FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA DOENÇA GÉNETICA CRÔNICA MAIS COMUM NA INFÂNCIA

LUIZA VIEIRA WERNECK, CAROLINE CRISTINE ALMEIDA BALIEIRO, KETHOLYN JAQUELINE BESPALHUK, DANILO LEMES REIS, EMANUELLE CAMPOS AMARAL

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença crônica multissistêmica, autossômica recessiva que está associada a problemas nos sistemas respiratório, digestório e reprodutor. Sua incidência é caracterizada por abranger predominantemente populações de origem caucasiana e em múltiplos casos é considerada letal. Historicamente, o primeiro relato foi na Suíça, em 1936, realizado por um médico pediatra, o qual chamou essa doença de pâncreas fibroso. Os principais sintomas da FC incluem tosse crônica, infecções pulmonares recorrentes, dificuldade para respirar e problemas digestivos, como má absorção de nutrientes e dificuldade no ganho de peso. Assim, o tratamento da fibrose cística envolve uma abordagem multidisciplinar. Isso inclui terapias respiratórias, antibióticos para tratar infecções, suplementos nutricionais para garantir uma nutrição adequada e medicamentos que visam corrigir a função da proteína CFTR defeituosa, responsável pela doença. Em casos graves, pode ser considerado um transplante de pulmão. Diante disso, a fibrose cística é uma condição crônica que requer acompanhamento médico regular e adesão rigorosa ao tratamento para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e prolongar sua sobrevida. Assim sendo, este estudo configura-se como uma revisão bibliográfica. As bases teóricas desta pesquisa derivam de um estudo abrangente em bases de dados online, como Pubmed e Scielo, bem como em materiais científicos em formato físico. A relevância deste trabalho se sustenta na necessidade de fornecer uma compreensão mais aprofundada da Fibrose Cística, abordando aspectos históricos, genéticos, sintomáticos e opções de tratamento viáveis. O propósito central é ampliar, consolidar e sintetizar o conhecimento sobre esta patologia, particularmente prevalente na infância.

Palavras-chave: diagnóstico; gene CFTR; multissistêmica; sintomas; tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é reconhecidamente a doença hereditária mais importante e letal dos últimos 70 anos, sendo uma doença genética autossômica, recessiva, crônica e progressiva que também é denominada como mucoviscocidade ou doença do beijo salgado (SANTOS et al., 2017). A FC possui em sua etiologia mais de 1800 mutações no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), estando esta proteína associada, principalmente, ao transporte de íons Cl- através das membranas apicais das células epiteliais (CABELLO, 2011). Essa disfunção da proteína CFTR irá ocasionar uma doença sistêmica com grande variabilidade de sinais e sintomas, como a doença sinopulmonar crônica, má absorção intestinal e concentrações elevadas de íons cloretos no suor (FIRMIDA; LOPES, 2011). O desenvolvimento de secreções mucosas densas e viscosas é comum nesses pacientes e acaba acarretando na obstrução dos ductos e glândulas exócrinas que ocasionam uma piora no quadro clínico (SANTI; MIRANDA, 2022).

DOI: 10.51161/cronics2023/24974

A Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1971 dispôs sobre algumas recomendações nos serviços de atendimento aos fibrocísticos dos países em desenvolvimento, dentre elas a mais importante é a triagem neonatal para determinar a ocorrência de casos nos recém-nascidos afetados. No Brasil em 2001 aconteceu a reavaliação da Triagem Neonatal do Sistema Único de Saúde (SUS) e a publicação da portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001, criando assim o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) com um dos objetivos específicos de ampliar o leque de patologias triadas, como a FC (SANTOS et al., 2017).

Nessa perspectiva, o diagnóstico ocorre através das manifestações clínicas e o médico faz um estudo geral do paciente para poder orientá-lo ao teste de suor confiável que é positivo em cerca de 98% dos casos de FC (FIRMIDA; LOPES, 2011). O tratamento do paciente é individualizado, sendo assim considerado o nível de complexidade da doença e as complicações em cada órgão de acordo com a respectiva evolução (SANTI; MIRANDA, 2022).

Assim, este trabalho faz uso de revisão da literatura científica para embasamento do assunto acerca da Fibrose Cística e possui como objetivo o estudo de forma histórica, epidemiológica, genética, principais sintomas, diagnósticos e tratamentos para obtenção de conhecimento integral sobre a doença.

