revela a preocupação que a sociedade civil tem com o respeito aos direitos da criança e do adolescente hospitalizados, que vive em desvantagem em relação às outras crianças. Entre os 20 itens que se referem aos Direitos da Criança e do Adolescente Hospitalizados, o de nº 9 preconiza o “direito a desfrutar de alguma forma de recreação, programa de educação para a saúde, acompanhamento do currículo escolar durante sua permanência hospitalar”. Essa modalidade de atendimento denomina-se classe hospitalar, prevista pelo Ministério da Educação e do Desporto por meio da Política Nacional de Educação Especial (MEC/SEESP, 1994)⁵. Essa publicação legal propõe que a educação em instituições hospitalares seja realizada por meio da organização de classes hospitalares, devendo-se assegurar oferta educacional não só aos pequenos pacientes com transtornos do desenvolvimento, mas também às crianças e adolescentes em situações de risco, como é o caso da internação hospitalar (FONSECA, 1999)⁶.

Considerando-se os aspectos imbricados no processo da hospitalização, a preocupação está em promover o acolhimento da criança, em especial quando se trata de uma experiência que envolve um rompimento, mesmo que temporário, com vínculos afetivos importantes ou

com sua rotina cotidiana, por exemplo, o afastamento da escola.

A continuidade da escolarização se insere no trabalho como um recurso tão importante quanto a prescrição médica. Pode-se encontrar apoio na literatura quando Fonseca (2003, p.17)⁷ expressa que “participar das atividades desenvolvidas na escola hospitalar tinha papel importante não apenas no desempenho escolar das crianças que delas se beneficiavam, mas também repercutiam num período de internação mais breve do que o que ocorria com as crianças que não dispunham do atendimento pedagógico-educacional hospitalar”. Isto se ratifica quando a escola se destaca como um recurso capaz de transformar o ambiente hospitalar, proporcionando a melhoria das condições, inclusive psicológicas, das crianças e dos adolescentes, em face das privações e limitações que perpassam uma hospitalização.

Além da lei já citada, outras também reconhecem os benefícios do atendimento pedagógico em hospitais; além disso, é importante a elucidação dos familiares a esse respeito, para que dêem apoio às eventuais necessidades no processo de escolarização do(a) filho(a). A Constituição Federal de 1988 (artigo 214)⁸, afirma que as ações do Poder Público devem conduzir à universalização do atendimento escolar. Entretanto, diversas circunstâncias podem interferir na permanência escolar ou nas condições de construção de conhecimento ou, ainda, impedir a frequência escolar, temporária ou permanentemente. O Decreto-Lei nº 1.044/69, que dispõe sobre tratamento excepcional para alunos portadores de afecções, considera que as condições de saúde nem sempre permitem a frequência de crianças e adolescentes à escola, mesmo que eles apresentem condições de aprendizagem. Diz o artigo 1º que:

[...] são considerados merecedores de tratamento excepcional os alunos de qualquer nível de ensino, portadores de afecções congênitas ou adquiridas, infecções, traumatismo ou outras condições mórbidas, determinando distúrbios agudos ou agudizados, caracterizados por: a) incapacidade física relativa, incompatível com a frequência aos trabalhos escolares, desde que se verifiquem a conservação das

condições intelectuais e emocionais necessárias para o prosseguimento da atividade escolar com novos moldes; b) ocorrência isolada ou esporádica; c) duração que não ultrapasse o máximo ainda admissível, em cada caso, para a continuidade do processo pedagógico de aprendizado, atendendo a que tais características se verificam, entre outros, casos de síndromes hemorrágicas (tais como a hemofilia), asma, cardite, pericardite, afecções asteoarticulares submetidas a correções ortopédicas, nefropáticas agudas ou sub-agudas, afecções reumáticas, etc. (BRASIL, 1969, p.1).⁹

De acordo com esse decreto, os alunos que se encaixam na condição de “merecedores de tratamento excepcional” têm direito, segundo o artigo 3º, a “exercícios domiciliares com acompanhamento da escola, sempre que compatíveis com o seu estado de saúde e as possibilidades do estabelecimento”. Note-se que esse artigo contempla a possibilidade de atividade pedagógica para alunos apenas em suas residências, não havendo menção aos encaminhamentos necessários em caso de hospitalização.

A Lei nº 8.069/90 – Estatuto da Criança e do Adolescente, em seu artigo 4º, confirma o direito constitucional à educação: “É dever da família, da comunidade, da sociedade em geral e do Poder Público assegurar, com absoluta prioridade, a efetivação dos direitos referentes à vida, à saúde,[...] à educação, [...] à dignidade, ao respeito [...]” (BRASIL, 1990, p. 2)¹⁰. Complementando, o artigo 5º afirma: “[...] nenhuma criança ou adolescente será objeto de qualquer forma de negligência, discriminação, exploração, violência, crueldade e opressão, punido na forma da lei qualquer atentado, por ação ou omissão, aos seus direitos fundamentais” (BRASIL, 1990, p. 2). Nesse contexto, a educação é um desses direitos, mesmo se o ambiente educacional for o hospital.

O artigo 53 é mais específico, dizendo que “[...] a criança e o adolescente têm direito à educação, visando ao pleno desenvolvimento de sua pessoa, preparo para o exercício da cidadania e qualificação para o

trabalho, assegurando-lhes, no inciso I, a igualdade de condições para o acesso e permanência na escola” (BRASIL, 1990, p. 13). Nesse aspecto, surge a discussão sobre as propostas de trabalho quando esse acesso e permanência não são possíveis em virtude de problemas de saúde.

A Lei nº 9.394/96 – Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional – e a Resolução nº 02/01 do Conselho Nacional de Educação expressam que compete ao Poder Público criar formas alternativas de acesso aos diferentes níveis de ensino (art. 5º, § 5º), podendo organizar-se de diferentes formas para garantir o processo de aprendizagem (art. 23). Entre as circunstâncias que exigem formas alternativas de acesso e organização do ensino estão aquelas que caracterizam a produção intelectual no campo da educação especial. Nesta mesma Lei, em seu artigo 58, define educação especial como “a modalidade de educação escolar oferecida preferencialmente na rede regular de ensino, para educandos portadores de necessidades especiais”. Diz, no § 1º, que “o atendimento educacional será feito em classes, escolas ou serviços especializados, sempre que, em função das condições específicas dos alunos, não for possível a sua integração nas classes comuns de ensino regular” (MEC, 1996)¹¹.

Por fim, a Resolução nº 2, de 11/09/2001, define que entre os educandos com necessidades educacionais especiais estão aqueles que apresentam dificuldades de acompanhamento das atividades curriculares por condições e limitações específicas de saúde (BRASIL, 2001)¹².

A modalidade de atendimento educacional denominada Classe Hospitalar está assegurada na Política Nacional de Educação Especial, publicada pelo Ministério da Educação e da Cultura (MEC), em Brasília, em 1994, e visa ao atendimento pedagógico a crianças e adolescentes que, devido a condições especiais de saúde, encontram-se hospitalizados.

No tratamento ambulatorial, os mesmos aspectos de assistência integral devem ser respeitados e atendidos, dado que a experiência de adoecimento ou sofrimento psíquico implica não só restrições à própria autonomia, mas também a produção de um “novo andamento da vida”,

ou seja, novas expectativas e projetos de vida. Na impossibilidade de frequência à escola, durante o período em que estão sob tratamento de saúde ou de assistência psicossocial, as pessoas necessitam de formas alternativas de organização e oferta de ensino de modo a cumprir com os direitos à educação e à saúde, tal como definidos na Lei e demandados pelo direito à vida em sociedade (MEC/SESP, 2002, p. 11)¹³.

Mesmo estando previstos por leis, poucos são os hospitais que disponibilizam o atendimento, sejam eles público ou privado, garantindo às crianças e aos adolescentes o amparo e assistência necessários às práticas educativas. A educação é um direito de todos, sem discriminação; a criança hospitalizada ou em tratamento ambulatorial está apta a esse direito. E, sendo um dever do Estado, o Poder Público deve tomar as medidas necessárias para que esse direito seja respeitado e cumprido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DARELA MS. Classe Hospitalar e Escola Regular: tecendo encontros. 2007. Dissertação (Mestrado em Educação) – Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis: UFSC; 2007.
2. BOFF L. Saber cuidar: ética do humano – compaixão pela terra. 5. ed. Petrópolis, RJ: Vozes; 1999.
3. Santa Catarina. Secretaria de Estado da Educação e do Desporto. Proposta Curricular de Santa Catarina: Educação Infantil, Ensino Fundamental e Ensino Médio: Formação docente para educação infantil e séries iniciais. Florianópolis: COGEN; 1998.
4. BRASIL. Conselho Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente. Declaração dos direitos da criança e do adolescente hospitalizados. Resolução nº 41, de 13 de outubro de 1995. Diário Oficial da União, 199, de 17 de outubro de 1995. P.16.319-20. Brasília. Imprensa Oficial; 1995.
5. BRASIL. Ministério da Educação e Cultura. Política Nacional de Educação Especial. MEC/SEESP. Brasília: MEC/SEESP; 1994.
6. FONSECA ES. Classe hospitalar: ação sistemática na atenção às

- necessidades pedagógico-educacionais de crianças e adolescentes hospitalizados. *Temas sobre Desenvolvimento* 1999; 8(44):32-7.
7. FONSECA ES. *Atendimento Escolar no ambiente hospitalar*. São Paulo: Memnon; 2003.
 8. BRASIL. *Constituição da República Federativa do Brasil*. Brasília: Imprensa Oficial; 1988.
 9. BRASIL. Ministério da Educação e Cultura. *Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional*. Decreto-Lei Nº 1044 – DE 21 de outubro de 1969. Brasília: Imprensa Oficial; 1996.
 10. BRASIL. *Estatuto da Criança e do Adolescente*. Lei 8.069/90 de 13 de julho de 1990. Brasília: Imprensa Oficial; 1990.
 11. BRASIL. Ministério da Educação e Cultura. *Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional*. Lei nº 9394 de 20 de dezembro de 1996. Brasília: Imprensa Oficial; 1996.
 12. BRASIL. *Diretrizes Nacionais para a Educação Especial na Educação Básica*. Resolução CNE/CBE nº 2 de 11 de setembro de 2001. *Diário Oficial da União*, 177, seção 1-E, de 14 de setembro de 2001. p. 39-40. Brasília: Imprensa Oficial; 2001.
 13. BRASIL, Ministério da Educação. *Classe Hospitalar e Atendimento Pedagógico Domiciliar: estratégias e orientações*. Secretaria de Educação Especial. Brasília: MEC/SEESP; 2002.
 14. BRASIL. *Declaração dos Direitos da Criança e do Adolescente*; 1991.
 15. *Cartilha: O mundo deve saber sobre a Mucoviscidose (Fibrose Cística)*. - APAM. São Paulo: Associação Paulista de Assistência à Mucoviscidose; 2004.
 16. Hospital Pequeno Príncipe. *Cartilha de fibrose cística: o que você precisa saber para vencer este jogo / adaptação do manual de Fibrose Cística*. Curitiba: Hospital Pequeno Príncipe; 2006.
 17. CECCIM RB, CARVALHO PRA. *Criança hospitalizada: atenção integral como escuta à vida*. Porto Alegre: UFRGS; 1997.
 18. GALVÃO IH. *Wallon: uma concepção dialética do desenvolvimento infantil*. Petrópolis: Vozes; 1996.

Capítulo XXVII

Qualidade de vida e Fibrose Cística

Hamilton Rosendo Fogaça

RESUMO

Recentemente, observou-se aumento da sobrevida dos pacientes fibrocísticos, o que pode ser demonstrado pelo fato de mais de 40% da população atingirem idade superior aos 18 anos. Este aumento na sobrevida tem sido atribuído às melhores terapias e aos cuidados a estes pacientes, ou seja, melhor qualidade de vida.

A iniciativa de sistematizar um instrumento capaz de uniformizar a metodologia de avaliação utilizada em estudos científicos sobre qualidade de vida foi deflagrada pela OMS, que reuniu diversos grupos de estudo para formatarem um instrumento único de QV. Este instrumento passou a ser utilizado em diversos países com referenciais validados para diferentes grupos de paciente e para a realidade deles.

No Brasil, o questionário para avaliação de qualidade de vida em fibrose cística teve suas quatro versões validadas pelo grupo liderado por Rozov et al., que os traduziu e adaptou à língua portuguesa, obtendo boa reprodutibilidade e fácil entendimento¹³.

Esses questionários avaliam os domínios que estão intimamente relacionados à qualidade de vida, sendo eles: Psicológicos, Econômicos, Espiritual, Social e Físico.

Atualmente, observamos que os grupos multidisciplinares de atendimento aos pacientes com FC têm se preocupado mais com a qualidade de vida, além da terapêutica tradicional. A preocupação com esses pacientes deve ir muito além do seu crescimento e desenvolvimento. Os familiares devem ser orientados a estabelecer vínculos com a sociedade como um todo, para que os pacientes sintam-se assistidos, inseridos e adaptados ao meio em que vivem.

A melhora da qualidade de vida dos pacientes com FC e, conseqüentemente, maior sobrevida destes estão ligadas principalmente aos avanços terapêuticos. É de extrema importância para a eficácia dessas intervenções a aderência dos pacientes ao tratamento que proporciona menor acometimento por patologias de origem infecciosa. A diminuição de infecções pulmonares resulta em melhora da função respiratória, e juntamente com constantes cuidados de nutrição e fisioterapia, visam a uma melhora da condição física, fator determinante de uma Qualidade de Vida Diferenciada.

Vários trabalhos e instituições orientam os cuidadores e pacientes fibrocísticos a estabelecerem vínculos com os diferentes segmentos da sociedade, para trabalharem as dificuldades inerentes à doença e assim terem sua inserção garantida, com menores diferenças sociais.

A relevância de questões relacionadas à qualidade de vida é indiscutível e deverá estar incluída em estudos que busquem respostas para a melhoria da assistência aos pacientes com fibrose cística.

FIBROSE CÍSTICA

A fibrose cística (FC), há até pouco tempo denominada como mucoviscidose, é uma doença autossômica recessiva que compromete glândulas exócrinas, resultando em defeito no transporte de eletrólitos através das membranas celulares epiteliais, provocando aumento na viscosidade e espessamento das secreções mucosas. Este aumento da viscosidade poderá provocar a obstrução de ductos e canalículos glandulares em múltiplos órgãos, determinando alterações progressivas que implicam no caráter crônico da doença¹.

As manifestações que representam maior morbimortalidade, atualmente, referem-se à sintomatologia dos pulmões, onde o muco espesso permanece aderido e torna-se um meio de cultura para bactérias e microrganismos, causando pneumonias de repetição, bronquiectasias, pneumotórax, entre outras complicações. Uma outra grande complicação da fibrose cística é o acometimento do trato digestivo, especialmente a insuficiência pancreática, que impede a secreção e/ou liberação de enzimas digestivas, causando alterações na digestão. Esta alteração ocorre principalmente pela não absorção de gorduras, o que causa na criança esteatorréia e desnutrição protéico-calórica, afetando o desen-

volvimento pôndero-estatural. É conveniente citar que órgãos reprodutores e o fígado também podem ser afetados².

Segundo dados Cystic Fibrosis World Wide (CFWW), a expressão clínica da doença difere de paciente para paciente, sendo observado em cerca de 75% destes, sintomas gastrintestinais e em 50% sintomas respiratórios³.

Os critérios diagnósticos clássicos são: doença pulmonar crônica, infecção pancreática, aumento de cloro no suor e história familiar, sendo necessário dois sintomas para confirmar o diagnóstico, um deles o cloro no suor⁴.

No Brasil, a portaria do Ministério da Saúde GM/MS nº 822, de 06 de junho de 2001, instituiu que a triagem neonatal, mais conhecida por “Teste do Pezinho”, antes realizado somente para detectar doenças congênitas, como hipotireoidismo e fenilcetonúria, também investigasse a fibrose cística. Em 2002, o MS edita a portaria complementar Nº 822, que prevê, ainda, tratamento ambulatorial, hospitalar e medicamentoso gratuitos para os pacientes com fibrose cística.

Graças aos avanços produzidos nas últimas décadas, atualmente a evolução da fibrose cística pode ser modificada favoravelmente, se as intervenções terapêuticas forem efetuadas oportunamente⁵. Trabalhos têm demonstrado melhora na sobrevida dos pacientes com FC, mas a progressão da doença, especialmente quanto ao declínio da função pulmonar, acarreta em grande impacto na qualidade de vida dos pacientes⁶.

QUALIDADE DE VIDA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) conceitua saúde como um completo estado de bem-estar físico, mental e social e não meramente a ausência de doença. A despeito deste conceito, as prioridades das políticas de saúde e até mesmo as políticas de formação dos profissionais da área, tem como prioridade o controle da morbimortalidade. Estudos como de Bergner et al., Hunt et al., Ware et al. têm mostrado

uma preocupação que vem aumentando quanto à frequência e à severidade das doenças, bem como a avaliação de medidas de impacto destas e a interferência nas atividades diárias dos pacientes e as medidas de percepção da saúde e disfunção/*status* funcional⁷⁻⁹.

