

Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde



Fibrose Quística

Dissertação de Mestrado em Medicina

Yolanda Albuquerque Oliveira

Orientador:

Doutora Eunice Magalhães

Setembro 2008

Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde

Fibrose Quística

Dissertação apresentada à Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior para obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Yolanda Albuquerque Oliveira

Orientador:

Doutora Eunice Magalhães

Setembro 2008

SUMÁRIO: A fibrose quística (FQ) é uma doença hereditária complexa, envolvendo diversos sistemas orgânicos. A sua base etiológica assenta numa mutação do gene da proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR), levando a alterações no transporte iónico, nomeadamente, a secreção de cloreto. A falência de secreção deste íão pelas membranas epiteliais conduz a uma produção de secreções viscosas nos órgãos afectados, sendo estes principalmente o pulmão e o pâncreas. As secreções tornam-se difíceis de expulsar levando, a nível pulmonar, a obstrução das glândulas da submucosa com retenção de agentes microbianos e anti-inflamatórios no muco, resultando deste modo a atrasos na resposta imunitária e a oportunidade de formação de biofilmes. Ao longo da vida do doente, são frequentes infecções respiratórias de repetição com eventual insuficiência respiratória e morte. A nível pancreático, a obstrução dos ductos resulta em insuficiência exócrina levando assim a má-absorção intestinal e malnutrição. É frequente também a insuficiência endócrina nestes doentes, sendo a diabetes *mellitus* uma das complicações mais importantes da FQ. Contudo, a FQ é uma doença multissistémica, afectando simultaneamente o intestino, o fígado, o sistema reprodutor e o estado nutricional. As complicações inerentes a esta patologia são, não só devidas ao defeito genético, como também são consequência do estado inflamatório cronicamente presente nestes doentes. O diagnóstico da FQ é frequentemente conseguido através da genotipagem do ADN, procurando a mutação em causa, e o teste de suor, onde são medidos os níveis de cloreto presentes no suor do indivíduo. No entanto, o diagnóstico pode complicar-se, devido à existência cada vez maior de fenótipos variados, sendo estes consequentes de genes modificadores e factores externos, tais como o ambiente, o estatuto socioeconómico e a exposição a substâncias patogénicas. Os pilares da terapêutica assentam na manutenção de um

bom estado nutricional, na *clearance* das secreções das vias aéreas e no tratamento das infecções pulmonares. É necessário, contudo, ter em atenção a prevenção e o tratamento das complicações clínicas da FQ, que se tornaram mais frequentes com o aumento da esperança média de vida. Actualmente encontram-se em estudo outras terapêuticas como, por exemplo, a terapêutica genética e a farmacoterapia da CFTR. Embora estes novos métodos se encontrem em investigação, existe a esperança de que poderão proporcionar tratamentos mais adequados a estes doentes, prolongando os seus anos com qualidade de vida e, potencialmente, fornecer uma cura sem necessidade de recorrer ao transplante pulmonar.

Palavras-chaves: fibrose quística, CFTR, mutação $\Delta F508$, teste de suor, genes modificadores, terapêutica genética, transplante pulmonar.

ABSTRACT: Cystic fibrosis (CF) is a complex hereditary disease which involves various organs and systems. It is caused by a mutation on the gene encoding the Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR), resulting in an irregular ionic transport, mainly the secretion of chloride ions. The failure of secretion of this ion through the epithelial membrane produces viscid secretions in the organs affected by this disease, which consist primarily of the lung and the pancreas. Increased viscosity of these secretions makes them difficult to clear, leading to obstruction of the submucosal glands of the bronchi whilst obstruction of the ductal system in the pancreas leads to exocrine insufficiency. In the lung, bacteria and anti-inflammatory agents are captured in the mucous, resulting in a delay in the response of the immune system, providing in this manner, the opportunity for formation of biofilms. Accordingly, frequent and recurrent

respiratory infections occur, leading ultimately to respiratory failure and death. In the pancreas, endocrine insufficiency also commonly occurs and diabetes mellitus is one of the most important complications of CF. Nevertheless, CF is a multisystem disorder, affecting also the intestine, liver, reproductive system and the nutritional status. The clinical complications related to CF are not considered consequences exclusively of the base genetic mutation but are also believed to be derived from the chronic inflammatory state present in CF patients. The diagnosis is frequently made on basis of DNA genotyping to define which mutation is in cause, as well as the sweat test, which quantifies the amount of chloride in the sweat of the individual being tested. However, the diagnosis may be more complicated than expected due to the various possible phenotypes associated with the disease, which are caused by gene modifiers and external factors, examples being the environment, social status and exposure to pathogenic substances. The pillars of CF treatment are attention to the nutritional status, airway clearance and treatment of lung infection. As the median survival improves, however, it becomes necessary to prevent and treat the clinical complications associated with CF. Currently, other therapeutic measures are being investigated, such as gene therapy and CFTR pharmacotherapy, with hope that these may provide a more adequate treatment of CF patients and that they may possibly offer a cure to this fatal disease, without the need of lung transplantation.

Keywords: cystic fibrosis, CFTR, Δ F508 mutation, sweat test, gene modifiers, gene therapy, pulmonary transplantation.

Agradecimentos

À Doutora Eunice Magalhães, por ter aceite o meu convite para orientação desta dissertação, pela disponibilidade, pela transmissão de conhecimentos e por todo o apoio prestado na elaboração deste trabalho.

Aos meus pais e ao Hélio, pelo apoio incondicional que me deram e pela ajuda prestada.

À Rita, Cátia e Eunice, com quem troquei ideias, dúvidas e desabafos!

Obrigada!

Índice de siglas

ABCVD	- ausência bilateral congênita dos <i>vas deferens</i>
ACMG	- <i>American College of Medical Genetics</i>
ACOG	- <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ADN	- ácido desoxirribonucleico
ANCA	- <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibody</i> (anticorpo anticitoplasma de neutrófilos)
ATP	- adenosino trifosfato
α_1-ACT	- α_1 -antiquimotripsina
α_1-AT	- α_1 -antitripsina
cAMP	- <i>cyclic adenosine monophosphate</i> (adenosino monofosfato cíclico)
CF	- <i>cystic fibrosis</i>
CFF	- <i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
CFTR	- <i>cystic fibrosis transmembrane regulator</i>
DM	- <i>diabetes mellitus</i>
DMO	- densidade mineral óssea
eNAC	- <i>epithelial sodium channel</i> (canal epitelial de sódio)
ENH	- elastase neutrofílica humana
FEF_{25-75%}	- <i>forced expiratory flow in the middle half of a expiration</i> (fluxo expiratório forçado entre os 25 e 75% da capacidade vital forçada)
FEV₁	- <i>forced expiratory volume in 1 second</i> (volume expiratório forçado no 1º segundo)
FQ	- fibrose quística
FRC	- <i>functional residual capacity</i> (capacidade residual funcional)
FVC	- <i>forced vital capacity</i> (capacidade vital forçada)
GLUT4	- <i>glucose transporter 4</i> (transportador de glicose 4)
HbA1c	- hemoglobina glicosilada
HLA	- <i>human leukocyte antigen</i> (antigénio do leucócito humano)
IL-6	- interleucina-6

IL-10	- interleucina-10
IMC	- índice de massa corporal
iNOS	- <i>inducible form of nitric oxide synthase</i> (forma induzida de óxido nítrico)
LBA	- lavado broncoalveolar
LCI	- <i>lung clearance index</i> (índice de <i>clearance</i> pulmonar)
LSA	- líquido da superfície aérea
MBL	- <i>mannose binding lectin</i>
MIF	- <i>migration inhibitory factor</i> (factor inibidor da migração)
MLO	- Mieloperoxidase
mRNA	- <i>messenger ribonucleic acid</i> (mensageiro do ácido ribonucleico)
NaCl	- cloreto de sódio
NO	- óxido nítrico
NOSs	- <i>nitric oxide synthases</i> (sintetases de óxido nítrico)
PCR	- proteína C-reativa
PTGO	- prova de tolerância à glicose oral
RMN	- ressonância magnética nuclear
RV	- <i>residual volume</i> (volume residual)
SF6	- <i>sulfur hexafluoride</i> (hexafluoreto de enxofre)
TC	- tomografia computadorizada
TCAR	- tomografia computadorizada de alta resolução
TGF-β	- <i>transforming growth factor-β</i> (factor transformador de crescimento- β)
TLC	- <i>total lung capacity</i> (capacidade pulmonar total)
TNF-α	- <i>tumor necrosis factor α</i> (factor de necrose tumoral α)
UTP	- uridino trifosfato
VC	- <i>vital capacity</i> (capacidade vital)

Índice

1) Introdução	1
2) Epidemiologia	3
3) Fisiopatologia	6
3.1) Fisiopatologia do pulmão	8
3.2) Fisiopatologia do pâncreas	18
3.3) Fisiopatologia do fígado e da vesícula biliar	20
3.4) Fisiopatologia do intestino delgado	20
3.5) Fisiopatologia das glândulas salivares	23
3.6) Fisiopatologia das glândulas sudoríparas	24
4) Factores Modificadores da Doença	25
4.1) Factores genéticos	25
4.2) Factores ambientais	34
4.3) Factores relacionados com os cuidados de saúde	38
5) Diagnóstico	41
5.1) Critérios de diagnóstico para a fibrose quística	43
5.2) Investigação de casos atípicos	48
5.3) Exames auxiliares de diagnóstico	49
5.4) Rastreio pré-concepcional e pré-natal	60

6) Manifestações Clínicas	62
6.1) Sistema respiratório	62
6.2) Sistema gastrointestinal	64
6.3) Sistema genitourinário	65
7) Complicações Clínicas	67
7.1) Nutrição e metabolismo	67
7.2) Deficiências vitamínicas	69
7.3) Pancreatite	71
7.4) Doença hepática	71
7.5) Vasculite sistêmica e artropatia	72
7.6) Doença osteoporótica	73
7.7) Diabetes <i>mellitus</i>	75
8) Tratamento	81
9) Gravidez e a Fibrose Quística	98
10) Conclusão	101
11) Referências	103

INTRODUÇÃO

A fibrose quística (FQ) é uma doença da criança e do adulto jovem revelando-se a doença genética fatal mais comum na população Caucasiana. A FQ é uma doença autossómica recessiva e a maioria dos portadores é assintomática. A sua incidência é cerca de 1 em 3300 Caucasianos, 1 em 15000 Africanos e, na população menos afectada por esta patologia, 1 em 32000 indivíduos Asiáticos. A alteração cromossómica responsável foi detectada em 1998 por Tsuis e Collins e situa-se no braço longo do cromossoma 7. Na realidade, mais de 1000 mutações do mesmo gene foram já identificadas. A doença é devida a uma alteração do gene que codifica a síntese de uma proteína, a *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Esta proteína, que funciona como um canal de iões cloreto, também regula a actividade de uma série de outros canais iónicos, levando a mutação do gene da CFTR a anomalias a nível do transporte de cloreto através das membranas epiteliais dos órgãos que expressam esta proteína.

A FQ é uma doença das glândulas exócrinas, envolvendo diversos órgãos e resulta, na sua expressão clínica típica, em doença pulmonar progressiva, disfunção pancreática, infertilidade masculina e aumento dos electrólitos no suor. O envolvimento pulmonar é quase um achado universal nesta população de doentes e a insuficiência respiratória, decorrente da infecção e inflamação crónicas do tracto respiratório, a principal causa de morte. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos e em alguns exames complementares de diagnóstico. Os critérios diagnósticos foram

desenvolvidos na década de 60 e basearam-se em características fenotípicas. Embora haja uma diversificação fenotípica cada vez maior, estes critérios continuam a ser utilizados para orientar o diagnóstico de indivíduos com suspeita de FQ. Os tratamentos utilizados na FQ visam essencialmente prevenir e/ou retardar a lesão pulmonar e reduzir a frequência das agudizações pulmonares. Assim sendo, os objectivos terapêuticos são o da melhoria ou diminuição do declínio da função pulmonar e a manutenção de um bom estado nutricional, melhorando assim a qualidade de vida do doente. Sendo a FQ uma doença monogénica, ela torna-se claramente uma candidata a terapêutica genética inovadora, com potencial curativo, permitindo, num futuro que se espera próximo, a correcção do defeito genético responsável.

EPIDEMIOLOGIA

A FQ é uma doença autossômica recessiva que resulta de uma mutação de um gene que se encontra no braço longo do cromossoma 7. A sua prevalência varia consoante a origem étnica, sendo consideravelmente mais frequente nos Caucasianos do norte da América e da Europa (Tabela 1). Visto esta doença consistir numa herança autossômica recessiva, existe risco de ser portador, risco este que varia igualmente com as diferentes etnias (Tabela 1). Em contrapartida, não há variação na sua incidência em função do sexo, afectando ambos por igual.

Raça ou Etnia	Incidência	Risco de portador
Caucasiano	1/3300	1/29
Hispânico	1/8000-9000	1/46
Africano	1/15300	1/62
Asiático	1/32100	1/90

Tabela 1 [1] - Incidência e Risco de portador para a FQ baseados na raça ou etnia.

Não se conhecem dados estatísticos precisos para Portugal, mas estima-se que existam cerca de 250 doentes diagnosticados com FQ, dos quais 41,5% têm idades até

10 anos, 35% entre 10 e 20anos e 23,5% com idades superiores a 20 anos, sendo a idade média de 15 anos e 8 meses [2].

Em 2006, vários aspectos epidemiológicos da FQ foram estudados pela *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) com o objectivo de actualizar a base de dados, criando assim o *CFF Patient Registry*. Dos dados obtidos [3], verificou-se a existência de 24487 doentes, 52% destes do sexo masculino, ocorrendo nesse mesmo ano 874 novos casos e 362 mortes. As idades dos doentes neste registo encontravam-se entre os 0 e os 78 anos de idade, com uma idade média de diagnóstico aos 6 meses de vida e uma esperança de vida que atingia os 36,9 anos. A grande maioria dos doentes era de etnia Caucasiana, constituindo 94,6% da totalidade, sendo os restantes indivíduos de etnia Hispânica ou Afro-americana. Aproximadamente 45% dos doentes eram adultos, definição deste como idade igual ou superior a 18 anos, em comparação com os 30% registados em 1990. Devido ao número crescente de doentes adultos, a CFF ordenou o desenvolvimento de programas de cuidados especificamente dirigidos a esta população.

A melhoria da qualidade de vida nos pacientes com FQ tem-se demonstrado nos anos transactos, denotando-se maioritariamente em pacientes entre os 2 e os 15 anos de idade. Segundo Goss e Rosenfeld (2005) [4], entre 1985 e 1999 a mortalidade de pacientes com FQ diminuiu cerca de 61% entre os 2 e os 5 anos de idade, 70% entre 6 e 10 anos e 45% entre os 11 e os 15 anos. Apesar de indivíduos de ambos os sexos terem beneficiado do aumento da sobrevida, foram os homens os mais favorecidos. Melhorias no estado nutricional global e a introdução de novas terapêuticas podem ter contribuído para o aumento da sobrevida dos indivíduos estudados. Os autores

especulam que os adultos com FQ são os que menos beneficiam devido ao menor impacto das novas terapêuticas quando são implementadas em doentes de mais idade com doença pulmonar estabelecida ou se, porventura, houver um maior período de tempo entre a introdução do tratamento e o início da melhoria. Nos anos 50 eram poucas as crianças que sobreviviam até à idade escolar, porém, hoje a sua esperança de vida estende-se, em média, até cerca dos 37 anos [3]. Neste sentido, a FQ deixou de ser uma doença pediátrica, criando assim a necessidade do conhecimento profundo de todos os seus componentes por outros médicos especialistas, como pneumologistas e internistas.