2 MATERIAL E MÉTODOS

As informações foram obtidas por meio da revisão de literatura científica, mediante pesquisa bibliográfica na Escola Superior de Ciências da Saúde da Universidade do Estado do Amazonas (UEA), além de artigos coletados em plataformas digitais de renome científico como Scielo e Pubmed. A base teórica desse artigo foi proveniente de referências literárias datadas entre 2008 e 2023, com a finalidade de garantir a completude do estudo, visando reunir, resumir e sintetizar o conhecimento acerca da Fibrose Cística. O presente trabalho utilizou-se de métodos rígidos de aceitação do material teórico e análise de literatura, respeitando o teor e o critério científico exigido.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética multissistêmica, de curso crônico e progressivo, que afeta principalmente os sistemas respiratório e digestivo, sendo a insuficiência respiratória secundária à doença pulmonar a principal causa da curta expectativa de vida dos pacientes (PROCIONOY; NETO; RIBEIRO, 2023). O histórico dessa patologia inicia-se durante a Idade Média como uma história folclórica do norte europeu, a qual diziam "amaldiçoada seria a criança que quando beijada da fonte tivesse gosto salgado, logo morreria vítima de feitiçaria". Esta expressão fazia referência ao pouco tempo de vida que essas crianças poderiam chegar, que não ultrapassava os 5 anos de idade (SANTI; MIRANDA, 2022).

Antes de ser reconhecida de forma patológica a FC foi confundida com várias outras doenças como, por exemplo, pneumonia, bronquiectasia, asma, desnutrição e doença celíaca (FIRMIDA; LOPES, 2011). Um pediatra chamado Fanconi foi o primeiro a registrar estudos sobre a FC em 1936 na Suíça e nomeou a doença como pâncreas fibroso. Posteriormente, em 1938 nos Estados Unidos se tornou uma doença reconhecida graças a patologista Dorothy Andersen, a mesma, distinguiu a FC do pâncreas que era diferente das doenças celíaca (SANTI; MIRANDA, 2022). No ano de 1945 a doença foi denominada mucoviscosidade por Faber, visto que os órgãos afetados eram acometidos por uma obstrução dos poros causados por secreções espessas e viscosas (CABELLO, 2011).

Esta é a doença genética autossômica recessiva mais frequente em populações de origem caucasiana e afeta cerca de 70.000 pessoas em todo o mundo. Na União Europeia 1 em cada 2.000 a 3.000 recém-nascidos são afetados e nos EUA, 1 a cada 3.500 são acometidos. No

DOI: 10.51161/cronics2023/24974

Brasil estima-se que a incidência seja de 1 a cada 7.000 nascidos, com variações regionais de acordo com a miscigenação local (FIRMIDA; LOPES, 2011).

A FC é ocasionada por uma mutação no gene que codifica o regulador da condutância transmembranosa da fibrose cística (CFTR), estando esse gene localizado no braço longo do cromossomo 7 no lócus 7q31, contendo 37 éxons. O CFTR é um gene propenso a mutações, sendo atualmente conhecidas mais de 1800 variações, em que a mais 8 frequente entre os pacientes é denominada p. Phe508del (SARAIVA-PEREIRA; FITARELLI-KIEHL; SANSEVERINO, 2011).

A expressão da proteína CFTR varia de acordo com o órgão, sendo uma doença multissistêmica que se manifesta em vários locais do corpo com sintomas diversos, mediante a sensibilidade daquele tecido ao déficit funcional. Essa disfuncionalidade ocorre por causa da diminuição da permeabilidade da membrana celular ao cloreto. Portanto, os sintomas são decorrentes da obstrução dos ductos das glândulas exócrinas pelas secreções que se tornam desidratadas e espessas como consequência do defeito no transporte de Cl- (PESSOA; GUERRA; MENEZES; GONÇALVES, 2015).

Assim, o canal deferente apresenta-se como o mais sensível dos tecidos afetados. Por conseguinte, o indivíduo do sexo masculino que possui FC tende, em quase sua totalidade, à agenesia bilateral dos canais deferentes, propiciando a infertilidade. Nesse ínterim, as mulheres também são afetadas nos seus órgãos sexuais, haja vista que essa disfuncionalidade torna o muco cervical mais espesso e dificulta a motilidade dos espermatozoides para ocorrer a fecundação (PESSOA; GUERRA; MENEZES; GONÇALVES, 2015).

