

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Maitê dos Santos Feitosa

**FIBROSE CÍSTICA EM DOIS IRMÃOS ADULTOS EM ESTADO DA AMAZÔNIA:  
ESTUDO DE CASO**

Macapá  
2016



Maitê dos Santos Feitosa

**FIBROSE CÍSTICA EM DOIS IRMÃOS ADULTOS EM ESTADO DA AMAZÔNIA:  
ESTUDO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado à Coordenação do Curso de Medicina da Universidade Federal do Amapá como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina. Sob orientação do Prof. Msc. Bráulio Érison França dos Santos e co-orientado pela Profa. Msc. Elza Maria Rezende de Almeida.

Macapá

2016

Maitê dos Santos Feitosa

**FIBROSE CÍSTICA EM DOIS IRMÃOS ADULTOS EM ESTADO DA AMAZÔNIA:  
ESTUDO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado à Coordenação do Curso de Medicina da Universidade Federal do Amapá como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela e Medicina.

Aprovado em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Leila do Socorro da Silva Moraes - UNIFAP

---

Thiago Afonso Carvalho Celestino Teixeira - UNIFAP

---

Bráulio Érison França dos Santos - UNIFAP (orientador)

Dedico este trabalho...

A todos pacientes fibrocísticos e seus familiares.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por me dar forças para concluir esta jornada.

À Nossa Senhora de Nazaré por ter me fortalecido nos momentos difíceis.

À minha família incrível, Ivanete, querida mãe, minha inspiração maior, Cícero meu exemplo maior de honestidade e caráter, Maísa, pela torcida à distância e pela incrível ajuda nos momentos finais deste trabalho e à Mel, incondicional companheira, sempre repleta de amor.

À minha família distante, meus tios e anjos, Solange e Normando, que não medem esforços e orações para me ajudarem.

Ao meu companheiro Allan, por não desistir de mim, pelo amor e pela enorme paciência nos meus momentos de nervosismo.

Aos meus orientadores Dr. Bráulio Érison e Dra. Elza Rezende, que tiveram tanta paciência e foram tão solidários comigo.

A todos que torceram por tanto tempo para que eu seguisse e concluísse esta jornada.

*“É simples. Medicina muita gente faz, mas é no exercício da profissão que cada pessoa se mostra em sua intimidade mais profunda. Aí mora a diferença. Muitos Fazem a mesma faculdade, mas se encontram de maneira diferente com o conhecimento que recebem. Realizo tudo a partir de minha particularidade.”*

Pe. Fábio de Melo

## RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética que apresenta um transporte defeituoso de cloreto pelas membranas celulares, fazendo com que glândulas exócrinas apresentem secreções viscosas. Afeta principalmente pulmões, pâncreas e glândulas sudoríparas. A expectativa de vida que era de 2 anos no passado, hoje, aumentou para 37 anos. Objetiva-se relatar casos de FC em dois irmãos adultos na Amazônia. Paciente 01: 33 anos, apresentava desde a adolescência dispneia aos esforços, tosse e pneumonias. Na fase adulta, evoluiu com piora da função pulmonar e hipersecreção, sendo diagnosticado com fibrose cística por dois testes do suor positivos. Apresentou intercorrência infecciosa, foi internado para realizar antibioticoterapia, durante a hospitalização apresentou insuficiência respiratória e choque. Foi encaminhado para UTI (Unidade de Terapia Intensiva), onde tentou-se a estabilização hemodinâmica, porém, o mesmo apresentou deterioração clínica e evoluiu a óbito. Paciente 02: 32 anos, na infância apresentava tosse secretiva e dispneia aos esforços. Já adulto, os sintomas agravaram. Em consulta foi avaliado e diagnosticado com FC, através de teste do suor positivo. Segue estável com antibioticoterapia ocasional para exacerbações clínicas. A família apresentava histórico positivo para a doença, com um irmão e tia paterna já falecidos com diagnóstico e história clínica sugestiva, respectivamente. Discussão: Afirmando o caráter genético da FC, descreveu-se o relato de dois pacientes adultos e irmãos. A evolução da doença tem relação direta com a gravidade da doença pulmonar. Um paciente apresentava desnutrição, confirmando a grave insuficiência pancreática descrita na literatura. Estudos afirmam que a infertilidade é comum na maioria dos fibrocísticos, diferentemente dos pacientes deste estudo, que já possuem prole constituída. Um paciente faleceu durante o estudo, ratificando o prognóstico reservado da doença. Conclusão: O estudo se configura como importante registro local acerca do tema apresentado, tendo em vista a escassez de produção científica sobre a FC. O maior incentivo à pesquisa nesta área de conhecimento é necessário para que os portadores da doença sejam diagnosticados de maneira mais fundamentada e precoce, melhorando, assim, a qualidade e expectativa de vida dos mesmos.

Palavras chaves: Fibrose cística. Doença genética. Doença pulmonar.

## **ABSTRACT**

Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease with defective chloride transport across cell membranes, causing exocrine glands present viscous secretions. It mainly affects the lungs, pancreas and sweat glands. The life expectancy was 2 years in the past, today increased to 37 years. The objective is to report cases of CF in two adult brothers in the Amazon. Patient 01: 33, since adolescence had dyspnea on exertion, cough and pneumonia. In adulthood, it evolved with worsening of lung function and hypersecretion, being diagnosed with cystic fibrosis by two positive sweat tests. Presented infectious complications, was admitted to perform antibiotic therapy during hospitalization had respiratory failure and shock. Was referred to the ICU (Intensive Care Unit), where hemodynamic stabilization was attempted, however, he presented clinical deterioration and evolved to death. Patient 02: 32, had in childhood cough secretive and dyspnea on exertion. As an adult, the symptoms worsened. In consultation was evaluated and diagnosed with CF through positive test sweat. Follow stable with occasional antibiotics for clinical exacerbations. The family had positive history for the disease, with a brother and paternal aunt deceased with diagnostic and clinical history suggestive, respectively. Discussion: Affirming the genetic character of the CF, described the report of two adult patients and siblings. The disease is directly related to the severity of lung disease. One patient had malnutrition, confirming the severe pancreatic insufficiency described in the literature. Studies say that infertility is common in most CF patients, unlike patients in this study, who already have formed offspring. One patient died during the study, confirming the poor prognosis of the disease. Conclusion: The study is configured as important local registry on the subject presented in view of the scarcity of scientific literature on the CF. The biggest incentive for research in this area of knowledge is necessary for patients with the disease are diagnosed early and more grounded way, thus improving the quality and life expectancy.

Key words: Cystic fibrosis. Genetic disease. Pulmonary disease.

## LISTA DE SIGLAS

AMB - Associação Médica Brasileira

Ampc - Adenosina-Monofosfato-Cíclico

ASL - Líquido de Revestimento de Superfície Epitelial

BGN - Bacilo Gram-negativo

CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CFM - Conselho Federal de Medicina

CFPE - Cystic Fibrosis Period Exacerbation

CFTR - Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator

CVF - Capacidade Vital Forçada

DM - Diabetes Melitos

Enac - Canal de Sódio Epitelial

FC - Fibrose Cística

HCAL - Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima

ICU - Intensive Care Unit

IL - Interleucina

IMC - Índice de massa corporal

PNTN - Programa Nacional de Triagem Neonatal

TCAR - Tomografia Computadorizada De Alta Resolução

TNF - Fator de Necrose Tumoral

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

VEF-1 - Volume Expiratório Forçado n 1º segundo

VRS - Vírus Sincicial Respiratório

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Classificação das mutações no gene CFTR de acordo com o mecanismo pelo qual interrompem a função do CFTR.....	27
Figura 2 - Radiografia do tórax em pósterio-anterior revelando bronquiectasias difusas e pneumotórax à esquerda.....	32
Figura 3 - Tomografia computadorizada do tórax demonstrando bronquiectasias císticas e espessamento acentuado das paredes brônquicas. ....	33
Figura 4 - Tomografia computadorizada do tórax evidenciando atenuação em mosaico bronquiectasias e sinais de aprisionamento aéreo, mais bem avaliados na expiração máxima em 4C. ....	34
Figura 5 - Bronquiectasias cilíndricas e áreas de faveolamento distribuídas por todo o parênquima pulmonar; Áreas de infiltrado em vidro fosco difusas em ambos os pulmões; Bandas parenquimatosas e áreas de aprisionamento aéreo, de forma difusa, bilateralmente.....	42
Figura 6 - Bronquiectasias cilíndricas e varicosas com espessamento parietal de predomínio central e superior, bilateralmente. Impactações brônquicas e bronquiolares dispersas e áreas de distúrbio perfusional nos lobos inferiores.....	45

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo Geral.....	15
2.2 Objetivos específicos.....	15
3 JUSTIFICATIVA.....	17
4 METODOLOGIA.....	19
4.1 Instrumento de coleta de dados:.....	19
4.2 Tipo de estudo:.....	19
4.3 Local do estudo.....	19
4.4 População alvo.....	19
4.5 Aspectos Éticos.....	19
4.6 Riscos.....	19
4.7 Benefícios.....	20
5 REVISÃO DE LITERATURA.....	21
5.1 Definição E Histórico.....	21
5.2 Fisiopatologia.....	22
5.3 Epidemiologia.....	23
5.4 Genética.....	25
5.5 Manifestações Clínicas e Complicações.....	27
5.6 Diagnóstico.....	31
5.7 Exames de Imagem.....	32
5.9 Rastreamento.....	36
5.9 Expectativa De Vida.....	36
5.10 Tratamento e Aspectos Psicossociais.....	37
6 RELATO DE CASO.....	41
7 DISCUSSÃO.....	45
8 CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS.....	57



## 1 INTRODUÇÃO

Fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença genética autossômica recessiva, ocasionada por mutação no gene que codifica a proteína CRTF, localizado no braço longo do cromossomo 7 (FIRMIDA; LOPES, 2011). Sua repercussão é sistêmica e se caracteriza por aumento da viscosidade das secreções das glândulas exócrinas devido ao transporte defeituoso de cloreto pelas membranas celulares. Tal defeito gera repercussões que comprometem órgãos como pulmão, fígado, pâncreas, testículos, intestinos, glândulas sudoríparas e musculatura esquelética. (PESSOA, 2015).

No Brasil, a incidência da FC é estimada em 1:7000 nascimentos, porém essa incidência tem variações de acordo com a miscigenação de cada região (PESSOA, 2015). Já em relatórios de 2014 os números por região foram: região Sudeste com 1690 casos (48%), região Sul com 741 pacientes (21%), região Nordeste com 659 casos (19%), região Centro-Oeste apresentou 199 doentes (6%) e a região Norte com apenas 152 fibrocísticos (4%) (GBEFC, 2014).

Há estimativas de que 10% do total anual de afetados são diagnosticados, o que confere uma impressão errônea de baixa incidência na população brasileira (NETO; NETO, 2008). Em 2001, foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) através da Portaria 822, de 6 de junho, do Ministério da Saúde. Este programa amplia a triagem neonatal no Brasil para quatro doenças (fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e fibrose cística) e objetiva atingir 100% de cobertura dos recém-nascidos vivos. (LEÃO; AGUIAR, 2008)

O grande espectro de apresentação clínica da doença entre pessoas com o mesmo genótipo sugere que, além da grande variação de gravidade produzida pelos efeitos de diferentes mutações e dos polimorfismos intragênicos no gene CFTR. Somando-se a isso alguns fatores ambientais, como infecções bacterianas e estresse oxidativo, levam ao aumento dos danos pulmonares (CABELLO, 2011).

Na década de 50 o óbito por FC ocorria em média aos 2 anos de idade, hoje tal desfecho ocorre por volta dos 37 anos. Reconhece-se hoje que a sobrevida do

paciente com FC está fortemente relacionada ao grau de disfunção pulmonar e ao seu estado nutricional. (SILVA, 2013).