FISIOPATOLOGIA

A fibrose quística (FQ) é uma doença autossômica recessiva, que resulta de mutações de um gene localizado no braço longo do cromossoma 7. Embora existam mais de 1300 mutações diferentes, a mais frequente, sendo responsável por aproximadamente 70% [1] dos casos, é a deleção 3-bp, que resulta na ausência de fenilalanina na posição 508 ($\Delta F508$) da proteína reguladora da condutância transmembranar (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* – CFTR). A clínica da FQ é reconhecidamente muito heterogénea, provavelmente devido à variabilidade de mutações genéticas que possam existir. No entanto, a observação de indivíduos homozigóticos para $\Delta F508$ com percursos clínicos muito diferentes, levantou a hipótese de uma eventual origem em outros genes, genes modificadores, que modulam o fenótipo da doença [2].

O que é a proteína CFTR?

A proteína CFTR, constituída por uma cadeia única de polipeptídeos contendo 1480 aminoácidos, funciona como um canal de iões cloreto (Cl^-) regulado pela adenosina monofosfato cíclico (cAMP). Por outro lado, a CFTR é igualmente responsável pela regulação de uma série de canais iónicos e poderá estar envolvida em vias de transdução de sinal, no tráfego transmembranar de pequenas moléculas orgânicas, na regulação do canal epitelial de sódio (Na^+) [3], na divisão celular e na

apoptose. Mutações no gene da proteína CFTR resultam em anomalias no transporte de Cl^- , regulado pelo cAMP, através das células epiteliais das superfícies mucosas dos órgãos com expressão do gene, tendo cada mutação o seu fenótipo celular. O epitélio afectado por FQ possui funções diferentes no seu estado normal; alguns são "volume-absorventes" (vias aéreas e epitélio intestinal distal), outros são "salino-absorventes" (glândulas sudoríparas) e outros são "volume-secretores" (epitélio intestinal proximal e pâncreas). Devido à diversidade de funções dos vários epitélios, é natural que existam efeitos diferentes no transporte hidroelectrolítico executado por cada um, quando afectado por FQ. No entanto, o que une cada órgão ou sistema é a expressão de um transporte iónico alterado.

Estudos bioquímicos indicam que a mutação ΔF508 leva a um processamento anómalo e à degradação intracelular da proteína CFTR, explicando a sua ausência em certos locais celulares. No entanto, existem proteínas CFTR que se encontram totalmente processadas e nos locais celulares apropriados mas que não são funcionais ou o são apenas parcialmente. Tal é devido à variabilidade de mutações genéticas envolvidas na etiologia da FQ, levando assim à criação de uma classificação por categorias em que mutações da Classe I levam à ausência ou produção deficiente da proteína, as da Classe II, onde pertence a mutação ΔF508 , a uma deficiente maturação e produção por defeito no tráfego intracelular, as da Classe III à regulação deficiente dos canais de iões, as da Classe IV a defeito na condutância e as da Classe V, que produzem uma estabilidade proteica alterada (Tabela1).

Tabela 1 – Mutações CFTR [4]

Classificação	Mutação
Classe I	W1282X; G542X; R553X
Classe II	F508del; R1066C
Classe III	G551D
Classe IV	R117H
Classe V	3849+10KbC>T, IVS8(5T); 2789+5G>A

Fisiopatologia do Pulmão

Uma área de grande investigação é a da fisiopatologia pulmonar, sobretudo no que diz respeito ao modo como a mutação de CFTR condiciona infecções pulmonares. Durante estas investigações, várias hipóteses têm sido colocadas, todas a exigir confirmação por estudos dirigidos: em que células do pulmão humano se encontra a proteína CFTR? Qual o efeito das mutações sobre a qualidade do muco nas secreções das vias aéreas e sobre o transporte mucociliar? Existe alguma alteração da capacidade de depuração antimicrobiana do epitélio respiratório? Quais as alterações da resposta inflamatória e de outros componentes do sistema imunitário inato? A inflamação precede a infecção, ou é a infecção que precede a inflamação? Esta série de perguntas demonstra o quão desconhecida permanece a fisiopatologia respiratória no contexto da FQ. O objectivo da próxima secção será a explicação dos mecanismos propostos como implicados na fisiopatologia pulmonar e o esclarecimento dos factos por vezes discordantes.

Transporte de iões no epitélio respiratório

Os processos envolvidos no transporte de iões através do epitélio respiratório desempenham um papel importante na regulação do volume e da composição do líquido da superfície aérea (LSA), ao produzir gradientes osmóticos que criam uma força condutora para a mobilização hidroelectrolítica transepitelial. O transporte iónico basal dominante é a absorção de Na^+ , amilorido-sensível, que induz a absorção passiva de Cl^- e água [3]. Quando a absorção de Na^+ é inibida, a secreção activa transepitelial de Cl^- pode ser estimulada por agentes que aumentam as concentrações de cAMP ou de cálcio (Ca^{2+}) e podem reverter a direcção do transporte hídrico. O epitélio respiratório normal é capaz de regular o volume do LSA; na FQ, as grandes vias aéreas apresentam alterações hidroelectrolíticas, tais como uma absorção irregular de Na^+ e uma defeituosa secreção de Cl^- [2] que resultam na depleção do LSA, promovendo assim a adesão e agregação das secreções mucosas e a infecção bacteriana crónica [5].

Localização de CFTR no tracto respiratório

A localização da proteína CFTR em tecido pulmonar normal e a sua presença ou ausência em tecido pulmonar afectado por FQ é fundamental para a compreensão dos factos actualmente conhecidos sobre a fisiopatologia respiratória. Um achado em doentes homozigóticos para ΔF508 é que a proteína CFTR se pode encontrar na localização exacta em comparação com os indivíduos não afectados, como também pode estar completamente ausente [2], este último estando de encontro com a noção de que as mutações de Classe II, por defeito no tráfego intracelular, resultam numa

translocação alterada da proteína para a membrana apical. É necessário produzir resultados conclusivos sobre a localização da CFTR visto que as possíveis localizações têm implicações na fisiopatologia e terapêutica da FQ, podendo algumas células estar menos acessíveis para terapêutica genética do que outras e a ausência de CFTR no pulmão periférico poder restringir a fisiopatologia da FQ às regiões produtoras de muco das vias aéreas superiores.

Colonização bacteriana das vias aéreas

O rastreio neonatal utilizado na detecção de indivíduos afectados por FQ tem demonstrado que existe uma elevada percentagem de colonização oportunista das vias aéreas por bactérias patogénicas nos primeiros 6 meses de vida [2]. Existe um pequeno espectro de bactérias patogénicas e a maioria dos doentes desenvolve infecção crónica a *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* resultando assim numa diminuição da função respiratória logo após o diagnóstico. Para além destes agentes patogénicos, têm havido evidências da presença de *Haemophilus influenzae*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus fumigatus* e anaeróbios estritos nas vias aéreas de doentes com FQ. A cascata de eventos que resulta em infecção bacteriana crónica tem sido intensivamente estudada, criando diversas hipóteses.

- **Afectação do muco e do transporte mucociliar**

Foram propostas duas hipóteses sobre a tonicidade do LSA, uma que o declara como hipertónico e outra que refere que o LSA se apresenta isotónico. De acordo com o defeito básico na FQ, foi proposto a existência de um LSA hipertónico [2]. As

concentrações salinas elevadas inibem as defensinas e a sua actividade antimicrobiana, facilitando assim o crescimento bacteriano no LSA e eventual infecção [6]. Embora elevadas concentrações salinas tenham sido verificadas em alguns doentes com FQ, outros estudos têm demonstrado um LSA isotónico em humanos e ratos afectados por FQ [7]. Esta última observação foi explicada ao assumir que a secreção de Cl^- para o LSA é inibida pela mutação da CFTR, tornando o lúmen hipotónico, a que se segue a absorção de água do espaço intraluminal, estabelecendo finalmente, condições isotónicas. Como consequência da absorção de água pelo epitélio, o volume do LSA seria diminuído. Esta hipótese passou a ser conhecida como a de isotonicidade/baixo volume, tendo sido evidenciada através da medição do volume do LSA em tecido pulmonares afectados por FQ [8]. A depleção de volume do LSA tem como consequências:

- o aumento da viscosidade da camada de muco e das secreções das glândulas submucosas, podendo mesmo influenciar as funções imunitárias inatas nestas áreas;
- a diminuição dos níveis de oxigénio nas secreções viscosas, devido ao seu consumo tanto pelas bactérias como pelo epitélio respiratório, contribuindo para um ambiente anaeróbio;
- a facilitação de infecções bacterianas através do aprisionamento de substâncias antimicrobianas, anti-inflamatórias e antioxidantes nas glândulas submucosas obstruídas e no denso LSA, impedindo também a motilidade neutrofílica. O atraso na resposta inflamatória pode, com o tempo, criar a oportunidade para que as bactérias aprisionadas no muco viscoso e imóvel

consumam todo o oxigénio disponível, induzindo assim a conversão de *P. aeruginosa* e de *S. aureus* para um fenótipo mucóide, constituindo biofilmes, frequentemente encontrados nas vias aéreas destes doentes.

Para além destas consequências, foi também verificado que, se a camada de líquido periciliar estiver ausente e a camada de muco viscoso contactar directamente com a membrana das células epiteliais, o batimento dos *cilia* estará provavelmente comprometido, impedindo o transporte mucociliar das bactérias patogénicas, facilitando o crescimento bacteriano e a consequente infecção.

Os estudos que formularam a hipótese de baixo volume/isotonicidade foram conduzidos em indivíduos com FQ que apresentavam infecção na altura do estudo, fundamentando a possibilidade do reduzido transporte mucociliar ser um fenómeno secundário, e não primário, em relação com o defeito iónico. Foi de facto evidenciado que o transporte mucociliar nasal em crianças com FQ mantinha-se normal na ausência de inflamação. No entanto, as alterações no transporte manifestavam-se aquando dos sinais e sintomas de sinusite crónica [9]. Do mesmo modo, foi demonstrado que o transporte mucociliar em ratos com FQ não diferia dos controlos embora o volume do líquido periciliar nasal tenha sido menor. É, no entanto, possível que uma diminuição do LSA não seja limitador de fluxo na cavidade nasal mas que o seja nas áreas pulmonares com escassos cílios, como nos bronquíolos pulmonares. Aqui, uma redução no volume do LSA pode prejudicar gravemente o transporte mucociliar.

- **CFTR: Um receptor para *Pseudomonas aeruginosa***

Através de várias investigações, foi demonstrado que, entre outras moléculas, a *P. aeruginosa* se liga também à CFTR e à "wild-type" CFTR, podendo ser considerada como um componente do sistema imunitário inato, e não apenas uma molécula interveniente em transportes iónicos. Como consequência desta função imunitária, a ausência da CFTR no epitélio respiratório de doentes com FQ pode facilitar a proliferação bacteriana e subsequente infecção. A questão sobre o modo como outras bactérias que aparentemente não se unem ao CFTR "wild-type" levam a infecções crónicas mantém-se em aberto. A ligação do complexo CFTR-*P. aeruginosa* às células epiteliais implica obrigatoriamente que a bactéria atinga a membrana epitelial. Contudo, os dados *in vitro* e *in vivo* disponíveis comprovam que nem a *P. aeruginosa* nem o *S. aureus* atingem o epitélio mas sim, se encontram suspensos na camada de muco que recobre o epitélio respiratório. Este achado vai de encontro à observação de que a *P. aeruginosa* se liga a uma variedade de mucinas.

- **Sistema imunitário**

Tem sido sugerido que alguns componentes do sistema imunitário estejam envolvidos na susceptibilidade dos doentes com FQ às infecções bacterianas. Como exemplos, são o NO e a interleucina-10 (IL-10). Nestes doentes, o NO expirado é baixo [10], sugerindo defeitos na defesa antimicrobiana e na fisiologia pulmonar. Este achado pode ser explicado por:

- 1) presença de níveis muito baixos da forma induzida de NO sintetase (iNOS) no epitélio brônquico dos doentes com FQ;

2) danos crónicos no epitélio;

3) aumento do consumo de NO na inflamação crónica.

Esta noção sugere que os baixos níveis de NO e iNOS não estão relacionados com o defeito básico da FQ mas sim com a inflamação das vias aéreas que esta doença acarreta.

Estudos têm demonstrado que os níveis de IL-10 no lavado broncoalveolar (LBA) em doentes com FQ encontram-se reduzidos em comparação com controlos, sugerindo assim uma relação entre as quantidades desta substância e o defeito genético da FQ, necessitando esta hipótese de estudos confirmativos. Em contraste estão as IL-6 e IL-8, que foram encontradas em quantidades substancialmente maiores, tanto no epitélio respiratório como no LBA.

- **Inflamação e infecção: qual o primeiro?**

Foram realizados estudos em lactentes afectados por FQ, onde se quantificaram os níveis de marcadores inflamatórios no LBA, tendo sido demonstrado um aumento destes em lactentes com apenas 4 semanas de idade, mesmo na ausência de bactérias patogénicas [2]. Estudos que apoiam a hipótese de inflamação inicial, realizados em ratos com FQ, demonstravam a presença de um estado inflamatório na ausência de agentes microbianos. O conceito de uma inflamação elevada nas vias aéreas afectadas por FQ foi também testado em ratos infectados por *P. aeruginosa*, ausentes de IL-10, que revelou uma perda de peso e inflamação pulmonar mais intensas do que em ratos selvagens, havendo uma melhoria na sobrevivência e uma menor

perda de peso, número de neutrófilos no LBA e inflamação pulmonar após tratamento com a interleucina em falta.

A persistência e inflamação crónica bacterianas nas vias aéreas

- **Formação de biofilme bacteriano e inibição da migração de neutrófilos**

Como foi já referido, o ambiente anaeróbio induz a formação de biofilmes na camada viscosa de muco sobre o epitélio respiratório, contudo, este pode não ser o único estímulo. Por exemplo, radicais livres, aminoácidos e ADN de neutrófilos necróticos induzem a formação de biofilmes em *P. aeruginosa*. Foram determinadas grandes quantidades de ADN no LBA de doentes com FQ, o que indica que, pelo menos na infecção crónica, existe uma ampla quantidade de ADN para estimular o crescimento de biofilmes, levando, conseqüentemente à formação de rolhões de muco. Nas exacerbações agudas, pode haver até 100mL de muco produzido, criando assim rolhões repletos de bactérias e neutrófilos com condições anaeróbicas favoráveis à estabilização da formação de biofilmes. O ADN dos neutrófilos necróticos, que se encontram nos rolhões, também representa uma rede para diversas moléculas catiónicas com actividade antimicrobiana, tal como lisozima e β -defensina humana-1 e -2.

- **Radicais livres de oxigénio**

Embora a natureza anaeróbica dos rolhões de muco aparente uma contradição à existência de radicais livres de oxigénio, existem, de facto, evidências indirectas de que metabolitos tóxicos de oxigénio são produzidos na FQ. Por exemplo, a mieloperoxidase (MPO), uma molécula libertada por neutrófilos activados ou

necróticos, tem sido encontrada em quantidades significativas no LBA de doentes com FQ. As discrepâncias entre o ambiente anaeróbio conhecido na FQ e a existência de radicais livres de oxigénio têm algumas explicações possíveis. Por exemplo, os radicais poderão ser formados noutros locais inflamados do pulmão afectado por FQ, como os alvéolos. Também é provável que nem todas as áreas dos grandes e pequenos brônquios onde existam rolhões sejam anaeróbias e que os radicais livres possam ser formados na sua superfície por outras células como neutrófilos activados, macrófagos ou eosinófilos [2].

- **Proteases e citocinas**

Como consequência da persistência bacteriana, há formação de anticorpos específicos que formam complexos imunes activando assim os neutrófilos e também a formação de outros anticorpos, os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Na ausência de oxigénio, os neutrófilos activados libertam moléculas catiónicas antimicrobianas, MPO e proteases, estas últimas supostamente responsáveis por remodelação tecidual, como fibrose, e não por danos tecidulares. Foi descoberto que a elastase neutrofílica humana (ENH) despoleta a secreção de mucinas, activa o canal epitelial de Na^+ , induz a proliferação e hiperplasia celulares e impede a *clearance* de células em apoptose.