Além disso, o bloqueio das vias pancreáticas atinge cerca de 85% a 90% das pessoas com FC, evidenciando a síndrome diabsortiva como uma manifestação clássica da doença. Com o bloqueio dos ductos pancreáticos as enzimas digestivas produzidas no pâncreas não conseguem passar para a luz intestinal e essas secreções retornam ao pâncreas, podendo causar sua autodigestão e, consequentemente, a FC do pâncreas. Nessa perspectiva, essa deficiência impede a digestão adequada dos alimentos. Assim, desencadeia-se como sintoma clínico a esteatorreia, a qual se caracteriza pelas fezes volumosas, oleosas e fétidas. Tal fato gera má absorção dos alimentos, causando desnutrição, doenças intestinais absortivas, perda proteica e déficit de vitaminas lipossolúveis. Ademais, a carência dessas vitaminas (como a vitamina D) pode propiciar a osteopenia ou osteoporose, caracterizadas pela perda de cálcio nos ossos, tornando-os mais frágeis e de fácil fratura (ROSA; DIAS; NOBRE; MORAIS, 2008).

Em adição, alguns pacientes apresentam problemas na parte endócrina do pâncreas, responsável pela produção e secreção dos hormônios insulina e glucagon, contribuindo para o surgimento da diabete mellitus (ROSA; DIAS; NOBRE; MORAIS, 2008). No intestino, a movimentação da água depende dos canais de Cl- e a sua não funcionalidade acarreta doenças obstrutivas intestinais como ílio meconial, constipação e prolapso retal. Essa são consequências do endurecimento do material fecal que se tornou espesso devido à falta de água no intestino (FIRMIDA; MARQUES; COSTA, 2011).

Em sequência, outro órgão afetado é o fígado, responsável pela produção da bile que, posteriormente, será secretada pela vesícula biliar. Na FC o comprometimento dele é causado pela falta de água para solubilizar os sais e proteínas biliares que facilitam a movimentação em sentido aos ductos biliares e à vesícula. Diante do déficit funcional da CFTR, os ductos encontram-se obstruídos por secreções espessas, podendo acarretar em fibrose ou falência hepática, além de cálculos biliares (FIRMIDA; MARQUES; COSTA, 2011).

Já nas glândulas sudoríparas o canal de Cl- é invertido, transportando o cloro para dentro da célula junto ao canal de sódio que transporta o sódio para a parte celular interna. Nos pacientes com FC como não há a devida reabsorção de cloro e de sódio, acumula-se esses elementos no suor. As manifestações clínicas são queixa de suor salgado, depósito de cristais na pele, sudorese excessiva com ou sem diarreia e desidratação grave (PESSOA; GUERRA;

DOI: 10.51161/cronics2023/24974

MENEZES; GONÇALVES, 2015).

Paralelo a esse cenário, a principal causa de morte decorrente da FC advém da doença pulmonar. Devido ao não funcionamento da CFTR, a membrana torna-se impermeável ao cloro, bem como à água, que acompanha esse elemento, impedindo sua saída. Dessa forma, compromete-se a hidratação da superfície celular dos pulmões, causando sua desidratação. Assim, o resultado é um muco espesso característico dessa doença. Dessa forma, a análise clínica é determinada pelo muco viscoso, atividade ciliar diminuída, predispondo à sinusite, bronquite, pneumonia, bronquiectasia, fibrose e falência respiratória (FIRMIDA; MARQUES; COSTA, 2011).

O comprometimento respiratório atinge cerca de 95% das pessoas portadoras da FC. A tosse crônica e persistente, alta produção de escarro espesso e purulento, a obstrução nasal, peso na face e cefaleia são algumas sintomatologias iniciais da doença. Ademais um encadeamento de obstruções, infecções e inflamações causam danos progressivos ao corpo (ROSA; DIAS; NOBRE; MORAIS, 2008). Mediante isso, a colonização por bactérias acarreta nessas infecções que evoluem para danos irreversíveis. Esse processo contínuo de intensa resposta inflamatória desencadeia lesões e comprometem os pulmões, levando o paciente à óbito pela doença pulmonar crônica (PESSOA; GUERRA; MENEZES; GONÇALVES, 2015).