Além da antibioticoterapia, o tratamento da FC inclui limpeza broncoalveolar, broncodilatadores. Melhores prognóstico e qualidade de vida tem sido alcançados com o uso de inalantes, para fluidificar as secreções das vias aéreas, e até mesmo com a realização do transplante pulmonar. Em outra via, a identificação e a clonagem do gene CFTR oferecem um grande potencial à terapia gênica (COUTINHO, 2014).

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 frequentes, de implicações clínicas multissistêmicas e abordagem multidisciplinar, envolvendo importantes correlações socioeconômicas (NETO; NETO, 2008).

Segundo o relatório de 2014 do Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística, na região Norte são nascidos 4% dos pacientes fibrocísticos do país. Além disso, 3,6% dos pacientes são atendidos no Norte, no único centro de atendimento existente na região, o Hospital Universitário João de Barros Barreto, localizado no estado do Pará.

O Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima é um centro de especialidades do Amapá que atende a população do estado e de regiões vizinhas. Esta instituição possui ambulatório de pneumologia onde se realiza o diagnóstico clínico da FC. O hospital, portanto, configura-se como o mais importante local de acompanhamento dos pacientes fibrocísticos. Para investigação e confirmação diagnóstica, utiliza-se o tratamento fora do domicílio em centros de referência para a doença em outros estados.

Este estudo objetiva descrever as características clínicas, de 2 irmãos diagnosticados com fibrose cística na fase adulta, assim como, realizar breve revisão sobre o tema. Por ser uma doença de manifestações tão diversas e limitante, se torna imprescindível conhecer o perfil dos pacientes de cada região, afim de que possam ser feitos diagnósticos mais precoces e abordagens cada vez mais integrais e individuais dos portadores de FC.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

- Relatar o caso de dois irmãos adultos com diagnóstico de fibrose cística.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Descrever a variabilidade clínica dos pacientes.
- Realizar a revisão bibliográfica sobre o tema fibrose cística.
- Comparar as manifestações clínicas, radiológicas e funcionais dos pacientes com as descritas na literatura.



### 3 JUSTIFICATIVA

A fibrose cística é uma doença genética rara, multissistêmica, que acomete gravemente a saúde dos pacientes e tem grande potencial letal. Com o maior conhecimento sobre a fisiopatologia, diagnósticos mais precoces e advento de melhores arsenais terapêuticos, a expectativa de vida desta população tem aumentado e esses pacientes tem chegado a idades cada vez mais avançadas, no entanto, ainda com comorbidades graves e limitação funcional importante. Este cenário demanda a criação de estratégias para o melhor atendimento a estes pacientes. Tais estratégias serão mais eficazes se geradas com base no conhecimento do perfil epidemiológico, clínico e genético destes pacientes.

Levantamentos epidemiológicos concretos sobre este grupo de pacientes são raros sobre a Região Norte do país e não há estudos sobre a FC no estado do Amapá, situação essa que dificulta o preparo dos profissionais de saúde para identificar e acompanhar esses pacientes que, provavelmente, ainda são subdiagnosticados nesta região. A carência de dados sobre a FC dificulta a geração de e direcionamento adequado de políticas públicas para essa população que, no estado do Amapá, por exemplo, não conta com exames diagnósticos confirmatórios disponíveis na rede pública de saúde.

O conhecimento da diversidade clínica da FC e a escassez de produção científica regional justificou a realização do presente estudo, tendo em vista que estes pacientes representam os únicos casos diagnosticados no estado. Conhecer suas condições clínicas, suas terapêuticas, e como são suas rotinas de tem se mostrado fatores contribuintes para uma atuação médica efetiva frente a um paciente fibrocístico.



## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Instrumento de coleta de dados:**

Foram usados os prontuários dos pacientes estudados e colhidas informações referentes ao atendimento dos mesmos no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima. Além de revisão da história clínica e evolução, foram registrados resultados dos exames complementares relevantes ao entendimento do caso. Entrevistas pessoais foram realizadas para atualização e complementação de informações. Foram realizadas pesquisas nos bancos de dados SciELO, LILACS e PubMed, com as palavras chaves: fibrose cística, mucoviscidose, sem restrição quanto ao ano de publicação.

### **4.2 Tipo de estudo:**

Estudo descritivo, do tipo relato de caso.

### **4.3 Local do estudo:**

Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima (HCAL), município de Macapá, estado do Amapá.

### **4.4 População alvo:**

Dois irmãos adultos, diagnosticados com fibrose cística, acompanhados ambulatorialmente no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima (HCAL).

### **4.5 Aspectos Éticos:**

Este estudo foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Unifap, Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 56181816.4.0000.0003 e parecer nº1616639, obedecendo-se a todas as recomendações formais necessárias. Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, seguindo todas as exigências do CEP-Unifap, foi emitido e assinado, por cada um dos pacientes e pelo pesquisador, assegurando a preservação da identidade e o direito do mesmo se desvincular da pesquisa a qualquer momento.

### **4.6 Riscos**

Segundo a Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde toda pesquisa está sujeita a riscos. Neste estudo o risco está relacionado à invasão de privacidade de informações correspondentes aos casos dos pacientes. Assim, a divulgação de tais informações ou o compartilhamento desses dados individuais, pode causar prejuízos aos participantes na medida em que podem se sentir envergonhados pela exposição de sua vida íntima. Nesse caso, ocorreria tal

situação se fosse quebrado a confidencialidade, o que não ocorreu nesta pesquisa, pois os pesquisadores envolvidos mantiveram o sigilo absoluto das informações dos pacientes ao longo da pesquisa e na divulgação dos resultados do estudo.

#### **4.7 Benefícios**

O presente estudo revelou aspectos relacionados as peculiaridades do processo patogênico e sua expressão fenotípica e física nos integrantes do mesmo. Ressaltando que não há benefícios do ponto de vista econômico para os investigadores ou para os participantes do estudo.

## 5 REVISÃO DE LITERATURA

### 5.1 Definição E Histórico

A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença hereditária, multissistêmica e potencialmente letal. Tem como característica principal a tríade clínica constituída por doença pulmonar supurativa crônica e progressiva, insuficiência pancreática com má digestão e má absorção de nutrientes e níveis anormalmente elevados de eletrólitos no suor. Isso ocorre em virtude da obstrução dos ductos das glândulas exócrinas por secreções mucosas espessas e viscosas típicas dessa patologia (COHEN, 2011).

Pacientes fibrocísticos convivem com períodos de remissão clínica intercalados com episódios agudos de aumento de sintomas respiratórios, conhecida como Cystic Fibrosis Period Exacerbation (CFPE). Estes períodos estão diretamente relacionados aos danos irreversíveis causados aos pulmões, que elevam a morbidade da doença e provocam uma morte precoce nos pacientes (LIMA, 2012).

Nos últimos 70 anos, a fibrose cística foi tida como a doença hereditária mais importante. O gene da fibrose cística foi amplamente estudado e minuciosamente detalhado, favorecendo o conhecimento dos mecanismos fisiopatogênicos da doença, possibilitando o aconselhamento genético e o tratamento de suas complicações. Esta foi uma das entidades clínicas que mais mobilizou os familiares de forma tão organizada, a ponto de constituírem associações em países por todo mundo, inclusive no Brasil, desempenhando um importante papel no tratamento da fibrose cística (ROSA, 2008).

Na realidade atual, não podemos mais ter a FC como doença fatal. O desenvolvimento no conhecimento sobre seus mecanismos básicos, juntamente com o avanço terapêutico e a disponibilidade de acompanhamento em serviços especializados, muda o cenário do cuidado aos fibrocísticos que antes eram "crianças doentes e morredoras" para o de "pessoas, crianças ou adultas, vivendo com uma doença crônica" (FIRMIDA; LOPES 2011).

Apesar de existirem indícios de longa data, a FC passou por muitos anos sem reconhecimento. Isso pode ocorrer devido ao fato de sua clínica possibilitar a

simulação de outras doenças, como pneumonia, bronquiectasia asma, desnutrição e doença celíaca. Os registros mais antigos são folclóricos, e datam dos séculos XVIII ou XIX. Segundo a lenda contada a criança que quando beijada na fronte, tivesse sabor salgado morreria precocemente, sendo então consideradas amaldiçoadas ou enfeitiçadas, e daí então surge um dos conhecidos nomes da patologia: a doença do beijo salgado. A descrição científica da FC ocorreu há aproximadamente 70 anos, após um estudo clínico-patológico de um quadro grave que levava a óbito mais de 70% das crianças afetadas antes mesmo que completassem seu primeiro ano de vida (FIRMIDA; LOPES, 2011).

## 5.2 Fisiopatologia

Há uma disfunção na proteína reguladora de condutância transmembrana da FC (CFTR), que age como um canal de cloretos encontrado em células epiteliais. Assim, as mutações presentes vão ter repercussões no aparelho respiratório, gastrointestinal, hepatobiliar e sistemas reprodutivos, bem como as glândulas sudoríparas (SILVA, 2013).

As vias aéreas são encarregadas da proteção de toda a área de troca gasosa, tanto pelo processo de transporte, umidificação e aquecimento do ar inspirado, quanto pela depuração de partículas presentes no ar pelos meios mecânico (transporte mucociliar) e biológico (anticorpos e peptídeos antimicrobianos contidos nas secreções respiratórias). Por todo o revestimento do aparelho respiratório existem células produtoras de muco. Nas grandes vias aéreas encontramos células cilíndricas ciliadas, células caliciformes (produtoras de muco) e células basais. Na submucosa da parede traqueal e brônquica, localiza-se o aparelho glandular mucosecretor. E nas vias aéreas com calibre inferior a 2 mm situam-se as células cubóides ciliadas e as de Clara que secretam moléculas semelhantes ao muco (NETO; NETO, 2008).

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 deglutição. 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 (STUTTS, 1995).

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 (MATSUI, 2000; VERKMAN; SONG; THIAGARAJAH, 2003).

Como resultado, observa-se o prejuízo da depuração mucociliar nos fibrocísticos. 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- $\alpha$ ) pelo epitélio e/ou macrófagos presentes na superfície da via aérea e conseqüente infiltração neutrofílica local. 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 (BONFIELD, 1995).

Os estudos apontam que os fibrocísticos possuem excesso de mediadores pró-inflamatórios e quantidade insuficiente de mediadores controladores da inflamação. O ambiente que associa a somatória de secreção brônquica espessa e aderida as paredes da via aérea, a inflamação e a baixa oxigenação, torna-se amplamente favorável à infecção bacteriana crônica (NETO; NETO, 2008).

### **5.3 Epidemiologia**

A incidência varia de um para cada 2000 ou 3000 nascimentos em vários países: um indivíduo em cada 25 nestas populações é portador assintomático do gene. É menos frequente em negros, um para 17.000, e rara em asiáticos, um para 90.000, na população americana (REIS; DAMACENO, 1998).

Apesar de afetar, reconhecidamente, brancos, a FC é cada vez mais comum em populações não-brancas. Não só em regiões familiarizadas com FC, mas

também no Sul e Leste da Ásia, África e América Latina. Os dados da prevalência mundial tendem a crescer com o aumento do uso da triagem neonatal e com o diagnóstico de indivíduos com doença leve ou doença limitada (KATKIN, 2016).

A fibrose cística (FC) ainda não tem seus dados sobre incidência e prevalência mapeados em nosso país, assim como a realização de seu diagnóstico ainda encontra dificuldades em várias regiões. A doença merece atenção, cuidados e conhecimentos próprios, em virtude, principalmente, do prognóstico e suas implicações genéticas e familiares. A precocidade, no diagnóstico é importante, pois trata-se de doença de complicações frequentes, implicações clínicas multissistêmicas, com necessidade abordagem multidisciplinar, e com impacto nas correlações socioeconômicas (NETO; NETO, 2008).

No Brasil, a incidência da FC é estimada em 1:7000 nascimentos, porém essa incidência tem variações de acordo com a miscigenação de cada região. Nos anos de 2009 a 2011 foram identificados 859 (47,8 %) casos de FC na região Sudeste, 464 (25,7%) no Sul, 380 (21,1%) no Nordeste, 63 (3,5 %) no Norte e 20 casos (1,1%) no Centro-Oeste (PESSOA, 2015).