Não existe um conceito único claro e aceito universalmente sobre qualidade de vida; existe, sim, a percepção do indivíduo de que sua saúde está inserida em diferentes domínios de sua vida, capazes de interferir positiva e/ou negativamente sobre ele.

A ausência de um instrumento que avaliasse qualidade de vida por si só, com uma perspectiva internacional, fez com que a OMS constituísse um Grupo de Qualidade de Vida (World Health Organization Quality of Life) (WHOQOL) com a finalidade de desenvolver instrumentos capazes de fazê-lo dentro de uma perspectiva transcultural. Inicialmente, este grupo de especialistas de várias partes do mundo, reunidos pela OMS, teve como objetivo definir o que é qualidade de vida. Consideraram então como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (The WHOQOL Group, 1995). A definição do Grupo WHOQOL reflete a natureza subjetiva da avaliação que está imersa no contexto cultural, social e de meio ambiente. O que está em questão não é a natureza objetiva do meio ambiente, do estado funcional ou do estado psicológico, ou ainda como o profissional de saúde ou um familiar avalia essas dimensões. É a percepção do paciente que está sendo avaliada¹⁰.

O questionário foi desenvolvido utilizando um enfoque transcultural original envolvendo a criação de um único instrumento de forma colaborativa simultaneamente em diferentes centros. Desta forma, vários centros com culturas diversas participaram da operacionalização dos domínios de avaliação de qualidade de vida, da redação e seleção de questões, da derivação da escala de respostas e do teste de campo nos países envolvidos nesta etapa. Com esta abordagem foi possível equacionar as dificuldades referentes à padronização, equivalência e tradução à medida que se desenvolvia o instrumento. Para garantir que a colabo-

ração fosse genuinamente internacional, os centros foram selecionados de forma a incluir países com diferenças no nível de industrialização, disponibilidade de serviços de saúde, importância da família e religião dominante, entre outros. O método WHOQOL utilizou uma entrada de dados interativa entre os pesquisadores com a consolidação e revisão da informação em cada estágio do desenvolvimento do instrumento. Isso permitiu que as impressões dos especialistas em qualidade de vida, bem como a visão dos pacientes e profissionais de saúde, estivessem contínuas e repetidamente influenciando o processo. Um cuidadoso método de tradução do instrumento – que envolveu não só a tradução e retro tradução, mas também a discussão em grupos focais da versão com pacientes, profissionais de saúde e membros da comunidade – permitiu a incorporação de várias sugestões às traduções¹⁰.

O método WHOQOL aplicado à versão brasileira do instrumento foi descrito detalhadamente e publicado no trabalho efetuado por Fleck et al¹⁰. Este grupo criado pela OMS construiu o instrumento WHOQOL-100 que tem cem perguntas referentes a seis domínios: físico, psicológico, nível de independência, relações sociais, meio ambientes e espiritualidade / religiosidade / crenças pessoais. Estas perguntas são respondidas por meio de quatro tipos de escalas (dependendo do conteúdo da pergunta): intensidade, capacidade, frequência e avaliação¹¹.

O uso deste tipo de instrumento tem possibilitado que a avaliação da qualidade de vida seja acrescentada nos ensaios clínicos randomizados como a terceira dimensão a ser avaliada, além da eficácia e da segurança; deste modo, será possível também avaliar o funcionamento dos serviços de saúde, possibilitando com isso o norteamento das políticas de saúde¹².

Recentemente, as quatro versões do questionário de qualidade de vida em fibrose cística foram motivo de estudo por Rozov e colaboradores, para validá-las em português, obtendo este Grupo uma boa reprodutibilidade e fácil entendimento ao final do estudo publicado¹³.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda as seguintes ações nos serviços de atendimento aos pacientes com FC dos países em

desenvolvimento: triagem neonatal para determinar a incidência e identificar os recém-nascidos afetados; implantação de laboratórios para identificar as mutações da FC; desenvolvimento de centros de diagnóstico e tratamento com equipe multidisciplinar, bem como o estabelecimento de uma organização nacional envolvendo familiares, amigos e outros voluntários; um centro de registro nacional, e a divulgação sobre esta condição para profissionais de saúde, autoridades públicas e população em geral¹¹.

O comprometimento da qualidade de vida dos pacientes portadores de Fibrose cística é devido a vários fatores, tais como¹⁴:

- uso contínuo de medicação, com a necessidade de um grande número de comprimidos em várias tomadas ao longo do dia;
- freqüentes hospitalizações;
- dificuldades nas atividades diárias – comprometimento das atividades físicas;
- transformações e interferências no âmbito da família;
- dificuldade de integração social;
- adequação das escolas às suas necessidades;
- adequação da dieta às suas necessidades nutricionais;
- predisposição à interferência na qualidade do sono.

Nos diferentes estudos sobre os questionários de qualidade de vida e fibrose cística, encontramos algumas publicações que têm abordado aspectos como saúde física e mental, a independência e as relações com o meio social e o ambiente destes pacientes, além dos aspectos religiosos e crenças pessoais dos mesmos e seus familiares. Assim, na atualidade estamos caminhando para estudos que passam a avaliar não só a doença ou o doente, mas todo um contexto que no final irá interferir na qualidade de vida do paciente e na qualidade da assistência fornecida aos mesmos. Graficamente, poderíamos representar estes domínios na figura a seguir:



Figura 1 - Diagrama de domínios em QV

O ENSINO APRENDIZAGEM

Aprender é uma parte essencial da vida em todas as idades. As escolas devem ter como objetivo auxiliar as pessoas a viver, aprender e apreciar cada dia, e preparar-se para uma carreira futura.

O desenvolvimento infantil, segundo as teorias do desenvolvimento de Erikson e Piaget, depende da interação da criança com o seu ambiente, e irá interferir no seu desenvolvimento. A criança com uma doença crônica sofrerá o impacto no seu desenvolvimento cognitivo, emocional e social, fato este que irá interferir no seu cotidiano e, de uma maneira ou outra, suprimirá etapas importantes, impedindo, assim, desenvolvimentos posteriores¹⁵.

É a família quem faz a primeira inserção da doença no mundo social objetivo, à medida que lhe oferece o aprendizado de elementos culturais, tais como linguagem, hábitos, usos, costumes, valores, normas, padrões comportamentais e de atitudes e, principalmente, promove a formação das estruturas básicas da personalidade e da iden-

tidade¹⁶.

A escola tem um papel na socialização da criança e continuará desempenhando papel importante na formação do cidadão.

A escola na vida dos pacientes com FC, portadores de doença crônica que o são, como agente de inserção no ambiente social, tem mostrado a fragilidade do modelo assistencial dos sistemas de saúde e de educação que são dissociados na maioria dos países. Isto dificulta a evolução do ensino e aprendizagem destes pacientes, pelas constantes buscas de assistência e hospitalizações. Sem dúvidas, esta é uma barreira a ser vencida no sentido de aproximar os sistemas. Os profissionais envolvidos com a assistência a estes pacientes e seus familiares têm a percorrer um longo caminho ou uma longa trajetória com intuito de melhorar a qualidade de vida de seus filhos. Os problemas vivenciados por essas crianças na escola estão diretamente relacionados aos efeitos colaterais do tratamento, manifestações clínicas da doença e a sentimentos, como rejeição, estresse e isolamento por vergonha dos colegas¹⁷.

As exacerbações da doença e as constantes internações aumentam o absenteísmo escolar, culminando com a reprovação do ano letivo e desestímulo ao estudo¹⁷.

Os pais de uma criança com FC e adultos fibrocísticos devem tentar trabalhar com a escola no sentido de adequar o método pedagógico da instituição e as necessidades diárias de cuidados com sua saúde. Algumas estratégias são listadas a seguir³:

- os educadores deverão ser informados sobre a doença e seus sintomas, para que a criança ou o adolescente não sejam constrangidos ou recriminados;
- os horários deverão ser ajustados de forma a permitir que a criança e o adolescente consigam durante o período de estudo realizar exames, receber as medicações e/ou possibilitar a administração de terapias, quando necessárias;
- ter acesso facilitado aos planos de aula e dos trabalhos quando o paciente estiver exacerbado ou hospitalizado;

- flexibilidade de mudança nas regras de comparecimento às aulas, dando ao estudante outras opções para o cumprimento das exigências legais;
- fornecer o material das aulas faltadas;
- planos para mudar o projeto das datas a serem cumpridas ou datas de teste, se o estudante for ausente devido à doença;
- possibilitar ao estudante finalizar as atividades após o término do semestre, se durante o mesmo ocorreu absenteísmo para tratamento da doença;
- mudar as exigências físicas feitas ao estudante;
- não limitar o acesso ao banheiro ou à água;
- ter um plano de emergência médica na escola;
- fornecer alojamento adequado com adaptações às necessidades dos pacientes com fibrose cística para cuidar de sua saúde.

Apesar dos inúmeros obstáculos que os pacientes com FC enfrentam ao frequentar a escola, a educação deve ser amplamente estimulada, visto que a educação está estritamente relacionada à qualidade de vida, não só no quesito de aprendizado, como também relacionada ao convívio social que ela propicia.

CONVÍVIO FAMILIAR

Quando discutimos sobre uma doença crônica, é inviável pensarmos somente nos aspectos que influenciam diretamente a pessoa doente. O doente e sua doença fazem parte do contexto familiar e, assim, modificam as relações de todos os seus membros. A participação de todos irá fortalecer os vínculos familiares, estabelecendo com os irmãos um convívio de parceria e aprendizagem.

Quando do diagnóstico, a família se vê diante da doença gerando nos pais a ansiedade e o medo. Muitas vezes eles expressam a incredulidade com relação ao diagnóstico e o receio da perda do filho de imediato. Os sintomas mais comuns são de choque, negação, confusão, medo, raiva, conflito e tensão. No âmbito familiar, ocorre sofrimento

com um grande investimento de tempo, energia e perda da sua privacidade. Isto determinará também isolamento social e emocional¹⁸. A família toda é afetada quando um dos seus é portador de uma doença crônica, gerando momentos difíceis com avanços e retrocessos nas relações entre seus membros¹⁹.

Em contrapartida, quando a família tem conhecimento sobre a evolução da doença, o tratamento e os recursos disponíveis, seus níveis de estresse e ansiedade podem diminuir significativamente²⁰. Como a FC é uma doença que atinge variados sistemas, são necessários cuidados complexos e contínuos para a promoção de uma condição estável do paciente. Essa atenção em tempo integral faz com que os responsáveis pelos cuidados necessitem conhecer a doença e a terapêutica, possibilitando a assistência desejada. No entanto, apenas o saber clínico é insuficiente. É importante conhecer como e quanto a família foi afetada em todos os seus aspectos (sociais emocionais e financeiros).

As crianças e os adolescentes com FC apresentam uma rotina de vida com constantes atribuições, ou pelas constantes alterações no seu estado de saúde, que, por sua vez, determinam mudanças na estrutura do cuidado e no seio familiar, ou pela doença por si própria. Para a maioria dos familiares dessas crianças, isto não é considerado como algo anormal. Familiares e paciente consideram suas vidas normais, fenômeno este conhecido como normalização em comum entre grupos de pacientes com doenças crônicas²¹.

A responsabilidade dos pais de ter um filho portador de FC exige dos deles um tempo maior do que aquele dispensado às outras atividades no âmbito familiar, alterando todo o ritmo da família. Percebe-se também que a maior responsabilidade cai sobre a figura materna, que acaba sempre sendo a maior cuidadora dos filhos, o que é reforçado também pelo vínculo mãe-filho. Esta normalmente fica impedida de exercer atividades externas ao lar¹⁸.

A família destes pacientes passa a se sentir segura a partir do momento em que começa a aprender a lidar com a doença do filho e sente que está realizando um bom cuidado com resultados visíveis, ou

seja, com melhora no estado clínico da criança.

A formação de grupos de apoio é uma atividade que auxilia as famílias a enfrentarem a situação. Através destas atividades, eles passam a participar de discussões de problemas comuns, o que possibilitará a eles a troca de experiências, levando à diminuição da ansiedade e do estresse com relação à doença¹⁸.

FIBROSE CÍSTICA DEVOÇÃO E CRENÇAS PESSOAIS

A inclusão de uma dimensão “não material” ou “espiritual” de saúde tem sido discutida há mais de duas décadas e determinou a modificação clássica de “Saúde” da Organização Mundial de Saúde para “um estado dinâmico de completo bem-estar físico, mental, espiritual e social e não meramente a ausência de doença”²².

Sloan et al. destacam que diferenças genéticas, comportamentais e variáveis, como idade, sexo, educação, etnia, nível socioeconômico e estado de saúde, podem ser importantes vieses de confusão nos estudos da relação entre saúde e religiosidade. Em geral, a variável “religiosidade” é avaliada em relação à afiliação (católica, budista e outras), à prática religiosa (praticante/não praticante) ou à frequência aos cultos (semanal mensal e outras)²³.

Na literatura não há relatos de instrumentos capazes de avaliar a religiosidade que sejam ao mesmo tempo facilmente aplicáveis, satisfatórios aos aspectos mais genéricos das religiões; isto é, aqueles presentes em todas ou na maioria delas e também capazes de incorporar realidades específicas de uma determinada religião. Assim sendo, a Organização Mundial da Saúde, por meio do Grupo de Qualidade de Vida, incluiu um domínio denominado “religiosidade, espiritualidade e crenças pessoais” no seu instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida, o WHOQOL-100 (World Health Organization Quality of Life Instrument - 100 itens)²⁴.

A definição de Ross et al. da dimensão espiritual foi considerada de extrema utilidade. Para este autor, a espiritualidade depende de três

componentes: necessidade de encontrar significado, razão e preenchimento na vida; necessidade de esperança / vontade para viver; necessidade de ter fé em si mesmo, nos outros ou em Deus. A necessidade de significado é considerada uma condição essencial à vida, e quando um indivíduo se sente incapaz de encontrar um significado, sofre em função de sentimentos de vazio e desespero. Assim, o construto espiritualidade teria um valor intrínseco para avaliação em saúde, ao oferecer um referencial de significados para o enfrentamento da condição de doença²⁵.

O estudo realizado por Pendleton et al. com pacientes fibrocísticos, com idade entre cinco e doze anos, sobre o papel da religiosidade e da espiritualidade, relatou que uma variedade de estratégias religiosas e espirituais está associada como forma adaptativa na luta contra a doença. A importância do tema religiosidade e espiritualidade como fator de suporte aos pacientes com FC é bastante comentada, embora seja de consenso que mais estudos precisam ser realizados. A maioria dos trabalhos refere a importância deste domínio e defende a sua inclusão como instrumento de avaliação²⁶.

Em pesquisas com pacientes com HIV/AIDS observou-se maior otimismo, auto-estima e maior satisfação com a vida entre aqueles com maior religiosidade e espiritualidade²⁷.

PROFILAXIA E TRATAMENTOS MEDICAMENTOSO E NUTRICIONAL

Como toda doença crônica, a fibrose cística exige um regime de tratamento extremamente rígido, com vários horários programados para administrar medicações, freqüentes internações hospitalares, acompanhamento ambulatorial de rotina, que implicam em uma grande disponibilidade de tempo e dedicação dos pacientes e das suas famílias²⁷.

Quando o paciente adere ao tratamento efetivamente, observa-se a diminuição da progressão da doença e aumento da sobrevida destes²⁸.

Como sabemos, são características na FC as infecções recidivantes, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*. São de suma impor-

tância no atendimento destes pacientes o controle e a monitoração destas colonizações que irão influenciar no prognóstico da doença.

A prevenção da doença pulmonar causada principalmente pela *Pseudomonas aeruginosa* pode diminuir a deterioração da função pulmonar e aumentar a sobrevida. Portanto, devem-se evitar essas possíveis recaídas, já que é conhecido que a exacerbação da doença pulmonar tem grande impacto negativo sobre a qualidade de vida²⁸.

Diversos trabalhos clínicos mostram que a progressão da doença pode ser avaliada por provas de função pulmonar que apresentam mudanças típicas do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV_1)²⁸.

O uso de antibióticos é essencial para prevenir, erradicar e controlar a infecção respiratória. Há evidências de que os pacientes que fazem uso de antibióticos têm notável melhora da sua condição após cada período de tratamento, quando comparados àqueles que não fazem uso do referido medicamento. A via de administração preferencial é a via oral, pela sua facilidade e praticidade em relação às vias endovenosas e inalatória²⁸.

Wolter et al., em estudo sobre o uso de antibióticos endovenosos no ambiente domiciliar, descreveram suas inúmeras vantagens: não há ocupação de leitos hospitalares, evita-se o surgimento de infecções cruzadas na criança, além de permitir ao paciente e à família continuarem suas atividades diárias, e terem uma melhor qualidade de sono e alimentação²⁹. A grande dúvida desse estudo foi sobre a eficácia do tratamento domiciliar. Nos pacientes treinados a fazer uma correta administração da medicação, não diferiram significativamente quanto à aderência e eficácia do tratamento, quando comparado à administração hospitalar²⁸.

