

CAPÍTULO 8

FIBROSE CÍSTICA

Luisa Affonso Adário

Ana Luiza Dias Coni

Giovanna Dias Braga

Alessandra dos Santos Silvério
Danziger

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética e multissistêmica cuja principal comorbidade é o acometimento respiratório, com presença de bronquiectasias, infecção brônquica crônica e obstrução ao fluxo aéreo (CÁCERES, *et al.*, 2023). O diagnóstico precoce através do rastreio neonatal por meio do teste do pezinho oferecido pelo SUS, bem como terapias melhoradas e tratamento agressivo de infecções respiratórias crônicas levaram a melhorias significativas na sobrevivência.

A FC era uma doença fatal na infância quando foi descrita pela primeira vez em 1938. Hoje, no entanto, a expectativa média de vida é de 44,4 anos. Mais de 50% das pessoas com FC têm 18 anos ou mais,

demonstrando uma mudança no perfil da doença, que deixou de ser exclusivamente infantil para incluir uma transição para a vida adulta e o atendimento em serviços destinados a adultos (DICKINSON, *et al.*, 2021)

A sobrevivência a longo prazo na fibrose cística aumentou acentuadamente nos últimos 35 anos, em grande parte devido a um programa robusto de ensaios clínicos realizados em centros clínicos credenciados pela Cystic Fibrosis Foundation nos Estados Unidos e em organizações semelhantes em todo o mundo (ROYCE, *et al.*, 2011). Além disso, o desenvolvimento de novas terapias voltadas para o defeito genético e a ampliação da faixa etária e das variantes genéticas atendidas, espera-se uma melhora contínua na qualidade de vida, na saúde geral e na sobrevida dos pacientes. Indivíduos com FC se beneficiam de um cuidado integrado, que envolve tanto os profissionais de atenção primária quanto a equipe interdisciplinar especializada no manejo da condição.

BASES GENÉTICAS

A fibrose cística (FC) é uma doença monogênica resultante de mutações no gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), que codifica a proteína homônima. Essa proteína atua como um canal de cloro e bicarbonato responsável por regular o transporte iônico na membrana apical de determinados epitélios. As mutações no CFTR causam alterações na expressão ou função da proteína, levando a anormalidades no transporte iônico e, consequentemente, à absorção inadequada de água. Isso resulta na desidratação do líquido de superfície das vias aéreas (ASL), modificando a composição do muco e prejudicando a defesa contra infecções bacterianas. A viscosidade aumentada do muco favorece a obstrução de pequenas vias aéreas e facilita a colonização por patógenos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*. (FARINHA, et al., 2022).

As mutações no gene CFTR são classificadas em seis categorias distintas, de acordo com seus mecanismos de disfunção e os impactos resultantes na proteína (Tabela 1). Embora algumas mutações apresentem dificuldades para se enquadrar de maneira estrita nessa categorização, esse modelo tem demonstrado utilidade em investigações funcionais e no desenvolvimento de terapias direcionadas a defeitos específicos da proteína. No entanto, sua aplicação na análise da relevância clínica de mutações específicas é mais limitada. (CASTELLANI, et al., 2016).

Tabela 1 Functional classification of *CFTR* mutations

Mutation class	Mechanism of dysfunction	Representative mutations	Notes
1	Premature termination codon in mRNA → formation of a truncated, unstable protein that is rapidly degraded → no functional protein in the apical cell membrane	G542X R553X W1282X	Usually associated to more severe phenotypes
2	Synthesis of a protein that is not properly processed to a mature glycosylated form → only a small quantity of partially functioning protein is transported to the apical membrane	F508del	F508del is the most common mutation worldwide
3	A normal amount of CFTR protein that is correctly folded and trafficked to the apical membrane, but the channel opening time is greatly reduced	G551D	These so-called gating mutations have been the first targeted by a specific drug, Ivacaftor, currently used in the treatment of patients
4	Reduced conductivity of the channel	R117H R334W R347P	Usually connected with pancreatic sufficiency and milder phenotypes
5	Partially aberrant splicing or inefficient trafficking → reduced synthesis of fully active CFTR	3849-10kbC>T A455E	Usually connected with pancreatic sufficiency and milder phenotypes
6	Instability of an otherwise fully processed and functional protein	Q1412X 4326delTC 4279insA	Usually nonsense or frameshift mutations Generally associated with a severe clinical presentation

Tabela 1: Classificação funcional das mutações no CFTR (CASTELLANI, et al., 2016).