Já em relatórios de 2014 os números por região foram: região Sudeste com 1690 casos (48%), região Sul com 741 pacientes (21%), região Nordeste com 659 casos (19%), região Centro-Oeste apresentou 199 doentes (6%) e a região Norte com apenas 152 fibrocísticos (4%) (GBEFC, 2014).

Em estudos realizados no Brasil, a média de idade ao diagnóstico variou de 1,6 a 9,6 anos. Em estudo que acompanhou 104 pacientes por 10 anos (1990-2000), a mediana de idade no diagnóstico foi de 2 anos e 4 meses<sup>11</sup>. Em estudo 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-se a média de 3,1 anos de idade ao diagnóstico, e idade média de 12,6 anos (NETO; NETO, 2008).

No relatório de 2014 do Grupo Brasileiro de Estudo em Fibrose Cística, os brancos prevaleceram com 69,4 pacientes e houve a identificação de 3 pacientes nascidos no Amapá. Sobre o rastreio da doença, 70% dos pacientes foram diagnosticados no Programa de Triagem Neonatal, e a absoluta maioria dos pacientes, no ano de 2014, tiveram idade média ao diagnóstico de 1 a 3 meses. O

relatório constata também que a idade média ao óbito foi de 18,9 anos e a causa das morte teve como motivo principal a insuficiência respiratória. Além disso 24 pacientes realizaram transplante pulmonar no país (GBEFC, 2014).

#### 5.4 Genética

A patologia tem etiologia determinada por mais de 1800 mutações no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) que está localizado no braço longo do cromossomo 7, no locus q21-31. Este gene codifica o RNAm para a proteína de mesmo nome que tem como função principal o transporte de íons cloreto através das membranas apicais das células epiteliais. O grande número de mutações genéticas explica a variabilidade clínica e os diferentes graus de perda funcional encontrados na FC (CONTO, 2014).

Assim como foi apresentado por Lima (2012), as mutações no gene CFTR foram classificadas em cinco grupos diferentes de acordo com o mecanismo pelo qual eles interrompem a função do CFTR:

a) Classe I – Mutações que afetam a biossíntese: Cerca de metade das mutações no CFTR é esperada para impedir a síntese adequada de todo o comprimento da proteína CFTR. As mutações de classe 1 no gene CFTR incluem os fenótipos mais graves, devido a nenhuma proteína a ser sintetizada. Estas mutações, sendo a G542X mais comum, previnem a síntese de uma proteína estável ou resultam na produção de uma proteína truncada, devido à criação de um códon de terminação prematuro. As proteínas truncadas são geralmente instáveis, são reconhecidas por proteínas chaperonas no retículo endoplasmático e são rapidamente degradadas. Mutações promotoras previstas são susceptíveis de ter efeitos semelhantes, reduzindo o nível de transcrição, bem como 'stop' de mutações que reduzem o nível de todo o comprimento do mRNA por splicing fora do éxon contendo a mutação; (LIMA,2012)

b) Classe II – Mutações que afetam a maturação da proteína: Mutações de classe II resultam na falta de proteína funcional na membrana celular. A mutação F508, uma deleção de três bases que codifica um resíduo fenilalanina na posição 508 no interior do primeiro domínio NBD, resulta em dobragem da proteína CFTR e, portanto, deslocamento da proteína madura.  $\Delta$ F508 foi classificada como uma

mutação de classe II com base na análise em um sistema de expressão heterólogo que demonstrou que F508 CFTR foi sintetizado, mas não para amadurecer ou proceder para além do retículo endoplásmico; (LIMA,2012)

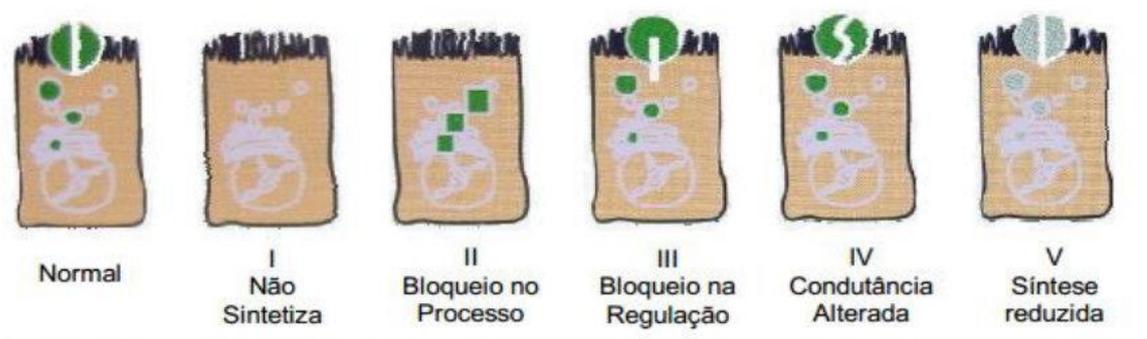
c) Classe III – mutações que afetam a regulação do canal de cloreto: As mutações do gene CFTR na classe de proteínas produto III que é traficada para a membrana celular, mas, em seguida, não respondem à estimulação de cAMP. Todas as mutações atribuídas a esta classe estão localizados dentro das pregas de ligação de nucleotídeos, e são susceptíveis de afetar a ligação de ATP ou o acoplamento de ligação de ATP para a ativação do canal, tal como por prevenção da transmissão de uma alteração conformacional. O G551D é um exemplo de uma mutação classe III; (LIMA,2012)

d) Classe IV – Mutações que afetam a condutância de cloreto: Mutações Classe IV incluem os casos onde o gene CFTR codifica uma proteína que está corretamente traficada para a membrana celular e responde a estímulos, mas gera uma reduzida corrente de cloreto (por exemplo, R117H). A maioria das mutações da classe IV, analisadas até a data estão localizados dentro dos domínios de membrana de expansão. A expressão de vários mutantes deste tipo num sistema heterogêneo resultou na produção de uma corrente de cloreto de que foi ativado por cAMP. Estudos mais recentes de mutações de classe IV no CFTR localizado dentro do éxon 13 que codifica o domínio regulador têm demonstrado que estas mutações podem ter efeitos diferentes sobre os níveis de condutância de cloreto; (LIMA,2012)

e) Classe V – mutação que altera a quantidade de proteínas na membrana: A proteína permanece normal havendo uma diminuição da sua quantidade; (LIMA,2012)

f) Classe VI - Causam defeito na estabilidade da proteína CFTR. (LIMA,2012)

Figura 1 - Classificação das mutações no gene CFTR de acordo com o mecanismo pelo qual interrompem a função do CFTR.



Fonte: Lima, 2012.

Reconhece-se hoje que as mutações de classes I a III são as mais comuns e estão relacionadas à insuficiência pancreática, enquanto pacientes com mutações mais raras, das classes IV a IV, de modo geral não apresentam insuficiência pancreática, e por isso ainda existe função residual da CFTR, levando os níveis de cloro no suor a valores limítrofes ou até normais. A mutação mundialmente mais comum pertence à classe II e é causada pela deleção da fenilalanina na posição 508 do CFTR. (MATTAR, 2010).

Por se tratar de uma doença de herança autossômico-recessiva, são necessárias duas mutações no gene CFTR, cada uma herdada de um dos pais, para que o paciente possa expressar a doença. Quando o indivíduo tem herança de apenas um genitor, logo somente uma mutação causadora da FC, ele é considerado um indivíduo carreador da doença (FIRMIDA; LOPES, 2011).

### 5.5 Manifestações Clínicas e Complicações

O grande espectro de apresentação clínica da doença entre pessoas com o mesmo genótipo sugere que, além da grande variação de gravidade produzida pelos efeitos de diferentes mutações e dos polimorfismos intragênicos no gene CFTR, alguns outros elementos genéticos podem estar modulando a expressão da FC, como polimorfismos em genes mediadores inflamatórios ou responsáveis pela resposta imunológica inata. Somando-se a isso alguns fatores ambientais, como infecções bacterianas e estresse oxidativo, levam ao aumento dos danos pulmonares (CABELLO, 2011).

De modo geral a FC se classifica clinicamente de duas maneiras, a clássica e a não clássica. A forma clássica, também chamada de típica, é dita a doença em que um ou mais sistemas orgânicos são acometidos (respiratório, gastrointestinal, endócrino, reprodutor), e o paciente apresenta alta dosagem de cloreto no suor ( $\geq 60\text{mmol/L}$ ). Contudo em cerca de 2% dos casos, os pacientes apresentam os critérios diagnósticos clínicos para FC, mas tem um resultado normal ou intermediário na dosagem de cloreto no suor. Nesses casos, diz-se que a doença é não clássica, e o diagnóstico é dependente da análise genética ou da medição de diferença de potencial nasal. A denominação não clássica também descreve pacientes com doença clínica limitada a apenas um sistema, como azoospermia obstrutiva isolada ou pancreatite crônica (KATKIN, 2016).

A característica mais marcante da FC é o muco espesso presente em vários órgãos. Essa alteração ocorre devido à alteração da função da CFTR, que faz com que a membrana apical das células epiteliais torne-se impermeável ao cloreto, dificultando a saída celular deste íon, e o transporte de água que o acompanhava. Perante o comprometimento da hidratação da superfície celular, para manter a neutralidade elétrica, ocorre um fluxo de sódio compensatório através dos canais de sódio do epitélio para o interior celular, acompanhado de água, que resulta no espessamento do muco, por conta da desidratação da superfície celular que ocorre (PESSOA, 2015).

O quadro clínico típico da FC é composto por tosse crônica persistente que pode estar presente desde as primeiras semanas de vida, diarreia crônica e desnutrição. Mas por ser uma doença multissistêmica, pode se apresentar de várias formas desde a infância precoce. Muitas crianças apresentam bronquiolite de repetição, síndrome do lactente chiador, infecções recorrentes do trato respiratório ou mesmo pneumonias recidivantes (PRADO, 2011).

Os pulmões de recém-nascidos com FC são normais no momento do nascimento, contudo, posteriormente se desenvolve a típica inflamação das vias aéreas, que inclui um aumento do número de neutrófilos e a liberação de citocinas pró-inflamatórias. O comprometimento respiratório existente resulta da obstrução de pequenas e médias vias aéreas causada por secreção pulmonar hiperviscosa, aderente e abundante. A intensa inflamação pulmonar e a infecção crônica lesam o

tecido e agravam ainda mais o declínio da função pulmonar, assim, levando a hipoxemia crônica e hipercapnia (SORSCHER, 2015).

As infecções pulmonares crônicas se estabelecem de modo precoce na vida desses pacientes e, em geral, se limitam a determinados 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. A partir da adolescência, outros microrganismos são encontrados nas secreções respiratórias. Em grande parte são bastonetes gram-negativos não fermentadores (BGN-NF), um grupo tipicamente ambiental e raro em outros pacientes, sugerindo ser o pulmão dos pacientes com FC um ambiente favorável ao estabelecimento de microrganismos oportunistas. Destacam-se: o Complexo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia gladioli*, *Pandoraea spp.*, *Ralstonia spp.* e *Inquilinus limosus* (NETO; NETO, 2008).

Das manifestações gastrointestinais da FC a insuficiência pancreática é a mais comum, se tornando aparente quando já houve lesão em mais de 90% do pâncreas exócrino. Estima-se que dois terços dos lactentes já apresentam insuficiência pancreática ao nascer e cerca de 85% dos pacientes com FC apresentam degradação da função pancreática no decorrer da vida. Apesar da má absorção intestinal na FC ser multifatorial, sabe-se que a deficiência de enzimas pancreáticas é o fator determinante e ocorre por consequência da obstrução dos ductos pancreáticos e da destruição progressiva do parênquima pancreático por fibrose. O resultado desse processo é um grave comprometimento do estado nutricional, que pode cursar com esteatorréia, flatulência, distensão abdominal e deficiência de vitaminas lipossolúveis (Abreu e Silva, 2010).