Quando mencionamos que o paciente adere a um tratamento, devemos entender que adesão é “o quanto do comportamento de uma pessoa (tomada de medicamentos, seguir uma dieta, ou mudar hábitos de vida) está de acordo com as recomendações de um profissional de saúde”²². O fato de o paciente não aderir ao tratamento preconizado

representa um problema de âmbito mundial por piorar os resultados terapêuticos (em especial de doenças crônicas, pelo período prolongado de uso de medicamentos) e aumentar os custos dos sistemas de saúde^{22, 30}.

NUTRIÇÃO E COMPLEMENTOS

Inúmeros fatores estão envolvidos nos problemas nutricionais dos pacientes fibrocísticos e determinarão a necessidade de um constante monitoramento desses pacientes. A gravidade da doença pulmonar, anorexia, insuficiência pancreática e complicações intestinais e biliares, além de ingesta inadequada, e má absorção de nutrientes, contribuem para uma maior necessidade de energia³¹.

O diagnóstico precoce de FC e a intervenção nutricional são preponderantes na evolução desses pacientes e foram bem demonstrados em estudo de Gaspar e Al, em que os lactentes apresentaram melhora acentuada em seus indicadores antropométricos e na composição corporal após a intervenção nutricional, em relação às demais faixas etárias. Pacientes com estadiamento puberal ao início do acompanhamento em M1 apresentaram o maior déficit de estatura e de peso³².

Estudos feitos por diferentes autores demonstram a importância do diagnóstico precoce da FC, possibilitando intervenção nutricional adequada e maior velocidade na recuperação pôndero-estatural. Ressalta-se também que a triagem neonatal no diagnóstico precoce da FC é fator determinante na qualificação da assistência aos pacientes e, conseqüentemente, melhora da qualidade de vida³³⁻³⁵.

Uma dieta equilibrada mantém as crianças saudáveis e também auxilia nas atividades físicas. As necessidades nutricionais das crianças com FC poderão ser supridas com:

- grande aporte calórico. Lanches extras na escola e suplementos que podem ser necessários para aumentar oferta de calorias;
- dieta hiperprotéica;
- enzimas para ganho de peso e crescimento;

- alimentos ricos em gordura, que são freqüentemente desaconselhados para o público geral;
- maior tempo para comer e necessidade de mais alimentos. Alimentação cuidadosa, lenta e administrada várias vezes ao dia³.

As crianças com idade acima de dez anos têm o seu estado nutricional mais afetado, uma vez que têm seu crescimento linear acelerado, aumentando suas necessidades energéticas. Nesta faixa etária, pode haver menor adesão à terapia com enzimas e ao uso de suplementos hipercalóricos. Geralmente, mudanças na dieta e aumento na atividade física também ocorrem. Deve-se, portanto, empregar estratégias de tratamentos que sejam atraentes para este grupo etário durante a puberdade e que façam sentido para o paciente, enfocando a aparência física, atividades físicas e estimulando uma auto-suficiência no manejo da doença³⁶.

A desnutrição pode ser prevenida ou revertida por diagnóstico e terapia nutricional precoces, incluindo uma dieta de alto valor calórico, terapia de substituição de enzimas pancreáticas e suplementação vitamínica³⁷.

Adde et al. relatam diversos estudos com pacientes fibrocísticos, mostrando uma relação muito próxima entre a gravidade da desnutrição e o declínio acelerado da função pulmonar, como um fator de interferência negativa na sobrevida total desses pacientes³¹.

Em virtude do acometimento pancreático, é recomendada a ingestão oral de enzimas pancreáticas em todas as refeições e lanches que forem compostos por gordura, proteína e/ou complexo de hidratos de carbono para auxiliar na digestão.

Os familiares e cuidadores de pacientes com FC devem ser orientados que o uso de enzimas pancreáticas orais não muda o comportamento da criança, nem causa problemas se ingerido acidentalmente por outras crianças sem fibrose cística.

As crianças com FC devem fazer uso das enzimas pancreáticas via oral desde a infância e podem utilizá-las sozinhas, sem acompanhamento ou usadas junto com refeições para facilitar a ingestão em

crianças muito pequenas. A dose correta ajuda a digestão e absorção dos alimentos. A dose não deve ser alterada sem a consulta prévia do médico assistente que faz parte da equipe multiprofissional a assistir estes pacientes juntamente com o nutricionista.

Quando as crianças esquecem de fazer a ingestão das enzimas ou não o fazem na dose suficiente, necessitam ir ao banheiro mais frequentemente, apresentam dor abdominal ou a flatulência aumenta.

A necessidade de ingerir um elevado número de cápsulas a cada refeição torna-se uma queixa desses pacientes, pois influencia na sua rotina. Estudo de Gan et al. concluiu que, se a mesma quantidade de enzimas pancreáticas pudesse ser concentrada em uma cápsula em vez de quatro, a aderência ao tratamento poderia aumentar significativamente³⁸.

PRÁTICA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS

A importância da prática de exercícios para o bom desenvolvimento da criança é incontestável. Para os pacientes fibrocísticos, os exercícios ajudam na eliminação do muco e fortalecem a musculatura respiratória. O exercício, para estes pacientes, aumenta a auto-estima, diminui a tensão emocional e as diferenças sociais.

Devemos orientar aos pais e familiares que as crianças com FC podem suar mais e criar mais calor durante o exercício, bem como perder mais sal quando elas transpiram do que crianças sem fibrose cística.

As crianças com FC podem e devem ser incluídas em todas as atividades, apesar de suas dificuldades na prática diária.

Na prática de exercícios, esses pacientes devem:

- ser orientados a ingerir líquido antes, durante e após os exercícios;
- ter água e líquidos sempre à mão;
- repor sal perdido por meio da ingestão de biscoitos e/ou batatas salgadas “chips”;

- ser orientados a consumir bebidas com adição de carboidratos e sal;
- evitar uso de cafeína e derivados, pois estes aumentam perda de líquidos.
- procurar o auxílio de nutricionista para orientar a escolha de produtos que melhorem o ganho de peso e o desempenho atlético.

A prática rotineira de atividade física tem grande importância na qualidade de vida dos pacientes acometidos por esta doença, e visa preservar e aumentar a aptidão dos pacientes para melhor realizarem suas atividades diárias. Os treinos aeróbicos irão melhorar a função cardiovascular, enquanto que os treinos de resistência visam aumentar a força muscular.

O tratamento fisioterápico do paciente com FC no passado limitava-se a desobstruir a via aérea para melhorar dos sintomas respiratórios. Na atualidade, a atuação da fisioterapia é muito mais ampla, com uso de técnicas as mais diversas e baseadas no amplo conhecimento da fisiologia do sistema respiratório e da fisiopatologia da doença. Os resultados obtidos são capazes de intervir na evolução da doença e na qualidade de vida dos fibrocísticos. Segundo Louise Lannefors (2004), uma boa fisioterapia é aquela capaz de manter bem clinicamente o paciente com FC³⁹.

Foi realizado estudo multicêntrico com 84 pacientes alemães fibrocísticos, com idade entre 16 e 62 anos, com duração de quatro semanas, para avaliar o efeito de programas de reabilitação na qualidade de vida desses pacientes. O estudo foi realizado em centros de reabilitação e incluiu exercícios diários e fisioterapia por trinta a sessenta minutos, com suporte psicossocial duas a três vezes por semana, aconselhamento nutricional duas vezes por semana, orientações educativas aos pacientes quanto à fisioterapia, terapêutica e especialmente quanto ao uso de medicação endovenosa para uso no tratamento ou nos períodos de exacerbação. Esses pacientes foram submetidos a avaliações da função pulmonar (FEV_1) e indicadores como índice de massa corpórea

como parte das avaliações clínicas, além de questionários (FLZ^M) no início do programa e um mês após o término. Os autores observaram maior satisfação desses pacientes com a sua saúde, com a vida, e as avaliações dos mesmos também demonstravam uma nítida melhora da dificuldade respiratória, tosse, sono, integração com a rotina terapêutica diária e com as atividades de lazer. A percepção da saúde como um todo melhorou neste grupo, em que também se observou melhora da condição física, e redução da ansiedade. Neste estudo os autores sugerem que esta estratégia seja promissora para melhora da QV de pacientes fibrocísticos, embora afirmem que são necessários outros estudos para obter mais evidências desses efeitos⁴⁰.

QUALIDADE DE VIDA E SEXO DOS PACIENTES

Segundo estudo da The John Hopkins University, há grande evidência de diferenças entre os sexos sobre a qualidade de vida relacionada à doença. Os pacientes do sexo feminino que apresentam as mesmas características que aqueles do sexo masculino (como função pulmonar e a clínica), baseado nos questionários aplicados, relatam ter uma qualidade de vida inferior, caracterizada por pior saúde mental e geral. Também foi demonstrado que pacientes do sexo feminino parecem ter menor expectativa de vida (até os 20 anos de idade), uma média de quatro anos a menos que o sexo masculino⁴¹.

Estudo realizado na University of Central Lancashire por Gee et al. confirmou os dados do estudo acima, porém não foram observadas diferenças entre os sexos no Índice de Massa Corporal (IMC) e no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). As diferenças surgiram com relação aos sintomas torácicos, à função emocional, sobre as expectativas quanto ao futuro, à auto-imagem e carreira. Neste estudo foi observado que adolescentes do sexo feminino têm percepção diferente de sua doença e são mais conscientes e objetivas quanto ao seu status clínico⁴².

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rozov, T. *Doenças pulmonares em pediatria: diagnóstico e tratamento*. Vol. 1. 1999, São Paulo: Atheneu. 443 -6.
2. Ribeiro JD, Ribeiro MAG, Ribeiro AF. *Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista*. J. ; 2007.
3. CFWW, C.F.W.W., *Cystic Fibrosis World Wide*. 2007, Chiron Corporation.
4. ABRAM, A.B.d.A.à.M., *Fisiopatologia da Mucoviscidose*. 2007, Associação Brasileira de Assistência à Mucoviscidose.
5. Segal E, Fernandez A, Renteria F. *Fibrosis quística*. Vol. 1. 2004, Buenos Aires: Ediciones Journal. 560.
6. Kotwicki RJ et al. *Assessing the quality of life in children with cystic fibrosis*. Wisconsin medical journal, 2001;**100**(5):50-4.
7. Bergner R. *The sickness impact profile: development and final revision of a health status measure*. Medical Care. 1981;**19**:787-805.
8. Hunt SW, McEwen J, McKenna SP. *Measuring health status*. Journal of the Royal College of General Practitioner 1985. **35**: p.185-8.
9. Ware JE, Sherbourne CD. *The MOS 36 item Short Form Health Status Survey (SF-36):1. Conceptual framework and item selection*. Medical Care. 1992; 30(6):473-83.
10. Fleck M. *Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100)*. Revista Brasileira de Psiquiatria. 1999; **21**(1):110-5.
11. WHO, W.H.O.a.I.C.F.M.A. *Implementation of cystic fibrosis services in developing countries: memorandum from a joint WHO/ICF (M)A meeting*. Bulletin of the World Health Organization. 1997; **75**(1):10.
12. Bech P. *Quality of life measurements in the medical setting*. Europ Psychiatry. 1995;10(Suppl 3):83-5.
13. Rozov T et al. *Linguistic validation of cystic fibrosis quality of life questionnaires*. Jornal de pediatria. 2006; **82**(2):151-6.

14. Jankelowitz L. *Cystic Fibrosis Patients Have Poor Sleep Quality Despite Normal Sleep Latency and Efficiency*. Chest. 2005;127:1593-9.
15. Perrin CE, Gerrity PS. *Desenvolvimento das crianças portadoras de enfermidades crônicas*. Clíni Pediátr Am Norte. 1984;1(21-34).
16. Berger P, Luckmann T. *A construção social da realidade.*, ed. 12. Petrópolis: Vozes, 1995.
17. Maués T, Pizzignacco P, Lima RAG. *O processo de socialização de crianças e adolescentes com fibrose cística: subsídios para o cuidado de enfermagem*. 14, 2006. 4(12-18).
18. Furtado MCC, Lima RAG. *O cotidiano da família com filhos portadores de fibrose cística: subsídios para a enfermagem pediátrica*. Rev Latino-am Enfermagem. 2003; 11(1): p. 66-73.
19. Anders JC. *A família na assistência à criança e ao adolescente submetidos ao transplante de medula óssea: fase pós-TMO.*, in *Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto*. 1999, Universidade de São Paulo: Ribeirão Preto. p. 53.
20. Beresford B. *Resources and strategies: how parents cope with the care of disable child*. J Child Psychol Psychiatr. 1994; 35: p. 171-209.
21. Gjengedal E et al. *Growing up and living with cystic fibrosis*. ANS Adv Nurs Sci. 2003; 26(2): p. 149-59.
22. WHO. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Bulletin of the World Health Organization. 2003; **122**: p.152-8.
23. Sloan RP, Bagiella E, Powel T. *Religion, spirituality, and medicine*. Lancet. 1999; 43:664-7.
24. Fleck MPA. *O instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100): características e perspectivas*. Ciênc. Saúde Coletiva. 2000; 5(1):33-8.
25. Fleck MPA, Borges ZN, Bolognesi G. *Development of WHOQOL spirituality, religiousness and personal beliefs module*. Rev. Saúde Pública. 2003; **37**(4):446-55.
26. Pendleton SM et al. *Religious/spiritual coping in childhood cystic fibrosis: a qualitative study*. Pediatrics. 2002; 109(1): E8.

27. Cotton S et al. *Spirituality and religion in patients with HIV/AIDS*. J Gen Intern Med. 2006; 21(5):S5-13.
28. Abbott J, Hart A. *Measuring and reporting quality of life outcomes in clinical trials in cystic fibrosis: a critical review*. Health Qual Life Outcomes, 2005; 3: p.19.
29. Wolter, JM, et al., *Home intravenous therapy in cystic fibrosis: A prospective randomized trial examining clinical, quality of life and cost aspects*. Eur Respir J. 1997; 10(896-900).
30. Urquhar J. *Some economic consequences of noncompliance*. Curr Hypertens. 2001; 3: 473-80.
31. Adde F et al. *Seguimento nutricional de pacientes com fibrose cística: papel do aconselhamento nutricional*. J. Pediatr. 2004; 80(6):89-94.
32. Gaspar MCA et al. *Resultado de intervenção nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística*. J Pediatr (Rio J). 2002;78 (2):161-70.
33. Greer R et al. *Evaluation of growth and changes in body composition following neonatal diagnosis of cystic fibrosis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991;13:52-8.
34. Greer R et al. *Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention*. Am J Clin Nutr. 1991; 54:578-85.
35. Greer R, Te Meerman GJ. *Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre*. Thorax. 1995; 50:712-8.
36. Ludder E. *Self-management of nutrition: intervention with adolescents*. Pediatr Pulmonol. 1994;18(10):97-8.
37. Farrel PM et al. *Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis*. N Engl J Med. 1997;337:963-9.
38. Gan, A.N., et al., *Comparison of A High Lipase Pancreatic-Enzyme Extract with A Regular Pancreatin Preparation in Adult Cystic-Fibrosis Patients*. Aliment Pharmacol Ther. 1994;8:603-7.
39. Lannefors L, Button BM, McIlwaine M. *Physiotherapy in infants and young children with*; 97(44):8-25.
40. Schmitz TG, Goldbeck L. *The effect of inpatient rehabilitation programmes*

- on quality of life in patients with cystic fibrosis: a multi-center study.* Health Qual Life Outcomes. 2006;(4):8.
41. Arrington-Sanders R et al. *Gender differences in health-related quality of life of adolescents with cystic fibrosis.* Health Qual Life Outcomes. 2006; 24:4-5.
42. Gee L et al. *Quality of life in cystic fibrosis: the impact of gender, general health perceptions and disease severity.* Journal of Cystic Fibrosis. 2003;2(4):206-13.

Capítulo XXVIII

O papel das associações de Fibrose Cística

Alcione Donisete Mota
Rosélia Assunção da Costa
Sergio Henrique Sampaio

RESUMO

As associações de apoio aos portadores de fibrose cística surgiram da necessidade organizacional desses pacientes e suas famílias, para atuar em favor dos portadores da doença. Como força representativa desses associados, elas possibilitaram o surgimento de centros de tratamentos especializados na doença. É papel das associações prezar pela inclusão social dos pacientes de FC, que muitas vezes acabam abandonando suas atividades em virtude dos constantes internamentos, consultas médicas, indisposições físicas resultantes da doença e do próprio tratamento. A Associação Brasileira de Assistência a Mucoviscidose – ABRAM atua, principalmente, na esfera federal, além de exercer o papel de congregar as associações estaduais. A ACAM cuida, desde 1991, dos direitos assegurados pela Constituição Brasileira aos portadores e familiares de fibrose cística, através de ações junto às secretarias estadual e municipais de Saúde, além de outros órgãos públicos e privados. O Serviço social na ACAM – SC tem como objetivo garantir a viabilização dos direitos dos portadores de fibrose cística, bem como prestar assistência às famílias, visando à sua inclusão na rede de proteção social governamental e não-governamental. Este capítulo objetiva informar sobre a existência e importância das associações de mucoviscidose, não só por seu papel de aglutinar os associados e familiares, mas também de fazer o vínculo entre estes e os profissionais de saúde.

INTRODUÇÃO

As associações de apoio a portadores de fibrose cística surgiram da necessidade de organização desses pacientes.