O diagnóstico é confirmado quando a concentração de cloro no paciente é superior a 60 mmol/L em duas amostras de testagem. É importante realizar o teste de forma precisa para evitar testes desnecessários. Uma vez confirmado o diagnóstico, o paciente pode receber informações sobre a doença, aconselhamento genético e encaminhamento para um especialista médico. Esses testes podem ser realizados quando há indícios clínicos da doença, como problemas sinusais ou pulmonares, insuficiência pancreática crônica, teste neonatal positivo no "teste do pezinho" e histórico familiar (ATHANAZIO et al., 2017). A confirmação da FC é baseada em sinais clínicos que indicam disfunção da CFTR, que pode ser identificada inicialmente por meio do fenótipo, sintomas ou histórico familiar. Dependendo da evidência apresentada, diferentes métodos de diagnóstico, como triagem neonatal, teste de suor e análise de mutação genética, podem ser necessários. (PESSOA; GUERRA; MENEZES; GONÇALVES, 2015).

Em relação aos tratamentos pode-se optar, dependendo do caso clínico do paciente, por administração de medicamentos, tais como broncodilatadores, antibióticos e anti-inflamatórios, suplementação nutricional de minerais e vitaminas lipossolúveis, como de vitaminas A, D e K, além da ingestão de enzimas pancreáticas, que são recomendadas para indivíduos com insuficiência pancreática. Nesse viés, como um dos sintomas da FC é a desnutrição, o monitoramento do peso, a ingestão de 100 a 200% do valor diário de calorias recomendadas, por meio de dietas hiperenergéticas, hiperlipídicas e com acompanhamento por parte de nutricionistas são imprescindíveis. Todavia, muitas das vezes estes pacientes estão gravemente desnutridos e torna-se necessária uma alimentação entérica por meio de sondas nasogástricas (STEINBERG; HAQ; POLINENI; DAVIES, 2021).

Já para o tratamento de doenças intestinais acometidas pela FC, como a doença obstrutiva ílio meconial, recomenda-se como formas de tratamento a utilização de enemas hiperosmolares, a exemplo da acetilcisteína, e quando necessárias as cirurgias. Enquanto que para os casos de doenças hepáticas o tratamento baseia-se no uso do ácido ursodesoxicólico (STEINBERG; HAQ; POLINENI; DAVIES, 2021). Com os avanços na ciência há também outras orientações de como devem ser feitos os tratamentos conforme as complicações que ocorrem no organismo como priorizar e manter os pulmões sempre que possível limpos com o uso de antibióticos seja pela via inalatória, intravenosa ou oral, além da realização da fisioterapia respiratória com o objetivo de reeducar a função, expansão pulmonar e a expectoração do muco (SANTI; MIRANDA, 2022).

Outro tipo de tratamento existente refere-se às substâncias mucocinéticas, como manitol

DOI: 10.51161/cronics2023/24974

e solução salina hipertônica, com o intuito de hidratar as vias áreas e dessa forma facilitar a sua expectoração, sendo que quando necessário recomenda-se a aplicação diária dessa solução salina a 7% duas vezes, enquanto que do manitol na dosagem de 400 mg, também com administração de duas vezes ao dia (ATHANAZIO et al., 2017).

Ademais, o transplante duplo de pulmão pode ser utilizado para estender a sobrevivência de pacientes em estágio terminal com FC pulmonar. Entretanto, apesar do transplante de um único pulmão ser possível para pacientes com fibrose e hipertensão pulmonar em estágio final, para os pacientes com FC é necessário que ocorra o transplante dos dois pulmões. Isso ocorre para que não haja risco de proliferação de infecção endobrônquica pelo pulmão que não tenha sido removido (BROWN; WHITE; TOBIN, 2017).

Quando afeta o pâncreas, 85% dos pacientes são tratados com enzimas pancreáticas para corrigir o déficit pancreática, já que elas auxiliam na digestão dos pacientes com FC, suplementam vitaminas em pacientes com mal nutrição e mal absorção. Outrossim, ao comprometer o sistema urogenital 99% dos homens se tornam inférteis devido à atrofia ou falta dos dois canais eferentes. Diante disso, não existe uma cura para a infertilidade, mas ainda há a produção de esperma e por conta disso ainda há como coletá-los do epidídimo e dos testículos para reprodução (BROWN; WHITE; TOBIN, 2017).