Para além das proteases, existem também elevadas quantidades de citocinas pró-inflamatórias no pulmão cronicamente inflamado da FQ. Uma das consequências destas citocinas para o paciente é a caquécia, levando a graves perdas de peso, anorexia e falência metabólica.

- **Adaptação das bactérias ao pulmão afectado por FQ**

No ambiente anaeróbio do pulmão de FQ, ocorrem alterações genéticas significativas nas bactérias aeróbias, tal como na *P. aeruginosa*, levando assim a fenótipos específicos à FQ e que diferem consideravelmente das estirpes iniciais. Com estas observações, surge a pergunta sobre virulência – serão estas estirpes modificadas mais virulentas do que as que inicialmente colonizaram as vias aéreas? A expressão de alginato, um exopolissacárido, é induzida pelo crescimento anaeróbio da *Pseudomonas* e pensa-se que aumenta a virulência desta bactéria, já que funciona como uma barreira aos antibióticos com carga positiva, aos peptídeos antimicrobianos catiónicos e também aos fagócitos. Foi igualmente demonstrado que a *P. aeruginosa* adquire uma estrutura lipopolissacárida, que actua de modo altamente pró-inflamatório e tem sido relacionada com a severidade da infecção pulmonar.

De forma semelhante à *P. aeruginosa*, o *S. aureus* também se adapta ao ambiente pulmonar da FQ através da formação de biofilmes que diferem significativamente, em termos de genótipo e fenótipo, das estirpes originais e daquelas encontradas na cavidade nasal.

A alta virulência de alguns membros do complexo *B. cepacia* em doentes com FQ reflecte-se através do rápido declínio da função pulmonar por eles causados, levando a uma alta taxa de mortalidade. A virulência deste complexo bacteriano é multifactorial, no entanto, o contributo que cada factor tem na fisiopatologia pulmonar da FQ mantém-se por esclarecer.

Fisiopatologia do Pâncreas

Muito raramente se encontra um pâncreas sem alterações histológicas em doentes com FQ, mesmo sendo estes lactentes. Estudos quantitativos têm sugerido que, mesmo antes de haver outras anomalias detectáveis, existe já um aumento do rácio de tecido conjuntivo em relação ao tecido acinar no pâncreas [11]. Obstrução dos pequenos ductos por detritos celulares e secreções constitui a alteração pancreática mais precoce. Os ductos dilatam e de seguida, há destruição acinar, levando ao achatamento do epitélio acinar, tornado-o semelhante ao epitélio ductal. A dilatação dos ductos leva à formação de quistos de variados tamanhos, contendo secreções espessas e micrólitos.

Os tecidos pancreáticos danificados são conseqüentemente substituídos por tecido fibroso e, por vezes, tecido adiposo. Os ilhéus de Langerhans são preservados até fases tardias da doença, no entanto, estudos realizados nestes tecidos *post mortem* têm demonstrado que existe um processo contínuo de destruição dos ilhéus com formação de novas células [11]. Pode ocorrer, em alguns doentes, o desenvolvimento de diabetes *mellitus* como provável resultado das alterações na arquitectura pancreática por fibrose.

Por vezes, a calcificação generalizada do pâncreas pode levar a pancreatite aguda tanto em doentes com alguma função pancreática remanescente, como em doentes em insuficiência pancreática.

Na maioria dos doentes com FQ, a secreção de água, bicarbonato, enzimas e electrólitos está marcadamente diminuída. Na minoria de doentes que apresenta

níveis normais ou mesmo elevados de concentrações enzimáticas, as secreções são de pequeno volume, viscosas e com concentrações baixas de bicarbonato. As concentrações séricas de enzimas pancreáticas são de extrema importância, tendo-se verificado uma diminuição dos níveis da isoenzima pancreática e também da lipase e tripsina. No entanto, é necessário que ocorra uma diminuição que resulte em níveis inferiores a 10% dos valores normais para haver má-absorção [12]. Contudo, nos lactentes afectados por FQ, numa fase inicial de destruição acinar, encontram-se níveis 5-10 vezes superiores de tripsina/tripsinogénio em comparação com lactentes saudáveis [11] e esta medição da tripsina imunoreactiva sérica serve de base ao melhor rastreio neonatal actual, encontrando-se positivo em mais de 90% dos lactentes afectados. Este teste não mede, no entanto, a função exócrina, visto que apenas demonstra se os ácinos secretam tripsina ou não. Os níveis desta enzima, em estados de insuficiência exócrina, encontram-se marcadamente inferiores ao normal e, dependendo do grau de insuficiência, podem mesmo desaparecer totalmente.

O eixo "entero-insulínico" está alterado em doentes com FQ e a resposta da insulina sérica após um estímulo glicémico apresenta-se muito reduzida, podendo levar ao desenvolvimento de diabetes *mellitus*. Os níveis séricos do polipéptido pancreático encontram-se muito inferiores ao normal, tendo sido demonstrado que num grupo de crianças com FQ, a resposta desta substância à glicose estava ausente. Isto permitiu concluir que a célula polipeptídica é mais susceptível aos efeitos da FQ em comparação com as células α ou β [13].

Fisiopatologia do Fígado e da Vesícula Biliar

A ausência da proteína CFTR nas células epiteliais que delineiam os ductos biliares leva a uma redução na secreção de Cl^- e também a uma redução no transporte de Cl^- e água, resultando assim em bÍlis viscosa, facilitando a obstrução dos ductos com secreções. O envolvimento hepático nesta doença pode acontecer secundariamente ao envolvimento de outros órgãos como, por exemplo, a esteatose hepática derivada da malnutrição ou mesmo a congestão hepática por *cor pulmonale*. Em comparação com indivíduos saudáveis e da mesma idade, jovens adultos afectados por FQ apresentam litíase da vesícula em maior número, podendo chegar a 15% [14] desta população jovem. O número de casos de colelitíase aumenta com a alteração das mucinas nas secreções biliares e com a má-absorção dos ácidos biliares nos casos de insuficiência pancreática.

Fisiopatologia do Intestino Delgado

Após vários estudos de tecido intestinal de doentes com FQ, tem-se demonstrado que este tecido, que frequentemente aparenta não ter alterações, ao exame histológico apresenta uma camada viscosa de muco na superfície, com aumento da actividade das células produtoras de muco. Devido à falta de secreção de água e Cl^- , este muco torna-se viscoso e dificulta o movimento das mucinas para fora das criptas intestinais. A diminuição da secreção de líquido para dentro do lúmen intestinal pode ser exacerbada por aumento da absorção intestinal de líquido, reflectindo deste modo alterações na regulação da absorção de Na^+ mediada pela

proteína CFTR. Ambas as disfunções resultam em desidratação do conteúdo intestinal, facilitando a obstrução do intestino delgado e do cólon.

A redução da actividade de duas enzimas intestinais microvilosas, a γ -glutamyltransferase e aminopeptidase, juntamente com a isoenzima intestinal fosfatase alcalina têm sido encontradas no fluído amniótico de fetos afectados por FQ ainda com poucas semanas de gestação. Embora se tenha acreditado que não existiam dejeções por parte do feto numa fase tão precoce de gestação, estas evidências têm provado o contrário e, actualmente, a medição de níveis reduzidos de fosfatase alcalina intestinal no líquido amniótico às 17-18 semanas de gestação é o melhor rastreio pré-natal para gravidezes de risco [15].

Função absorptiva

- **Proteínas**

O aumento da excreção do nitrogénio fecal resulta da diminuição ou ausência de tripsina e quimotripsina, e a medição da quimotripsina fecal pode servir como um teste qualitativo da função pancreática. Deficiências proteicas totais são raras na infância, no entanto, alguns lactentes podem apresentar hipoalbuminémia, edema e anemia podendo, nestas circunstâncias, o teste de suor apresentar-se negativo. Em fases mais tardias da doença, a afectação hepática pode diminuir a produção de albumina, no entanto, a causa mais importante de hipoalbuminémia em doentes adultos é o aumento do volume plasmático por insuficiência cardíaca direita.

- **Lípidos**

Existem, igualmente, evidências sobre a diminuição da absorção intestinal de lípidos sendo, no entanto, esta situação distinta da má digestão lipídica que se verifica por ausência da lipase pancreática. Mesmo com o uso de cimetidina, que permite um pH intraluminal óptimo para a lipase exógena, mantém-se a esteatorreia. Uma hipótese que possa explicar este fenómeno, pelo menos parcialmente, é a diminuição do *pool* de ácido biliares, devido á sua má-absorção no íleon. Contudo, mesmo quando os lípidos são fornecidos ao organismo na forma de ácidos gordos, a má-absorção continua. Ainda outra possível hipótese que possa explicar a má-absorção deste nutriente é a camada viscosa de muco presente sobre o epitélio intestinal, dificultando assim a absorção de qualquer tipo de molécula. No entanto, esta é uma área que permanece em investigação, visto os estudos ainda não terem confirmado os diversos resultados obtidos.

- **Vitaminas e elementos essenciais**

É conhecida a deficiência de vitaminas lipossolúveis, principalmente a A, E e K, nos doentes com FQ. A deficiência de vitamina A pode ser tanto devido à redução dos níveis da proteína que liga o retinol como pode também ser derivado à má-absorção do retinol. As concentrações séricas de vitamina E estão frequentemente reduzidas e a sua deficiência prolongada pode levar a complicações neurológicas graves. No lactente, as quantidades reduzidas desta vitamina pode mesmo resultar em anemia hemolítica com trombocitose, podendo ser estes os primeiros sinais da FQ.

Como acontece com as vitaminas, também pode haver reduzidos níveis dos elementos essenciais, como o ferro e o zinco. Embora a absorção de ferro não apresente habitualmente alterações, o valor da hemoglobina encontra-se frequentemente inferior ao normal. Tal pode dever-se à deficiência da ingestão de ferro, no entanto, é necessário considerar o facto de que, o doente com doença pulmonar avançada normalmente apresenta valores de hemoglobina superiores ao normal, e quando este valor se aproxima dos limites inferiores considerados normais, isto pode significar, para este doente, uma verdadeira anemia.

Fisiopatologia das Glândulas Salivares

As secreções salivares de doentes com FQ apresentam elevadas concentrações de proteínas e enzimas. A isoenzima amilase salivar encontra-se em concentrações aumentadas na saliva, ao contrário do que acontece com esta mesma enzima nas secreções pancreáticas, onde, como já foi referido, apresenta níveis reduzidos. Tem sido sugerido a utilização desta alteração no rácio da isoenzima salivar em relação à pancreática como um teste diagnóstico para insuficiência pancreática.

Também de importância clínica é a elevação dos níveis da lipase lingual, secretada pelas glândulas von Ebner, situadas na região posterior da língua. Ao contrário da lipase pancreática, a lipase lingual é activa dentro do pH ácido do estômago, permitindo a hidrólise dos triglicéridos a monoglicéridos e ácidos gordos. Acredita-se que a lipase lingual seja responsável pela maioria da actividade lipolítica

que ocorre no duodeno destes doentes, podendo suplementos de lipase ser utilizados para tratar o defeito lipolítico associado à insuficiência pancreática [16].

Fisiopatologia das Glândulas Sudoríparas

O doente com FQ produz quantidades normais de suor, no entanto, é a quantidade dos constituintes do suor que se apresenta alterada, em comparação com indivíduos saudáveis. O componente principal do suor é NaCl, que vai sendo absorvido à medida que o suor passa pelo ducto sudoríparo. Como estes doentes não têm a capacidade de absorver o Cl⁻, o valor deste anião encontra-se elevado, servindo esta medição para um dos testes diagnósticos principais desta doença.

FACTORES MODIFICADORES DA DOENÇA

Os doentes com FQ demonstram uma variabilidade significativa no que diz respeito ao percurso e severidade da doença. A observação de fenótipos variáveis em doentes com a mesma mutação CFTR e partilhando pressões ambientais similares, sugere que variações genéticas adicionais contribuam para a expressão fenotípica da FQ. Contudo, embora se possa pensar que essa variabilidade deriva das inúmeras mutações da proteína CFTR, isto explica apenas alguns casos. Acredita-se que vários factores possam influenciar a progressão e o quadro clínico desta doença grave e as hipóteses existentes têm sido agrupadas em três categorias: factores genéticos, que incluem características intrínsecas ao indivíduo; factores ambientais, onde se incluem factores socioeconómicos e exposições ambientais; e factores relacionados com os cuidados de saúde, que englobam tanto os cuidados prestados aos doentes como também a sua adesão à terapêutica.

Factores Genéticos

Mutações CFTR

Como foi já referido, as mais de 1000 mutações do gene da FQ podem ter diferentes consequências no funcionamento da proteína CFTR. As mutações consideradas graves levam a uma acção quase nula da proteína, interferindo assim, de forma muito significativa na função pancreática, levando na maioria dos casos a uma

falência funcional deste órgão. Outras mutações, moderadas, estão normalmente associadas a casos sem insuficiência pancreática, visto haver ainda algum funcionamento da CFTR, embora irregular e deficiente. Tem sido demonstrada uma correlação clara entre a classe da mutação e a função pancreática, no entanto, esta correlação não tem sido tão evidente em relação à função pulmonar [1]. As possíveis causas apontadas parecem estar relacionadas com a grande variabilidade fenotípica demonstrada entre os homozigóticos $\Delta F508$. Mutações CFTR "ligeiras" associam-se a função pancreática conservada e doença pulmonar menos severa. Contudo, considerando a raridade com que ocorrem, estas mutações apenas justificam uma pequena fracção da grande variabilidade observada na população global de doentes com FQ, dominada por mutações $\Delta F508$.

Genes modificadores

A hipótese da existência de genes modificadores da doença surgiu pela primeira vez quando foi demonstrado que a mortalidade de ratos afectados por FQ variava consoante a estirpe. Vários genes têm sido estudados devido à hipótese de participarem na fisiopatologia da FQ e também por terem polimorfismos identificados. Estes genes modificadores têm, como possíveis efeitos, uma expressão ou função alterada da proteína CFTR, uma modulação da resposta inflamatória e defesas imunitárias, ou pode mesmo modular a resposta às infecções adquiridas.

1) Regulação da função da proteína CFTR

➤ Receptor β_2 -adrenérgico

Este receptor está directamente envolvido nas concentrações de cAMP presentes nas vias aéreas, tendo assim um papel muito importante na broncodilatação e também na activação da função residual da proteína CFTR, vista esta ser dependente de cAMP. Já foi comprovado que os polimorfismos mais frequentes do gene do receptor β_2 -adrenérgico levam, através de uma dessensibilização do receptor, a uma redução significativa da função pulmonar e a um maior declínio anual do FEV₁ em doentes entre os 6 e os 20 anos de idade [2].

2) Regulação da inflamação

➤ Factor de necrose tumoral- α (TNF- α)

TNF- α é uma citocina pró-inflamatória que se encontra em elevadas concentrações nas vias aéreas afectadas por FQ. Contribui de forma significativa para a inflamação neutrofílica tão característica desta doença, visto ser um forte quimiotáctico para os neutrófilos. A função pulmonar apresenta uma correlação negativa com as concentrações desta substância na expectoração de doentes com FQ [2]. Foi identificado um polimorfismo responsável por um aumento na síntese desta citocina até cinco vezes superior ao normal, comprovando-se os efeitos deletérios sobre a função pulmonar, sendo igualmente responsável por uma diminuição do peso corporal, ajustado em relação à idade, em comparação com indivíduos sem este polimorfismo [3].