O gene em questão CFTR, está localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q31.2) e abrange aproximadamente 189 kb, contendo 27 éxons. Sua sequência codificadora possui 4.443 nucleotídeos e é responsável por codificar uma proteína composta por 1.480 aminoácidos. Estudos genéticos identificaram características do promotor, como a ausência de uma caixa TATA, alto conteúdo de G+C, múltiplos sítios de início de transcrição

e vários locais de ligação para o fator de transcrição Sp. A mutação no gene conta com mais de 2.100 variantes descritas até o momento, a maioria associada à patogenicidade. Embora todas as mutações resultem, de alguma forma, em prejuízo na condução de cloreto e bicarbonato, os mecanismos pelos quais elas levam à doença são amplamente variados. Este conhecimento abrangente é essencial para melhorar a eficácia dos moduladores atualmente disponíveis e para projetar novos compostos terapêuticos, especialmente para mutações que não respondem às terapias existentes. (FARINHA, et al., 2022).

FISIOPATOLOGIA

Ao ser transcrito, o gene CFTR origina uma proteína que atua como canal iônico dependente de ATP. Essa proteína regula o transporte de íons cloreto e bicarbonato através da membrana apical das células epiteliais. As mutações no gene comprometem a síntese, o processamento ou a função da proteína, o que é a base de uma série de alterações fisiopatológicas que caracterizam a doença e resulta em um desequilíbrio na homeostase iônica e na viscosidade dos fluidos. Como consequência, ocorre a desidratação das secreções e a formação de um muco espesso e viscoso, que é particularmente evidente nas vias respiratórias, no trato gastrointestinal e em glândulas exócrinas (FONSECA et al., 2020).

Nos pulmões, a obstrução das vias aéreas por muco espesso resulta em inflamação crônica, infecções bacterianas recorrentes e, eventualmente, destruição progressiva do tecido pulmonar, levando à formação de bronquiectasias. A inflamação sustentada e as infecções repetidas intensificam a obstrução das pequenas vias aéreas, agravando a disfunção respiratória. Nos estágios mais avançados, a fibrose tecidual e a formação de cicatrizes contribuem ainda mais para a perda da função pulmonar. Além disso, a disfunção do CFTR nas glândulas sudoríparas provoca sudorese com alto teor de cloreto, um marcador diagnóstico essencial para a doença (DICKINSON & COLLACO, 2021).

No pâncreas, a obstrução dos ductos exócrinos causa insuficiência pancreática, prejudicando a digestão de gorduras e vitaminas lipossolúveis, o que frequentemente resulta em desnutrição e diabetes relacionado à fibrose cística (CFRD). No fígado, o acúmulo de bile espessa nos ductos biliares pode levar à cirrose hepática focal e insuficiência hepática em casos graves. Além disso pode ocorrer acúmulo de muco espesso nos intestinos gerando síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS) e também consequências no sistema reprodutivo masculino como ausência congênita bilateral dos ductos deferentes, levando à infertilidade. (FONSECA et al., 2020).

SINTOMAS

Na FC os sintomas são divididos em duas categorias, os respiratórios e os extra respiratórios. Nos sintomas respiratórios, em lactentes, tosse seca recorrente, taquipneia persistente, retração intercostal e sinais de obstrução brônquica são comuns. Em crianças mais velhas, predominam tosse produtiva com secreções mucopurulentas e deformidades torácicas, como aumento do diâmetro anteroposterior. Crepitações são típicas em exacerbações infecciosas, enquanto bronquiectasias, hemoptise e cianose surgem em estágios avançados. A obstrução das vias aéreas e o acúmulo de secreções viscosas favorecem infecções por *Pseudomonas aeruginosa* (frequentemente em fenótipo mucoide), *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Burkholderia cepacia*. O muco desidratado dificulta a eliminação bacteriana, promovendo infecções crônicas e destruição tecidual. A doença pulmonar progressiva é a principal causa de morbidade e mortalidade, com sinais de exacerbação como aumento da tosse, mudanças no escarro, anorexia e perda de peso. (LÓPEZ-VALDEZ *et al.*, 2021)