Assim, de forma geral, os principais tipos de tratamentos para a FC consistem em: fisioterapia, broncodilatadores, antibióticos, tratamento nutricional, enzimas pancreáticas, oxigenoterapia domiciliar prolongada, transplante pulmonar e ventilação pulmonar não invasiva (SANTI; MIRANDA, 2022). Para isso é essencial que o paciente faça adesão do tratamento através de terapias com comprovação científica quanto à eficácia. Além do mais, para que essas barreiras e intervenções psicossociais possam ser melhoradas essas ações devem ser implementadaas por profissionais de centros especializados. Outra estratégia é a questão da comunicação aberta para que possa identificar esses problemas e solucioná-los quanto a adequação do tratamento (ATHANAZIO et al., 2017).

4 CONCLUSÃO

Em síntese, este estudo abrangente sobre a fibrose cística representa uma contribuição significativa para o entendimento desta complexa doença. Ao examinar seus sintomas, tratamentos e os mecanismos genéticos subjacentes, pode-se concluir que a fibrose cística é uma condição multifacetada que afeta profundamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

A compreensão dos sintomas, que variam em gravidade de acordo com a genética do paciente, é fundamental para um diagnóstico precoce e um manejo adequado. A pesquisa sobre os tratamentos disponíveis, incluindo terapias de suporte respiratório, intervenções nutricionais e medicamentos direcionados, destaca a importância de uma abordagem multidisciplinar no tratamento da fibrose cística. Além disso, o estudo dos mecanismos genéticos por trás dessa condição hereditária proporciona uma visão fundamental sobre como as mutações no gene CFTR afetam o funcionamento do corpo. Isso abre portas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas no futuro.

Em última análise, este trabalho enriquece o conhecimento científico sobre a fibrose cística e contribui para melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa doença crônica, oferecendo uma base sólida para futuras pesquisas e avanços médicos na área.

REFERÊNCIAS

ATHANAZIO, R. A.; FILHO, L. V. R. F. S.; VERGARA, A. A.; RIBEIRO, A. F.; RIEDI, C. A.; PROCINNOY, E. F. A.; ADDE, F. V.; REIS, F. J. C.; RIBEIRO, J. D.; TORRES, L. A.;

DOI: 10.51161/cronics2023/24974

FUCCIO, M. B.; EPIFANIO, M.; FIRMIDA, M. C.; DAMACENO, N.; NETO, N. L.; MARÓSTICA, P. J. C.; RACHED, S. Z.; MELO, S. F. O. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis**. Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, jun. 2017.

BROWN, S. D.; WHITE, R.; TOBIN, P. Keep them breathing**. Journal of the American Academy of Physician Assistants**, v. 30, n. 5, maio 2017.

CABELLO, G. Avanços da Genética na Fibrose Cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto,** v. 10, n. 4, 2011.

FIRMIDA, M. C.; LOPES, A. J. Aspectos Epidemiológicos da Fibrose Cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 4, 2011.

FIRMIDA, M. C.; MARQUES, B. L.; COSTA, C. H. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto** v. 10, n. 4, 2011.

PESSOA, I. L.; GUERRA, F. Q. S; MENEZES, C. P.; GONÇALVES, G. F. FIBROSE CÍSTICA: ASPECTOS GENÉTICOS, CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS CYSTIC FIBROSIS: GENETICS, CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research -BJSCR BJSCR**, v. 11, n. 4, 2015.

PROCIANOY, E. F. A.; NETO, N. L.; RIBEIRO, A. F. Assistência ao paciente em centros de fibrose cística: análise do mundo real no Brasil. **Jornal de Pneumologia**, v. 49, n. 1, 2023.

ROSA, F. R.; DIAS, F. G.; NOBRE, L. N.; MORAIS, H. A. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Revista de Nutrição**, v. 21, 1 dez. 2008.

SANTI, E. C; MIRANDA, C. V. Fibrose cística: diagnósticos e perspectivas de tratamentos. **Visão Acadêmica**. 2022.

SANTOS, S. M. R.; BARROSO, M. D.; DUARTE, T. R.; JESUS, M. C. P. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E SOCIAL DA FIBROSE CÍSTICA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA. **Saúde (Santa Maria),** v. 43, n. 1, 23 maio 2017.

SARAIVA-PEREIRA, M. L.; FITARELLI-KIEHL, M.; SANSEVERINO, M. T. V. A Genética na Fibrose Cística**. Clinical and Biomedical Research**, v. 31, n. 2, 27 jul. 2011.

SHTEINBERG, M.; HAQ, I. J.; POLINENI, D.; DAVIES, J. C. Cystic fibrosis. **The Lancet**, v. 397, n. 10290, jun. 2021.

DOI: 10.51161/cronics2023/24974