➤ Factor transformador de crescimento- β (TGF- β)

Esta molécula, que apresenta características pró- e anti-inflamatórias, regula a proliferação de fibroblastos e a deposição de colagénio no epitélio respiratório. Os polimorfismos identificados têm sido correlacionados com a produção de TGF- β e os seus níveis sanguíneos, associando-se a várias patologias pulmonares, como por exemplo a fibrose pós-transplante pulmonar. Directamente relacionado com a afectação pulmonar na FQ, já foi comprovado que estes polimorfismos são responsáveis por um declínio precoce da função pulmonar, havendo quedas na FVC e no FEV₁ vários anos antes do que seria esperado nesta patologia.

➤ Glutathione S-transferases

Um contribuinte muito importante para danos tecidulares em doenças como a FQ, que consistem em estados de inflamação e infecção crónicas, é o radical livre de oxigénio. Uma substância antioxidante que revela funções muito importantes no pulmão é a glutathione, e a ligação desta molécula a substâncias tóxicas é conseguida através de enzimas chamadas glutathione S-transferases. Polimorfismos para o gene responsável pela produção deficiente destas enzimas catalisadoras foram correlacionados com um aumento no risco de enfisema pulmonar e bronquite crónica. No entanto, os estudos realizados para definir o papel destes polimorfismos na FQ têm produzido resultados conflituosos. Enquanto alguns investigadores comprovaram a relação entre os polimorfismos e um diagnóstico de FQ precoce e aumento da mortalidade na infância, outros estudos não conseguiram comprovar estes resultados,

havendo mesmo alguns investigadores que demonstraram melhorias da função pulmonar com alguns polimorfismos específicos [2].

➤ α_1 -antitripsina (α_1 -AT)

A antiprotease α_1 -AT é libertada de monócitos e hepatócitos e está envolvida na manutenção do equilíbrio entre os efeitos antimicrobianos protectores das proteases e os seus efeitos destrutivos no epitélio respiratório. É característico da FQ um desequilíbrio no rácio entre as proteases e as antiproteases. Acredita-se que esta proteína desempenhe um papel importante na doença pulmonar da FQ visto inibir a elastase neutrofílica, substância libertada de forma excessiva para as vias aéreas na FQ. A α_1 -AT pode ser expressa em diferentes quantidades, dependendo dos alelos responsáveis pela sua produção. O alelo M está associado à produção de quantidades normais de α_1 -AT, o alelo S a quantidades ligeiramente diminuídas e o alelo Z a quantidades marcadamente inferiores ao normal. Tem sido demonstrado o contributo da deficiência de α_1 -AT para estados patológicos como asma, bronquiectasias e enfisema pulmonar, podendo assim afectar, indirectamente, a progressão da FQ.

➤ α_1 -antiquimotripsina (α_1 -ACT)

Este inibidor de proteases é semelhante à α_1 -AT visto ter funções na modulação da resposta imunitária do indivíduo. Um estudo efectuado com 157 doentes com FQ e deficiência de α_1 -ACT demonstrou que 10 destes doentes apresentavam uma doença pulmonar moderada com melhores parâmetros de função pulmonar e infecção por *P. aeruginosa* menos frequente em comparação com indivíduos com níveis normais desta

protease [4], tendo este estudo evidenciado que a deficiência de α_1 -ACT leva a uma progressão favorável da FQ.

➤ Factor inibidor da migração de macrófagos (MIF)

Este mediador é conhecido pelas suas propriedades pró-inflamatórias através da sua influência na infecção por microrganismos Gram negativos, condicionando uma resposta inflamatória exacerbada neste tipo de infecção. Um polimorfismo identificado, que origina uma diminuição dos níveis desta substância, parece afectar de modo favorável a progressão da FQ ao diminuir a frequência de infecção por *P. aeruginosa* e também o risco de insuficiência pancreática [2].

3) Modulação da infecção

➤ *Mannose-binding lectin* (MBL)

Esta proteína desempenha um papel importante no sistema imunitário inato ao activar a fagocitose quando se liga, através de ligandos, à superfície de bactérias e outros microrganismos. Existem alelos mutantes responsáveis por alteração dos níveis desta proteína; quando homozigóticos para o alelo mutante, existe quase uma deficiência total da proteína e, nos indivíduos heterozigóticos, há uma diminuição dos níveis sanguíneos de MBL para 10-20% do normal [2]. Estes polimorfismos estão associados não só a um aumento de risco de diferentes infecções em doentes com FQ como também se associam a doença pulmonar severa e a um aumento da mortalidade.

➤ Alelos do *human leukocyte antigen class II* (HLA)

Na FQ, a frequência de sintomas alérgicos e hiperreactividade brônquica está aumentada e os doentes que apresentam atopia aparentemente apresentam um curso de doença mais severo do que os doentes com FQ não-atópicos. Com isto, surge a hipótese de genes associados a alergias terem uma influência negativa sobre o quadro clínico da FQ. Alguns dos alelos do complexo de histocompatibilidade de classe II estão associados a atopia em indivíduos sem FQ, tendo sido observada uma frequência aumentada destes alelos em doentes com FQ. Foi também observada uma correlação positiva entre os alelos HLA classe II, os níveis sanguíneos de IgE e a colonização das vias aéreas por *P. aeruginosa* [5].

➤ Sintetases de óxido nítrico (NOSs)

As NOSs são enzimas responsáveis pela produção de óxido nítrico (NO) e têm 3 isoformas, cada uma produzida por genes diferentes. Estas isoformas encontram-se em vários tipos de células nas vias aéreas e estão envolvidas em diversos processos fisiológicos, tais como a defesa imunitária, a transmissão de impulsos nervosos e a regulação da actividade brônquica. Embora seja habitual existirem níveis elevados de NO expirado em doentes com inflamação crónica das vias aéreas, esta situação não se confirma nos doentes com FQ e até se encontram níveis expirados reduzidos [6]. Tem sido comprovado através de diversos estudos que as diferenças na produção de NO nas vias aéreas influencia o curso da afectação pulmonar na FQ.

Os polimorfismos identificados em alguns alelos responsáveis pela produção das isoformas de NOSs alteram os níveis de NO, tanto na asma como na FQ, levando a

uma diminuição do NO expirado, criando assim, uma predisposição para infecções a *P. aeruginosa* nas vias aéreas superiores e inferiores de doentes com FQ [2].

➤ Interleucina-10 (IL-10)

A IL-10 é, como outras substâncias discutidas anteriormente, uma citocina anti-inflamatória, existindo evidências em estudos realizados em ratos do papel desta citocina em infecções endobrônquicas por *P. aeruginosa* e na resposta imunitária a infecções por *Aspergillus fumigatus*. A formação de IL-10 em indivíduos afectados por FQ é menor que nos indivíduos saudáveis [6]. No entanto, um dos polimorfismos do gene da IL-10 é responsável por uma produção aumentada da citocina em casos de FQ, levando ao aumento na frequência de colonização das vias aéreas por *A. Fumigatus* e consequentemente ao aumento do risco de aspergilose broncopulmonar alérgica [2].

A variabilidade fenotípica em doenças monogénicas frequentemente não é explicada pelas possíveis mutações do gene responsável e estudos têm comprovado que genes não-causadores de doença podem desempenhar um papel muito importante no curso e quadro clínico da doença. Embora já inúmeras hipóteses tenham surgido em relação a genes modificadores da FQ, os estudos realizados encontram-se limitados por apresentarem populações pequenas de doentes, definições inconsistentes de fenótipos e estudos repetidos não concordantes. Com o tempo e evolução da investigação desta área, espera-se definir com certezas os genes envolvidos, o que vai permitir uma melhor compreensão dos processos patológicos desta doença e desenvolver novos alvos terapêuticos.

Sexo

Os vários estudos efectuados até hoje têm demonstrado de forma consistente uma diferença entre as mulheres e os homens afectados por FQ e o estudo mais completo, que avaliou os dados do Registo de FQ desde 1988 até 1992, analisou e ajustou parâmetros relacionados com o estado nutricional, função pulmonar, exame bacteriológico da expectoração e idade de diagnóstico dos indivíduos estudados. Este estudo comprovou que a idade média na altura do falecimento nas mulheres é inferior em 3,1 anos em relação à dos homens [1]. A diferença na sobrevida destes indivíduos é mais notável entre o 1º e o 20º ano de vida, dado que tem persistido ao longo dos anos embora tenha havido melhorias significativas na esperança de vida. Continua, infelizmente, a não se encontrar uma razão que possa explicar esta disparidade entre os sexos. Um estudo que analisou os efeitos da IL-10 em ratos demonstrou que as fêmeas não só eram mais susceptíveis a infecção por *P. aeruginosa* como também apresentavam uma resposta inflamatória mais intensa que os machos. Esta evidência pode se relacionar com os humanos, visto a IL-10 encontrar-se em valores reduzidos no lavado broncoalveolar de indivíduos com FQ. Outro estudo comprovou que os indivíduos de sexo feminino com FQ apresentam um metabolismo basal maior que os homens [7] o que poderá significar uma maior dificuldade na manutenção de um bom estado nutricional, em comparação com os rapazes, levando assim a um desfecho global mais desfavorecido. Este estudo comprovou ainda maior mortalidade nas raparigas mesmo havendo controlo do seu estado nutricional.

Factores ambientais

Estatuto socioeconómico

De um modo global, e na população geral, os indivíduos que pertencem a grupos socioeconómicos mais baixos normalmente apresentam estados de saúde inferiores e mortalidades maiores em comparação com indivíduos de grupos socioeconómicos mais altos [1]. Estudos do *British Commonwealth* documentaram a influência de factores socioeconómicos no prognóstico da FQ. Na tentativa de confirmar as conclusões deste estudo, outras investigações foram realizadas na Inglaterra, País de Gales e EUA, cada um avaliando características diferentes que definem o estatuto socioeconómico. Na Inglaterra e no País de Gales, foram avaliadas todas as mortes por FQ durante um período de 17 anos, concluindo que as probabilidades de sobrevivência para além da esperança média de vida variavam consoante a zona de residência e que eram 2,75 vezes superiores se a profissão dos pais fosse considerada como não-manual em comparação com a manual [8]. Outro estudo, realizado no Belfast Hospital for Sick Children, demonstrou que idade materna inferior a 19 anos e casos de mãe/pai solteira(o) associavam-se a morbilidades mais elevadas e a um aumento do risco de internamento [9].

Outro estudo, realizado nos EUA, avaliou a evolução dos doentes com FQ com base no seu seguro de saúde, especificamente os doentes da *Medicaid*. Foram analisados os dados do *U.S. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* que abrangeu os anos de 1986 a 1994 sendo avaliados apenas os casos pediátricos. Foram ajustados factores como etnia, sexo, utilização de enzimas pancreáticas e idade, e o risco de

morte, durante a duração do estudo, apresentava-se 3,65 vezes maior nos doentes-*Medicaid* em comparação com os doentes não-*Medicaid* e o FEV₁ encontrava-se 9,2% abaixo do previsto nos doentes *Medicaid*.

A razão pela qual o estatuto socioeconómico terá uma influência tão negativa sobre o curso da doença não está muito explícita. No entanto, o facto de ser comum encontrar em grupos pobres condições de saúde desfavoráveis, tais como pressões ambientais prejudiciais, comportamentos pouco esclarecidos e dificuldades no acesso aos cuidados de saúde, pode servir como possível justificação para as diferenças encontradas nos diferentes grupos socioeconómicos.

Exposição a fumo de tabaco e outros poluentes

Foi durante uma colónia de férias infantil em 1990 que se descobriu a associação entre a exposição a fumo de tabaco, a má função pulmonar e o crescimento deficiente de crianças com FQ [1]. Nesta colónia de férias, deparou-se com uma situação em que as crianças com FQ que eram expostas a fumo de tabaco em casa dos pais eram aquelas que mais engordavam durante as duas semanas de férias, em comparação com as crianças que não tinham essa exposição. A importância deste factor no curso da doença não pode ser subestimada, sobretudo por ser um factor evitável. Para além de haver diferenças significativas a nível da função pulmonar, do estado nutricional e da frequência de internamentos destes doentes, a exposição a fumo de tabaco está também associada aos deficitários estados de saúde que se encontram nos grupos socioeconómicos mais baixos, visto existir uma clara relação, na população geral, entre estes grupos e o hábito de fumar tabaco [10].

Exposição a e colonização por agentes infecciosos

Existem duas espécies de bactérias que mais se associam à deterioração da função pulmonar: a *P. aeruginosa* e o complexo *Burkholderia cepacia*. Existem cada vez mais estudos que comprovam que a colonização das vias aéreas por *P. aeruginosa* resulta num declínio rápido da função pulmonar e do estado nutricional e que as probabilidades de colonização por esta bactéria patogénica aumentam [1]: sendo uma pessoa do sexo feminino; tendo feito profilaxia antiestafilocócica prévia; após contacto com outros doentes com FQ colonizados pela mesma bactéria; com a utilização de aerossóis; se história de internamentos recentes anteriores e se utilizada antibioterapia endovenosa prévia. Na infância, internamentos por infecções respiratórias víricas também constituem um importante factor de risco [1].

Em relação ao complexo *B. cepacia*, tem sido difícil definir a sua influência no prognóstico e no contágio de doentes com FQ, visto estes efeitos diferirem de espécie para espécie. No entanto, semelhante à *P. aeruginosa*, tem sido documentado de forma consistente que a colonização por este complexo bacteriano resulta numa diminuição da função pulmonar e que as probabilidades de colonização são maiores quando existe exposição a este agente [1].

Não são apenas as infecções pulmonares bacterianas que podem levar à diminuição da função pulmonar em doentes com FQ mas também as infecções víricas. Embora o vírus sincicial respiratório tenha mais atenção neste campo devido à sua fácil identificação, aparentemente, todos os vírus respiratórios apresentam uma virulência semelhante. Ainda mais importante parecem ser as infecções víricas das vias aéreas

inferiores, em comparação com as superiores, visto que crianças internadas com estas infecções apresentam não só uma diminuição da função pulmonar como também um aumento das células inflamatórias no lavado broncoalveolar, além de uma maior probabilidade de adquirir infecção por *P. aeruginosa* no futuro.

Deficiências nutricionais

A relação entre a função pulmonar na FQ e o estado nutricional do doente é uma relação bidireccional, no entanto, existem fortes evidências que os défices nutricionais levam a uma deterioração da função pulmonar a longo prazo e a uma diminuição da sobrevida [11]. Embora o mecanismo desta relação não esteja completamente esclarecido, estudos têm demonstrado que mesmo graus mínimos de malnutrição podem alterar as defesas imunitárias e resultar em fadiga dos músculos respiratórios.

Como possíveis causas destas deficiências nutricionais, a dificuldade no acesso a alimentos específicos, enzimas pancreáticas e suplementos nutricionais nos grupos socioeconómicos baixos e a má-adesão ao plano dietético servem como exemplos. Num estudo efectuado com 25 crianças com FQ e doença pulmonar ligeira, demonstrou-se que apenas 16% respeitava as recomendações dietéticas [1]. Existe uma relação positiva entre o aumento do peso corporal e um bom conhecimento das necessidades nutricionais para crianças com FQ, aumentando assim a adesão dietética.

Factores relacionados com os cuidados de saúde

Embora ainda não tenha sido documentado o contributo individual de cada tratamento, como a reabilitação funcional respiratória e nutricional, a *clearance* das vias aéreas ou a detecção e tratamento das complicações, é óbvio que os avanços que tem havido a nível da terapêutica da FQ têm influenciado, de forma muito positiva, a evolução e o prognóstico destes doentes. No entanto, existem factores relacionados com a terapêutica, tanto a nível da adesão aos regimes terapêuticos como a nível dos cuidados prestados aos doentes, que podem alterar significativamente o curso desta doença, criando assim a necessidade de conhecer estas influências com o objectivo de as otimizar.