O comprometimento hepatobiliar na FC, ganhou importância com o aumento da sobrevida dos pacientes, pois tornou-se uma importante causa de morte e um fator limitante da sobrevida. Não se conhece o mecanismo exato da fisiopatogênese, mas sabe-se que o defeito primário decorre da alteração da proteína CFTR das células epiteliais biliares, levando à produção de secreção biliar espessa, evoluindo com obstrução ductal biliar, lesão ductal e hepatocitária, processo inflamatório e,

finalmente, fibrose biliar. A hepatopatia na FC tem ampla apresentação clínica, mas sua lesão característica é a fibrose biliar focal. A doença costuma iniciar-se na primeira década de vida, sendo assintomática na maioria dos pacientes e o estabelecimento de hipertensão porta piora o prognóstico (NETO; NETO, 2008).

A exemplo de outras glândulas serosas, a glândula sudorífera em doentes com FC é estruturalmente normal, assim como a taxa de transpiração, que pode ser variável. A disfunção das glândulas sudoríparas ocorre devido ao acúmulo dos íons cloreto e sódio no suor. Não é rara a queixa de suor salgado, chegando até ao aparecimento de depósitos de cristais de sal na pele. Em momentos de sudorese excessiva, como calor intenso ou exercício físico, por exemplo, pode haver perda intensa de sódio resultando em desidratação grave, com risco de evoluir para choque (FIRMIDA; MARQUES; COSTA, 2011).

Cerca de 97% dos homens com FC são inférteis e a explicação anatômica para isso é uma ausência bilateral de vasos deferentes, ou atrofia do epidídimo e vesículas seminais. A aspermia nesses casos é acompanhada de uma redução do volume do sêmem. Nas mulheres observa-se comumente a menarca tardia e a fertilidade é reduzida por conta da viscosidade anômala do muco cervical (ESPADINHA, 2010).

A hemoptise é uma complicação frequente nos pacientes com fibrose cística. A fisiopatogenia nesse grupo de pacientes deve-se a neoformação vascular de artérias brônquicas ocasionada por uma reação inflamatória persistente das vias aéreas. Outras complicações frequentes são o pneumotórax e a síndrome da obstrução intestinal distal. O pneumotórax reflete um enfraquecimento da aderência pleural, secundário à progressão do processo inflamatório e ao significativo aumento da obstrução brônquica. Já a síndrome da obstrução intestinal distal completa é uma obstrução intestinal evidenciada por vômitos de material bilioso, associada à presença de fezes palpáveis na ampola ileocecal, distensão abdominal e presença de níveis hidroaéreos no intestino delgado no estudo radiológico (SCATOLLIN; RICACHINEVSKY, 2011).

## 5.6 Diagnóstico

O diagnóstico de FC deve se basear na presença de uma ou mais manifestações clínicas características: doença sinusal ou pulmonar crônica e/ou insuficiência exócrina pancreática crônica e/ou história familiar de FC e/ou teste duplamente positivo de triagem neonatal, associadas à evidência de elevação anormal da concentração de cloro no suor, em dois testes de suor em ocasiões distintas, ou em casos atípicos a identificação genética de duas mutações de FC (REIS; DAMACENO, 1998).

Desde a descrição de di Sant'Agnese 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 foi alterado. Considerado método padrão ouro para a doença, possui alta sensibilidade e especificidade (>95%), baixo custo e não é método invasivo. O teste utiliza a dosagem quantitativa de cloretos no suor, obtido pelo método da iontoforese por pilocarpina. Apesar de ser o teste mais utilizado e aprovado para o diagnóstico da FC, existem casos de falso-positivo e falso-negativos. O teste normal de suor não exclui o diagnóstico de formas atípicas de FC (NETO; NETO, 2008).

O resultado é positivo quando a concentração de cloro é maior que 60 mEq/l. Os níveis considerados normais vão até 45mEq/l; adolescentes e adultos jovens podem ter valores mais elevados, e, desta forma, resultados entre 45 e 60 mEq/l são considerados duvidosos, devendo ser repetidos (RIBEIRO, 2002).

A FC pode ser suspeitada em um paciente pela apresentação de um ou mais sintomas característicos, uma história positiva de FC em um irmão ou irmã ou um rastreio neonatal positivo. Existem ainda os pacientes atípicos, com um teste de cloreto no suor indeterminado ou até mesmo normal. Nesta situação, um genótipo de CFTR e sequenciamento podem identificar se o indivíduo apresenta duas mutações evidenciem a disfunção da proteína CFTR causadora da doença (TONG; STECENKO, 2012).

A determinação ou isolamento das bactérias presentes em secreções respiratórias de pacientes com manifestações atípicas de FC pode ser muito útil para o diagnóstico de FC. Existe uma típica predileção da *Pseudomonas aeruginosa* em

colonizar e infectar as vias respiratórias dos fibrocísticos é muito bem conhecida (REIS; DAMACENO,1998).

Estudos sobre impacto diagnóstico precoce compararam as evoluções clínicas de pacientes com o diagnóstico de FC realizado antes e depois da introdução do rastreio neonatal de rotina. Sobre o estado nutricional não foram encontradas diferenças entre os dois grupos. Porém, o escore de Shwachman-Kulczycki, que avalia a gravidade da doença, foi melhor no grupo com diagnóstico precoce, assim como foi melhor também a avaliação radiológica e a função pulmonar nos pacientes com diagnóstico precoce (PROJETO DIRETRIZES, 2011).

### 5.7 Exames de Imagem

Os exames de imagem na fibrose cística, tem relevância no diagnóstico e no acompanhamento dos pacientes. As radiografias simples de tórax podem sugerir o diagnóstico bem como surpreender as principais alterações relacionadas à doença. (Figura 2) Os sinais precoces da doença são hiperinsuflação, que reflete a presença de obstrução das pequenas vias aéreas por muco, e o espessamento das paredes brônquicas no lobo superior direito (CAPONE, 2011).

Figura 2 - Radiografia do tórax em pósterio-anterior revelando bronquiectasias difusas e pneumotórax à esquerda.



Fonte: Capone, 2011.

Atualmente, para o acompanhamento ambulatorial, muitos serviços vêm substituindo a radiografia do tórax anual pela tomografia computadorizada (TC) do tórax de alta resolução, realizada a cada dois anos. É consenso hoje em dia nos dias atuais que a alta sensibilidade da TC evidencia alterações pulmonares de maneira mais exuberante e precoce em comparação com as radiografias de tórax. A TC por ter melhor resolução também se torna fundamental no acompanhamento de pacientes com doença leve a moderada da doença, por fornecer informações com precisão que podem potencialmente alterar o tratamento (NETO; NETO, 2008).

Capone (2011) relata os principais achados tomográficos na fibrose cística:

a) bronquiectasias: foram observadas em todos os pacientes com FC em estágio avançado estudados com TCAR. Os brônquios proximais ou peri-hilares sempre estão envolvidos e as bronquiectasias centrais estão limitadas a esses brônquios em  $\frac{1}{3}$  dos casos (CAPONE, 2011).

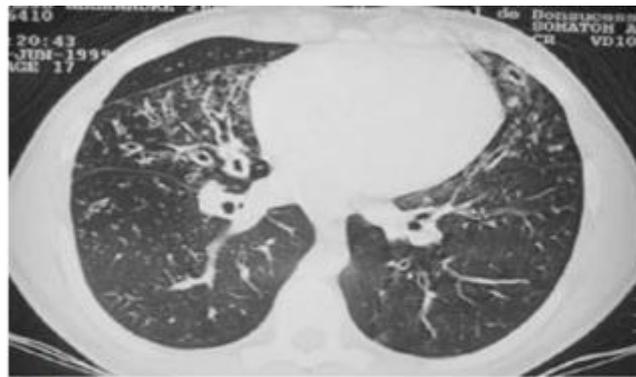
Figura 3 - Tomografia computadorizada do tórax demonstrando bronquiectasias císticas e espessamento acentuado das paredes brônquicas.



Fonte: Capone, 2011.

b) atenuação em mosaico com aprisionamento aéreo: nas imagens expiratórias pode ser uma manifestação precoce da doença (CAPONE, 2011). (Figura 4)

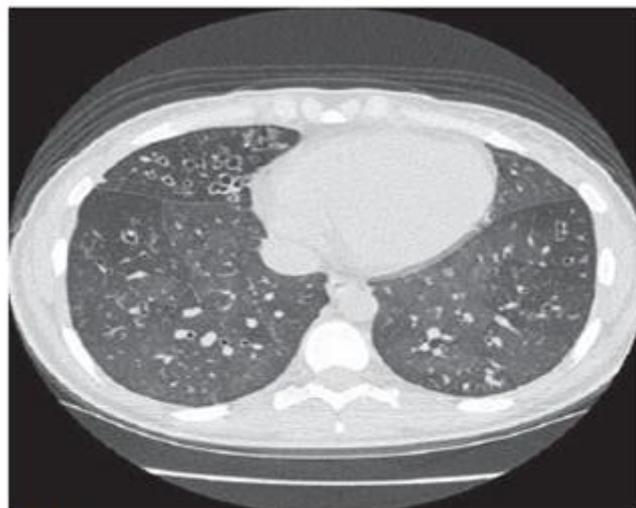
Figura 4 - Tomografia computadorizada do tórax evidenciando atenuação em mosaico bronquiectasias e sinais de aprisionamento aéreo, mais bem avaliados na expiração máxima em 4C.



**4 A**



**4 B**



Fonte: Capone, 2011

c) impactação mucoide: é frequente e de grande significado clínico, pois sua presença dificulta a ação adequada da antibioticoterapia. Seu achado na TCAR é fundamental no planejamento terapêutico (CAPONE, 2011).

d) atelectasia e consolidação: podem estar presentes em 80% dos casos (CAPONE, 2011).

e) opacidades centrolobulares ramificadas ou nodulares: caracterizadas como "árvore em brotamento" refletem infecção ou sangramento no nível de pequenas vias aéreas (CAPONE, 2011).

f) espessamento da parede brônquica e espessamento intersticial peribrônquico: também são comuns e são mais evidentes do que a dilatação brônquica em pacientes com doença precoce e pode ocorrer independente da bronquiectasia (CAPONE, 2011).

g) lesões bolhosas ou císticas são mais visíveis nas regiões subpleurais dos lobos superiores (CAPONE, 2011).

h) linfonomegalias hilares ou mediastinais e anormalidades pleurais podem ser observadas, refletindo infecção crônica (CAPONE, 2011).

i) dilatação da artéria pulmonar resultante de hipertensão pulmonar também pode ser observada em pacientes com doença prolongada (CAPONE, 2011).

### **5.8 Diagnóstico Diferencial**

O diagnóstico diferencial deve ser feito com todas as causas de doença pulmonar crônica, sinusite crônica, pólipos nasais, tosse persistente e outras causas de manifestações respiratórias crônicas ou recorrentes. O diagnóstico de RGE é mais frequente no paciente com FC, devido ao aumento da pressão abdominal, desencadeado pela tosse e pelo rebaixamento diafragmático. O diagnóstico de RGE pode muitas vezes retardar o diagnóstico de FC. Por isso é importante fazer o teste de suor nos lactentes com RGE que não respondem ao tratamento adequado (REIS; DAMACENO, 1998).

Na asma brônquica a hiperreatividade brônquica apresenta-se tanto na asma como na FC. Chama a atenção para o diagnóstico de FC o fato de que, nessa situação, os sintomas aparecem muito precocemente na vida. Sobre a bronquiolite viral aguda a maioria dos lactentes que são infectados, pela primeira vez na vida, pelo vírus respiratório sincicial (VRS) desenvolvem bronquiolite com quadro clássico de infecção das vias aéreas superiores. Além dessas patologias deve-se sempre pensar no diagnóstico diferencial com tuberculose e síndrome da imunodeficiência adquirida (REIS; DAMACENO, 1998).