Já nos sintomas extra respiratórios, cerca de 3,9% dos pacientes não apresentam manifestações extrapulmonares relacionadas à disfunção pancreática, gastrointestinal e hepatobiliar. Defeitos no gene CFTR afetam órgãos como fígado, pâncreas e trato gastrointestinal, levando a condições como insuficiência pancreática, que pode causar pancreatite recorrente e deficiência de enzimas pancreáticas. A má absorção de nutrientes, particularmente lipídios e vitaminas lipossolúveis, é um problema significativo. A doença hepática relacionada à fibrose cística (CFLD) afeta 20-40% dos pacientes, e a hipovitaminose é comum devido à má absorção. A diabetes relacionada à fibrose cística (CFRD) afeta uma proporção crescente de pacientes, com complicações microvasculares associadas, exigindo monitoramento a partir dos 5 anos de idade. A trombose venosa recorrente é mais comum em pacientes com CF, especialmente em casos de infecção por *Burkholderia cepacia*. Anemia, doença óssea e infertilidade também são frequentes, com homens apresentando infertilidade devido à ausência do ducto deferente e mulheres com maior subfertilidade e risco aumentado de exacerbações pulmonares após a puberdade. Além disso, é conhecida popularmente como a “doença do beijo salgado”, concentração anormalmente alta de sal, devido a um defeito no gene CFTR. (LÓPEZ-VALDEZ *et al.*, 2021)

DIAGNÓSTICO

A detecção precoce da fibrose cística (FC) é essencial para melhorar a qualidade de vida e prevenir complicações. A triagem neonatal, ou teste do pezinho, é amplamente utilizada no Brasil e consiste na dosagem do tripsinogênio imunorreativo (IRT) em uma gota de sangue seco. A primeira dosagem é realizada entre o terceiro e o quinto dias de vida e, se positiva, é seguida por uma segunda dosagem em até 30 dias. Resultados positivos em ambas as etapas levam à realização do teste do suor, padrão-ouro no diagnóstico. (DE ARAÚJO *et al.*, 2022).

O teste do suor mede a concentração de cloreto no suor, com valores ≥ 60 mmol/L em duas ocasiões sendo diagnósticos de FC. Quando os níveis de cloreto estão entre 30 e 59 mmol/L, recomenda-se a análise do gene CFTR para identificar mutações específicas e/ou avaliar a função da proteína CFTR. (RIBEIRO *et al.*, 2021).

A análise genética é indicada em casos de testes do suor inconclusivos ou quando o paciente apresenta manifestações clínicas típicas sem confirmação laboratorial. A presença de duas mutações conhecidas relacionadas à FC confirma o diagnóstico, enquanto resultados negativos ou a identificação de apenas uma mutação não o excluem completamente, especialmente em casos com alta suspeita clínica. (JUNIOR *et al.*, 2021).

Outros exames complementares incluem a diferença de potencial nasal (DPN), testes de função pancreática, avaliação pulmonar e microbiologia do escarro. A DPN mede o transporte de íons pelo epitélio respiratório e pode ser útil no diagnóstico em casos limítrofes, embora sua aplicação seja limitada no Brasil devido ao custo e à complexidade técnica. (DE ARAÚJO *et al.*, 2022).

A fibrose cística é causada por mutações no gene CFTR, que codifica o regulador de condutância transmembrana, responsável pelo transporte de íons cloreto e bicarbonato. A disfunção do CFTR resulta em secreções espessas e viscosas, levando a obstruções e danos em diversos órgãos. As mutações no CFTR são classificadas em seis categorias, de acordo com seus impactos na síntese, dobramento ou função do canal. A F508del é a mutação mais comum. Nos ductos sudoríparos, a disfunção do CFTR reduz a reabsorção de cloreto, justificando o uso do teste do suor como ferramenta diagnóstica. (SILVA *et al.*, 2024).

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da FC é multidisciplinar, focado no controle de sintomas, prevenção de complicações e melhora da qualidade de vida. (ONG *et al.*, 2023).

Terapias moduladoras do CFTR: Medicamentos como o elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor revolucionaram o manejo da doença, melhorando a função pulmonar, o IMC e reduzindo a necessidade de oxigênio suplementar. Estudos mostram também uma redução significativa na concentração de cloreto no suor e no número de transplantes pulmonares. (DE OLIVEIRA *et al.*, 2023).

Antibioticoterapia é indicada para tratar infecções agudas, prevenir infecções crônicas ou erradicar patógenos específicos, como *Pseudomonas aeruginosa*. Antibióticos inalatórios, como tobramicina, são frequentemente utilizados. (DE ARAÚJO *et al.*, 2022). A fisioterapia respiratória e o uso de alfadornase (DNase recombinante humana) ou solução salina hipertônica ajudam a eliminar secreções e melhorar a função pulmonar.

Broncodilatadores são indicados para pacientes com hiper-reactividade brônquica, facilitam a eliminação de secreções. Além disso, a insuficiência pancreática é tratada com suplementação enzimática e acompanhamento nutricional rigoroso para manter uma ingestão calórica adequada. E em casos avançados o transplante pulmonar pode ser uma opção para melhorar a sobrevida e qualidade de vida. (SANTOS *et al.*, 2022).