Diante do impacto da confirmação da doença, é importante que a família identifique que direção tomar, e o primeiro passo nesse sentido é a procura pelos profissionais de saúde, que deverão esclarecer sobre a doença e encaminhar o paciente a uma associação de apoio.

Ainda hoje há dificuldade para o diagnóstico, bem como para o acesso ao tratamento, e as associações atuam em favor dos direitos dos portadores de fibrose cística.

Ressalte-se, também, que as associações, como força representativa desses pacientes, possibilitaram o surgimento de centros de tratamento especializados em fibrose cística. Aumentou, assim, o número de profissionais dedicados ao estudo dessa doença, que é pouco conhecida e divulgada no Brasil.

Cabe à família, ao estabelecer contato com a associação e tornar-se associado, procurar conhecer o papel por ela desempenhado e de que forma poderá dela fazer parte, auxiliando em seu funcionamento e extraindo dela todo o apoio necessário ao tratamento do portador de fibrose cística.

A Associação Brasileira de Assistência a Mucoviscidose – ABRAM, entidade que atua principalmente na esfera federal, é filiada à Cystic Fibrosis Worldwide e à Federação Latino-Americana de Luta contra a Fibrose Cística, foi fundada em 1979, e agrega as associações estaduais¹.

Foram conquistas da ABRAM, juntamente com as demais associações estaduais ou regionais:

- inclusão da FC no Teste do Pezinho, pela Portaria GM/MS n.º 822/GM, de 06 de junho de 2001;
- inclusão dos medicamentos dornase alfa e enzimas digestivas na Portaria de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde

(Portaria GM/MS 102/1995, Portaria GM/MS 1318/2002, Portaria GM/MS 2577/2006);

- Drogas Órfãs: autorização especial para importação de novas medicações destinadas à fibrose cística, por meio da Resolução RDC N.º 86, de 21 de setembro de 2000, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA;
- implantação do sistema paciente-dia para a fibrose cística, pela Portaria GM/MS nº 44, de 10 de janeiro de 2001;
- criação do Dia Nacional de Conscientização e Divulgação de FC (5 de setembro), pela Portaria do Ministério da Saúde nº 1.411, de 29 de agosto de 2001.

É papel das associações viabilizarem o necessário respaldo aos pacientes de FC e familiares, que vivem em frágeis condições socioeconômicas, como a maioria da população brasileira. Esse apoio inclui a doação de alimentos, vestuário, e até mesmo colaboração para a melhoria do local onde vivem essas pessoas, resultando em uma maior aderência ao tratamento e, em consequência, a uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

Outro aspecto se refere à luta pela garantia do direito de inclusão social dos pacientes, que muitas vezes acabam abandonando suas atividades em virtude dos constantes internamentos, consultas médicas, indisposições físicas resultantes da doença e do próprio tratamento.

Já há através do disposto no Decreto-Lei nº 1.044, de 1969, o cuidado que devem receber alunos portadores de doenças graves que não podem ser reprovados por faltas às aulas em decorrência do seu tratamento médico.

Muitos, ainda, são os desafios das associações. O mais importante é a certeza de que a luta pela vida desses pacientes é o objetivo e a finalidade maior das entidades ligadas à causa da fibrose cística.

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE ASSISTÊNCIA AO MUCOVISCIDÓTICO (ACAM)

Em junho de 1991, alguns pacientes de fibrose cística, seus familiares e profissionais da saúde uniram-se e fundaram a ACAM.

A Associação Catarinense de Assistência ao Mucoviscidótico é uma sociedade civil, de utilidade pública municipal (Lei nº 3867/92) e estadual (Lei nº 8.680) com personalidade jurídica de direito privado, sem fins econômicos, com sede provisória e foro na cidade de Florianópolis – SC, com autonomia administrativa, financeira e patrimonial, e prazo de duração indeterminado. Presta serviços gratuitos, sem discriminação e preconceito, sendo vedado à ACAM, sob qualquer pretexto ou forma, tratar ou manifestar-se sobre questões políticas partidárias, religiosas ou raciais. Cabe à ACAM amparar os portadores da doença e suas famílias, auxiliando-os no tratamento e na busca de melhor qualidade de vida. Como uma entidade com tais objetivos, sua administração é exercida por associados ou familiares, que são eleitos para mandatos de dois anos. Através desta forma de gestão, os associados e suas famílias tornam-se parte atuante no exercício das atividades desenvolvidas pela associação.

A Constituição Federativa do Brasil de 1988 preconiza, em seu art. 196: “A saúde é direitos de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação”²⁵.

A ACAM, por meio de seus associados, busca a promoção, garantia e efetivação desses direitos aos portadores de fibrose cística, através de ações junto às secretarias estadual e municipais de Saúde, e a outros órgãos públicos e privados.

A ACAM atende portadores de fibrose cística de todo o Estado de Santa Catarina, esclarecendo e orientando sobre a doença por meio de palestras com profissionais de grande conhecimento na área, de reuniões mensais, com a troca de experiências entre associados e familia-

res, atendimento individualizado, além de notícias veiculadas através dos informativos, também mensais. Por intermédio de assistente social presente na sede, é oferecido acolhimento aos associados que a ela se dirigem em busca de orientações ou apoio.

Anualmente, no dia 05 de setembro – Dia Nacional de Conscientização e Divulgação da Fibrose Cística –, em todo o Estado de Santa Catarina são realizadas campanhas para a divulgação da doença. A ACAM faz-se representar no Conselho Municipal de Saúde e no Conselho Estadual de Saúde por meio de associados indicados pela Diretoria da Associação, como sua forma de exercer o controle social, além de estar inscrita no Conselho Municipal dos Direitos da Criança e do Adolescente e no Conselho Municipal de Assistência Social, espaço visto como novo lócus no exercício do poder político, participando, dessa forma, da gestão de políticas públicas, ampliando o espaço de debate, e impulsionando os processos participativos na garantia de direitos¹⁰.

SERVIÇO SOCIAL ACAM – SC

Diante dos conceitos, características, desafios, diversidade e do processo de configuração das associações de mucoviscidose no cenário brasileiro, não há como negar a importância da atuação de diferentes profissionais, na perspectiva da ação interdisciplinar, tendo em vista o caráter profissional e técnico que os serviços prestados por esses segmentos necessitam assumir. Para tanto, há a necessidade do reordenamento administrativo e técnico dessas instituições, significando a construção de instrumentos e ferramentas de gestão adequadas às suas especificidades e singularidades. Nesse processo, profissionais de diferentes áreas podem contribuir significativamente e, dentre estes, o assistente social tem importante atuação, considerando-se a sua qualificação profissional¹².

O Serviço Social na ACAM – SC tem como objetivo garantir a viabilização dos direitos dos portadores de fibrose cística, bem como prestar assistência às famílias, visando à sua inclusão na rede de prote-

ção social governamental e não-governamental.

O Serviço Social está inserido na ACAM numa perspectiva educativa e assistencial, de forma a dar respostas significativas às demandas. Presta atendimento individualizado e grupal, desenvolve trabalhos burocráticos e administrativos institucionais. O Serviço Social possibilita as reflexões e tomadas de posição do associado sobre o que é seu de direito, como o acesso ao tratamento de saúde. Também é seu papel orientar e acompanhar o associado, ajudando-o a identificar suas próprias necessidades e dificuldades na aderência ao tratamento, procurando, permanentemente, desenvolver ações visando a um trabalho compatível com a realidade da qual a pessoa com fibrose cística faz parte, possibilitando o desenvolvimento da consciência crítica e reflexiva. Na sua vivência com a doença, o portador de fibrose cística e sua família sofrem modificações no seu cotidiano. A orientação e apoio à família, neste momento, são de fundamental importância para o enfrentamento desta nova realidade. O Serviço Social junto à Associação de mucoviscidose tem como sua função primária dar acolhimento ao associado, e entende-se que esse acolhimento é determinante e visa à identificação das necessidades do paciente de fibrose cística e sua família, estabelecendo seu vínculo com a associação, proporcionando-lhe todo apoio necessário para o enfrentamento da doença. Para a associação, a participação da família é de extrema importância para o seu fortalecimento como instituição que luta pelos direitos dos portadores de fibrose cística no Estado de Santa Catarina.

Para o profissional, saber atuar em equipe é fundamental, pois essa participação pressupõe o trabalho conjunto de pessoas que discutem e analisam situações e fatos concernentes ao âmbito de atuação, tomando decisões de encaminhamento e executando-as. A ação interdisciplinar traz a idéia do trabalho coletivo, cujos membros partilham de uma visão claramente definida sobre os objetivos a serem alcançados, tendo em vista a totalidade institucional¹².

Para melhor atender os associados nas diversas cidades de Santa Catarina, o Serviço Social da ACAM conta com uma rede social muni

cipal e estadual. A rede social é a construção de um processo de cidadania. É suplantando todos os processos de exaltação ao individualismo, posto na sociedade contemporânea. Para tanto, é necessária a articulação dos sujeitos por meio do diálogo, do respeito, do compromisso e da solidariedade. A ideologia de redes sociais como uma política de atendimento traz para o contexto de justiça uma forma diferente de olhar e de agir, uma responsabilidade coletiva da sociedade e de suas instituições, governamentais ou não, na forma de viabilizar a proteção integral ³².

Para o profissional do Serviço Social desenvolver com competência o seu trabalho dentro de uma associação de mucoviscidose, faz-se necessário ter conhecimento básico sobre o que é uma associação: histórico, objetivos, missão, recursos, proposta de trabalho, dificuldades, possibilidades, limites.

É preciso, para que se obtenha uma visão da totalidade institucional, conhecer o ambiente interno e o externo da organização e, assim, bem exercer suas atribuições do ponto de vista teórico-metodológico e técnico-operativo. Para responder competentemente às requisições que lhe são demandadas e tornar mais efetiva a ação profissional, faz-se necessário desenvolver os seguintes aspectos¹²:

- identificar continuamente necessidades individuais e coletivas, apresentadas pelos portadores de fibrose cística, na perspectiva do atendimento social e da garantia de seus direitos, implantando e administrando benefícios sociais;
- realizar avaliação socioeconômica, quando for o caso, de associados, a partir de critérios preestabelecidos, sem perder de vista o atendimento integral e de qualidade social ou o direito de acesso universal;
- estender o atendimento social às famílias dos portadores de fibrose cística, com projetos específicos e formulados a partir de diagnósticos preliminares;
- fornecer orientação social e fazer encaminhamentos aos recursos da comunidade, integrando e utilizando-se da rede de serviços sócio-assistenciais;

- intensificar a relação instituição/família, objetivando uma ação integrada de parceria na busca de soluções dos problemas que se apresentarem;
- desenvolver pesquisas junto aos usuários da instituição, definindo o perfil social desta população, obtendo dados para a implantação de projetos sociais e interdisciplinares;
- participar, coordenar e assessorar estudos e discussões com a equipe técnica de casos relacionados à política de atendimento institucional e sobre assuntos concernentes à política de Assistência Social;
- subsidiar e auxiliar a administração da Associação na elaboração, execução e avaliação do Plano Gestor Institucional, tendo como referência o processo de planejamento estratégico para organização da Associação.

Toda ação do profissional do Serviço Social deve estar pautada na legislação que fundamenta a política de atuação. Isso significa buscar, nas leis pertinentes à ação institucional, respaldo legal para um trabalho voltado para a garantia dos direitos dos portadores de fibrose cística:

- Código de Ética Profissional do Assistente Social-Resolução, Lei nº 273-93;
- Lei que regulamenta a profissão de Assistente Social, Lei nº 86662/93;
- Constituição Federal de 1988;
- Lei Orgânica da Assistência Social, Lei nº 8742/93;
- Estatuto da Criança e do Adolescente, Lei nº 8069/90;
- Lei Orgânica da Saúde, Lei nº 8080/90;
- Cartilhas dos Paciente, Lei nº 013.324;
- Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional, Lei nº 9394/96;
- Lei da Pessoa Portadora de Deficiência Física, nº 7853/89;
- Estatuto do Idoso, Lei nº 10741/03;
- Declaração Universal dos Direitos Humanos (1948);
- Lei das Organizações Sociais, nº 9637/98;
- Lei da Pessoa Portadora de Transtorno Mental, nº 10216/01;

- Lei de Previdência Social, Lei nº 8213/91;
- Lei da Seguridade Social, Lei nº 8212/91;
- Lei do Serviço Voluntário – Terceiro Setor, Lei nº 9608/98.

O profissional ligado à Associação de Mucoviscidose deve, antes de tudo, reconhecer o associado como um sujeito de direito; ser que, a partir do diagnóstico da fibrose cística, vivenciará uma nova realidade. É preciso, como ocupação primeira e mais importante do profissional de Serviço Social, equilibrar-se entre a sensibilidade e a razão. A sensibilidade lhe dará as condições necessárias para que possa aliar-se a uma causa que passa a ser o objeto maior de sua dedicação. Por outro lado, a razão pautada nas matrizes teórico-metodológicas e técnico-operativo devem estar presentes no seu cotidiano, porque no exercício de sua atividade profissional encontrará, por certo, processos sociais, desafios a transpor, e estas matrizes serão o alicerce para a cumprimento de suas atribuições, diante da construção de uma entidade forte, que cumpra com competência seus objetivos e atenda os associados com eficiência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Associação Brasileira de Assistência a Mucoviscidose. Acesso em [2007 jul 25]. Disponível em: www.abram.org.br
2. Associação Catarinense de Assistência ao Mucoviscidótico. [acesso em 2007 jul 23]. Disponível em: www.abram.org.br
3. Associação Catarinense de Assistência ao Mucoviscidótico. **Estatuto**. Florianópolis: ACAM; 2006.
4. Barbosa MNL. Manual de ONGS: guia prático de orientação jurídica. 5.ed. Rio de Janeiro: FGV; 2004.
5. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Imprensa Oficial; 1988.
6. Brasil. Estatuto da Criança e do Adolescente. Lei 8.069/90 de 13 de julho 1990. Brasília: Imprensa Oficial; 1988.

7. Hospital Pequeno Príncipe. Cartilha fibrose cística: o que você precisa saber para vencer este jogo. Curitiba: Coordenação Hospital Pequeno Príncipe; 2005.
8. Cohn A et.al. A saúde como direito e como serviço. São Paulo. Cortez; 1991.
9. Conselho Regional de Serviço Social. 9ª Região SP, Coletânea de leis e resoluções. São Paulo: CRSS; 2004.
10. Conselho Regional De Serviço Social. 12ª Região SC. Desigualdade se combate com direitos. Florianópolis: CRSS; 2005.
11. Costa MDH. O trabalho nos serviços de saúde e a inserção dos (as) assistentes sociais. Rev Serv Soc Socie. 2000; 62.
12. Costa SF. O Serviço Social e o terceiro setor. Serv Soc em Ver. 2005; 2.
13. Chupel CP O acolhimento em saúde para os profissionais do Serviço Social: uma reflexão baseada no princípio da integralidade e sua relevância junto aos processos sócio-assistenciais. Florianópolis: UFSC; 2005.
14. Ouvre MLM. O que é cidadania. São Paulo: Brasiliense; 2002.
15. Ely FR. Serviço Social e interdisciplinaridade. Revista katalysys. 2003;1.
16. Iamamoto, MV. O serviço social na contemporaneidade : trabalho e formação profissional. São Paulo: Cortez; 1998.
17. Iamamoto MV. O trabalho do assistente social frente as mudanças do padrão de acumulação e de regulação. Caderno de capacitação em Serviço Social e política social: mód. 1. Brasília: UNB; 1999.
18. Gohn MG, O novo associativismo e o terceiro setor. Rev Serv Soc & Socied. 1998;58.
19. Conselho Regional de Serviço Social de São Paulo. Legislação brasileira para o Serviço Social: coletânea de leis, decretos e regulamentos para instrumentação da (o) assistente social. São Paulo; CRSS/SP; 2005.
20. Miotto CT. Família e sociedade. Revista katalysys. 1997;2.
21. Miotto RCT. O processo de construção do espaço profissional do assistente social em contexto multiprofissional : um estudo sobre o Serviço Social na estratégia saúde da família. UFSC; 2004.

22. Minayo MCS. A saúde em estado de choque . 3. ed.. Rio de Janeiro: Espaço e Tempo; 1986.
23. Mota AE et al , (orgs). Serviço Social e Saúde : Formação e trabalho profissional. São Paulo Cortez; 2006.
24. Nogueira VMR. Saúde: estado e sociedade. Rev katalysis 1987; 3.
25. Netto JP. Cinco notas a propósito da “questão social”. Temporalis. 2001; 2.
26. Pereira AMW. Marco legal do terceiro setor. Florianópolis: Gráfica TJSC; 2003.
27. Pereira PAP. Necessidades humanas: subsídios á crítica dos mínimos sociais. 2. ed. São Paulo: Cortez; 2002.
28. Santa Catarina. Lei nº 13324, de 20 de Janeiro de 2005. Dispõe sobre afixação nas recepções dos hospitais privados e da rede pública do Estado, da Cartilha dos Direitos do Paciente.. Florianópolis: Ioesc; 2005.
29. Souza RMS. Controle social em saúde e cidadania. Rev Serv Soc Societ 2003; 74.
30. Winter O. Saúde e Direito: possibilidades de ação do Serviço Social da saúde : uma experiência na unidade de internação pediátrica do HU. Florianópolis: UFSC; 2005.
31. Tenório FG. (Org.). Gestão de ONGs: principais funções gerenciais. Rio de Janeiro: FGV; 1997.
32. Turck, MGG. Rede interna e rede social: o desafio permanente da teia das relações sociais. Porto Alegre: Tomo; 2002.
33. Vasconcelos AM. A prática do Serviço Social: cotidiano, formação e alternativas na área da saúde. São Paulo: Cortez; 2002.