### **5.9 Rastreamento**

A Triagem Neonatal é uma ação de caráter preventivo, que tem como população alvo recém nascidos com idade de 0 a 30 dias de vida, que permite através da triagem e do diagnóstico a instituição do tratamento precoce específico e a diminuição ou eliminação das sequelas associadas à cada doença. 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, quando não considerado junto à clínica da FC pode causar atraso importante no diagnóstico (NETO; NETO, 2008).

Cada vez mais países no mundo vem realizando o rastreamento neonatal. Esta medida oferece uma oportunidade diagnostica de FC e tem valor ressaltado em países em desenvolvimento onde acredita-se ter um alto índice de casos subdiagnosticados (FIRMIDA; LOPES, 2011). Em 2001, foi criado o PNTN através da Portaria 822, de 6 de junho, do Ministério da Saúde. O programa, que é público e coordenado pelo Ministério da Saúde, amplia a triagem neonatal no Brasil para quatro doenças (fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e fibrose cística) e objetiva atingir 100% de cobertura dos recém-nascidos vivos (LEÃO; AGUIAR, 2008).

### **5.9 Expectativa De Vida**

A mortalidade da FC está intimamente associada à insuficiência respiratória devido à infecção respiratória crônica. Na década de 50 o óbito por FC ocorria em média aos 2 anos de idade, hoje tal desfecho ocorre por volta dos 37 anos. Reconhece-se hoje que a sobrevida do paciente com FC está fortemente

relacionada ao grau de disfunção pulmonar e ao seu estado nutricional (SILVA, 2013).

Ao longo dos anos diversas pesquisas permitiram um conhecimento maior sobre os mecanismos patogênicos da FC e a aplicação de uma terapêutica mais coerente com esses mecanismos, o que comprovadamente aumentou a expectativa de vida dos pacientes com FC. Estudos mostram ainda que crianças que nasceram mais recentemente apresentam melhor sobrevida em relação às que nasceram em décadas passadas (SANTOS, 2011).

### **5.10 Tratamento e Aspectos Psicossociais**

Além da antibioticoterapia, o tratamento da FC inclui limpeza broncoalveolar e broncodilatadores. Melhores prognóstico e qualidade de vida tem sido alcançados com o uso de inalantes, para fluidificar as secreções das vias aéreas, e até mesmo com a realização do transplante pulmonar. Em outra via, a identificação e a clonagem do gene CFTR oferecem um grande potencial à terapia gênica (COUTINHO, 2014).

Sobre os mucolíticos, o uso clínico de dornase alfa, uma desoxirribonuclease recombinante humana que reduz a viscosidade do muco da FC pela hidrólise de DNA acumulado em secreções, tem demonstrado eficácia significativa no tratamento da FC, uma vez que reduz exacerbações respiratórias e melhora a função pulmonar, independentemente da idade do paciente ou estágio da doença (ROZOV, 2013).

O tratamento cirúrgico pode incluir a necessidade de lobectomias seletivas, retirada de bolhas, correção de pneumotórax e transplante pulmonar. A necessidade desse tipo de tratamento deve ser avaliada de maneira criteriosa e individual, tendo em vista a relação risco-benefício para preservar a qualidade de vida (RIBEIRO, 2002).

É possível retardar a progressão da doença pulmonar instituindo o tratamento precocemente, o que melhora o prognóstico e a aumenta a expectativa de vida dos pacientes. O tratamento ideal engloba a educação continuada e acompanhamento psicológico para pacientes e familiares, além da profilaxia de infecções, fisioterapia

respiratória, apoio nutricional e avaliação da progressão da doença e de suas complicações (SILVA, 2015).

O acompanhamento dos fibrocísticos é fundamental para a diminuição da morbimortalidade e melhora da qualidade de vida. A etiologia da desnutrição é multifatorial, e envolve 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 (NETO; NETO, 2008).

Os objetivos gerais do trabalho fisioterapêutico no paciente fibrocístico visam o esclarecimento da patologia, explicitando os aspectos importantes que devem ser entendidos, tais como: educação respiratória, manter ou melhorar a força muscular respiratória e função pulmonar, promover um condicionamento físico e uma ideal função motora, prevenir e corrigir possíveis deformidades torácicas e posturais. A principal finalidade do tratamento é a promoção da qualidade de vida, deixando o paciente capaz de realizar suas atividades diárias o mais próximo da normalidade, com certa independência e funcionalidade, tendo em vista que a FC é uma doença crônica. Dentre as modalidades fisioterapêuticas frequentemente utilizadas em pacientes com FC, destacam-se as manobras de higiene brônquica, as quais são de extrema importância, pois promovem a eliminação do excesso de secreção que estes pacientes apresentam, reduzindo, assim, o risco de complicações. (CONTO, 2014)

Os fibrocísticos e seus familiares, quando bem orientados, conseguem lidar de forma satisfatória com a FC. Entretanto, podem desenvolver mecanismos psicopatológicos de comportamento, como dependência, depressão, isolamento social, rejeição e não adesão ao tratamento. A atuação da equipe profissional, com atitudes positivas, ajuda no autocontrole e visão otimista em relação à doença (RIBEIRO, 2002).

O fato de ser doença com sintomatologia visível, como a tosse e a expectoração, provoca forte impacto nos relacionamentos interpessoais, relacionando-a a questão da transmissibilidade, reforçando os sentimentos de

vergonha e medo do estigma. Relevante para o planejamento dos cuidados, avaliação da adesão ao tratamento e para a promoção da qualidade de vida de crianças e adolescentes com doenças crônicas (PIZZIGNACCO; MELLO; LIMA, 2010).



## 6 RELATO DE CASO

### PACIENTE 01

Identificação: sexo masculino, 33 anos de idade, procedente e domiciliado em Macapá, com ensino médio completo, casado, dois filhos, técnico de enfermagem.

Queixa principal: Cansaço

História da doença atual: relatou que durante sua adolescência, percebeu um cansaço progressivo ao iniciar trabalhos manuais, e frequentemente apresentava resfriados e tosse com chiado no peito.

Já adulto, houve piora do cansaço, aumento de secreção pulmonar e episódios repetidos de infecção pulmonar. Iniciou acompanhamento com pneumologista, no qual desde a primeira consulta ambulatorial no Hospital das Clínicas Dr. Alberto Lima, houve a forte suspeita clínica, tendo sido solicitado dois teste do suor e tomografia computadorizada do tórax. Em retorno com exames, foi realizado o diagnóstico através de dois teste do suor positivos com FC por apresentar quadro clínico compatível com a doença e dois testes do suor positivos.

Antecedentes pessoais: caxumba, hepatite A, varicela na infância, asma, ferimento por arma branca no hemitórax direito que necessitou drenagem torácica. Pneumonias de repetição. Nega diabetes e hipertensão arterial.

Antecedentes familiares: Um irmão com fibrose cística, o irmão mais velho – já falecido- e tia paterna com história clínica sugestiva de FC. Diabetes e hipertensão no irmão vivo. Mãe diabética e hipertensa.

Hábitos de vida: nega etilismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas. Negou a prática de atividades físicas e de lazer.

Interrogatório psicossocial: relata isolamento social, tristeza contínua, não sente prazer em suas atividades cotidianas e de lazer, pois se cansa rapidamente e não sente-se feliz com sua vida atual. Atribui este sentimento à doença que o acomete. Refere também dificuldade para entrosamento e diversão coletiva, abandono de emprego com frequência em virtude das exacerbações infecciosas e baixa função pulmonar, constrangimento e discriminação por parte das outras pessoas que desconhecem a doença e rotulam como contagiosa, além de humor depressivo e ideias negativas frente às possibilidades futuras.

Exame físico: Consciente e orientado no tempo e no espaço, afebril, acianótico, anictérico, com anasarca, emagrecido, palidez cutânea, com taquipnéia

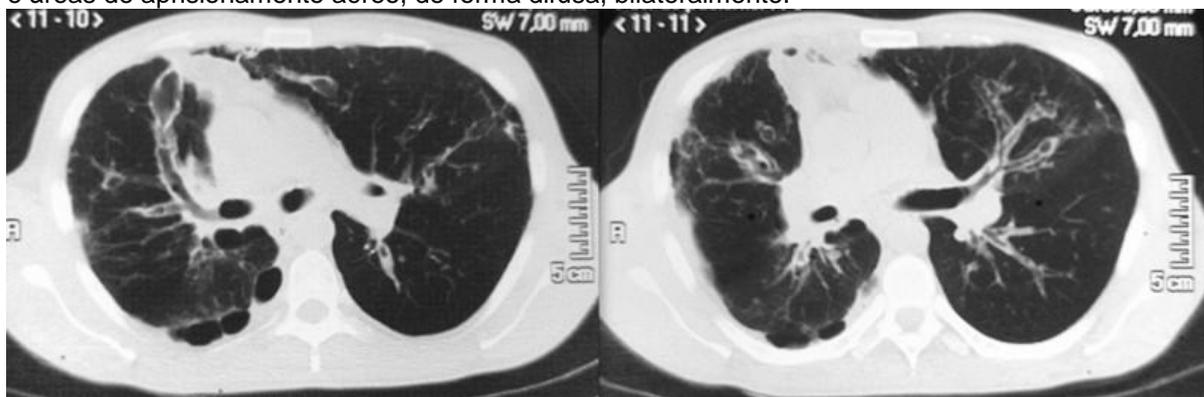
em repouso e uso contínuo de oxigênio inalatório, apresenta baqueteamento digital em mãos e pés.

Ausculta pulmonar: Murmúrio vesicular presente, bilateralmente, com roncosp difusos e crepitações. Ausculta cardíaca: bulhas cardíacas normofonéticas, regulares em 2 tempos, sem sopro. Exame abdominal: abdome plano, ruídos hidroaéreos presentes, normotenso, doloroso a palpação em flanco esquerdo, ausência de massas e visceromegalias.

Índice de massa corporal: 18 kg/m<sup>2</sup>

Exames complementares: Teste do suor (06/06/2012) Cloro: 49,1mEq/l (valor diagnóstico: >60mEq/l). Teste do suor (12/06/2012), Cloro: 58,6 mEq/l (valor diagnóstico: >60mEq/l). Prova de função pulmonar (22/09/14): Distúrbio ventilatório obstrutivo severo. Prova broncodilatadora positiva. (Capacidade vital forçada (CVF) de 1,48 L (33% do previsto), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) de 0,65 L (16% do previsto) e relação VEF1/CVF de 44%). Tomografia computadorizada de tórax (17/05/16) (Figura 05): Bronquiectasias cilíndricas e áreas de faveolamento distribuídas por todo o parênquima pulmonar; Áreas de secreção intraluminal, caracterizando impactação mucóide associada a consolidações notadamente nos lobos médio e inferiores bilateralmente; Espessamento pleuro-apical bilateralmente; Áreas de infiltrado em vidro fosco difusas em ambos os pulmões; Bandas parenquimatosas e áreas de aprisionamento aéreo, de forma difusa, bilateralmente. Sinais de hiperinsuflação pulmonar.

Figura 5 - Bronquiectasias cilíndricas e áreas de faveolamento distribuídas por todo o parênquima pulmonar; Áreas de infiltrado em vidro fosco difusas em ambos os pulmões; Bandas parenquimatosas e áreas de aprisionamento aéreo, de forma difusa, bilateralmente.



Fonte: Prontuário do paciente.

Evolução: No momento da internação no hospital Dr. Alberto Lima, relatou que há mais ou menos três semanas apresentou rinorréia, piora da tosse e episódios de epistaxe após espirros, relatou ainda secreção amarelada ao tossir e com raias de sangue, dor torácica à esquerda e febre.

Fez uso de levofloxacino por cinco dias em domicílio, porém não apresentou melhora, necessitando internação hospitalar e antibioticoterapia de amplo espectro com teicoplanina 400mg ao dia em associação com cefepime 2g a cada 8 horas durante 14 dias. Posteriormente foi administrado linezolida 600mg a cada 12 horas durante 14 dias e como ainda apresentou piora da dispneia e febre foi introduzido polimixina B 50mg ao dia.