Adesão à terapêutica

A baixa taxa de adesão aos regimes terapêuticos da FQ reveste este factor de particular importância quando se avalia as razões das diferenças encontradas na evolução destes doentes. Alguns estudos empíricos têm correlacionado a adesão com o nível de optimismo do doente, do seu conhecimento sobre a doença, o funcionamento familiar e o nível de educação dos pais da criança afectada. Embora não tenha sido documentado de forma consistente, existe uma relação com o grupo socioeconómico do doente e a sua adesão à terapêutica [12]. Como, de modo geral, o estado de saúde nos grupos socioeconómicos baixos é pobre, os pais de crianças doentes pertencentes a esta classe são mais susceptíveis a doenças físicas e psíquicas, tendo, conseqüentemente, um impacto negativo sobre a adesão terapêutica dos seus filhos doentes. Também se encontram nesta classe socioeconómica pessoas com

pouca formação que, por vezes, se sentem intimidadas a fazer perguntas em relação à doença e ao tratamento, ou mesmo o médico pode criar um estereótipo sobre estes indivíduos, não lhes facultando a informação necessária, por achar que não têm capacidade para compreender. Os doentes que têm melhor adesão costumam ser os mais jovens e os com pais que estão sujeitos a menos *stress*, sendo que já foi comprovado que o *stress* e o mau funcionamento familiar influenciam negativamente o curso da doença [1]. No entanto, é necessário ter cautela ao interpretar resultados deste tipo de estudo devido à existência de dificuldades em medir, de forma adequada e objectiva, a adesão dos doentes.

Diferenças nos cuidados prestados

Numa tentativa de *standardizar* os cuidados prestados na FQ, a *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) criou algumas recomendações para distribuir pelos centros especializados nesta doença. No entanto, tem-se verificado que existem diferenças a nível da mortalidade, função pulmonar e estado nutricional nestes centros, mesmo havendo controlo sobre a população de doentes de alto risco que são lá seguidos. Isto tem sido explicado através dos resultados de alguns estudos, onde foi demonstrado que existem variações na prescrição das várias terapêuticas e no seguimento dos doentes, muitos destes não sendo monitorizados conforme as recomendações da CFF. Como resultado destas evidências, o registo de FQ tem criado relatórios a demarcar as variações nos cuidados prestados e nos resultados clínicos dos doentes seguidos nos centros especializados, com o objectivo de utilizar estas diferenças para futuramente melhorar a saúde dos doentes de FQ. As variações na implementação das *guidelines* definidas pode, de facto, ter origem nas diferenças de opinião dos médicos que

seguem este tipo de doentes, no entanto, é mais provavelmente devido à aplicação inconsistente destas *guidelines* por equipas médicas que não são apoiadas no sentido de terem a liberdade, quando adequadamente formadas para tal, na implementação dos cuidados que acham mais apropriados para cada doente. Para tentar solucionar este problema, a Fundação Americana de FQ está, actualmente, a desenvolver novas técnicas que visam melhorar os cuidados prestados a estes doentes.

DIAGNÓSTICO

Ao diagnosticar fibrose quística, não se podem esquecer as implicações e repercussões que este diagnóstico terá no indivíduo afectado e na sua família. Com isto, surge a necessidade de diagnosticar esta patologia da forma mais correcta e precoce possível, tendo em conta que um diagnóstico tardio dá origem a inúmeras consultas médicas e recurso a exames complementares de diagnóstico, como também implica um início tardio no tratamento, afectando assim os resultados clínicos e terapêuticos do indivíduo a longo prazo [1].

Apesar da grande heterogeneidade que se verifica nas manifestações e evolução da doença, o diagnóstico de FQ é essencialmente clínico, continuando a prova de suor a ser o teste diagnóstico mais sensível. A tríade diagnóstica, doença sinopulmonar crónica, insuficiência pancreática e teores elevados de cloreto no suor, constitui a apresentação típica. [2]

Na maioria dos casos, o diagnóstico é simples: a criança tem sintomas clássicos de fibrose quística ou história familiar e testes de suor positivos confirmam o diagnóstico. Os critérios diagnósticos, desenvolvidos nos anos 60 e baseados em características fenotípicas, têm sido úteis na orientação diagnóstica nos últimos 40 anos. Embora no passado tenha havido falsos positivos e falsos negativos, tais erros de diagnóstico têm sido maioritariamente atribuídos a irregularidades na execução dos testes de suor. No entanto, também já foi considerado o conceito de “fibrose quística

com prova de suor negativa”, isto é, um teste de suor negativo ou *borderline* perante evidências clínicas convincentes de FQ.

Após a descoberta da proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) em 1989 [3] e da disponibilidade das técnicas laboratoriais utilizadas para a identificação dos dois alelos mutantes da FQ, esperava-se uma melhoria no diagnóstico e uma clarificação dos casos *borderline*. Tal, no entanto, não se tem verificado. A pergunta com a qual vários médicos se deparam perante um indivíduo com características clássicas da FQ é se, de facto, a pessoa está afectada. Para conseguir uma resposta, há que recorrer a exames complementares de diagnóstico e ter a noção que existe a possibilidade de um espectro fenotípico abrangente.

Um fenótipo variável

O facto da FQ poder estar associada a um fenótipo variável foi reconhecido numa fase precoce na história da doença [4]. Existe um número pequeno, mas significativo, de crianças com doença pulmonar e elevação dos electrólitos no suor mas que não são afectadas por má-absorção, designando-se este grupo de indivíduos de "*pancreatic sufficient*". De um modo geral, estas crianças são afectadas por doença pulmonar mais ligeira em comparação com as crianças "*pancreatic insufficient*". É actualmente reconhecida a grande probabilidade de o doente com função pancreática normal ter uma mutação da CFTR que resulte numa função residual da proteína (classe IV – R117H, A455E), embora este não seja um dado constante. É também conhecido que os diferentes órgãos apresentam diferentes susceptibilidades à disfunção da CFTR; assim, a glândula sudorípara é mais susceptível que a via aérea e esta, por sinal, é mais

susceptível que o pâncreas [4]. No entanto, não se pode esquecer que as diferentes mutações da proteína CFTR terão, muito provavelmente, consequências diferentes nos diversos órgãos afectados. Aparentemente, também poderão modificar a expressão fenotípica da FQ os vários genes envolvidos na sua etiologia; tal significa que dois indivíduos com exactamente o mesmo genótipo podem levar cursos clínicos muito diferentes [5]. Outro factor que determina o fenótipo e a gravidade da doença é o factor externo, por exemplo a exposição a agentes patogénicos que causam uma diminuição da função pulmonar.

Critérios de Diagnóstico para a Fibrose Quística

Em 1998, a Fundação Norte Americana de Fibrose Quística publicou o seu consenso sobre o diagnóstico de FQ [6]. Foi proposto que o diagnóstico deva assentar na identificação de um fenótipo clínico característico, incluindo história de FQ em um irmão e um rastreio neonatal positivo. Para evidência laboratorial, é necessária a demonstração da anomalia no transporte iónico (normalmente elevação dos electrólitos no suor) ou duas mutações associadas à FQ (Tabela 1).

Tabela 1 [4] - Critérios Diagnósticos para a Fibrose Quística†

A. Características fenotípicas
Doença sinopulmonar crónica
Anomalias gastrointestinais ou nutricionais
Síndromes “salt loss”
Anomalias urogenitais masculinas (ABCVD)
B. História de FQ num irmão
C. Rastreio neonatal positivo
D. Elevação do valor de Na⁺ no suor
E. Duas mutações etiopatogénicas da CFTR
F. Demonstração <i>in vivo</i> da alteração do transporte iónico através do epitélio nasal

ABCVD: ausência bilateral congénita dos *vas deferens*.

†Determinado pelo *North American Consensus Group* [6]. Para um diagnóstico positivo, é necessário um quadro clínico característico (A, B ou C) e um teste laboratorial.

Teste de suor

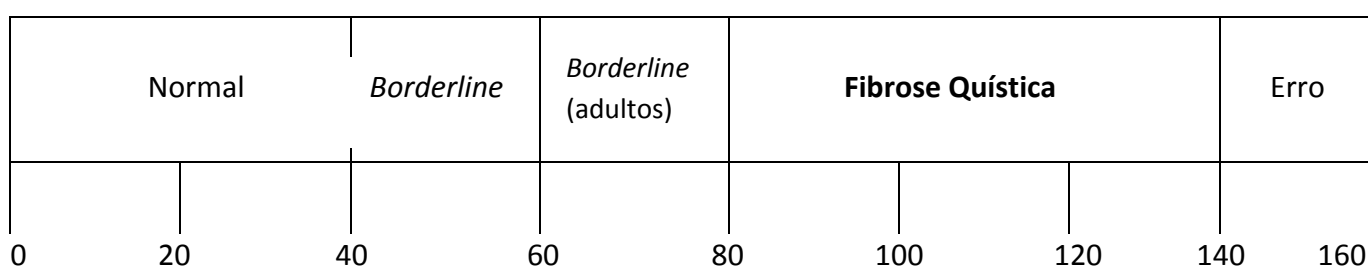
Descrito pela primeira vez em 1959, o teste de suor mantém-se como *gold standard* no diagnóstico da FQ [1]. Quando o teste é executado por técnicos experientes e desde que seja utilizado um peso adequado de suor (> 100 mg), um resultado positivo é diagnóstico, desde que na ausência de entidades associadas a falsos-negativos, situações estas raras e que geralmente consistem em condições clínicas distintas. Na FQ, as concentrações de Na⁺ e Cl⁻ são superiores a 60 mmol/L (> 70 mmol/L em adolescentes e adultos) com uma média que se aproxima dos 100 mmol/L [4]. Para um indivíduo normal ou mesmo para um portador do gene da FQ, a

média das concentrações de Na⁺ e Cl⁻ é cerca de 30 mmol/L. É de referir a necessidade de correcção ao interpretar os valores para diferentes idades.

O teste de suor, ou, o teste quantitativo ionoforético de pilocarpina, é laborioso, recorrendo à acção capilar para poder obter um volume de líquido de suor. Este líquido é subsequentemente analisado por diversas técnicas e a avaliação da sua condutividade fornece uma medição global do seu conteúdo iónico. A fiabilidade do método aumenta com o número de vezes que é executado num determinado laboratório, visto que a maior causa de falsos positivos e falsos negativos é o erro técnico. No entanto, falsos positivos podem ser devidos a hipotiroidismo, doença de Addison, displasia ectodérmica, entre outros, enquanto falsos negativos podem ser devidos a edema e malnutrição (Figura 1). É frequente repetir-se este exame três vezes para certificar o resultado devido ao impacto que o diagnóstico terá na vida do indivíduo afectado e dos seus familiares. Embora o teste de suor seja o *gold standard* no diagnóstico da FQ, existem ainda algumas dificuldades na sua utilização em pessoas de determinadas faixas etárias. É conhecido que em crianças mais velhas e adolescentes se apresentam dificuldades na interpretação dos resultados visto que até 10% dos adolescentes normais podem ter concentrações salinas superiores a 60 mmol/L [4]. O teste de supressão por fludrocortisona pode clarificar estas situações; a administração oral de 9- α fludrocortisona (3 mg/m²/d durante dois dias) aumenta a absorção de sódio na glândula sudorípara normal, fazendo com que os valores de electrólitos diminuam até valores dentro dos parâmetros normais no indivíduo, não tendo, no entanto, nenhum efeito no indivíduo com FQ [4].

O teste de suor não é fidedigno como rastreio nem quando é utilizado em lactentes e pode ter, até em laboratórios de referência, valores normais ou *borderline* em crianças que subsequentemente são diagnosticadas com FQ. Por esta razão, a descoberta do gene da FQ foi vista como um método com potencial para auxiliar no diagnóstico e rastreio da doença.

Fig. 1 [1] – Concentrações de Cl^- associadas ao diagnóstico de FQ.



Falsos negativos: edema, malnutrição, determinadas mutações do gene de FQ, má diluição da amostra, outros.

Falsos positivos: hipotireoidismo, doença de Addison, displasia ectodérmica, doença de armazenamento do glicogénio tipo I, fucosidose, edema, malnutrição, evaporação, contaminação da amostra,

Genotipagem da mutação CFTR

Após a descoberta do gene da FQ em 1989, o diagnóstico podia ser conseguido através da identificação de dois alelos mutantes. Testes comerciais para os 86 alelos mais frequentes identificam cerca de 93% dos doentes com FQ [1]. Como existem, no entanto, mais de 1000 mutações conhecidas, é possível não identificar algumas das mutações mais raras através da genotipagem. O estudo genético pode também ser utilizado no contexto do diagnóstico pré-natal. Frequentemente, a mãe é estudada e,

se tiver um resultado positivo, o pai será subsequentemente estudado. Nos casos em que ambos os pais são heterozigóticos para um alelo de FQ, a amniocentese ou a biópsia das vilosidades coriônicas está indicada, de modo a fazer a genotipagem do ADN do feto.

Todos os doentes com suspeita de FQ devem ser avaliados com análise do genótipo. A maioria dos laboratórios procura as 4 ou 5 mutações mais frequentes atribuídas aos diferentes grupos étnicos e às várias regiões geográficas. O diagnóstico é tardio em determinados grupos étnicos devido ao facto da FQ começar a ser documentada em indivíduos Africanos, Asiáticos, Árabes e outras etnias que anteriormente se pensavam livres desta doença. Começam actualmente a surgir fenótipos característicos de regiões específicas. Por exemplo, no nordeste da Itália, insuficiência pancreática, testes de suor normais ou *borderline* e infertilidade masculina são características frequentes para uma mutação específica que se tem verificado cada vez mais nessa região [1].

Continua a haver uma vasta investigação sobre o extenso espectro de manifestações clínicas associadas a diferentes mutações e uma das grandes descobertas nesta área foi a existência de um fenótipo variável num indivíduo homozigótico. Actualmente, uma das maiores dificuldades na determinação do diagnóstico de FQ reporta-se à variabilidade fenotípica demonstrada pela doença. Por exemplo, deverá um indivíduo saudável, do sexo masculino, com ausência bilateral dos *vas deferens* e duas mutações de FQ identificadas, ser diagnosticado com FQ quando esta doença acarreta pesadas consequências a nível educacional, familiar, sócio-económico, etc? Ou a doente, do sexo feminino, com pólipos nasais e infecções

pulmonares crónicas mas com o teste de suor normal, terá esta pessoa FQ? Uma das mutações que mais se associa a fenótipos variáveis é o alelo 5T [1], desde indivíduos saudáveis e férteis até doentes com manifestações típicas. Embora existam mutações associadas a manifestações específicas, uma apresentação atípica necessita de investigações subsequentes.

Investigação de casos atípicos

Um teste de suor e a identificação de duas mutações da fibrose quística estabelecem o diagnóstico na maioria dos casos. No entanto, investigações subsequentes para estabelecer o diagnóstico são cada vez mais necessárias, devido ao imenso número de quadros clínicos atípicos. Uma abordagem sistemática que permite diagnosticar este tipo de casos consiste no seguinte:

- 1) Regra de ouro: repetir o teste de suor sempre num centro especializado, familiarizado com as técnicas utilizadas neste tipo de teste.
- 2) Avaliar de forma profunda o sistema respiratório; dependendo da idade e das indicações clínicas, há que considerar:
 - exame bacteriológico da expectoração, procurando especificamente colonização por pseudomonas e estafilococos
 - mecânica ventilatória com avaliação das pequenas vias aéreas
 - imagiologia do tórax e dos seios perinasais

- 3) Excluir etiologias de outras doenças pulmonares crónicas, tais como:
 - defesas diminuídas: imunodeficiências, α 1-antitripsina
 - aspiração recorrente
 - discinesia ciliar
- 4) Avaliar funções pancreática, gastrointestinal e hepática, se indicado.
- 5) Avaliação urológica, quando pertinente:
 - espermograma
 - ecografia transrectal do sistema genitourinário
- 6) Iniciar pesquisas sobre mutações raras e direccionar estas pesquisas especificamente aos grupos étnicos, às regiões geográficas e às manifestações clínicas.