Capítulo XXIX

A Informação na Fibrose Cística: um indicativo para atualização permanente

Luiz Carlos Peres
Marcelo Ladislau da Silva

RESUMO

No mundo globalizado na qual nos encontramos, a informação é uma necessidade constante para o indivíduo. Na área das Ciências da Saúde esta importância é ainda mais relevante visto as diversas atualizações metodológicas, descobertas farmacológicas e tecnológicas nos processos de interação com o paciente visando uma melhor qualidade de vida. O acesso a estas informações foi otimizado pelo advento da internet e sua propagação entre todos os níveis da população. Tratando mais especificamente da Fibrose Cística, uma patologia genética, a informação virtual tem sido de grande importância para o profissional da saúde, para o paciente bem como para seus pais e demais familiares. Através dos vários sites disponibilizados na rede é possível acompanhar os avanços da medicina e das áreas suplementares, oportunizando assim uma mudança de estratégia terapêutica e conceitual da doença. Os Grupos de Estudos, Associações de Apoio e Centro de Tratamentos também estão presente virtualmente para dar maior visibilidade a suas ações e dos serviços prestados. Acompanham este artigo algumas bibliografias impressas que são de suma importância para o corpo assistencial.

INTRODUÇÃO

Informação é o resultado do processamento, manipulação e organização de dados de tal forma que represente uma modificação (quantitativa ou qualitativa) no conhecimento do sistema (pessoa, animal ou máquina) que a recebe.

Neste contexto é de fundamental importância a presença de Bibliotecas e Centros de Informações nas unidades de saúde, haja vista que os respectivos serviços têm como missão servir de suporte informacional para todos os profissionais que atuam nas mais diversas atividades destas unidades o que contribui para a melhoria do atendimento, fomento do ensino e da pesquisa e, singularmente, à saúde.

Desta forma apresentar-se-á neste capítulo alguns sites de informação que compõe subsídios para o corpo assistencial, pacientes e familiares sobre esta importante patologia. Além de uma lista com as principais literaturas impressas para conhecimento e futuras aquisições pelas várias livrarias virtuais disponibilizada na internet, bem como das associações de apoio, grupo de tratamento, etc.

ASSOCIAÇÕES

O papel das Associações de apoio aos pacientes com Mucoviscidose ou Fibrose Cística é colaborar com os estudos, pesquisas e assistências aos portadores desta patologia nas pesquisas dentro do território brasileiro. Dando também representabilidade em âmbito nacional além de promover eventos para sua divulgação e assim legitimá-la como mais uma fonte para a comunidade que atua ou é portadora deste mal.

Assim sendo, a seguir se encontra uma relação de sites ou e-mails e telefones das associações já consolidadas no Brasil.

Amazonas (AM)

Associação Assistência à Mucoviscidose de Manaus
(92) 3251-4733

Belém (PA)

Associação Paraense de Assistência a Mucoviscidose
edileide.pantoja@yahoo.com.br
(91) 3446-1652

Belo Horizonte (MG)

Associação Mineira de Assistência a Mucoviscidose
<http://www.amam.org.br/oquee.asp>
(31) 3245-0947

Brasília (DF)

Associação Brasiliense de Amparo Ao Fibrocístico
(61) 9975-3838

Cuiabá (MT)

Associação de Assistência a Mucoviscidose Mato Grosso
edimirbispo@terra.com.br
(62) 3664-2564

Curitiba (PR)

Associação Brasileira de Assistência à Mucoviscidose
<http://www.abram.org.br/>
(41) 3224 0897

Florianópolis (SC)

Associação Catarinense de Assistência ao Mucoviscidótico
<http://www.acam.org.br>
(48)3222-0984

Fortaleza (CE)

Associação Cearense de Assistência a Mucoviscidose
celmaviana@hotmail.com
(85) 3242-5789

Goiânia (GO)

Associação Goiana de Apoio ao Fibrocístico
edileide.pantoja@yahoo.com.br
(62) 32489784

João Pessoa (PB)

Associação Paraibana de Pais e Pacientes com Fibrose Cística
edilmamaria@uol.com.br
(83)3342-4525

Maceió (AL)

Associação Alagoana de Pais e Amigos dos Mucoviscidóticos
<http://br.geocities.com/fibrosecistica/>
(82)3325-7517

Porto Alegre (RS)

Associação Gaúcha de Assistência à mucoviscidose
fmuller@cpovo.net
(51) 3333-2196

Porto Alegre (RS)

Associação de Apoio a Portadores de Mucoviscidose do RGS
ebaccon@terra.com.br
(51) 3035-6870

Porto Velho (RO)

Associação de Assistência a Mucoviscidose de Rondônia
(69) 8404-3592

Recife (PE)

Associação Pernambucana de Apoio ao Paciente com F.C.
fcistica@ig.com.br
(81)3252-4406

Rio de Janeiro (RJ)

Associação Carioca de Assistência à Mucoviscidose

<http://www.acamrj.org.br/>

(21) 3970-6612

Salvador (BA)

Associação Baiana de Assistência a Mucoviscidose

aamba@ig.com.br

(71) 3341-9714

São Paulo (SP)

Associação Paulista de Assistência a Mucoviscidose (APAM)

<http://www.apam-fc.org.br/apam.htm>

(011)3262-5472

Teresina (PI)

Associação Piauiense de Assistência à Mucoviscidose

(86) 9981-2589

Vitória (ES)

Associação de Fibrose Cística do Espírito Santo

(27) 3236-7030

CENTROS DE TRATAMENTOS

Estão relacionadas a seguir varias Instituições que já apresenta tratamento de referencia em Fibrose Cística no Brasil. Trabalho este que muito tem contribuído para uma melhor qualidade de vida dos pacientes portadores desta enfermidade.

• Hospital Infantil Joana de Gusmão

Responsável: Norberto Ludwig Neto

Rua Rui Barbosa 152 – Agronômica - Florianópolis / SC

CEP: 88025-301

• **Hospital da Criança Santo Antônio**

Santa Casa de Porto Alegre

Responsável: Dr. Gilberto Fischer

Av. Independência, 155 - Porto Alegre / RS - CEP: 90020-090

• **Hospital Regional Hans Dieter Schmidt**

Responsável: Dr. Lairton Valentin

Rua Xavier Arp, s/nº - Joinville / SC – CEP: 89227-650

• **Hospital das Clínicas**

Responsável: Dr. Antônio Carlos Ried

Rua General Carneiro, 181 - Curitiba / PR – CEP: 80060-900

• **Hospital Universitário**

Responsável: Dr. Luis Carlos Tessini

Av. Filindo Muller, s/nº - Jardim Universitário - Campo Grande

MS – CEP:79080-190

• **Hospital Universitário Julio Muller**

Responsável: Dr. Arian A. Ferreira

Rua Luis Felipe Pereira Leite, s/nº - Alvorada - Cuiabá / MS

CEP: 78048-902

• **Hospital das Clínicas**

Responsável: Dra Maria R. de Moraes

1ª Avenida, s/nº Setor Universitário - Bloco 02 - Goiânia / GO

CEP: 74605-020

• **Hospital de Base**

Responsável: Dra Rita Heloisa Mendes

SMHLS – Quadra 101 – Bloco A Pediatria - Brasília / DF

CEP: 70330-150

• **Universidade Católica de Brasília**

Responsável: Dra Gilvânia Feijó

Av. Águas Claras QS 05 lot. 22 - Taguatinga / DF

CEP: 71966-700

• **Hospital Universitário de Alagoas**

Responsável Dra. Katharina Moura

BR 104 Km 97 – Ambulatório - Alagoas / Maceió

CEP: 57072-970

• **Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira**

Responsável Dr. Murilo Amorim Brito

Rua dos Coelho, 300 – Boa Vista - Recife / PE

CEP: 50070-550

• **Clinica Materno Infantil**

Responsável Dra Marta Albuquerque

Avenida Rio Branco, 293 – Centro - Campina Grande / PB

CEP: 53101-260

• **Hospital Universitário Onofre Lopes**

Responsável Dra Vera Maria Dantas

Rua C. de Farias, s/nº - Centro de Saúde Petrópolis - Natal / RN

CEP: 57061-970

• **Hospital Albert Sabin**

Responsável Dra Paula de Castro Silva e Dra. Viviane Calheiros

Rua Tertuliano Sales, 544 – Quintino Cunha - Fortaleza – CE

CEP: 6041-790

- **Hospital Governador Alves Filho**

Responsável: Dra. Kátia Maynard

Av. Tancredo Neves, s/nº - Aracaju / SE – CEP: 49080-470

- **Hospital das Clínicas**

Responsável: Dr Joaquim Carlos Rodrigues

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647 - São Paulo / SP

CEP: 05403-000

- **Hospital São Paulo**

Responsável: Dra Sonia Chiba

Rua Pedro de Toledo, 650 - São Paulo / SP - CEP: 04039-032

- **Hospital de Clínicas – UNICAMP**

Departamento de Pediatria

Responsável: Dr José Dirceu Ribeiro e

Dr. Antônio Fernando Ribeiro

Cidade Universitária Zeferino Vaz - Campinas / SP

CEP: 13081-971

- **Hospital de Base**

Responsável: Dr. João Batista Salomão Jr.

Av. Faria Lima, 5850 - São José do Rio Preto / SP

CEP: 15090-000

- **Hospital de Servidores do Estado**

Responsável: Dra Maria Aparecida de Souza Paiva

Rua Sacadura Cabral, 178 – Saúde - Rio de Janeiro / RJ

CEP: 20221-903

- **Hospital Universitário Pedro Ernesto**

Responsável: Dr José Manuel Jasen

Rua 28 de Setembro, 77 – Vila Isabel - Rio de Janeiro / RJ

CEP: 20551-030

• **Hospital das Clínicas**

Responsável: Dra Beatriz Marcos Bedran e

Dr. Paulo Moreira Camargo

Av. Profº Alfredo Balena, 110 – Sta Eugênia - Belo Horizonte

MG - CEP: 30130

• **Centro Geral de Pediatria**

Responsável: Dr Alberto A. Vergara

Al. Ezequiel Dias, 345 – Santa Efigênia - Belo Horizonte / MG

CEP: 30130-110

• **Hospital de Clínicas de Uberlândia**

Responsável: Dra Cláudia L. B. da Costa

Av. Pará, s/nº - Umuarama - Uberlândia / MG – CEP: 38405-382

• **Centro de Genética da UFES**

Responsável: Dr Adoris Loureiro Lopes

Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe - Vitória / ES

CEP: 29040-090

• **Instituto de Saúde da Criança do Amazonas**

Responsável: Dr. Fabiano Rodrigues e Dra. Claudia Rorigues

Avenida Codajas, 26 – Cachoeirinha - Manaus / AM

CEP: 69065-130

• **Hospital Infantil Regina Pacis**

Responsável: Dr. Nilson Paniagua

Rua Joaquim Nabuco, 2718 - Porto Velho – Rondônia

CEP: 78902-45

SITES NACIONAIS

Quando se quer pesquisar sobre sinais, diagnósticos, cuidados e tratamentos pode-se ainda contar com o auxílio de sites nacionais que visão contribuir com esta questão. Veja uma relação, destes sites, a seguir:

- <http://www.fibrosecistica.com/>
Site de divulgação, sinais, diagnóstico e cuidados.
- <http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?201>
Portal direcionado ao público em geral que tem por objetivo a informação, divulgação e educação sobre temas de saúde com mais de 600 artigos escritos exclusivamente por especialistas.
- <http://www.gbefc.org.br/>
Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) é uma associação civil, de direito privado e sem fins lucrativos, constituído por médicos especialistas em FIBROSE CÍSTICA de centros de referência no diagnóstico e tratamento de vários Estados do Brasil.
- <http://www.fibrocis.com.br/>
Site destinado a divulgação de informações sobre fibrose Cística.
- <http://www.geocities.com/HotSprings/Falls/5799/amam.htm>
É uma entidade de bem público, sem fins lucrativos, cuja principal finalidade é prestar assistência e apoio integral a todas as crianças, principalmente as carentes, portadoras da enfermidade, além de promover estudos científicos e divulgar os avanços na área.
- <http://www.racevix.com.br/afices/info2.htm>

Suas finalidades são: proporcionar uma qualidade de vida melhor aos portadores da doença, encaminhá-los ao diagnóstico e ao tratamento médico, garantir-lhes o acesso aos medicamentos e aos complementos alimentares necessários (proteínas e vitaminas), integrar suas famílias numa rede solidária de apóio e acompanhamento.

- <http://www.gbefc.org.br/default.asp>

Objetiva ampliar e divulgar o conhecimento sobre a Fibrose Cística no Brasil, auxiliando os profissionais da área de saúde no diagnóstico da doença.

- http://www.cfww.org/pub/edition_6/portuguese/CFW_11.asp

Possibilidades clínicas atuais para terapia gênica e de células tronco no tratamento da Fibrose Cística e outras doenças genéticas

SITES INTERNACIONAIS

Autores Leeds Methodof Menagement com a colaboração de outras unidades construíram um portal na web denominado de Cystic Fibrosis Medicine. Esta iniciativa visa fornecer o acesso gratuito a informação sobre Fibrose Cística de forma equitativa e universal. O portal fora criado por uma equipe multidisciplinar envolvida no tratamento e no cotidiano do cuidado das pessoas com esta enfermidade. Nesse sentido notificaremos todos os sites cadastrados neste portal priorizando os que agregam mais cientificidade e atualizações permanente.

- www.cftrust.org.uk

Um site com textos sobre a patologia com a finalidade de pesquisa para entender, tratar e curar.

- www.ecfsoc.org

The European Cystic Fibrosis Foundation.

- www.cff.org
The Cystic Fibrosis Foundation.
- www.cysticfibrosis.org.au
Cystic Fibrosis Association of Australia.
- www.cff.ca
Cystic Fibrosis Association of Canada.
- www.cfww.org
International Cystic Fibrosis Association (ICF(M)A) and the International Association of cystic Fibrosis adults (IACFA)
- www.liv.ac.uk/cfgd/
Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group. The Cochrane Database of Systematic Reviews.
- www.cfnurses.net
The International Nurse Specialist Group/Cystic Fibrosis.
- www.cfgenetherapy.org.uk
Site Britânico atualizado periodicamente.
- www.pslgroup.com./CF.HTM
Notícias e informação para pacientes e familiares.
- www.airproducts.co.uk
Informações sobre a ventilação para os pacientes.
- www.directions-forest.com
O site da web de direções tem informação sobre reuniões regionais e muito mais.

- www.eurocarecf.eu
Eurocare CF
- www.brit-thoracic.org.uk
The British Thoracic Society.
- www.ersnet.Org
The European Respiratory Society
- www.thoracic.org
American Thoracic Society
- <http://www.sosmucoviscidose.asso.fr/>
Grupo francês de divulgação de informações sobre Fibrose Cística
- <http://www.muco.be/>
Associação beneficente de tratamento da mucoviscidose (Francês)
- <http://www.mucoviscidose.ch/francais/Mucoviscidose.html>
Portal francês sobre informações da Patologia Genética

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao pesquisar sobre dados informacionais sobre Fibrose cística, evidenciou-se que sempre parte da iniciativa privada algum movimento de divulgação ou disseminação da informação sobre a patologia. Acredita-se que nenhuma organização governamental possui serviço de informação virtual ou impresso sobre a enfermidade.

É necessário uma seleção racional para uma melhor otimização dos recursos informacionais disponíveis no quesito qualidade,

saúde que atuam junto a esta doença, trará maior credibilidade ao paciente.