A expectativa de vida de pacientes com FC tem melhorado significativamente graças aos avanços diagnósticos e terapêuticos. A triagem neonatal permite intervenções precoces, resultando em menores taxas de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* e melhor crescimento nos primeiros anos de vida. Embora a FC seja uma doença progressiva e sem cura, o manejo precoce e adequado pode transformar significativamente o curso da doença, permitindo maior qualidade de vida e sobrevida. (ONG *et al.*, 2023).

REFERÊNCIAS

- CASTELLANI, Carlo; ASSAEL, Baroukh M. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 74, n. 1, p. 129-140, 2017.
- CÁCERES, Layla Diab; DE LUCAS, Ester Zamarrón. Cystic fibrosis: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Medicina Clínica (English Edition)*, 2023.
- CARDOSO, Emanuel Guimarães *et al.* Diagnóstico e tratamento atuais da fibrose cística: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 4, p. e71766-e71766, 2024.
- DE ARAÚJO, Rafaella Cristiny Silva; PASSOS, Marco Aurélio Ninômia. A fibrose cística: uma revisão de literatura. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 5, n. 11, p. 382-394, 2022.
- DE OLIVEIRA, Júlia Moreno Castro *et al.* Desafios no Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística em Pacientes Pediátricos. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, n. 5, p. 4255-4268, 2023.
- DICKINSON, Kimberly M.; COLLACO, Joseph M. Cystic fibrosis. *Pediatrics in Review*, v. 42, n. 2, p. 55-67, 2021.
- FARINHA, Carlos M.; CALLEBAUT, Isabelle. Molecular mechanisms of cystic fibrosis – how mutations lead to malfunction and guide therapy. *Bioscience Reports*, v. 42, n. 7, p. BSR20212006, 2022.
- FONSECA, Carla *et al.* Cystic fibrosis: Physiopathology and the latest pharmacological treatments. *Pharmacological research*, v. 162, p. 105267, 2020.
- JUNIOR, Leonardo Luiz Castelli *et al.* Fibrose Cística em uma análise genética, molecular e biológica Cystic Fibrosis in a Genetic, Molecular and Biological Analysis. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 5, p. 22241-22248, 2021.
- LÓPEZ-VALDEZ, *et al.* Cystic fibrosis: current concepts. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, v. 78, n. 6, p. 584-596, 2021.
- ROYCE, Frederick H.; CARL, John C. Health-related quality of life in cystic fibrosis. *Current opinion in pediatrics*, v. 23, n. 5, p. 535-540, 2011.
- RIBEIRO, Maria Natália Alves *et al.* Fibrose cística: histórico e principais meios para diagnóstico. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 3, p. e11710313075-e11710313075, 2021.
- SANTOS, Caroline *et al.* ATENÇÃO AO TRATAMENTO DE CRIANÇAS PORTADORAS DE FIBROSE CÍSTICA-ÚNICA 2022/02. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 8, n. 9, p. 610-617, 2022.

PERGUNTAS

01-Qual é a principal função da proteína CFTR e como sua disfunção contribui para o desenvolvimento da fibrose cística?

- a) Regular a absorção de glicose no epitélio intestinal, e sua disfunção causa hipoglicemias crônicas.
- b) Transportar íons de cloro e bicarbonato através da membrana celular, sendo sua falha responsável pelo acúmulo de muco espesso nas vias aéreas.
- c) Facilitar a liberação de neurotransmissores no sistema nervoso central, levando a disfunções neurológicas quando alterada.
- d) Controlar a expressão de genes responsáveis pelo metabolismo hepático, o que leva a doenças hepáticas progressivas na fibrose cística.

02-Por que o teste do suor é considerado o padrão-ouro no diagnóstico da fibrose cística?

03-Quais são as principais manifestações clínicas respiratórias da fibrose cística?

- a) Hipotensão arterial, sudorese excessiva e insuficiência renal crônica.
- b) Tosse crônica produtiva, infecções respiratórias frequentes e bronquiectasias.
- c) Dermatite atópica, febre recorrente e dores articulares.
- d) Taquicardia, cefaleia e edema pulmonar.

04-Explique como a fibrose cística pode afetar o sistema digestivo e quais são as principais complicações gastrointestinais associadas à doença.

05-Qual das seguintes terapias tem sido revolucionária no tratamento da fibrose cística ao atuar diretamente na função da proteína CFTR?

- a) Corticosteroides sistêmicos.
- b) Moduladores do CFTR, como elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor.
- c) Anticoagulantes orais.
- d) Diuréticos de alça.