Paralelamente recebeu suporte de fisioterapia respiratória no leito durante toda a internação. O paciente não apresentou disfunção renal ou hepática na enfermaria, onde permaneceu durante 20 dias; porém um declínio progressivo da capacidade pulmonar de oxigenação sanguínea em virtude da infecção por germes não habituais, como *Staphylococcus coagulase negativa*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Achromobacter xylosoxidans*.

Apresentou insuficiência respiratória e hipotensão, sendo encaminhado para UTI. Durante sua internação em terapia intensiva por 3 dias, foi submetido a ventilação mecânica invasiva e uso de drogas vasoativas havendo resposta hemodinâmica ao uso das aminas, e boa função renal e hepática, entretanto, apresentou acidose metabólica com hipercapnia e incapacidade progressiva para hematose, além de disfunção endócrina pancreática. Este quadro evolutivo de gravidade irreversível culminou com choque séptico, e parada cardíaca não responsiva a reanimação, sendo declarado o óbito.

## PACIENTE 02

Identificação: Paciente do sexo masculino, 32 anos de idade, procedente e domiciliado em Macapá, ensino médio completo, solteiro, três filhos, autônomo.

Queixa principal: Tosse

História da doença atual: paciente quando criança começou a perceber que durante suas brincadeiras, ficava cansado que os colegas, e por isso tinha que dar pausas frequentes em suas atividades. Em sua adolescência teve que interromper suas práticas físicas. Nesse mesmo período passou a apresentar tosse secretiva que vinham em paroxismos.

Na idade adulta, por volta dos 27 anos, passou a fazer acompanhamento com pneumologista, no Hospital das Clínicas Dr. Alberto Lima, onde já em sua primeira consulta, observada a história clínica da doença, foram solicitados dois testes do suor e uma tomografia computadorizada de tórax, em retorno paciente apresentou por dificuldades financeiras, apenas um teste do suor negativo e a tomografia sugestiva de fibrose cística. Com essas informações, associadas à história clínica e aos antecedentes familiares, foi realizado o diagnóstico de fibrose cística. Nunca necessitou de internação hospitalar. Necessitou tratamento com antibiótico frequentemente devido pneumonias de repetição, e, ocasionalmente, apresentou diarreia com restos alimentares.

Antecedentes pessoais: duas internações na infância por pneumonia. Pneumonias de repetição na idade adulta. Refere diabetes e hipertensão. Nunca precisou de internação em idade adulta.

Antecedentes familiares: Um irmão com fibrose cística, o irmão mais velho – já falecido- e tia paterna com história clínica sugestiva de FC. Mãe diabética e hipertensa.

Hábitos: nega tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas. Negou prática de atividades físicas e de lazer.

Aspectos psicossociais: paciente afirma “lutar contra a doença”, tentando não deixar de ir trabalhar todos os dias, mesmo muito cansado. Diz-se muito preocupado com o que a doença pode lhe causar, pois já perdeu um irmão com a mesma doença. Diz-se incerto quanto ao futuro. Refere que apesar de conhecer a doença as pessoas próximas a ele se afastam quando o veem cansar ou tossir muito. Refere não conseguir realizar as atividades que gostaria.

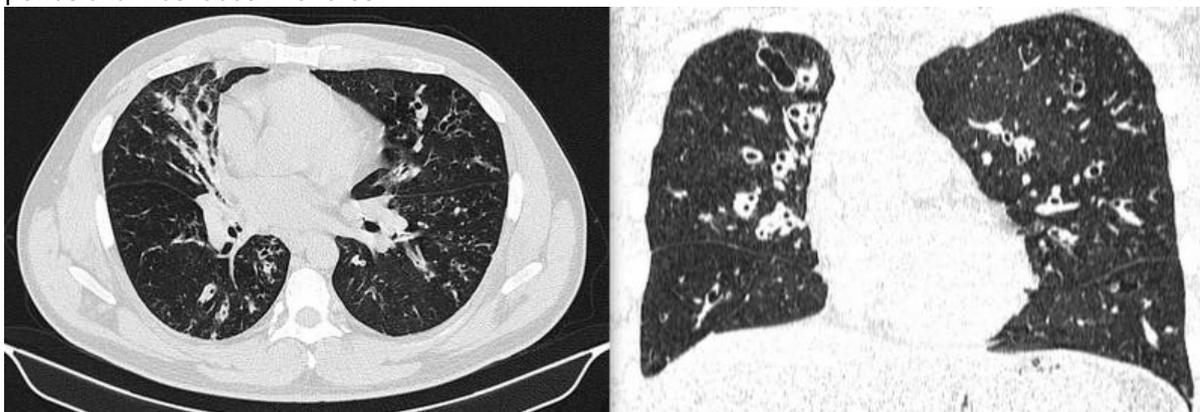
Exame físico: Consciente e orientado no tempo e espaço, afebril, acianótico, anictérico, cansaço aos esforços. Apresenta baqueteamento digital em dedos das mãos e pés.

Ausulta pulmonar: Murmúrio vesicular presente, bilateralmente, com roncos difusos. Ausulta cardíaca: bulhas cardíacas normofonéticas, regulares em 2 tempos, sem sopro. Exame abdominal: abdome plano, ruídos hidroaéreos presentes, normotenso, doloroso a palpação em flancos e hipocôndrio direito, ausência de massas e visceromegalias.

Índice de massa corporal: 28 kg/m<sup>2</sup>.

Exames complementares: Teste do suor (31/10/2013): Sódio: 43,9mEq/l (valor de referência: 10-40 mEq/l) Cloro: 54,8mEq/l (valor diagnóstico:  $\leq 60$ mEq/l). Prova de função pulmonar (11/06/2015): Distúrbio ventilatório obstrutivo severo com prova broncodilatadora positiva (Capacidade vital forçada (CVF) de 2,84 L (55% do previsto), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) de 1,55 L (36% do previsto) e relação VEF1/CVF de 55%). Tomografia computadorizada de tórax (08/10/2015) (Figura 06): Bronquiectasias cilíndricas e varicosas com espessamento parietal de predomínio central e superior, bilateralmente. Impactações brônquicas e bronquiolares dispersas e áreas de distúrbio perfusional nos lobos inferiores.

Figura 6 - - Bronquiectasias cilíndricas e varicosas com espessamento parietal de predomínio central e superior, **bilateralmente**. Impactações brônquicas e bronquiolares dispersas e áreas de distúrbio perfusional nos lobos inferiores.



Fonte: Prontuário do paciente.

**Evolução:** Paciente continua em acompanhamento ambulatorial. Ocasionalmente apresenta aumento de secreção, mudança na coloração da secreção ou piora do cansaço e necessita de antibioticoterapia para a estabilização do quadro. Paciente segue realizando suas atividades diárias normalmente.

**Evolução:** Paciente referiu episódios eventuais de diarreia com restos alimentares, que melhoraram quando utilizou antibiótico oral. O paciente relatou precisar trabalhar nos momentos de melhora dos sintomas, restando pouco tempo para realizar seguimento de maneira adequada. Paciente relatou continuar em acompanhamento ambulatorial de forma irregular. Foi a consultas em postos de saúde somente quando apresentou sintomas como piora da tosse, aumento da secreção pulmonar ou dispneia. Paciente apenas procurou pneumologista quando apresentou graves sintomas.

Em relação ao tratamento, referiu não utilizar corticóide inalatório ou mucolíticos por dificuldades financeiras. Durante entrevista, declarou não realizar fisioterapia respiratória e acompanhamento psicológico. Paciente também relatou que não realizou exames de cultura de escarro para avaliação de microbiota quando apresentou agudizações infecciosas.

## 7 DISCUSSÃO

Segundo Firmida e Lopes (2011), fibrose cística (FC) é uma doença hereditária, autossômica recessiva, que acomete vários sistemas e possui um grande potencial letal. Um gene defeituoso acarreta disfunção de uma proteína, do mesmo nome, que se situa na membrana apical das células epiteliais de muitos órgãos, e que tem como principal função ser um canal de transporte de cloro. A disfunção da proteína CFTR resulta em uma doença sistêmica variável, e, classicamente, se manifesta como doença pulmonar crônica, má absorção intestinal e concentração de íons cloretos elevada no suor.

O Grupo Brasileiro de Estudo de Fibrose Cística, em seu relatório mais recente, de 2014, pacientes brancos são reconhecidamente os mais afetados com a doença, e os números por região foram: região Sudeste 48%, região Sul 21%, região Nordeste 19%, região Centro-Oeste apresentou 6% e região Norte com 4%, relatando 3 pacientes nascidos no Amapá.

Há de se ressaltar que houve melhora nos registros sobre a FC, com aumento expressivo de dados coletados quando comparado o ano de 2014 com os anteriores. Devemos ainda admitir a existência de escassez de levantamentos epidemiológicos concretos em todo o país, onde existe a possibilidade de haver muitos casos não diagnosticados. Contudo, a região Norte, que sempre apresenta menor número de dados, deve ser analisada com cautela. A escassez de dados pode ser devido à baixa densidade demográfica e/ou a não realização de diagnósticos corretos. Esse cenário afeta o conhecimento local sobre a doença e a realização de políticas públicas adequadas para esse grupo de pessoas nesta região. Dos três pacientes nascidos no Amapá, infere-se que, dois são os presentes neste estudo e o último, apesar de amapaense, é acompanhado em outro estado do país.

Firmida e Lopes, em 2011, explicaram que a fibrose cística é uma doença genética do tipo autossômico-recessiva monogênica, onde para expressar a doença o indivíduo precisa ter duas mutações de FC, cada uma herdada de um dos pais. Quando possui apenas uma mutação causadora, o paciente é chamado de carreador. Em nossa pesquisa, três irmãos filhos de um mesmo casal foram

afetados, logo, cada pai é um carreador do gene. Existia também uma história familiar paterna para a FC, situação que mostra fortemente o caráter genético que tem a doença.

Como cita Conto (2014), a patologia tem etiologia determinada por mais de 1800 mutações no gene *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), o que justifica a clínica variável e os diferentes graus de perda funcional encontrados na FC. Os pacientes do estudo, por exemplo, diferem em tipo físico, em grau de acometimento sistêmico e em gravidade de doença pulmonar. Infelizmente, durante a pesquisa diagnóstica dos pacientes analisados, não foi possível realizar exames genéticos que identificassem a mutação ocorrida com eles, o que impossibilita a classificação quanto a este parâmetro. Ressalta-se que o irmão mais velho não pode ser avaliado neste estudo, em virtude de ter evoluído a óbito antes da pesquisa.

Kaktin (2014) diz que, de modo geral, a FC se classifica clinicamente em clássica ou não clássica. Os pacientes desse estudo apresentaram a forma atípica da doença, pois apesar do comprometimento multissistêmico, as dosagens de cloro no suor apresentaram valores limítrofes da normalidade. Nesses casos, segundo o autor, o diagnóstico fica dependente de um estudo genético para a confirmação de FC. O estudo genético não era realizado no estado e os pacientes não tinham condições financeiras para pagar pelo exame em outro estado.

A FC pode começar a se manifestar precocemente, ainda no período neonatal, ou tardiamente, onde alguns pacientes permanecem assintomáticos por anos (PRADO, 2011). Assim como o relatado pelos pacientes do estudo, muitas crianças apresentam história de bronquiolite de repetição, síndrome do lactente chiador ou pneumonias de repetição.

Em seus estudos, Sorscher (2015), explica que o declínio da função pulmonar acontece por uma lesão tecidual, causada por intensa inflamação pulmonar e a infecção crônica. Assim como afirmam os estudos sobre a fibrose cística, de todas as manifestações, as mais observadas neste estudo foram as pulmonares. As infecções recorrentes impediram os pacientes de apresentar melhora da função pulmonar em qualquer momento da evolução clínica.