Finalmente, como previsto, não tem-se a pretensão de encerrar nesta proposta, o tema informação em Fibrose Cística, já que a rede virtual cresce a cada instante e as pesquisas são cada vez mais difundidas através da internet. Este é apenas um indicativo embrionário que dá um referencial informacional sobre este tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Associação Brasileira de Assistência a Mucoviscidose. [acesso em 2008 Jun. 22] Disponível em: www.abran.org.br
2. Associação Catarinense de Mucoviscidose. [acesso em 2008 jun. 18] Disponível em: www.abra.org.br
3. Ludwig Neto N. Apresentação. Secretaria de Estado da Saúde. Fibrose Cística: enfoque multidisciplinar. Florianópolis: HIJG; 2008. p.19-21
4. Bush A, Alton EFW, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A. Cystic fibrosis in the 21 st century. Basel: Karger; 2006. p. 77-83.
5. Moran J, Quirk K, Duff A, Brownlee K . Newborn screening for CF in a regional paediatric center: The psychosocial effects of false-positive IRT results on parents. [acesso em 2008 Jun. 20] Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156919930600124X>

Capítulo XXX

Especialistas e grupos de pesquisa brasileiros em fibrose cística no Portal Inovação

Vinícius Medina Kern,
Luciana Martins Saraiva e
Norberto Ludwig Neto

RESUMO

A disponibilidade de plataformas e-gov com informações públicas abre novas possibilidades de pesquisa cientométrica. No Brasil, a Plataforma Lattes e o Portal Inovação são exemplos dessas plataformas, cuja concepção alinhada aos mecanismos da sociedade do conhecimento permitiu a sobrevivência dos projetos a mudanças governamentais, mesmo nos casos em que o novo gestor não compreende o papel da informação e do conhecimento na nova economia. Este capítulo apresentou um estudo exploratório dos currículos que citam “fibrose cística” no Portal Inovação. Foram mapeadas as quantidades e densidades curriculares por estado e população total e de “cor ou raça” branca, bem como por nível acadêmico e área do conhecimento da formação principal, incluindo a distribuição regional dos 100 currículos e 30 grupos de pesquisa que mais citam a expressão. As próximas etapas de pesquisa devem incluir ferramentas de engenharia do conhecimento, incluindo o mapeamento de redes sociais e de conhecimento e a anotação semântica em ambientes wiki.

As plataformas brasileiras de e-gov (governo eletrônico) têm na Plataforma Lattes¹ e no Portal Inovação² exemplos de iniciativas bem-sucedidas. A primeira, criada por iniciativa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), foi lançada em 1999 com o Sistema de Currículos Lattes. O Portal Inovação foi aberto ao acesso público em 2005, fazendo uso da extensa base curricular Lattes existente e formando sua própria base de informações sobre empresas, interações e cooperações.

Mais do que apenas portais, as plataformas incluem especificações e outros artefatos não-executáveis que permitem integrar e compartilhar informações, bem como interoperar aplicativos diversos que, no conjunto, atendem a uma ampla gama de interessados. Os portais são, na verdade, interfaces, componentes da arquitetura das plataformas.

Uma das particularidades de plataformas como o Portal Inovação e a Plataforma Lattes é a lógica de coleta de informação – a oferta de serviços valorados pelo cidadão em troca da informação provida – compatível com a sociedade do conhecimento, em contraponto às formas típicas das sociedades industrial e medieval, que tinham na coerção o recurso necessário e suficiente para o convencimento do cidadão (Figura 1).

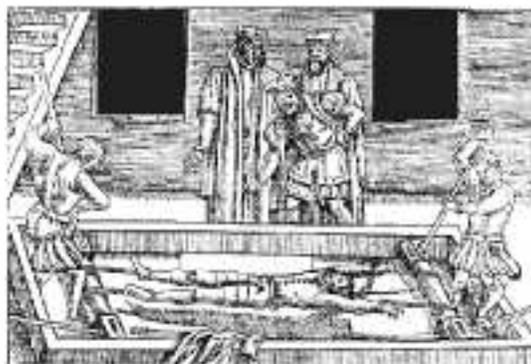


Figura 1. A cama de tortura³. Literal ou metaforicamente, governos medievais e modernos usaram (freqüentemente ainda usam) a força para extrair informação do cidadão

A sociedade do conhecimento requer um governo mais útil, mais inteligente, menos arrogante, menos prepotente. A imposição do preenchimento de formulários pode obter relativo sucesso, mas é uma estratégia muito menos efetiva do que oferecer serviços úteis para o cidadão que, dessa forma, não apenas fará seu papel de provedor de informação, mas o fará com satisfação e interesse na qualidade da informação.

Nove anos de crescimento exponencial da base curricular

A Plataforma Lattes fundamenta-se em uma arquitetura conceitual que coloca o cidadão no centro do processo e a agência patrocinadora (CNPq) como (apenas) um ator privilegiado^{4, 5}. Esse princípio, compatível com um Estado na sociedade do conhecimento, levou a um crescimento exponencial da base curricular que se mantém por 9 anos (de agosto de 1999 a setembro de 2008), como ilustra a Figura 2. As instituições de ensino e pesquisa criaram suas próprias bases derivadas, outros projetos e-gov usam dados da Plataforma e 11 governos ibero-latino-americanos, em 2002, firmaram acordos e adotaram a arquitetura da Plataforma Lattes para compor a Rede Scienti - Rede Internacional de Fontes de Informação e Conhecimento para a Gestão de Ciência, Tecnologia e Inovação.



Além do crescimento da base, a atualização dos currículos existentes também é intensa e permanente. Essa característica dá à base curricular uma considerável representatividade da produção científico-tecnológica brasileira. O acervo curricular beneficia outros projetos e-gov, entre eles o Portal Inovação, iniciativa do Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT) para promover a aproximação e interação entre a universidade e a indústria.

Graças ao caráter público e aberto de grande parte da informação presente, o Portal Inovação permite novos estudos sobre a produção intelectual brasileira. A cientometria – medida da atividade científica – a partir dessa produção é viabilizada pela indexação do 1,33 milhão de currículos (contagem em setembro de 2008) e buscas por termos que constam nos títulos, palavras-chave e informações adicionais dos registros de produção intelectual. As respostas às buscas são contextualizadas com os termos co-ocorrentes mais freqüentes, facilitando o refinamento e, em alguns casos, revelando conexões inesperadas entre termos.

Nesse contexto, a crescente produção intelectual e a emergência de grupos de pesquisa, grupos de estudo e prática multidisciplinares em Fibrose Cística, aliadas à riqueza de possibilidades de investigação sobre a produção mapeada nos currículos, nos levaram a conceber o estudo cientométrico exploratório que passamos a expor.

PESQUISADORES E GRUPOS DE PESQUISA BRASILEIROS SOBRE FIBROSE CÍSTICA: DESENHO DA PESQUISA

O objetivo da pesquisa foi mapear, por unidade da federação e área de conhecimento da formação acadêmica, a presença de especialistas e grupos de pesquisa que citam “fibrose cística” em sua produção intelectual, de acordo com a ocorrência dessa expressão nos currículos Lattes indexados no Portal Inovação. O mapeamento considerou, também, a densidade de currículos por população, por população de “cor ou raça” branca (conforme a designação do Instituto Brasileiro de

Geografia e Estatística – IBGE).

A principal fonte de dados foi o Portal Inovação, que contava, em 23/12/2007, com cerca de 1 milhão e 35 mil currículos. Dados de 2005 sobre população e de 2000 sobre “cor ou raça” foram obtidos no IBGE6. Dados sobre a incidência da doença em 5 estados brasileiros têm origem em Raskin apud Antunes7.

Foi feita uma busca por “fibrose cística” no Portal Inovação para coletar, por ordem decrescente da frequência total da expressão de busca em cada currículo, os currículos Lattes e registros de grupos de pesquisa cujos itens de produção contêm a expressão em títulos, palavras-chave e “Outras informações”. Os resultados da busca foram segmentados por estado e por área do conhecimento da titulação principal. Os números de currículos por estado foram relativizados com dados populacionais gerais e específicos da “cor ou raça” branca (tomando esta característica como representação aproximada dos grupos populacionais em que a fibrose cística mais incide). Os números de currículos foram comparados, ainda, com as taxas de incidência de fibrose cística em 5 estados brasileiros.

RESULTADOS

Havia 1.326 currículos que citavam “fibrose cística” no Portal Inovação em 23/12/2007. Desses, 467 (36%) eram currículos de doutores. A Figura 3 apresenta as quantidades e percentuais de currículos conforme o nível da formação acadêmica.

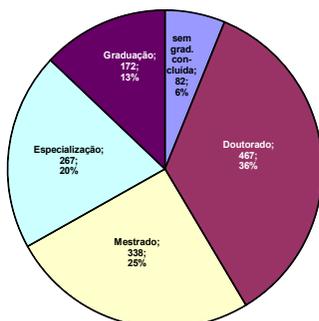


Figura 3. Distribuição de currículos com a expressão “fibrose cística” por nível da formação acadêmica do autor

Co-ocorrência de termos é a coexistência desses no registro de um mesmo item de produção intelectual (e.g. um artigo ou relatório de pesquisa). Essa ligação de co-ocorrência, quanto mais freqüente, mais denota que os termos são relacionados semanticamente. Entre os 1.326 currículos encontrados, os termos co-ocorrentes com “fibrose cística” mais freqüentes foram:

“asma”
“cystic fibrosis”
“diagnóstico”
“pediatria”
“criança”
“tratamento”
“função pulmonar”
“pneumologia”
“transplante hepático”

Quanto à distribuição dos currículos pelas unidades da federação, só não foram encontrados no Acre e Amapá. As maiores quantidades de currículos estavam em São Paulo (SP), Rio Grande do Sul (RS), Minas Gerais (MG), Rio de Janeiro (RJ) e Paraná (PR), como mostra a Tabela I. Há maior densidade de currículos relativa à população no RS, Distrito Federal (DF), PR, Santa Catarina (SC) e Espírito Santo (ES).

centro-oeste	Distrito Federal	35	2.333.108	15,0	13.020.767	5,2
	Goiás	26	5.619.917	4,6		
	Mato Grosso	3	2.803.274	1,1		
	Mato Grosso do Sul	4	2.264.468	1,8		
nordeste	Alagoas	5	3.015.912	1,7	51.019.091	2,7
	Bahia	48	13.815.334	3,5		
	Ceará	29	8.097.276	3,6		
	Maranhão	8	6.103.327	1,3		
	Paraíba	16	3.595.886	4,4		
	Pernambuco	12	8.413.593	1,4		
	Piauí	11	3.006.885	3,7		
	Rio Grande do Norte	8	3.003.087	2,7		
Sergipe	1	1.967.791	0,5			
norte	Acre	0	669.736	0,0	14.698.878	2,4
	Amapá	0	594.587	0,0		
	Amazonas	6	3.232.330	1,9		
	Pará	23	6.970.586	3,3		
	Rondônia	4	1.534.594	2,6		
	Roraima	1	391.317	2,6		
	Tocantins	1	1.305.728	0,8		
sudeste	Espírito Santo	36	3.408.365	10,6	78.472.017	8,4
	Minas Gerais	125	19.237.450	6,5		
	Rio de Janeiro	141	15.383.407	9,2		
	São Paulo	355	40.442.795	8,8		
sul	Paraná	116	10.261.856	11,3	26.973.511	15,0
	Rio Grande do Sul	226	10.845.087	20,8		
	Santa Catarina	62	5.866.568	10,6		

Tabela I. Distribuição de currículos por UF e densidade de currículos por população

Fonte: Portal Inovação2 (currículos) e IBGE6 (população)

Para mapear a distribuição regional dos principais líderes da pesquisa e da técnica em “fibrose cística”, consideramos a frequência curricular da expressão como indicativo da relevância do especialista (pesquisador ou profissional). Conforme a Tabela II, entre os 100 primeiros currículos no Portal Inovação há 28 paulistas, 25 gaúchos, 13 paranaenses, 11 cariocas, 11 mineiros, 4 catarinenses, 3 baianos e um de ES, DF, MA, PA e CE. Entre os 30 primeiros grupos de pesquisa (Tabela III), há 7 do RJ, 6 de SP e do RS, 5 de MG, 2 do PR e do MA e um de SC e do PA.

Posição do CV no Portal Inovação		1-10		11-20		21-30		31-40		41-50		51-60		61-70		71-80		81-90		91-100	
UF	Total 100 primeiros	Quant CVs	% acum																		
SP	28	3	30,0	3	30,0	1	23,3	6	32,5	3	32,0	4	33,3	2	31,4	3	31,3	1	28,9	2	28,0
RS	25	5	50,0	4	45,0	1	33,3	2	30,0	0	24,0	4	26,7	2	25,7	1	23,8	4	25,6	2	25,0
PR	13	1	10,0	1	10,0	1	10,0	0	7,5	1	8,0	0	6,7	1	7,1	3	10,0	2	11,1	3	13,0
RJ	11	1	10,0	0	5,0	3	13,3	1	12,5	2	14,0	0	11,7	2	12,9	0	11,3	1	11,1	1	11,0
MG	11	0	0,0	1	5,0	4	16,7	0	12,5	1	12,0	1	11,7	1	11,4	1	11,3	1	11,1	1	11,0
SC	4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,7	1	2,9	1	3,8	0	3,3	1	4,0
BA	3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,5	0	2,0	0	1,7	1	2,9	0	2,5	1	3,3	0	3,0
ES	1	0	0,0	1	5,0	0	3,3	0	2,5	0	2,0	0	1,7	0	1,4	0	1,3	0	1,1	0	1,0
DF	1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	1,7	0	1,4	0	1,3	0	1,1	0	1,0
MA	1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	1,7	0	1,4	0	1,3	0	1,1	0	1,0
PA	1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	1,7	0	1,4	0	1,3	0	1,1	0	1,0
CE	1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	0	1,1	0	1,0

Tabela II. 100 currículos com maior frequência de ocorrência de “fibrose cística”, por UF

Fonte: Portal Inovação2

Posição do grupo no Portal Inovação		1-10		11-20		21-30	
UF	Total 30 primeiros	Quant grupos	% acum	Quant grupos	% acum	Quant grupos	% acum
RJ	7	3	30,0	3	30,0	1	23,3
RS	6	4	40,0	1	25,0	1	20,0
SP	6	1	10,0	1	10,0	4	20,0
MG	5	1	10,0	3	20,0	1	16,7
PR	2	1	10,0	1	10,0	0	6,7
MA	2	0	0,0	1	5,0	1	6,7
PA	1	0	0,0	0	0,0	1	3,3
SC	1	0	0,0	0	0,0	1	3,3

Tabela III. 30 grupos de pesquisa com maior frequência de ocorrência de “fibrose cística”, por UF

Fonte: Portal Inovação2

Usamos informações do IBGE sobre “cor ou raça” como indicativas dos grupos populacionais em que a fibrose cística mais incide (sem entrar no mérito da discussão sobre a qualidade do indicador ou sobre o conceito equívoco de “raça”). Há maior densidade curricular relativa à população de “cor ou raça” branca no DF, RS e ES, como ilustra a Tabela IV, traduzida graficamente na Figura 4.

Região	UF	CVs	População	% Br.	CV _{FC} /mi.Br
Centro-oeste	Distrito Federal	35	2.333.108	48,8%	30,77
	Goiás	26	5.619.917	50,3%	9,20
	Mato Grosso	3	2.803.274	43,7%	2,45
	Mato Grosso do Sul	4	2.264.468	54,2%	3,26
Nordeste	Alagoas	5	3.015.912	33,5%	4,95
	Bahia	48	13.815.334	24,9%	13,95
	Ceará	29	8.097.276	36,7%	9,76
	Maranhão	8	6.103.327	26,4%	4,97
	Paraíba	16	3.595.886	41,9%	10,63
	Pernambuco	12	8.413.593	40,3%	3,54
	Piauí	11	3.006.885	26,1%	14,01
	Rio Grande do Norte	8	3.003.087	41,5%	6,42
	Sergipe	1	1.967.791	31,0%	1,64
Norte	Acre	0	669.736	29,5%	0,00
	Amapá	0	594.587	26,0%	0,00
	Amazonas	6	3.232.330	23,8%	7,80
	Pará	23	6.970.586	25,6%	12,91
	Rondônia	4	1.534.594	42,1%	6,19
	Roraima	1	391.317	24,7%	10,33
	Tocantins	1	1.305.728	30,0%	2,55
Sudeste	Espírito Santo	36	3.408.365	48,8%	21,65
	Minas Gerais	125	19.237.450	53,5%	12,14
	Rio de Janeiro	141	15.383.407	54,7%	16,75
	São Paulo	355	40.442.795	70,6%	12,44
Sul	Paraná	116	10.261.856	76,9%	14,69
	Rio Grande do Sul	226	10.845.087	86,7%	24,04
	Santa Catarina	62	5.866.568	89,4%	11,82

Tabela IV. Densidade de currículos por população de “cor ou raça” branca
Fonte: IBGE8 (população e etnia) e Portal Inovação2 (currículos)

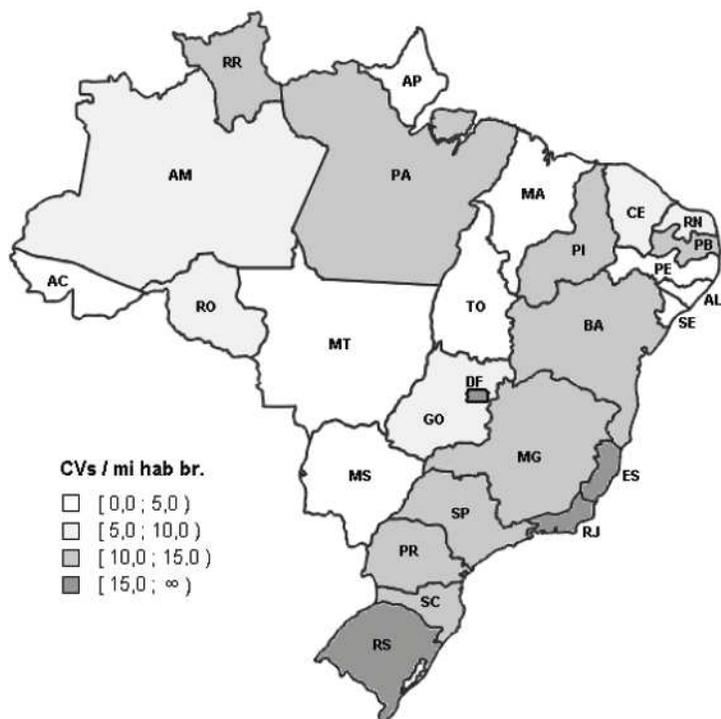


Figura 4. Mapeamento georreferenciado da densidade de currículos por milhão de habitantes de “cor ou raça” branca, conforme a Tabela IV

Buscamos, ainda, dados estatísticos sobre a incidência da doença e de portadores do gene entre a população, disponíveis para 5 estados brasileiros⁷. Calculamos a esperança matemática do número de pacientes fibrocísticos e de indivíduos portadores do gene, bem como uma medida da esperança matemática do número de especialistas no estado por mil pacientes fibrocísticos. Ainda que grosseira, esta é uma medida da competência disponível para o estudo e tratamento da doença. Essas estatísticas são apresentadas na Tabela V.