Exames Auxiliares de Diagnóstico

Na tentativa de obter mais evidências a favor ou contra o diagnóstico de fibrose quística devem-se incluir os seguintes exames auxiliares de diagnóstico:

Diferença de potencial nasal

O transporte activo de iões através do epitélio respiratório resulta numa “voltagem”, ou, diferença de potencial. A absorção de Na^+ é o principal transporte iónico da via aérea; a diferença de potencial é negativa quando vista do exterior da via

aérea. Na FQ, a **hiperabsorção de Na⁺** e a **impermeabilidade de Cl⁻** resulta numa diferença de potencial basal altamente negativa, cuja magnitude diminui de forma drástica após a perfusão com uma solução (amilorido) que inibe a absorção de Na⁺ mas que não responde à solução que estimula a secreção de Cl⁻. Na via aérea não afectada por fibrose quística, a diferença de potencial basal é menor, a diminuição após perfusão com amilorido menos intensa e o aumento subsequente da secreção de Cl⁻ habitualmente é significativa. Embora existam dois padrões distintos na diferença de potencial nasal, distinguindo assim as vias aéreas afectadas das não-afectadas por FQ, nem sempre esta discrepância é linear, e pessoas com FQ podem mesmo apresentar evidência de secreção de Cl⁻ e/ou uma diferença de potencial basal baixa, sobretudo se o epitélio nasal se encontrar inflamado [4].

Em um número significativo de casos com resultados equívocos no teste de suor, o teste de diferença de potencial nasal pode fornecer informações úteis para descartar ou diagnosticar esta doença. No entanto, não é raro haver resultados equívocos também neste teste e, como no caso do teste de suor, é necessário repetir o exame em laboratórios acreditados neste tipo de avaliação.

Mecânica ventilatória

A espirometria é o método clínico *standard* para avaliação da função pulmonar em doentes com FQ. As medições são dependentes de uma boa técnica e da colaboração do doente, razões pelas quais este método não obtém resultados fiáveis em crianças com < 5 anos de idade. Numa fase inicial da doença, esta apresenta-se com características obstrutivas, com *air trapping* e hiperinsuflação, resultando

eventualmente numa elevação do rácio entre o volume residual (RV) e a capacidade pulmonar total (TLC). A capacidade pulmonar total está também aumentada como resultado da hiperinsuflação. É habitual a capacidade vital forçada (FVC) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV_1) se manterem inalterados de uma forma prolongada no tempo, havendo, no entanto, alterações a este níveis com a progressão da doença. O fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da FVC ($FEF_{25-75\%}$) é, no entanto, o primeiro parâmetro a alterar-se e também aquele que mais se altera. É normal encontrar doentes com alterações marcadas a nível do $FEF_{25-75\%}$ enquanto mantêm valores normais para FVC e FEV_1 , demonstrando assim envolvimento das pequenas vias aéreas.

Na doença avançada, pode haver dessaturação de oxihemoglobina devido a um desequilíbrio de ventilação-perfusão. Com a evolução da doença, o FEV_1 também diminui e as alterações na mecânica ventilatória demonstram não só um padrão obstrutivo mas também restritivo, devido às lesões pulmonares extensas caracterizadas por fibrose. As alterações restritivas mais típicas consistem na diminuição da TLC e da capacidade vital (VC).

Embora a espirometria não seja um método muito fiável para avaliar a função pulmonar em crianças pequenas, algumas podem ser ensinadas a executar algumas manobras, dando origem a curvas parciais de volume e fluxo que ainda permitem demonstrar alterações para além de uma resistência aérea aumentada e hiperinsuflação. Recentemente, outros métodos de avaliação da função pulmonar, tal como a oscilometria de impulso, têm sido investigados. Visto esta técnica não

necessitar de uma expiração forçada voluntária e poder ser executada durante a respiração normal, é possível utilizar este método em crianças com idade > 3 anos.

Tripsina imunoreactiva

Cada vez mais, os doentes são identificados através do rastreio neonatal, que consiste na medição dos níveis de tripsina imunoreactiva através de uma gota de sangue, sendo estes valores 2-5 vezes mais elevados em recém-nascidos afectados por FQ [1]. Os níveis decrescem após 1 – 2 meses de vida, tornando o seu doseamento pouco fiável para rastreio após o período neonatal. Além disso, o grande número de falsos positivos e falsos negativos invalida a sua utilização no diagnóstico da FQ. Esta análise é frequentemente repetida de modo a obter mais certezas no diagnóstico, no entanto, o diagnóstico definitivo é conseguido apenas após a identificação de dois alelos mutantes ou após o teste de suor.

Testes de avaliação da má-absorção intestinal

A má-absorção intestinal na FQ é altamente variável e os doentes que apresentam maiores desafios diagnósticos são frequentemente aqueles que manifestam ligeiros sintomas de insuficiência pancreática. Por esta razão, os testes de função pancreática têm sido realizados principalmente para avaliar a necessidade e a eficiência da terapêutica em vez de confirmar o diagnóstico. Os testes de função pancreática podem ser relativamente fáceis de executar, como, por exemplo, o doseamento da gordura fecal por métodos quantitativos (de Van der Kamer e esteatócrito) e qualitativos (glóbulos de gordura) [2] ou a quantificação do défice de quimotripsina. Mais recentemente foi introduzido um teste simples para determinação

da elastase 1 fecal, quantitativo da função pancreática e com grande sensibilidade e especificidade. [2]

Existem outras avaliações da função pancreática, tecnicamente mais complexas, de difícil interpretação e raramente realizadas, como é o caso da medição de outras enzimas pancreáticas ou do volume, pH e electrólitos dos líquidos duodenais; têm sido demonstradas reduções significativas nas concentrações de bicarbonato e electrólitos nos fluidos duodenais mesmo nos doentes sem insuficiência pancreática. O papel destes exames no diagnóstico de casos de FQ atípica ainda está por definir.

Mutiple breath washout technique

A heterogeneidade da distribuição ventilatória é conhecida como sendo um marcador sensível de obstrução das pequenas vias aéreas [7]. Esta medição é tradicionalmente feita através da *mutiple breath washout technique*, em que o azoto presente nos pulmões é expelido através da inalação de oxigénio a 100% e são medidos parâmetros relacionados com o tempo que demora expirar todo o azoto. Alguns estudos mais recentes têm sido realizados em doentes com FQ através da utilização do gás inerte hexafluoreto de enxofre (SF₆). Para este exame, o doente necessita de respirar uma mistura gasosa contendo 4% de SF₆ e uma fase de expulsão é continuada até ficar com uma concentração de SF₆ de <0,1%. Dois índices de heterogeneidade são calculados: o índice de *clearance* pulmonar (LCI) e o rácio de mistura gasosa. O LCI é o volume do número total dos ciclos respiratórios (volume total expirado dividido pela capacidade funcional residual [FRC]) necessários para

diminuir o SF6 a 2,5% da concentração inicial. O rácio de mistura gasosa é o rácio entre o número real e o número ideal de respirações necessárias para diminuir a concentração do SF6 a 2,5% da concentração inicial. Este método de avaliação da função respiratória tem a vantagem de ser mais sensível que a espirometria em relação às alterações nas pequenas vias aéreas, pode ser executada durante a respiração normal, sem ser forçada, produz resultados fiáveis em crianças pequenas e as medições são, aparentemente, independentes de factores como a idade do doente. Estudos em crianças com FQ entre os 2 e 18 anos de idade têm demonstrado de forma consistente que o LCI está alterado em comparação com os controlos, embora os doentes tenham resultados normais na pletismografia e espirometria [7].

Radiografia ao tórax

Alterações radiológicas iniciais consistem em sinais de insuflação e espessamento peribrônquico. *Air trapping* progressivo com bronquiectasias podem ser visualizados nos lobos superiores. Com a evolução da doença pulmonar, vão-se desenvolvendo nódulos, sendo estes resultantes de abscessos, infiltrados com ou sem atelectasias lobares e hiperinsuflação marcada, dando origem a hemicúpulas diafragmáticas achatadas, cifose torácica e abaulamento do esterno (Figura 2). Também consequente da hiperinsuflação e visível no radiograma do tórax é a dilatação da artéria pulmonar e hipertrofia do ventrículo direito, associados ao *cor pulmonale*.



Fig. 2 [8] – Radiografia do tórax em doente com FQ, demonstrando doença intersticial com bronquiectasias e densidades nodulares por condensação mucóide.

Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR do tórax)

Embora ainda existam limitações na resolução das imagens por TC, sobretudo na visualização das vias aéreas com > 2 mm de diâmetro interno, estas apresentam alterações visíveis imagiologicamente quando se encontram num estado de doença.

O espessamento das paredes dos bronquíolos, devido a infiltrações inflamatórias, e a dilatação do lúmen, tornam as pequenas vias aéreas visíveis nas imagens por TC. Se o rácio entre o diâmetro da via aérea e o diâmetro do vaso acompanhante for > 1 , é considerado indicativo de bronquiectasias. Considera-se que a via aérea tem um espessamento anómalo se a sua parede se apresentar $> 50\%$ mais

larga em relação ao diâmetro do vaso acompanhante [7]. A visualização, através de imagens de TCAR, das pequenas vias aéreas e dos seus vasos acompanhantes, permite a detecção precoce de doença pulmonar na FQ e também a quantificação parcial de dilatação das pequenas vias aéreas (bronquiolectasias). No entanto, existem ainda 30000 bronquíolos e bronquíolos respiratórios que continuam escondidos, não sendo visualizados directamente. Dilatação das pequenas vias aéreas é mais facilmente detectada em comparação com o seu estreitamento e a sua perda.

Um sinal precoce de afectação das pequenas vias aéreas é a heterogeneidade lobular ou segmentar do parênquima, evidenciando *air trapping*. Isto, que é também designado como perfusão em mosaico, é caracterizado por zonas pulmonares hipodensas que representam estreitamento ou obliteração dos bronquíolos, *air trapping* e sub-perfusão (Figuras 3 e 4). Um dos processos patológicos que resulta neste padrão em mosaico é a bronquiolite constrictiva obliterante, tendo esta como característica histológica a fibrose da submucosa dos bronquíolos terminais e respiratórios. O padrão em mosaico é sobretudo evidente em imagens tiradas durante a expiração, representando zonas de baixa perfusão e subventilação, no entanto, se houver doença generalizada das pequenas vias aéreas, as imagens expiratórias podem estar praticamente idênticas às imagens inspiratórias.

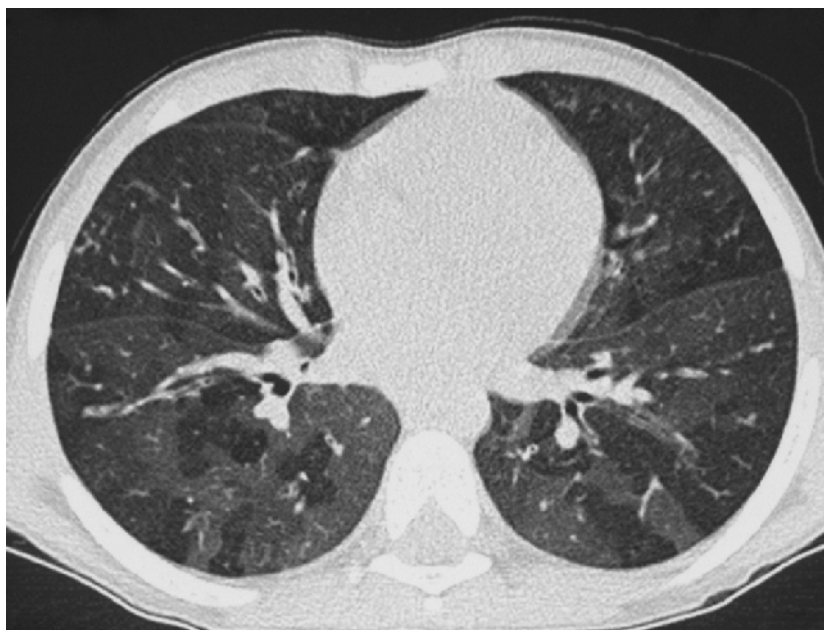


Fig. 3 [7] – Imagem por tomografia computadorizada que demonstra ligeira perfusão em mosaico numa criança com FQ, assintomática.

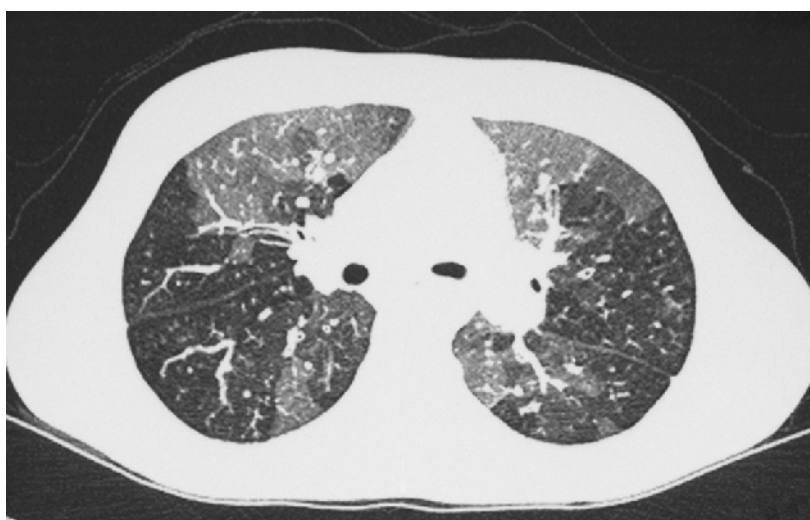


Fig. 4 [7] – Imagem por tomografia computadorizada demonstrando perfusão em mosaico severa, numa criança com FQ que apresenta pieira.

A presença de rolhões de muco nas pequenas vias aéreas é comum à FQ e é facilmente visualizada por TC. Em alguns doentes, as vias aéreas dilatadas são

preenchidas por pús ou muco, ou o próprio processo inflamatório dá origem a opacidades nodulares centrilobulares, produzindo assim o padrão *tree-in-bud*.

Embora sejam desconhecidas as sensibilidade e especificidade da TCAR em relação à visualização de alterações significativas nas pequenas vias aéreas, é cada vez mais reconhecido que a TCAR pulmonar é mais sensível para a detecção precoce de doença pulmonar em comparação com a radiografia do tórax [7].

Ressonância magnética nuclear (RMN)

A técnica relativamente recente de ressonância magnética nuclear com gases nobres como o Hélio-3 e o Xénon-129, permite a visualização de espaços ventilados. Investigações realizadas nesta área têm provado que esta técnica tem maior sensibilidade que a TCAR, medicina nuclear e testes de função respiratória para a detecção de defeitos na ventilação. Para além disso, o facto de este exame não estar sujeito a radiações torna-o um óptimo método para a monitorização de doentes a longo prazo. Embora a experiência da RMN com Hélio-3 em doentes com FQ seja limitado, estudos têm comprovado a existência de defeitos ventilatórios generalizados, uma boa correlação com a espirometria e uma melhoria nas zonas de menor ventilação após drenagem do muco das vias aéreas [7].

Radiografia dos seios perinasais

Opacificação generalizada dos seios perinasais está presente em quase todos os doentes com FQ e a sua presença é altamente sugestiva desta patologia, do mesmo modo que a ausência de uma opacificação generalizada aponta para outro diagnóstico.

Exame bacteriológico da expectoração

Os agentes patogénicos mais frequentemente encontrados na expectoração dos doentes são *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. A *P. aeruginosa*, quando encontrada na expectoração de crianças, sobretudo na sua forma mucóide, é fortemente diagnóstica de FQ.

Lavado broncoalveolar

A inflamação das vias aéreas é a principal marca de afectação pulmonar por fibrose quística. Alguns estudos demonstraram inflamação mesmo na ausência de infecção. O lavado broncoalveolar normalmente demonstra uma alta percentagem de neutrófilos e quando se identificam *P. aeruginosa*, este achado aponta para o diagnóstico de FQ nos casos de apresentação atípica.