O paciente 01, em sua última internação teve cultura de escarro positiva para *Staphylococcus coagulase negativa*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Achromobacter xylosoxidans*. Os dois últimos microorganismos são comuns em pacientes fibrocísticos, sendo o *Achromobacter xylosoxidans* um tipo de microorganismo ambiental e raro em qualquer outro grupo de pacientes, o que acorda com os estudos que dizem que os pulmões de pacientes com fibrose cística são uma espécie de nicho para essas e outras bactérias.

Em relação a prova de função respiratória do paciente 01, verificou-se um declínio quando se comparou dois exames feitos com intervalo de dois anos (VEF1/CVF pré-broncodilatador (pré-BD) = 50% e após 2 anos, 44%), ratificando o que se encontra na literatura a respeito do assunto, porém observou-se melhora da função após uso de broncodilatador (pós-BD) no exame mais recente (VEF1 pré-BD= 0,65 l; VEF1 pós-BD= 0,84 l). O paciente 02 apresentou melhor função pulmonar que o paciente 01, compatível com um perfil mais brando de apresentação da doença (CVF pré-BD = 2,84 l; VEF1/CVF pré-BD = 55%). No entanto, os dois pacientes apresentaram distúrbios ventilatórios graves. Alguns autores relacionam a idade tardia de diagnóstico não somente à falta de acesso aos serviços de saúde, mas ao melhor curso da doença durante a infância, com expressão de doença pulmonar mais leve e ausência de sintomas digestivos, o que não parece ser o caso dos pacientes do caso, considerando o relato de sintomas precoces e a evolução clínica desfavorável.

Segundo Silva (2013), a mortalidade da FC está diretamente associada à insuficiência respiratória devido à infecção crônica. Estando a deterioração pulmonar, junto com o estado nutricional, intimamente ligados à sobrevida do paciente com FC. Com exceção das vezes em que tentou-se controlar a exacerbação da doença nos pacientes estudados, a função respiratória sempre esteve decaindo durante a evolução clínica dos mesmos. Por sinal, a perda da função pulmonar para mínima foi fator central na evolução ao óbito do paciente 01.

Apesar da má absorção intestinal na FC ser multifatorial, sabe-se que, devido à obstrução dos ductos pancreáticos e da fibrose progressiva do pâncreas, o principal fator envolvido é a deficiência de enzimas pancreáticas é o fator determinante. Levando a comprometimento grave do estado nutricional, que pode

cursar com esteatorréia, flatulência, distensão abdominal e deficiência de vitaminas lipossolúveis (Abreu e Silva, 2010). A insuficiência pancreática, presente nos dois pacientes, foi mais importante na história clínica do paciente 01, que possuía um IMC (Índice de massa corporal) =  $18 \text{ kg/m}^2$ , pois além dos quadros diarreicos frequentes, o mesmo apresentava uma desnutrição crônica e progressiva, enquanto o paciente 02, que apresentava um IMC =  $28 \text{ kg/m}^2$ , queixou-se somente dos quadros de diarreia e esteatorréia.

Segundo Neto e Neto (2008), na FC é comum que os ductos biliares fiquem obstruídos pela secreção espessa, que pode levar à fibrose biliar. Já a principal lesão hepática encontrada fibrose biliar focal. Contrariamente ao que a literatura afirma, os pacientes estudados não apresentavam lesões hepáticas, e evoluíram com função preservada.

Firmida e Lopes (2011) explicam, sobre as glândulas sudoríparas, que ocorre uma anormalidade na homeostase do cloreto de sódio nas glândulas desses pacientes, que então passam a apresentar um alto teor de sal no suor. A principal queixa dos pacientes é o suor salgado, podendo até haver depósito de cristais na pele. Os pacientes do estudo não se queixaram de suor salgado, nem apresentavam cristais depositados na pele. Porém relataram o suor em excesso, sem nenhum episódio de desidratação grave.

Segundo os estudos de Espadinha (2010), cerca de 97% dos homens com FC são inférteis e a explicação anatômica para isso é uma ausência bilateral de vasos deferentes, ou atrofia do epidídimo e vesículas seminais. No entanto, em nosso estudo, foram observados dois raros casos de homens com FC férteis, ambos com prole constituída - o paciente 01 com 2 filhos e o paciente 02 com 3 filhos, todos hígidos. Nas mulheres, geralmente, observa-se comumente a menarca tardia e a fertilidade é reduzida por conta da viscosidade anômala do muco cervical.

Apesar da ampla manifestação clínica e da gravidade de doença encontrada nos dois pacientes, os mesmos seguiam rigorosamente em acompanhamento ambulatorial e este fator pode ter contribuído para a estabilização da na maior parte do percurso clínico dos dois. O paciente 01 apresentava, de modo geral, uma evolução mais grave da doença, mas suas complicações deviam-se muito mais a

intercorrências respiratórias por infecção - que e eventualmente evoluía com pneumotórax - do que a complicações como hemoptise ou síndrome da obstrução intestinal distal.

Tong e Stecenko (2012) ressaltam que devemos suspeitar da FC em um paciente pela apresentação de um ou mais sintomas típicos, uma história positiva da doença em um irmão ou irmã ou um rastreio neonatal positivo. Sendo o diagnóstico confirmado a partir de uma história clínica compatível, mais dois resultados de cloro no suor positivos, feitos em dias diferentes, utilizando iontoforese pela pilocarpina. A suspeição de fibrose cística nos pacientes pesquisados, ocorreu pelo quadro clínico típico, e história familiar de irmão mais velho que faleceu com sintomas semelhantes e tia paterna que também apresentou história de doença pulmonar, ambos sem confirmação diagnóstica. A partir dessa observação, foi solicitado aos pacientes o teste de suor, que apresentou resultado nos limites da normalidade.

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), implementou, a partir de 2001, a investigação para FC no país. Segundo o último relatório de Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística, esse rastreamento tem se mostrado bastante benéfico, sendo responsável por 70% dos pacientes diagnosticados ano de 2014. A idade ao diagnóstico tem diminuído ao longo dos últimos anos, sendo que a maior parte deles ocorreu na faixa etária de 1 a 3 meses, podendo inferir-se que tal mudança é decorrente da ampliação do teste. No entanto, pacientes que atualmente tem mais que 15 anos, não foram contemplados na triagem do PNTN, o que torna o diagnóstico dependente da manifestação da doença, e, portanto, mais tardio. No estado do Amapá, a investigação da FC por meio desse exame ainda está em fases iniciais, o que prolonga este atraso no diagnóstico.

Nos casos em estudo, não houve rastreamento neonatal e o diagnóstico foi realizado na idade adulta, sendo baseado na história clínica e nos testes de suor alterados. É muito provável que se os pacientes observados tivessem sido diagnosticados precocemente, melhores medidas poderiam ter sido tomadas para evitar a rapidez na evolução da doença, e fazer com que a FC afetasse de forma menos intensa e generalizada os indivíduos do estudo. Nesse contexto, ressalta-se a dificuldade de acesso aos testes diagnósticos, sendo o município de Recife-PE o local mais próximo para a realização do teste de suor naquele momento, o que

elevava muito os custos para os pacientes. Tal dificuldade justificou a confirmação diagnóstica do paciente 02 baseada em apenas 1 teste de suor associado à história clínica compatível com a doença.

Os exames de imagem dos pacientes analisados, apresentaram achados como bronquiectasias cilíndricas e varicosas, impactações brônquicas e bronquiolares, áreas de faveolamento, áreas de secreção intraluminal, áreas de infiltrado em vidro fosco, áreas de aprisionamento aéreo e sinais de hiperinsuflação pulmonar, achados ditos típicos por Capone (2011) para pacientes com fibrose cística em fase avançada.

A cada ano, com pequenas e progressivas variações, a expectativa de vida desses pacientes vem aumentando. (SANTOS, 2011). Hoje, a expectativa de vida dos fibrocísticos é de aproximadamente de 37 anos, e a idade média ao óbito no Brasil é de 18,9 anos (GBEFC, 2014). As novas estratégias terapêuticas que vem sendo utilizadas, como por exemplo, broncodilatadores, fluidificantes, fisioterapia respiratória e uso de enzimas pancreáticas, tem contribuído para a melhora desses indicadores.

Os pacientes analisados estavam na 4ª década de vida e ultrapassaram a idade média ao óbito, o que corrobora com os dados obtidos na literatura. Contudo, apesar dos grandes avanços terapêuticos da FC, o acompanhamento desses pacientes é particularmente difícil no Estado do Amapá, que não oferece, por vezes, suporte medicamentoso adequado, acompanhamento psicossocial, aconselhamento nutricional, e não possui serviços de transplantes de órgãos ou estudos genéticos.

Os pacientes dos casos relatados, em seus acompanhamentos ambulatoriais foram orientados quanto ao uso contínuo de mucolíticos, corticoides, realização de nebulização com  $\beta$ 2-agonistas, e já tinham prescrita a antibioticoterapia para casos de exacerbações da doença, além de levarem consigo as solicitações de cultura de escarro para quando ocorresse essa situação.

Contudo, apenas o paciente 01 seguia estas recomendações de maneira correta, além de realizar adequadamente o seguimento fisioterápico. O paciente 02 apresentou dificuldade para manter o tratamento continuado, por motivo financeiro. Desse modo se mantinha sem tratamento, e apenas em situações de agudização da

doença procurava atendimento médico para o alívio sintomático temporário. Nenhum dos pacientes fez acompanhamento nutricional, psicológico, uso de enzimas pancreáticas ou uso de  $\alpha$ -dornase.

Para Conto (2014), a principal finalidade do tratamento é a promoção da qualidade de vida, no entanto, os pacientes em análise relataram grande comprometimento em relação à sua funcionalidade. Em alguns momentos perderam seu cargo de trabalho, por não terem condições mínimas de saúde para sua atividade laboral. Ou simplesmente estavam trabalhando como autônomos, tendo maior possibilidade de adequar seu trabalho à rotina que a doença os impunha.

No âmbito biopsicossocial, a grande insatisfação com a vida e o declínio na qualidade de vida foi um fator marcante durante a entrevista, corroborando o aspecto limitante da doença, bastante descrito por Ribeiro (2002). Os irmãos relatam ser impossibilitados de realizarem atividades comuns e dificuldade para entrosamento coletivo, fatores estes que os mesmos relacionam à doença que os acomete. Nenhum dos dois pacientes fazia acompanhamento psicológico. Os mesmos referem ainda ideias negativistas frente a possibilidade de melhora econômica, social e orgânica. O desemprego é frequente e a informalidade é um importante meio de conseguir renda para a família.

O estigma da FC traz efeitos psicológicos importantes aos portadores dessa enfermidade e tal aspecto não deve ser esquecido na avaliação pela equipe de saúde. Uma abordagem multiprofissional e integral é relevante para que os mesmos possam ter uma melhor aceitação e enfrentamento ao problema, o que permitiria melhor adesão ao tratamento e promoção da qualidade de vida.



## 8 CONCLUSÃO

Foram apresentados neste estudo, o caso de dois irmãos fibrocísticos, já adultos, com fibrose cística. Doença genética, multissistêmica, que apresenta um quadro clínico bastante variável, com seu prognóstico intimamente relacionado à gravidade da doença pulmonar.

Os casos relatados corroboram a característica genética da doença, pois, apesar de não terem sido feitos testes genéticos, foram apresentados 2 irmãos filhos de mesmos progenitores. O padrão de herança nesta família é peculiar, uma vez que 2 irmãos apresentaram a doença, além de história familiar sugestiva de FC. O fato de serem pacientes já na 4ª década de vida confirma que os recentes avanços diagnósticos e terapêuticos, tem ajudado esse grupo de pacientes a chegar à idade adulta.

Reconhecer precocemente as manifestações relacionadas à FC é de suma importância para que sejam feitos diagnósticos de maneira mais precoce e instituídas abordagens eficazes, que minimizem complicações futuras e possibilite a melhora na qualidade de vida desde indivíduos.

A variabilidade clínica da doença é bastante extensa e pode ser observada mesmo no caso de irmãos. Os pacientes tem diferentes perfis nutricionais entre si, com um paciente apresentando desnutrição, enquanto o outro, sobrepeso, segundo seus índices de massa corporal. A infertilidade é uma consequência frequente em pacientes com FC do sexo masculino, no entanto, os dois pacientes dos casos possuem prole constituída, sendo um com dois e outro com três filhos, todos hígidos.