Estado	1FC : hab.	1 portador gene : hab.	E[indiv _{FC}]	E [port.gene]	E[CVs/FC]
Rio Grande do Sul	1587	20	6.834	542.254	33
Paraná	6803	42	1.508	244.330	77
São Paulo	32258	90	1.254	449.364	283
Minas Gerais	21277	73	904	263.527	138
Santa Catarina	12195	56	481	104.760	129

Tabela V. Estatísticas de incidência da doença e do gene e diversos valores esperados

Fonte da incidência de gene e doença: Raskin apud Antunes 7

Quanto à área principal da formação (maior título acadêmico) dos especialistas cujos currículos citam “fibrose cística”, encontramos 39 áreas do conhecimento, com destaque para Medicina (41% dos currículos) e Fisioterapia e Terapia Ocupacional (15%), conforme a Figura 5. Apenas essas 2 áreas respondem por 56,1% dos currículos. Somadas a Genética, Enfermagem, Educação, Psicologia, Saúde Coletiva, Nutrição e Microbiologia, num total de 9 áreas, respondem por 81,7% do total de currículos, restando 18,3% distribuídos entre as 30 áreas restantes.

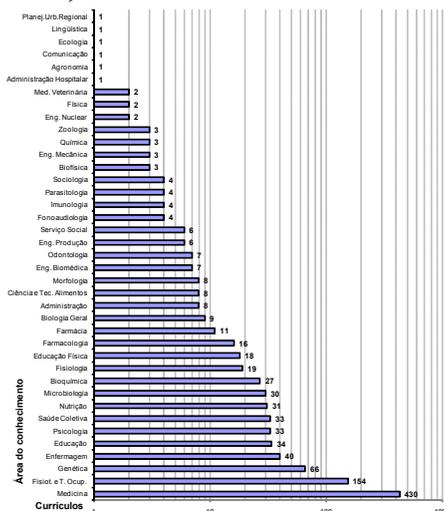


Figura 5. Distribuição (escala logarítmica) de currículos que citam “fibrose cística” por área do conhecimento da titulação principal

DISCUSSÃO

O estudo traçou um perfil da existência de especialistas e grupos de pesquisa sobre fibrose cística no Brasil, explorando a disponibilidade relativamente recente das buscas oferecidas pelo Portal Inovação. Confirmou suposições de senso comum, como o destaque do RS no cenário brasileiro da pesquisa e tratamento da doença, exceto quanto ao índice de currículos por número esperado de pacientes no estado. No entanto, os dados e pressupostos utilizados não permitem conclusões sobre carência ou abundância de profissionais de Saúde, apenas servem como mapeamento da produção intelectual registrada nos currículos Lattes.

O destaque do DF requer mais investigação para identificar a contribuição da produção acadêmica e profissional, em vista da provável produção intensa de documentação governamental. Os dados revelam, também, a sexta posição do Piauí e a sétima da Bahia no índice de currículos por população branca. A multidisciplinaridade da atenção à doença foi evidenciada pela amplitude e distribuição das áreas de formação dos autores.

Este estudo exploratório é uma contribuição à cientometria da atividade técnico-científica relacionada à fibrose cística. As próximas pesquisas relacionadas ao presente relato devem investigar a formação de redes sociais, conforme propuseram Balancieri et al.⁹, bem como a criação de mapas do conhecimento a partir das co-ocorrências de “fibrose cística”, conforme Pacheco et al.¹⁰ e a anotação semântica segundo a lógica wiki¹¹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CNPq (Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico). Plataforma Lattes. Disponível em: <<http://lattes.cnpq.br/>>
2. MCT (Ministério da Ciência e Tecnologia). Portal Inovação. Disponível em : <<http://www.portalinovacao.mct.gov.br/>>

3. The rack (ilustração). In: Ethical canons and scientific inquiry. Disponível em: <<http://www.visualstatistics.net/east-west/Witch%20Trials/Witch%20Trials.htm>>
4. Pacheco RCS, Kern VM. Arquitetura conceitual e resultados da integração de sistemas de informação e gestão da ciência e tecnologia. Datagramazero. 2003;2(3). Disponível em: <http://www.dgz.org.br/abr03/Art_03.htm>
5. Pacheco RCS, Kern VM, Steil AV. Aplicações de arquitetura conceitual em plataformas e-gov: da gestão da informação pública à construção da sociedade do conhecimento. 2007: PontodeAcess;1(1):71-87. Disponível em: <<http://www.portalseer.ufba.br/index.php/revistaici/article/view/1394>>
6. IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Disponível em: <<http://www.ibge.org.br/>>
7. Antunes, ET. Epidemiologia. In: Ludwig Neto, N (Org.). Fibrose cística: enfoque multidisciplinar. 1ª edição. Florianópolis: HIJG/IOESC, 2008. Disponível em: <<http://editora.stela.org.br/>>
8. IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Censo Demográfico 2000 Educação: Pessoas de 5 anos ou mais de idade. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/Censos/Censo_Demografico_2000/educacao/>
9. Balancieri, R et al. A análise de redes de colaboração científica sob as novas tecnologias de informação e comunicação: Um estudo na Plataforma Lattes. Ciência da Informação. 2005;34(1):64-77.
10. Pacheco, RCS et al. Uma análise da pesquisa em engenharia e ciências mecânicas no Brasil a partir dos dados da Plataforma Lattes. ABCM Engenharia. 2007;12(1):16-22. Disponível em: <<http://www.egc.ufsc.br/observatorio/abcm/>>
11. Mons, B et al. Calling on a million minds for community annotation in WikiProteins. Genome Biology. 2008;9:R89. Disponível em: <<http://genomebiology.com/2008/9/5/R89>>

Índice

Symbols

β 2 adrenérgicos 417, 429

A

ABPA 142, 195, 196, 209, 431

absenteísmo 625

Achromobacter xylosoxidans 115, 117, 136, 137, 200

ácido; araquidônico 53, 193, 216, 261, 316; biliares 217, 242, 247, 250; urso-desoxicólico 245, 249, 250, 436

acolhimento 578, 591, 598, 599, 601, 603, 611, 643, 644, 648

adenopatia 401

afastamento da escola 612

ágar; chocolate 126, 140, 146; MacConkey 132, 135, 136, 146; sangue 121, 126; seletivo 131

agentes hipoglicemiantes orais 341, 439

albumina 46, 247, 305, 307, 436

amamentação 422, 427, 443

amicacina 147, 182, 199, 202, 206, 433

amilase 216, 218, 267

aminotransferase 436

análise do vilo coriônico 46

análogos de insulina 342

anastomose brônquica 392

antibióticos 109, 133, 166, 182, 194, 196, 197, 199, 200, 203, 229, 243, 252, 270, 351, 366, 383, 428, 432, 433, 454, 562, 564, 568, 570, 629

anticolinérgicos 429

antiproliferativos 397

áreas do conhecimento 665, 668

ascite 161, 214, 220, 223, 224, 241,

244, 247, 249, 252, 253, 436

aspectos; clínicos 108, 578; psicológicos 573

Aspergillus fumigatus 119, 141, 142, 147, 195, 209, 432

Aspergilose Broncopulmonar Alérgica 142, 195

assistência integral 407, 606, 614

atividade; da vida diária 382, 507, 509; pedagógica 613

avaliação; da composição corporal 266, 302; da ingestão alimentar 303; do crescimento 300; laboratorial 305, 357; nutricional 263, 293, 298, 299, 300, 303, 377, 378, 383

azitromicina 203, 433

B

BAAR 148

bacilos álcool-ácido resistentes 148

bastonetes gram-negativos 117

BCSA 130, 131, 135, 136, 146, 147

benefícios 645

benefícios 48, 89, 93, 110, 216, 276, 278, 279, 282, 336, 371, 372, 375, 380, 381, 383, 386, 428, 498, 506, 509, 612

betabloqueadores 252

betalactamase 128, 141

biliar 153, 160, 161, 167, 239, 240, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 258, 268, 309, 435

biofilme 120, 123, 130, 194, 431

biópsia 33, 50, 53, 201, 216, 226, 227, 244, 247, 249, 356, 399, 401, 436, 478

broncodilatadores 191, 204, 378, 429

broncoscopia 399, 431

Bronquiolite obliterante 400, 402

Burkholderia cepacia 115, 116, 118, 119, 129, 130, 131, 132, 134, 137, 146, 150, 181, 194, 200, 394, 423, 428, 429, 430, 431, 568; complexo 115, 116, 117,

118, 119, 129, 146

Burkholderia spp 118

C

cálculos 245, 247, 248

canal; de cloro 52, 82, 192, 193, 241;

de sódio 52, 192

Candida albicans 141

capacidade; aeróbica 376, 508, 509;

anaeróbica 508, 509; funcional 507,

508, 509, 510, 513

centros transplantadores 391, 395

cetoacidose diabética 335

CFTR 29, 40, 41, 46, 47, 52, 56, 57,

60, 73, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 87,

89, 90, 91, 92, 107, 172, 191, 192, 193,

208, 214, 216, 217, 230, 239, 240, 241,

242, 251, 256, 260, 285, 352, 353, 376,

424, 425, 433, 449, 450, 451, 452, 453,

454, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462,

463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470,

471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478,

479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,

487, 488, 489, 490

CHROMágar *Staph aureus* ágar 126,

147

ciclo ativo da respiração 495, 501, 504,

505

cidadania 591, 593, 594, 597, 599, 600,

613, 645, 648, 649

cirrose 50, 161, 239, 241, 242, 243,

246, 247, 249, 251, 252, 309, 361, 435,

436

cientometria 665, 668, 676

citocinas 193, 203, 242, 243, 265, 297,

333, 349, 351, 353, 354, 358, 366, 367,

440

citomegalovírus 399, 400

clamp hiperglicêmico 334

classe hospitalar 13, 603, 605, 607,

609, 610, 611, 614, 615, 616

cloridrômetro 66

coagulopatia 244, 249, 252

colágeno 242, 249

colangiografia 436

colangiopancreatografia 248, 436

colangite 245, 246, 248

coletíase 245, 246

colestase 73, 243, 246, 249, 250, 251,

313, 435, 436

coleta 59, 61, 62, 63, 64, 65, 68, 69, 71,

72, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 106, 107,

108, 143, 144, 183, 218, 337, 431, 434,

563

colistina 124, 198, 433

colorímetro 59

compaixão ou superproteção 608

compatibilidade 396

competências 97, 603, 607

complicações; agudas 335, 342; cirúr-

gicas 221, 280, 402; microvasculares

335, 340; tardias 331, 335, 405

composição corporal 263, 265, 266,

273, 302, 303, 378, 383, 440, 442, 630

condições de aprendizagem 612

condutividade 59, 60, 61, 67, 68, 69,

265, 303, 457

confirmação diagnóstica 96, 104, 222

Constituição Federal de 1988 594, 612,

646

contexto; familiar e escolar 604; hospi-

talar 604

continuidade da escolarização 603, 612

convivência social 603, 605

convívio familiar 625

cor pulmonale 205, 249, 374, 396, 413,

414, 415, 424, 443, 445

corticosteróides 183, 196, 204, 280,

305, 375, 385, 440

critérios; maiores e menores para o

diagnóstico 45; para screening de

DRFC 338

CSA 126, 127, 146, 147

cuidados de enfermagem 558

currículo Lattes 666, 668, 669, 676, 699

curva fluxo-volume 400

D

defeito na secreção de insulina 333

deltaF508 46, 47, 91, 97, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 488, 490

densitometria óssea 305, 355, 368, 384, 442; duo-energética 384, 442

derivação 252, 436, 620

derrame pleural 399

DEXA 303, 305, 306

Diabetes mellitus 276, 281, 291, 309, 330, 337, 341, 345, 346, 347, 384, 394, 423, 442, 446

diabetes relacionado à fibrose cística (DRFC) 330, 332

diagnóstico; da DRFC 336; da Fibrose Cística 43; laboratorial 101, 142; microbiológico 117, 143, 146, 430, 431; molecular 77, 78, 79, 88, 89; radiológico 54; tardio 46, 111, 219, 294, 312, 425

diferença de potencial nasal 52, 71

direitos 644, 645, 646, 648, 649

direitos 97, 428, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 599, 600, 601, 603, 611, 613, 615, 616, 639, 640, 642, 643; da criança e do adolescente hospitalizado 593, 611, 615

dispnéia 199, 201, 266, 372, 373, 376, 377, 381, 382, 383, 386, 387, 399, 400, 409, 410, 411, 414, 417, 418, 428, 496, 509, 511

diuréticos 252, 414, 415, 416

DNA 11, 40, 46, 49, 55, 57, 77, 78, 82, 88, 89, 90, 91, 95, 104, 106, 107, 108,

109, 127, 129, 137, 184, 202, 211, 260, 429, 445, 452, 479, 482

DNase 127, 137, 202, 211, 429, 445

doadores vivos 391, 393, 395, 396, 397

doença; articulares 439; autossômica recessiva 25, 29, 79, 352, 618; crônica 499, 575, 576, 577, 588, 599, 603, 623, 625, 626, 628; hepatobiliar 239, 241, 246, 247, 249, 274, 278, 314, 435; linfoproliferativa 401; pancreática 27, 47; pulmonar 27, 45

domiciliar 136, 378, 380, 386, 408, 424, 568, 604, 613, 616, 629

domínios 77, 80, 81, 86, 387, 450, 617, 620, 621, 622, 623

dor abdominal 162, 163, 213, 214, 218, 222, 224, 225, 228, 229, 269, 437, 632

dornase alfa 184, 188, 202, 203, 206, 211, 429, 443, 445, 640

drenagem; autogênica 495, 501, 505; postural 495, 499, 500, 501, 505

ductos; biliares 167, 240, 244; deferentes 425

E

Estatuto da Criança e do Adolescente 646, 647

E-test 146

E-gov 665, 666, 667, 671

edema da mucosa 176

elastase fecal 213, 218, 219, 434

eletrodo íon específico 59

eletrólitos do suor 69

encefalopatia 244, 250, 252

endoscopia 176, 185, 226, 252, 277

enfoque interdisciplinar 606

enzimas pancreáticas 102, 217, 275, 298, 318, 385, 409, 415, 433, 434, 435, 442, 559, 631, 632

Equipe multidisciplinar 7, 8, 10, 13, 14

escarro 140, 143, 144, 145, 195, 196,

197, 199, 201, 205, 259, 262, 309, 395, 399, 425, 431
escleroterapia 252, 436
espirometria 55, 204, 205, 399, 428, 506, 568; de incentivo 506
esquemas de insulinização 342
estado nutricional 110, 191, 197, 213, 219, 221, 250, 253, 257, 258, 263, 264, 265, 266, 274, 278, 280, 282, 293, 294, 295, 296, 298, 300, 301, 302, 305, 306, 320, 321, 343, 371, 372, 375, 383, 384, 395, 429, 437, 440, 441, 442, 508, 509, 631
Estatuto da Criança e do Adolescente 592, 593, 594, 597, 600, 613, 616
esteatócrito 213, 218
Esteatorreia 50
esteatose 161, 243, 246, 247
estenose 165, 222, 223, 226, 245, 246, 248, 277, 400, 495, 498
estreptomicina 202, 433
evasão escolar 604
exercício 647
exercício 11, 195, 205, 265, 266, 281, 282, 283, 286, 307, 319, 344, 352, 359, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 386, 387, 410, 414, 428, 429, 430, 442, 443, 495, 496, 498, 499, 500, 505, 507, 508, 509, 510, 511, 513, 559, 561, 605, 613, 632, 633, 642, 643; ventilatórios 495, 499, 500
expandida e revigorada 605
experiência de adoecimento 614

F

fagocitose 120, 203
falso-negativo 38, 50, 95
falso-positivo 38, 48, 50
família 644, 645, 646, 648
família 33, 48, 49, 52, 81, 85, 109, 271,

272, 274, 304, 321, 341, 405, 406, 407, 408, 412, 427, 557, 558, 560, 568, 569, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 589, 592, 593, 598, 599, 601, 603, 607, 608, 610, 613, 621, 622, 623, 625, 626, 627, 628, 629, 636, 639, 640, 642, 643
fenótipos 46, 47, 85, 87, 115, 117, 120, 122
fisioterapia convencional 499, 501, 502, 505
fluoresceína 122
Flutter VRP1 502, 517
força muscular 286, 375, 384, 411, 442, 508, 509, 513, 633
formas alternativas 614, 615
fotometria de chama 59, 67
frequência escolar 607, 612