Análise dos espermatozóides

A infertilidade masculina por azoospermia descrita em 98-99% dos homens, pode ser confirmada pelo estudo completo do sémen no período pós-puberdade.

Azoospermia obstrutiva, na ausência de qualquer outra causa óbvia como vasectomia, por exemplo, fornece informações corroborativas do diagnóstico de FQ.

Casos de fertilidade masculina foram referidos em homozigóticos e heterozigóticos para a mutação de classe I 3849+10Kb C->T [2].

Rastreo Pré-concepcional e Pré-natal

Devido a uma taxa elevada de mutações do gene da FQ e ao elevado número de portadores, o rastreio de indivíduos possivelmente portadores no período pré-concepcional ou pré-natal apresenta novas oportunidades e desafios para os médicos e seus doentes. Este rastreio é conseguido através da biópsia das vilosidades coriônicas a partir da 9ª semana de gestação, ou por amniocentese entre as 16 e as 20 semanas, de modo a fazer a genotipagem do ADN do feto [9,10]. Em 2001, o *American College of Medical Genetics (ACMG)*, o *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* e *National Human Genome Research Institute*, juntaram-se e criaram *guidelines* específicas para a implementação do rastreio. De acordo com estes resultados, os indivíduos que deverão ser rastreados são: 1) Indivíduos com uma história familiar de FQ; 2) Parceiro reprodutivo do indivíduo afectado por FQ; e 3) Casais que pretendem engravidar e/ou procuram cuidados pré-natais em que um ou ambos os indivíduos são caucasianos descendentes de Judeus europeus ou Ashkenazi [11]. Foi demonstrado que o rastreio nestas duas populações étnicas justifica-se devido à elevada taxa de portadores que apresentam (1/25-30) e à detecção da maioria das mutações prevalentes (25 mutações detectam cerca de 80% dos alelos) [12]. É igualmente recomendado o rastreio de indivíduos de outros grupos étnicos com menor risco, no entanto, há necessidade de informar esta população específica sobre as probabilidades de haver falsos negativos.

Existem dois métodos para o rastreio: o rastreio de casais e o rastreio sequencial. No rastreio de casais, são obtidas amostras biológicas de ambos os parceiros, e depois de efectivado, cada um dos indivíduos é informado dos resultados.

No rastreio sequencial, um dos parceiros, normalmente a mulher, é rastreada primeiro, e se o seu rastreio for positivo, o parceiro será rastreado de seguida. O rastreio pode ser efectuado utilizando qualquer um destes modelos, dependendo a escolha da população alvo, da natureza do contexto clínico e do bom senso do profissional. É recomendado o rastreio de casais aos casais Caucasianos, de descendência judia Europeia ou Ashkenazi, especialmente quando estes são avaliados concomitante para outras patologias genéticas comuns a esta etnia. O modelo de rastreio sequencial é mais útil nos grupos populacionais que apresentam uma menor frequência de portador de FQ e em quem possa ser impossível ou pouco prático obter amostras simultâneas. Habitualmente, é o profissional, ou o centro especializado, que determina qual dos métodos será o mais adequado.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Sistema Respiratório

A afectação do sistema respiratório na FQ é um acontecimento muito frequente e pode resultar em sintomas das vias aéreas superiores e inferiores. O compromisso das vias aéreas superiores é um acontecimento quase universal nestes doentes e a sinusite crónica uma das manifestações mais frequentes, tanto nas crianças como nos adultos, resultando em obstrução nasal e rinorreia. A ocorrência de pólipos nasais é similarmente frequente, chegando a atingir cerca de 25% [1] desta população de doentes, podendo necessitar de extracção cirúrgica. Embora não seja o mais habitual, os sintomas das vias aéreas superiores podem ser mais incómodos que os das vias aéreas inferiores, podendo mesmo ser os causadores dos sintomas das vias aéreas inferiores.

No atingimento das vias aéreas inferiores, uma tosse seca intermitente manifesta-se como o sintoma mais frequente. À medida que a doença pulmonar avança, esta tosse torna-se persistente e produtiva, com expectoração purulenta e viscosa, dificultando a sua expulsão. Sintomas prolongados de bronquiolite podem ocorrer nos lactentes. Por vezes, o primeiro sinal de FQ são outros estados de doença, como pneumonias de repetição e quadros clínicos atípicos de asma. É comum a referência a dispneia de esforço e dor torácica. É habitual estes doentes passarem por

fases relativamente calmas, sem sintomas respiratórios, intercaladas com exacerbações, sendo característico o aumento da tosse e da expectoração, a diminuição da função pulmonar e a perda de peso. Durante estas exacerbações, verifica-se um agravamento do estado global de saúde do doente, havendo necessidade de recorrer a tratamentos agressivos. Após inúmeras repetições deste ciclo, a capacidade de recuperação da função pulmonar torna-se cada vez menor, resultando finalmente em insuficiência respiratória.

Um evento que pode levar à suspeita de FQ, sobretudo nos indivíduos diagnosticados na vida adulta, é o achado de um agente patogénico persistente, responsável por infecções respiratórias de repetição. Nas fases iniciais da doença, é frequente encontrar *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* como agentes etiopatogénicos. Com a evolução da doença, no entanto, o espectro bacteriano da expectoração vai-se modificando, passando a ser a *Pseudomonas aeruginosa* o factor etiológico predominante. Esta bactéria, que pode estar numa forma mucóide ou não, apresenta várias estirpes que podem colonizar as vias aéreas, cada uma tendo sensibilidades a antibióticos diferentes. Outras bactérias podem ainda ser encontradas na expectoração do doente com FQ, como a *Burkholderia cepacia*, *Proteus*, *E. coli* e *Aspergillus fumigatus*. Até 50% dos doentes com FQ estão colonizados por *A. Fumigatus* e até 10% destes apresentam aspergilose broncopulmonar alérgica [1]. Embora não seja habitual encontrar *Mycobacterium tuberculosis* nos doentes de FQ, estas bactérias tornam-se mais frequentes em indivíduos diagnosticados na vida adulta e pode levar a sintomas associados à tuberculose.

A afectação pulmonar na FQ pode levar a diversas complicações, como pneumotórax, podendo complicar o curso de cerca de 10% dos doentes. A hemoptise, quando ligeira, relaciona-se com exacerbações pulmonares, podendo, no entanto, existir hemoptises massivas. Ainda outra complicação comum aos doentes com doença avançada é o hipocratismo digital, característica já associada a outras patologias pulmonares crónicas. Quando os doentes se encontram em fases tardias e complicadas desta doença, são comuns o *cor pulmonale* e a insuficiência respiratória.

Sistema Gastrointestinal

A maioria destes doentes apresenta sinais e sintomas de FQ na sua infância ou quando adulto jovem. No entanto, cerca de 7-10% [2] apresenta um quadro típico de obstrução intestinal, chamado *ileus* meconial, nas primeiras 24 horas de vida. Este quadro é caracterizado por distensão abdominal, vómitos e obstrução à passagem de fezes, sendo, frequentemente, a radiografia simples do abdómen diagnóstica. A radiografia normalmente demonstra níveis hidro-aéreos, um cólon de pequenas dimensões e uma imagem granular que representa o mecónio. A síndrome de *ileus* meconial tem uma equivalente quando ocorre numa criança ou num adulto jovem, sendo esta designada por síndrome de obstrução intestinal distal. Esta síndrome apresenta um quadro clínico que se confunde com apendicite, havendo dor no quadrante inferior direito com anorexia e, por vezes, vómitos e palpação de uma massa. Mesmo na ausência desta síndrome, o doente com FQ pode apresentar dor e distensão abdominal de forma recorrente. À nascença, o recém-nascido ainda pode

apresentar outros quadros intestinais, como volvo, atresia ou mesmo peritonite. Lactentes e crianças podem demonstrar estados de subnutrição e atrasos de crescimento, embora tenham uma alimentação adequada. Isto é normalmente devido à insuficiência pancreática, que resulta em má-absorção de lípidos e proteínas e em deficiências vitamínicas, nomeadamente das lipossolúveis. A má-absorção lipídica dá origem a um quadro de flatulência e esteatorreia, caracterizada por dejeções frequentes, abundantes, mal formadas e com um cheiro fétido típico. Os doentes diagnosticados na vida adulta têm menor probabilidade de desenvolver sintomas gastrointestinais em comparação com os diagnosticados na infância [3]. Tem sido reportado de forma consistente uma forte relação com a prevalência de insuficiência pancreática com o diagnóstico da FQ na vida adulta. Deste modo, estes doentes apresentam um estado global de nutrição superior e menos casos de diabetes, havendo evidências que associam uma sobrevida prolongada a estes casos [3].

Como foi já mencionado, existe um número aumentado de casos, em comparação com a população em geral, de colecistite aguda e crónica nestes doentes, devido à difícil mobilização das secreções biliares viscosas, como também há casos documentados de cirrose biliar focal.

Sistema Genitourinário

Como é já conhecido, a doença pulmonar crónica e a subnutrição tão características da FQ têm diversas sequelas no organismo, uma delas a nível da função endócrina reprodutiva. Como tal, há um início tardio do desenvolvimento sexual

secundário em ambos os sexos. Nos homens, a esterilidade é muito frequente, apresentando 95% destes indivíduos azoospermia, demonstrando assim a ausência bilateral congénita dos *vas deferens* (ABCVD), provavelmente resultado de uma deficiente secreção de líquidos. A ABCVD é um dos indicadores mais sensíveis para a presença de duas mutações graves da CFTR (ou uma mutação da CFTR e a presença de um alelo 5T) nos indivíduos que apresentam um fenótipo atípico [3]. Existem casos documentados de homens que apresentam ABCVD na ausência de doença pulmonar significativa. Vários estudos concluíram que estes homens, que têm como manifestação única da FQ a ABCVD, estão em risco de desenvolvimento de sintomas clássicos, ao longo do tempo. Mesmo com mutações consideradas ligeiras, é rara a fertilidade nos indivíduos do sexo masculino. Também como manifestações do sistema reprodutor masculino, é comum o hidrocele e testículos que não descem para o saco escrotal. Na mulher, a doença pulmonar crónica tem como consequência a afectação do ciclo menstrual, alterando as qualidades do muco cervical, tornando-o espesso e dificultando a mobilização dos espermatozóides. Em casos de doença pulmonar severa, pode mesmo haver amenorreia. A taxa de infertilidade nas mulheres afectadas por FQ é muito inferior à dos homens, no entanto, apresenta uma taxa significativa, que ronda os 20% [1].

COMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A morbidade e a mortalidade na fibrose quística estão dominadas por complicações e consequências devidas à inflamação e infecção crónicas características desta patologia. Sendo a FQ uma doença das células epiteliais, pode afectar todos os órgãos que apresentam estas células e não apenas os pulmões. No entanto, a inflamação constante dos pulmões, quer em fase aguda quer em fase crónica, tem um impacto significativo nos outros órgãos e pode contribuir para o desenvolvimento de complicações clínicas relacionadas com a FQ. Este capítulo abordará as mais relevantes.

Nutrição e Metabolismo

Cerca de 20% das crianças com FQ estão subnutridas (Tabela 1) e as causas desta subnutrição são multifactoriais, mas algumas hipóteses são a má-absorção intestinal de vitaminas e outros nutrientes, a deficiente ingestão de calorias e o aumento das necessidades energéticas devido ao estado inflamatório crónico e ao maior gasto energético durante a respiração. Uma das causas *major* está relacionada com a deficiência de enzimas pancreáticas quando os doentes entram em insuficiência pancreática. Nesta situação, a utilização de enzimas exógenas pode corrigir até 80% da má-absorção, no entanto, mantém-se um estado de perda global de energia. Crianças

subnutridas podem também beneficiar de suplementos energéticos, contudo, o objectivo deverá estar direccionado para o aumento da ingestão calórica diária. Uma das razões principais devido à qual as crianças não atingem um bom estado nutricional é a falta de adesão à terapêutica de substituição enzimática e aos suplementos energéticos. Um suplemento dietético e de enzimas pancreáticas possibilita à criança, na maioria dos casos, alcançar um estado nutricional saudável, resultando num crescimento normal ou próximo do normal.

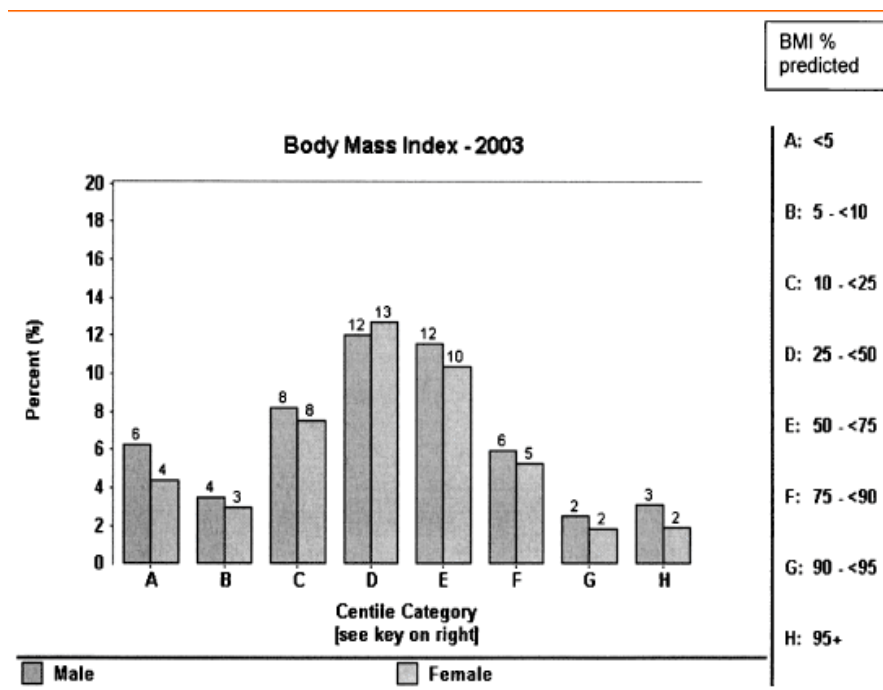


Tabela 1 [1] – Índice de massa corporal (IMC), em %, de crianças e adultos com FQ em 2003.

17% tem um IMC < P₁₀ enquanto a maioria se situa entre o P₁₀ e o P₉₀, havendo uma minoria de indivíduos obesos.

A doença pulmonar mal controlada pode contribuir para a malnutrição de várias maneiras, já que existe uma relação clara entre o estado de nutrição e a função pulmonar. A diminuição da função pulmonar leva ao aumento do trabalho respiratório

o que, por si, pode aumentar a necessidade energética basal. A inflamação crónica aumenta igualmente as necessidades energéticas basais, pelo que, durante as exacerbações pulmonares da FQ, vai haver um incremento ainda maior do consumo energético. Este aumento durante as agudizações parece estar relacionado com os marcadores sistémicos de inflamação [2]. É habitual os doentes perderem peso algum tempo antes das agudizações, recuperando-o após o tratamento e estabilização clínica. Embora seja difícil decifrar qual dos aspectos do tratamento mais influencia a recuperação de peso, acredita-se que a diminuição da inflamação pulmonar seja um dos factores mais importantes. As exacerbações agravam a anorexia, que por si só pode levar a um estado de malnutrição. No entanto, existem evidências que demonstram uma relação entre este sintoma e as citocinas inflamatórias [2]. Demonstra-se, assim, a importância de um acompanhamento rigoroso da função e agudizações pulmonares na manutenção de um bom estado global de nutrição. As exacerbações devem ser tratadas de forma agressiva e precoce e as terapêuticas modificadoras devem ser optimizadas para cada doente, com o objectivo de diminuir o estado crónico de inflamação.