Os pacientes estudados apresentaram um comprometimento pulmonar significativo, como é comum nas formas típicas da doença. A evolução natural da FC está relacionada a gravidade da doença pulmonar crônica, que envolve processos fibróticos e agudizações infecciosas, o que os levam a repetidas internações hospitalares. Ressalta-se que um dos pacientes dos casos evoluiu a óbito durante a fase de pesquisa deste trabalho, ratificando que a doença é grave e progressiva, ainda sem tratamento curativo instituído e que o prognóstico dos pacientes é reservado.

Com os dados apresentados, devemos encarar que os pacientes com fibrose cística, mesmo com o grave comprometimento orgânico, estão alcançando idades cada vez mais elevadas e carregam consigo suas comorbidades. Sendo assim, os profissionais que prestam assistência à esses pacientes, de acordo com sua área de atuação, devem estar capacitados para atender os fibrocísticos.

Entretanto, para esse melhor preparo, dependemos de mais levantamentos, mais produções científicas regionais sobre a FC na região norte do Brasil, afim de conhecer o perfil dos portadores da doença e promover políticas públicas mais efetivas para o atendimento dos pacientes fibrocísticos. O registro e apresentação destes casos à comunidade acadêmica contribuem para a divulgação da doença entre os profissionais locais e pode subsidiar a futura produção de mais pesquisas nessa área de conhecimento.

A divulgação deste tema na comunidade médica é primordial para que sejam instituídos diagnósticos mais precoces e abordagens eficazes que possam melhorar o prognóstico e qualidade de vida dos indivíduos portadores desta enfermidade.

## REFERÊNCIAS

- ABREU E SILVA, F. A., et al. **Fibrose Cística – Insuficiência Pancreática**. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Volume 1. Ministério da Saúde, série Normas e Manuais Técnicos, 2010. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-fibrose-cistica-insuf-panc-retificado-livro-2010.pdf>>. Acesso em: 20/04/2016
- BONFIELD, T.L., et al. **Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs**. Am J Respir Crit Care Med. v152, p. 2111-2118, 1995. Disponível em: <[http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.152.6.8520783#.V\\_J0u\\_krLIU](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.152.6.8520783#.V_J0u_krLIU)>. Acesso em: 30/07/2016
- CABELLO, G. M. K. **Avanços da genética na fibrose cística**. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 36-45, 2011. Disponível em: <[http://revista.hupe.uerj.br/detalhe\\_artigo.asp?id=71](http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=71)>. Acesso em: 10/04/2016
- CAPONE, D., et al. **A radiologia do tórax na fibrose cística**. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto; Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p 66-72, 2011. Disponível em: <[revista.hupe.uerj.br/audiencia\\_pdf.asp?aid2=74&nomeArquivo=v10n4a07.pdf](http://revista.hupe.uerj.br/audiencia_pdf.asp?aid2=74&nomeArquivo=v10n4a07.pdf)> Acesso em: 03/08/2016
- COHEN, M. A., et al. **Avaliação da qualidade de vida de pacientes com fibrose cística por meio do Cystic Fibrosis Questionnaire**. J. Bras. Pneumol., São Paulo , v. 37, n. 2, p. 184-192, 2011. Disponível em: <[http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe\\_artigo.asp?id=418](http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=418)>. Acesso em: 10/04/2016
- CONTO, C. L. de, et al. **Prática fisioterapêutica no tratamento da fibrose cística**. ABCS health sci, v. 39, n. 2, 2014. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/2318-4965/2014/v39n2/a4686.pdf>>. Acesso em: 27/03/2016
- COUTINHO, H. D. M., et al. **Canais iônicos e fibrose cística**. Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia, Vol. 2, n 5, 2014. Disponível em: <<http://www.biologia.bio.br/curso/1%C2%BA%20per%C3%ADodo%20Faciplac/ARTIGO%20CANAIS%20I%C3%94NICOS%20E%20FIBROSE%20C%C3%8DSTICA.pdf>> Acesso em: 21/04/2016.
- ESPADINHA, A. S. F. **Diagnóstico Laboratorial da Fibrose Cística**. Faro, 2010. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Departamento de Química e Farmácia, Universidade do Algarve. Disponível em: <<https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/1658/1/DIAGN%C3%93STICO%20FIBROSE%20CISTICA.pdf>> Acesso em: 15/04/2016
- FIRMIDA, M. C.; LOPES, A. J. **Aspectos epidemiológicos da fibrose cística**. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 12-22, 2011. Disponível em: <[http://revista.hupe.uerj.br/detalhe\\_artigo.asp?id=70](http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=70)>. Acesso em: 10/04/2016

FIRMIDA, M. C.; MARQUES, B. L.; COSTA, C. H. **Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística**. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 47-58, 2011. Disponível em: <[http://revista.hupe.uerj.br/detalhe\\_artigo.asp?id=72](http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=72)> Acesso em: 13/06/2016.

Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). **Registro Brasileiro de Fibrose Cística (versão provisória)**. 6.ed. 2014. Disponível em: <[http://portalgbec.org.br/wp-content/uploads/2016/03/Registro2014\\_v09.pdf](http://portalgbec.org.br/wp-content/uploads/2016/03/Registro2014_v09.pdf)>. Acesso em: 06/08/2016

KATKIN, J. P. **Cystic Fibrosis: Clinical Manifestations and Diagnosis**. 2014. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis>>. Acesso em: 19/04/16

LEÃO, L. L., AGUIAR, M. J. B. **Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber**. J Pediatr (Rio J), v. 84, n. 4, p. 80-90, 2008. Disponível em: <[www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572008000500012](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572008000500012)> Acesso em: 28/07/2016

LIMA, P. A. V de. **Novas estratégias de diagnóstico da fibrose cística**. Rio de Janeiro, 2012. Monografia (Graduação em Farmácia), Centro Universitário Estadual da Zona Oeste. Disponível em: <<http://www.uezo.rj.gov.br/tccs/ccbs/paola-ameixoeira.pdf>>. Acesso em: 29/09/2016

MATSUI, H., et al. **Osmotic water permeabilities of cultured, well-differentiated normal and cystic fibrosis airway epithelia**. J Clin Inves. v. 105, n. 10, p. 1419-1427, 2000. Disponível em: <<http://www.jci.org/articles/view/4546>> Acesso em: 15/08/2016

MATTAR, A. C. V. **Teste do suor para diagnóstico de Fibrose Cística: comparação do teste clássico com o teste simplificado**. São Paulo, 2010. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-22062010-104325/publico/AnaClaudiaVerasMattardissertacao.pdf>> Acesso em: 11/09/2016

NETO, N. L., NETO, N. **Fibrose cística: enfoque multidisciplinar**. Hospital Infantil Joana de Gusmão, 2008. Disponível em: <<http://www.acam.org.br/images/livro/fcem2aed.pdf>> Acesso em: 20/07/2016

PESSOA, I. L., et al. **Fibrose cística: aspectos genéticos, clínicos e diagnósticos**. R Bras Cir e Pesq Clín. v. 11, n. 4, p. 30-36, 2015. Disponível em: <[http://www.mastereditora.com.br/periodico/20150802\\_182123.pdf](http://www.mastereditora.com.br/periodico/20150802_182123.pdf)>. Acesso em: 27/03/2016

PIZZIGNACCO, T. M. P., MELLO, D. F. de., LIMA, R. A. G. de. **Stigma and cystic fibrosis**. Rev Latino-Am Enfermagem. v. 18, n. 1, p. 139-142, 2010. Disponível em: <[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20428709](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20428709)> Acesso em: 09/09/2016

PRADO, S. T. **O papel da fisioterapia na fibrose cística.** Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 118-125, 2011. Disponível em: <[http://revista.hupe.uerj.br/detalhe\\_artigo.asp?id=78](http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=78)>. Acesso em: 21/04/2016

PROJETO DIRETRIZES. Associação Médica Brasileira (AMB), Conselho Federal de Medicina (CFM). Sociedade Brasileira de Pediatria Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. **Fibrose Cística: Diagnóstico e Tratamento.** São Paulo: AMB/CFM; 2011 Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/fibrose\\_cistica-diagnostico\\_e\\_tratamento.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/fibrose_cistica-diagnostico_e_tratamento.pdf)>. Acesso em: 10/04/2016

REIS, F. J. C., DAMACENO, N. **Fibrose cística.** J Pediatr. Rio de Janeiro, v. 74, n. Supl 1, p. S76-S94, 1998. Disponível em: <[web.unifoa.edu.br/portal/plano\\_aula/arquivos/04054/fibrose%20cistica.pdf](http://web.unifoa.edu.br/portal/plano_aula/arquivos/04054/fibrose%20cistica.pdf)> Acesso em: 24/08/2016

RIBEIRO, J. D., et al. **Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista.** J Pediatr. Rio de Janeiro, v. 78, n. Supl 2, p. S171-86, 2002. Disponível em: <[www.scielo.br/pdf/jped/v78s2/v78n8a08.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jped/v78s2/v78n8a08.pdf)> Acesso em: 21/04/2016.

ROSA, F. R., et al. **Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional.** Rev. Nutr. Campinas, v. 21, n. 6, p. 725-737. 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-52732008000600011](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732008000600011)> Acesso em: 11/05/2016.

ROZOV, T., et al. **A first-year dornase alfa treatment impact on clinical parameters of patients with cystic fibrosis: the Brazilian cystic fibrosis multicenter study.** Revista Paulista de Pediatria; São Paulo, v. 31, n. 4, p. 420-430, 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-05822013000400420&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-05822013000400420&script=sci_arttext&tlng=pt)>. Acesso em: 16/05/2016

SANTOS, L. F. M. **As representações sociais da fibrose cística em pacientes adultos.** Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto; Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 149-153, 2011. Disponível em: <[http://revista.hupe.uerj.br/detalhe\\_artigo.asp?id=83](http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=83)>. Acesso em: 27/03/2016

SCATOLLIN, I; RICACHINEVSKY, C. **Complicações em Pacientes com Fibrose Cística.** Clinical & Biomedical Research. v. 31, n. 2, aug. 2011. ISSN 2357-9730. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/21155/12935>>. Acesso em: 27/09/2016.

SILVA, A. G., et al. **Histórico, avanços no diagnóstico e tratamento da fibrose cística.** III Simpósio de assistência farmacêutica. São Paulo. 2015. Disponível em: <[www.saocamilo-sp.br/novo/eventos-noticias/saf/2015/SAF024\\_15.pdf](http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventos-noticias/saf/2015/SAF024_15.pdf)> Acesso em: 16/05/2016

SILVA, A. M. da, et al. **Avaliação da força muscular respiratória e do pico de fluxo expirado em crianças e adolescentes fibrocísticos.** FIEP Bulletin On-line, v.

83, n. 2, 2013. Disponível em:  
<<http://www.fiepbulletin.net/index.php/fiepbulletin/article/viewFile/2783/5422>>.  
Acesso em: 12/04/2016

SORSCHER, E. J. Cystic Fibrosis. In: KASPER, D., et al. ***Harrison's Principles of Internal Medicine***. 19. ed. New York: McGraw-Hill, 2015.

STUTTS, M. J., et al. **CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels**. Science. V. 269, p:847-850, 1995. Disponível em:  
<[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543698](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543698)> Acesso em: 14/07/2016

TONG, D., STECENKO, A. Cystic Fibrosis. In: McKean S.C., et al. ***Principles and Practice of Hospital Medicine. Retrieved***. New York: McGraw-Hill, 2012.

VERKMAN, A. S., SONG, Y., THIAGARAJAH, J. R. **Role of airway surface liquid and submucosal glands in cystic fibrosis lung disease**. Am J Physiol Cell Physiol, v. 284, n. 1, p. C2-C15, 2003. Disponível em:  
<[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1247575](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1247575)> Acesso em: 27/06/2016