G

gastrostomia 267, 276, 277, 278, 321, 385, 394, 409, 416, 442
genes 29, 46, 47, 79, 88, 89, 132, 242, 364, 425, 461; modificadores 47, 425
genética 9, 11, 12, 23, 25, 26, 27, 33, 40, 41, 43, 44, 46, 52, 71, 77, 78, 79, 83, 89, 90, 91, 92, 94, 97, 108, 171, 191, 241, 242, 280, 351, 352, 363, 366, 424, 495, 570, 608, 627
genótipos 46, 47, 85, 376
Gibson-Cooke 59, 65
glibencamida 251
glicemia; 2h pós-prandial 339; de jejum 281, 329, 334, 336, 337, 338, 438, 439
globulina antilinfocítica 399
glucagon 225, 332, 334, 335, 344
glutationa 242, 249, 260, 262
gordura; fecal 213, 218, 268, 311, 434; nas fezes 213, 267
gravidez 29, 93, 314, 338, 339, 422,

427, 439, 443

grupos de pesquisa 665, 676

H

Haemophilus influenzae 115, 117, 119, 140, 146, 171, 181, 182, 194, 430

Haemophilus Test Medium (HTM) 141

hemoglobina glicosilada (HbA1C) 334, 338, 343, 438

hemoptise 50, 201, 306, 393, 424, 430

hepática 50, 161, 162, 196, 239, 240,

241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248,

249, 250, 251, 252, 253, 255, 268, 293,

294, 298, 304, 306, 309, 312, 315, 316,

333, 334, 340, 379, 394, 435, 436

hepatobiliar 160, 239, 240, 241, 243,

246, 247, 249, 250, 252, 254, 274, 278,

314, 316, 352, 435, 446, 576

hepatomegalia 45, 243, 244, 245, 246, 413, 435

hepatopatia 161, 162, 169, 239, 242, 246, 248, 249, 251

hepatotoxicidade 398

heterozigotos 53, 79, 80, 83, 89, 109

hiper-responsividade das vias aéreas 429

hipercapnia 393, 410, 411, 412

hiperglicemia de jejum 329, 330, 331, 337, 338, 339, 340, 341, 437

hipertensão; porta 50, 161, 239, 240,

241, 244; pulmonar 205, 393, 413, 430, 443, 497

hipoglicemia 108, 283, 341, 342, 344, 439

hipóxia tecidual 175

I

ibuprofeno 204

IgE 142, 173, 195, 431, 432

íleo meconial 27, 33, 44, 50, 95, 102,

104, 162, 163, 213, 219, 220, 221, 229, 241, 243

ilhota de Langerhans 332, 333

imunodeprimidos 200, 399

imunossupressão 397, 398, 401

imunotripsina reativa (IRT) 106

incidência 25, 27, 28, 29, 30, 31, 33,

35, 39, 43, 46, 78, 82, 88, 94, 111, 154,

155, 156, 164, 166, 167, 178, 185, 186,

220, 241, 281, 314, 359, 361, 385, 401,

423, 424, 437, 467, 567, 568, 622

incretinas 333

índice de massa corpórea 373, 384,

439, 441, 633

infecção bacteriana 171, 184, 194, 260,

261, 399, 425, 451

infiltrado intersticial 399

inflamação 65, 117, 174, 175, 178, 191,

193, 197, 203, 204, 223, 261, 265, 280,

309, 318, 350, 351, 354, 357, 358, 365,

375, 385, 400, 413, 430, 440, 451, 495,

496, 497, 565

informação 651, 652, 663

Inquilinus limosus 115, 117, 135, 151

insuficiência; adrenal 73; pancreática

47, 48, 54, 78, 84, 85, 86, 167, 213, 215,

217, 218, 219, 241, 245, 257, 258, 259,

266, 270, 293, 297, 308, 312, 313, 316,

339, 361, 421, 423, 425, 433, 434, 439,

496, 618, 630; ventricular direita 424

insulina 265, 282, 321, 329, 330, 331,

332, 333, 334, 335, 336, 339, 340, 341,

342, 343, 344, 437, 439

integralidade 20, 591, 598, 601, 605,

606, 648

interpretação de resultados 103

intervenção; individualizada 608, 609;

nutricional 295, 302, 303, 319, 322,

334, 372, 630, 637

intolerância à glicose 265, 321, 329,

330, 331, 334, 338

iontoforese de pilocarpina 59, 61, 62

itraconazol 196, 400

J

K

L

lactulose 229, 252

lavado bronco-alveolar 140, 143, 259, 399, 431

legislação 594, 597, 605, 646, 648

Lei Orgânica de Assistência Social 593, 597

leucotrienos 193, 259, 261

limitações específicas de saúde 614

linfoma 401, 402

lipase 214, 216, 218, 219, 266, 267, 297, 435

lipoxina 193

Lowenstein-Jensen 139

M

Macroduct 63, 64, 67, 68, 75

macrolídeos 203, 400, 433, 203

manifestação; clínica inicial menos frequentes 45; inicial 44

Manitol salt agar 126, 147

manobras de higiene brônquica 432, 497

marcadores 46, 53, 130, 239, 241, 249, 262, 350, 351, 355, 357

metas glicêmicas 343

método; de score 157; pedagógico 624

micobactéria atípica 195, 394

Middlebrook 7H10 139

minerais 293, 299, 303, 306, 317

mineralização óssea 317, 353, 355,

361, 385, 423, 439

monofosfato de adenosina cíclica 53

morbidade 116, 120, 192, 258, 350, 355, 371, 402, 437, 450, 496, 497

movimento mucociliar 174

MRSA 125, 126, 127, 128, 195, 200, 201, 210

MSA 126, 127, 146, 147

mucosa retal 53

mucoviscidose 14, 26, 34, 78, 227, 229, 557, 571, 572, 616, 618, 635, 639, 640, 643, 644, 645, 647

multisseriada 609

multidisciplinariedade 676

mutação 27, 29, 30, 31, 32, 46, 47, 60, 77, 79, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 91, 97, 107, 123, 191, 214, 239, 242, 331, 352, 376, 452, 453, 459, 469

Mycobacterium; abscessus 138, 201, 431; avium-intracellulare 138; tuberculosis 138, 201, 394

Mycobacterium spp. 119, 138

N

N-acetil-L-cisteína 145

Nanoduct 68

necessidades nutricionais 270, 278, 279, 307, 622, 630

nefrotoxicidade 398, 401

neurotoxicidade 398

nutrição; e função pulmonar 296; enteral 12, 275, 276, 278, 280; e sobrevida 294

O

objetivos do tratamento 341

octeotíde 251

orofaringe 140, 143, 144, 145, 196, 197, 228, 431

osteartropatia hipertrófica 349, 362,

364, 440

osteoporose 274, 280, 315, 317, 349, 350, 351, 355, 356, 358, 361, 365, 367, 368, 369, 385, 401, 421, 440

oxigenoterapia 205, 423, 443, 559, 566

P

pancreática 27, 43, 46, 47, 48, 53, 54, 78, 82, 84, 85, 86, 95, 102, 108, 109,

163, 165, 166, 167, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 223, 229, 241, 245, 257,

258, 259, 266, 270, 275, 279, 293, 294, 297, 298, 308, 309, 312, 313, 316, 318,

339, 361, 385, 409, 415, 421, 423, 425, 433, 434, 435, 437, 439, 442, 450, 496,

559, 618, 619, 630, 631, 632

pancreatite; aguda 167, 217, 279, 423, 434, 437; crônica 425

Pandoraea spp 115, 117, 118, 119, 131, 135, 146

pCO₂ 175

percussão e vibração 495, 500

pesquisa da albumina 46

piocianina 122

pioverdina 122

pirazinamida 433

Plataforma Lattes 665, 666, 667

pleno desenvolvimento 613

pletismografia 429

pneumotórax 393, 424, 430, 618

pO₂ 175

polidipsia 334, 335, 337

polipose 104, 154, 167, 171, 172, 175, 176, 177, 178, 179, 181, 182, 183, 184, 185

política; de saúde 108, 597; Nacional de Educação Especial 611, 614, 615

poliúria 334, 335, 337

práticas educativas 606, 615

pressão; expiratória positiva 499, 501;

Positiva Oscilante nas Vias Aéreas 495,

501, 502

prevalência 32, 33, 43, 94, 125, 135, 138, 142, 163, 176, 200, 201, 214, 217, 219, 221, 225, 227, 240, 241, 244, 281,

317, 331, 351, 355, 385, 425, 430, 435

processo de aprendizagem 604, 610, 614

produção intelectual 668

profilaxia 400, 559, 628

prognóstico 21, 33, 37, 39, 44, 94, 116, 239, 240, 258, 296, 365, 371, 376, 391, 393, 425, 430, 573, 574, 579, 580, 585, 629

prostaglandina 73, 193, 259, 260, 261

proteção educacional 606

protozoários 399

protrombina 305, 306, 436

prova de função pulmonar 54

Pseudomonas; aeruginosa 45, 50, 85, 109, 110, 115, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 126, 131, 134, 138, 139, 140, 146,

147, 148, 149, 150, 171, 181, 182, 194, 196, 197, 198, 199, 200, 203, 208, 209, 210, 212, 350, 366, 367, 394, 425, 430,

431, 433, 444, 450, 568, 571, 628, 629; cepacia 131, 147

psicologia hospitalar 570, 585

pulmão nativo 392

Q

qualidade de vida 19, 20, 21, 27, 40, 115, 172, 183, 184, 186, 197, 215, 240, 253, 257, 266, 277, 283, 293, 294, 321,

322, 350, 372, 381, 384, 386, 387, 391, 392, 407, 421, 426, 429, 442, 496, 499, 508, 510, 511, 512, 513, 558, 560, 570,

574, 578, 583, 585, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 624, 627, 629, 630, 633, 634, 635, 636, 641, 642

questionário 40, 381, 387, 507, 617,

620, 621, 622, 634
quimiotripsina 216

R

Raios X 157, 413
Ralstonia spp 115, 117, 119, 131, 132,
134, 135, 146
re-transplante 400
reação em cadeia da polimerase 46,
132, 431
recém-nascido 28, 35, 51, 59, 60, 63,
71, 94, 95, 96, 97, 102, 111, 173, 220,
450, 503, 593, 622
reflexo da tosse 503
regeneração epitelial 400
Registro Brasileiro de Transplantes
396, 404
rejeição; à escola 605; aguda 397, 402
religiosidade 621, 627, 628
reposição de conteúdos 607
resistência periférica à insulina 340
respeito à individualidade 366, 610
respiração glossofaríngea 495, 506
resposta bifásic 333
ressonância magnética 54, 153, 166,
248, 436
rifabutina 202, 433
rifampicina 202, 433
rinossinusites 181
RTA 525, 540, 541, 542

S

salina hipertônica 202, 203, 431
Scedosporium apiospermum 142, 151
secretina 215, 218
seio frontal 171, 173, 178, 179
seio maxilar 173, 178, 179, 180, 183
seleção de pacientes 392, 393
serviços especializados 614
serviço social 591, 597, 598, 599, 600,

601, 643, 649, 644, 645, 646, 647, 648
Shaker 502
shuttle walk test 511, 521
síndrome hemolítico-urêmico 401
sinusite 154, 167, 176, 178, 181, 182,
183, 184, 425, 512, 565
Sistema Único de Saúde 95, 96, 593,
597
sobrevida 593
Sociedade do conhecimento 665, 666,
667
Sociedade Industrial 666
sofrimento psíquico 614
solução salina 182, 184, 221, 431
Staphylococcus aureus 109, 115, 117,
119, 125, 126, 127, 128, 146, 149, 150,
171, 181, 194, 195, 196, 200, 210, 431
Stenotrophomonas maltophilia 115,
117, 119, 136, 137, 146, 151, 195, 200,
431
suplementos nutricionais 271, 282,
293, 303, 320

T

Técnica de Expiração Forçada 502
terapia supressora 432, 433
teste; cardiorrespiratório 395; de cami-
nhada de seis minutos 507, 511; de sus-
cetibilidade aos antimicrobianos 124;
de tolerância à glicose oral (TTGO)
331; do pezinho 95, 96, 558, 619, 640;
do suor 49, 50, 59, 60, 61, 64, 65, 68,
70, 71, 72, 95, 104, 108, 109, 110, 240,
243, 558; fenotípicos 128, 131, 132,
143; genético 51, 52; oral de tolerância
à glicose 281, 336, 337, 438
tobramicina 124, 182, 198, 199, 200,
206, 207, 433, 443
Tolerância à glicose alterada 337
Tomografia computadorizada 159, 179,

180

tomografia computadorizada 153, 154, 157, 158, 159, 160, 165, 166, 168, 171, 178, 179, 180, 184, 187, 196, 224, 249, 355, 379, 395, 428

transjugular 252

transplante 23, 184, 214, 221, 225, 239, 240, 252, 253, 305, 322, 354, 357, 358, 362, 376, 380, 385, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 412, 427, 428, 436, 440, 491, 570, 589, 636

transplante cardiopulmonar 392, 393, 396

transtornos do desenvolvimento 611

tratamento 21, 22, 23, 27, 33, 35, 38, 39, 47, 51, 78, 89, 94, 96, 97, 104, 107, 108, 109, 115, 121, 123, 124, 127, 133, 139, 158, 171, 181, 182, 183, 184, 185, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 213, 214, 219, 220, 222, 226, 227, 239, 242, 245, 248, 249, 251, 252, 255, 265, 266, 268, 269, 273, 279, 294, 295, 298, 299, 300, 309, 312, 316, 317, 319, 320, 321, 322, 329, 330, 339, 340, 341, 343, 344, 349, 351, 357, 358, 361, 362, 365, 366, 367, 371, 372, 378, 379, 380, 385, 391, 392, 394, 397, 399, 401, 405, 407, 408, 409, 410, 412, 414, 415, 416, 419, 421, 423, 424, 426, 427, 429, 430, 432, 433, 435, 436, 437, 439, 440, 443, 455, 461, 463, 464, 475, 476, 496, 497, 498, 499, 501, 502, 503, 505, 506, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 564, 565, 570, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 580, 581, 583, 584, 585, 586, 588, 595, 596, 597, 599, 600, 603, 604, 607, 608, 612, 613, 614, 615, 618, 619, 622, 624, 625, 626, 628, 629, 631, 632, 633, 639, 640, 641, 642, 644

treinamento físico 372, 374, 376, 383,

386, 507, 509, 510, 512

triagem neonatal 21, 28, 33, 35, 38, 39, 43, 46, 48, 49, 71, 93, 94, 95, 96, 97, 101, 103, 104, 106, 107, 108, 112, 114, 258, 307, 497, 558, 573, 574, 619, 622, 630

triglicerídeos 250, 275

tripsina 47

tripsina imunorreativa 47, 48

U

ultra-sonografia 153, 160, 163, 164, 165, 166, 167, 220, 222, 228, 247, 248, 436

universalidade 20, 598

universalização 612

ursodesoxicólico 245, 250, 436

V

vacina 207, 208, 559

varizes 241, 244, 251, 252, 361, 436

vasopressina 251, 462

VEF1 199, 311, 391, 392, 400, 428, 429, 508

ventilação/perfusão 395

vínculos; afetivos 611; escolares 603, 604

vitamina D 262, 265, 274, 280, 306, 312, 314, 317, 352, 357, 359, 360, 385, 439, 440

vitaminas lipossolúveis 185, 250, 293, 294, 298, 311, 312, 434, 436, 559

vivências prazerosas 605

W

X

Y

EQUIPE MULTIDISCIPLINAR HIJG

Ana Carolina da Silva Almeida (Fisioterapeuta)

Cristiano Marques (Pneumologista)

Eliana Barbosa (Nutricionista)

José Eduardo Pereira Ferreira (Gastroenterologista)

Mônica Lisboa Chang Wayhs (Gastroenterologista)

Norberto Ludwig Neto (Pneumologista)

Letícia Santos de Moura (Fisioterapeuta)

Luciana Martins Saraiva (Psicóloga)

Cezar Figueiredo Forte (Pediatra)

Serviço Social ACAM - Associação Catarinense de Assistência ao
Mucoviscidótico

Serviço Social HIJG - Hospital Infantil Joana de Gusmão

Sonia Gonçalves Costa Saldias Palácios (Enfermeira)

Teresa Soledade de Almeida Velasco (Pneumologista)

INSTITUIÇÕES APOIADORAS

BESC - Banco do Estado de Santa Catarina S.A.

Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina

Sociedade Catarinense de Pediatria

Associação Catarinense de Pneumologia e Tisiologia

Grupo Brasileiro de Estudo de Fibrose Cística

Associação Brasileira de Assistência à Mucoviscidose

Associação Catarinense de Assistência ao Mucoviscidótico

Composição e Impressão

EKO GRÁFICA

www.ekografica.com.br
contato@ekografica.com.br

Florianópolis - SC
(48) 3225-7370