Deficiências vitamínicas

São comuns as deficiências vitamínicas nos doentes com FQ, no entanto, níveis diminuídos, em especial da vitamina A, não implica necessariamente deficiências nos tecidos. A maior parte dos centros especializados na FQ tem o hábito de medir os níveis das vitaminas A, D e E anualmente [3]. Não é muito frequente o

desenvolvimento de quadros clínicos devido às deficiências, no entanto, a diminuição da acuidade visual noturna e a xeroftalmia podem ser consequências do déficit de vitamina A. A deficiência em vitamina D é frequente, sobretudo nos habitantes dos países Nórdicos durante o inverno, podendo dar origem a osteopenia e osteoporose, com escoliose e cifoescoliose. Com níveis cronicamente reduzidos de vitamina E, sequelas neurológicas como neuropatia periférica podem tornar-se evidentes. Acredita-se que as deficiências de vitamina E e vitamina A contribuam para os danos tecidulares pulmonares, visto terem uma acção antioxidante importante [4] e os pulmões apresentarem um estado de stress oxidativo quase constante, devido à inflamação e infecções crónicas. A deficiência de vitamina K pode resultar da insuficiência pancreática, ou ser derivada à afectação hepatobiliar, visto que os sais biliares desempenham um papel na absorção intestinal da vitamina. Quando esta se encontra em quantidades diminuídas, os sinais manifestam-se a nível hematológico, levando a alterações da coagulação com hemorragia e um tempo de protrombina aumentado, parecendo também desempenhar um papel na osteoporose associada à FQ. Embora vários centros acreditados meçam o tempo de protrombina anualmente, esta medição é pouco sensível para a avaliação da função de coagulação. Uma solução pode estar na medição dos níveis da PIVKA-II, proteína cujo surgimento ocorre quando os níveis de vitamina K se encontram reduzidos. Este teste, no entanto, é pouco utilizado devido ao seu difícil acesso e elevado custo.

Apesar de ainda não existirem estudos convincentes, as informações indicam que os doentes com níveis vitamínicos normais não padecem de exacerbações pulmonares tão frequentes. É prudente manter os níveis o mais próximo do normal,

visto que as suas deficiências podem resultar numa incapacidade do tecido pulmonar responder ao stress oxidativo a que está sujeito.

Pancreatite

Doentes com FQ e sem insuficiência pancreática têm um risco aumentado de desenvolver pancreatites, que tem sido cada vez mais a patologia de apresentação em doentes diagnosticados na vida adulta. A pancreatite é predominantemente um problema dos doentes com mutações consideradas "ligeiras", ou seja, as de classe 4 e 5, apresentando-se habitualmente um quadro clínico sem sinais de gravidade. A severidade da pancreatite é um dos únicos aspectos clínicos da FQ que se correlaciona com a mutação do gene da CFTR, existindo estudos que indicam que genes modificadores possam alterar o curso da mesma [5]. Já foram documentados casos de pancreatite nos indivíduos homozigóticos para a mutação $\Delta F508$ mas estes casos habitualmente são pouco severos e implicam a preservação de alguma função pancreática. Pancreatite idiopática está associada a mutações do gene da CFTR, justificando-se o seu rastreio.

Doença Hepática

A maioria dos doentes apresenta alterações analíticas referentes à função hepática e alguns destes desenvolvem esteatose hepática, no entanto, 30% dos doentes com FQ desenvolvem doença hepática [1]. Numa minoria destes, a doença

hepática pode mesmo evoluir para cirrose com hipertensão portal secundária. A obstrução dos ductos biliares desempenha um papel importante na fisiopatologia, contudo, é provável que genes modificadores participem também neste processo [5]. O rastreio é conseguido através da medição anual dos níveis séricos das transaminases hepáticas, da γ -glutamyltransferase e da fosfatase alcalina. Ecografias abdominais são realizadas regularmente em alguns centros, no entanto, não há evidência que isto resulte numa detecção precoce de afectação hepática. Há necessidade de realizar endoscopias digestivas altas regularmente em doentes com cirrose hepática e hipertensão portal, com o propósito de detectar varizes esofágicas e prevenir a hemorragia. Quando detectadas, são tratadas de imediato, podendo o tipo de tratamento variar dependendo da extensão das varizes. O grau de envolvimento varicoso modifica também a regularidade da avaliação endoscópica, podendo esta ser semestralmente, anualmente ou bianualmente. Doentes que entrem em descompensação hepática deverão ser considerados para transplante hepático. Contudo, a evolução para falência hepática pode ser rápida, podendo justificar a ponderação para transplante logo que os doentes sejam diagnosticados com hipertensão portal.

Vasculite Sistémica e Artropatia

A vasculite sistémica e a artropatia são complicações pouco frequentes da FQ, no entanto, quando presentes, podem afectar o doente de forma grave e apresentam, por vezes, dificuldades no tratamento. Têm sido relatados casos recorrentes de *rash*

purpúrico distal que estão, provavelmente, relacionados com a infecção sistémica, levando à degradação de complexos imunes nos capilares da pele.

Apesar de ainda não terem sido esclarecidas as causas da artropatia na FQ, pensa-se que será decorrente da inflamação sistémica secundária a infecção e inflamação pulmonares, com uma resposta de anticorpos ou de complexos imunes ao tecido conjuntivo. Embora afecte uma minoria dos doentes com FQ, acarreta consigo um impacto forte e negativo sobre a sua qualidade de vida. De modo semelhante às outras complicações, é de extrema importância a manutenção de uma estabilidade da função pulmonar, na tentativa de diminuir a incidência destas complicações.

Doença Osteoporótica

A afectação óssea na FQ, levando a osteopenia e osteoporose, consiste numa complicação sistémica muito importante, afectando cerca de 30-35% [1] dos adultos com FQ. As alterações ósseas relacionadas com a FQ são semelhantes à osteoporose na população geral, com diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e deterioração da microarquitECTURA óssea, com conseqüente aumento do risco de fractura. Vários estudos comprovam este aumento de risco na população adulta de doentes com FQ, justificando assim o seu rastreio regular nestes doentes.

A sua fisiopatologia mantém-se em investigação, no entanto, existem evidências do aumento da absorção óssea e diminuição da sua formação [1]. Tem provavelmente uma etiologia multifactorial, podendo haver influência da má-absorção de vitaminas e minerais, deficiências hormonais, corticoterapia, citocinas

inflamatórias, estado nutricional e, possivelmente, genótipos específicos [6]. Existe uma correlação entre as concentrações plasmáticas de indicadores de inflamação e as alterações a nível da arquitectura óssea, sendo a proteína C-reativa (PCR) um dos indicadores mais importantes [1]. A CFTR está presente nos osteoclastos e os últimos estudos indicam que a disfunção desta proteína pode contribuir para o desenvolvimento da osteopenia e da osteoporose na FQ. Do mesmo modo, existem evidências crescentes de que a vitamina K adopta um papel na fisiologia óssea, visto a carboxilação de resíduos do ácido glutâmico, que permite uma melhor ligação do cálcio à matriz óssea, ser dependente desta vitamina. Assim sendo, a sua deficiência pode também resultar em casos de osteopenia e osteoporose [7]. Outras causas conhecidas, semelhantes à osteoporose na população geral, como o tabaco e uma vida sedentária, representam um papel importante na fisiopatologia desta complicação. É difícil definir a importância exacta de cada um dos factores participativos na afectação óssea nos doentes com FQ, contudo, estudos apontam a inflamação sistémica como sendo um dos mais importantes. Citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, IL-10 e o TNF- α , aumentam o número de osteoclastos circulantes. Há um aumento do *turnover* ósseo e também um aumento das células progenitoras de osteoclastos, o que indica que a inflamação aumenta a reabsorção óssea.

Ao classificar os graus de osteopenia e osteoporose nesta população específica, é importante ter a noção de que os critérios utilizados na população geral (definição de osteoporose com um T-score $\geq 2,5$) não podem ser os mesmos utilizados neste grupo de doentes. Isto é devido ao facto da população em geral consistir em mulheres em idade pós-menopausa. Os doentes com FQ complicada por doença óssea são

normalmente mais jovens que estas mulheres e apresentam uma fisiopatologia óssea muito diferente. Assim sendo, nos doentes com FQ, um Z-score $\leq -2,5$ é considerado indicador de doença mineral óssea significativa [1].

É habitual o início do declínio da DMO na adolescência, fazendo com que a doença óssea seja rara nas crianças. A manutenção de boa função pulmonar durante a infância, e o tratamento agressivo e eficaz das exacerbações pulmonares, ajuda a prevenir o declínio da DMO, diminuindo a incidência da osteopenia e da osteoporose na vida adulta.

Diabetes mellitus

O aumento da longevidade na FQ tem resultado numa incidência maior de complicações extrapulmonares, sendo a diabetes *mellitus* (DM) uma das mais frequentes, afectando aproximadamente 15-30% dos adultos com FQ [8]. A idade média de apresentação situa-se entre os 18 e os 21 anos, embora seja possível esta patologia afectar lactentes. Alguns factores de risco para o desenvolvimento de diabetes no contexto de FQ consistem no aumento da longevidade, sexo feminino, insuficiência pancreática exógena, homozigotia para $\Delta F508$, infecções pulmonares, tratamento com corticóides, nutrição entérica ou parentérica e a gravidez.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DM na FQ difere da fisiopatologia responsável pela diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2, sendo classificada pela *American Academy of Diabetes* em

“outros tipos de diabetes” com lesão pancreática exócrina como causa [8]. Como foi já referido, a fibrose pancreática consequente à inflamação por obstrução dos ductos pancreáticos por cálculos atinge eventualmente os ilhéus, podendo também existir uma anomalia intrínseca às células dos ilhéus. O mecanismo principal da diabetes é a insulinopenia, resultante da destruição das células dos ilhéus. No entanto, alterações a nível do metabolismo que resultam num aumento da resistência à insulina, também desempenham um papel importante na fisiopatologia da DM.

- **Insulinopenia**

Para além da destruição dos ilhéus pancreáticos, outro factor que contribui para a insulinopenia característica da DM na FQ é a acumulação de substância amilóide nas células β , tendo esta substância um efeito tóxico inibitório sobre a secreção de insulina. A diminuição da secreção da hormona insulina está associada à insuficiência pancreática exócrina, havendo nestes doentes uma redução de 41% no pico plasmático de insulina após a ingestão de glicose como também um atraso no alcance do mesmo [9].

- **Resistência à insulina**

Há diversas causas para o aumento da resistência à insulina, estando entre elas as infecções respiratórias de repetição, o tratamento com corticoesteróides e o aumento das hormonas contrarreguladoras e citocinas. Embora existam alterações a nível do metabolismo que possam resultar numa resistência aumentada à insulina, a inflamação sistémica, mais uma vez, parece desempenhar um papel importante neste processo. Esta relação mantém ainda alguns aspectos por esclarecer, no entanto,

parece que o processo de inflamação pulmonar crônica estimula os mecanismos contrarreguladores e a liberação de citocinas [8]. Para além disso, a resistência à insulina pode ser causada por anomalias no transportador proteico de glicose 4 (GLUT4). A translocação desta proteína desde o compartimento intracelular até à superfície da célula é necessária para o transporte da glicose para dentro da célula. Vários estudos indicam que alterações na CFTR podem alterar a translocação da GLUT4, contribuindo assim para a resistência à insulina.

Clínica

- **Apresentação**

Características da DM tipo 1 e tipo 2 estão presentes na DM da FQ. O quadro clínico é insidioso, iniciando-se por hiperglicémia pós-prandial que eventualmente evolui para hiperglicémia em jejum. Ao contrário da DM tipo 1, a cetoacidose é rara. Para além dos sintomas clássicos da DM tipo 1 de poliúria, polidipsia e perda de peso, uma diminuição no padrão de crescimento, um atraso no desenvolvimento sexual secundário e um declínio inexplicado da função pulmonar podem sugerir o diagnóstico.

- **Efeitos no sistema respiratório**

Em comparação com doentes com FQ mas sem diabetes, os doentes que apresentam ambas as patologias habitualmente têm uma função pulmonar menor, exacerbações pulmonares mais frequentes e mais severas e um aumento da quantidade de agentes patogénicos nas amostras de expectoração. Consequentemente, estes doentes têm uma qualidade de vida inferior e uma menor

sobrevida. O declínio da função pulmonar tem início cerca de 2-4 anos antes do diagnóstico da diabetes e está relacionado com o nível de intolerância à glicose, promovendo a alteração da arquitectura pulmonar, tornando deste modo os pulmões mais susceptíveis às infecções [9].

- **Efeitos microvasculares e macrovasculares**

Como na DM tipo 1 e mesmo tipo 2, as consequências microvasculares são frequentes, apresentando taxas entre os 5-16% para a retinopatia, 5-21% para a neuropatia e 3-16% para a nefropatia [10]. O diagnóstico destas consequências, com excepção da nefropatia, é semelhante ao seu diagnóstico nos outros tipos de diabetes. Visto que a excreção urinária de albumina está aumentada em doentes com FQ, devido às infecções de repetição e frequente utilização de aminoglicosídeos, a medição da microalbuminúria está raramente indicada.

Existem poucas evidências sobre complicações macrovasculares, provavelmente devido à baixa esperança de vida, menor incidência de dislipidémia e hipertensão e a quase ausência de obesidade.

Diagnóstico

A prova de tolerância à glicose oral (PTGO) serve de *gold standard* para o diagnóstico da intolerância à glicose. Embora a medição da glicémia em jejum seja mais fácil de executar, tem uma sensibilidade menor, visto que a hiperglicémia em jejum não está presente em todos os quadros clínicos. Não é necessário proceder à PTGO quando um doente apresenta uma glicémia em jejum $\geq 126\text{mg/dL}$. É de notar que o paciente que vai ser submetido à PTGO não pode estar sob corticoterapia nem

pode ter tido uma infecção pulmonar no mês precedente ao exame. A tabela 2 apresenta os critérios de diagnóstico para a DM na FQ, propostos pela *American Diabetic Association*.

	WHO 1999	ADA 2003
DIABETES **		
Fasting glucose	≥ 7.0 mmol/L or	≥ 7.0 mmol/L or
2-hour glucose*	≥ 11.1mmol/L	≥ 11.1 mmol/L
IGT		
Fasting glucose	< 7.0 mmol/L (if measured) and	Not required
2-hour glucose	≥ 7.8 and < 11.1 mmol/L	≥ 7.8 and < 11.1 mmol/L
IFG		
Fasting glucose	6.1 to 6.9 mmol/L And < 7.8 mmol/L (if measured)	5.6 to 6.9 mmol/L
2-hour glucose	(measurement recommended)	Measurement not recommended (but if measured should be < 11.1 mmol/L)
*Venous plasma glucose 2 hours after ingestion of 75 g oral glucose load. IGT, impaired glucose tolerance; IFG, impaired fasting glucose.		

** 1 mmol/L = aproximadamente 18 mg/dL de glicose

Tabela 2 [1] – Comparação dos critérios diagnósticos para a DM na FQ propostos em 1999 pela Organização Mundial de Saúde e em 2003 pela *American Diabetic Association*.

Rastreio

O rastreio com a PTGO deve ser realizado anualmente em todos os doentes com ≥ 10 anos de idade e em todos os doentes sujeitos a alimentação entérica e parentérica, aos indivíduos hospitalizados por doença severa e aos doentes que

apresentam um emagrecimento exagerado, sem causa aparente. A medição da hemoglobina glicosilada (HbA1c) não deve ser considerada como método de rastreio, já que pode apresentar valores pouco fidedignos devido aos períodos intermitentes de hiperglicémia ou de um *turnover* elevado dos eritrócitos, resultante da hipóxia e infecção pulmonar crónica.

O desenvolvimento de DM é uma complicação importante da FQ e está associada a uma maior morbidade e mortalidade, tornando necessário o seu diagnóstico precoce. Visto poder ter um início insidioso, é importante dar atenção aos sintomas sugestivos da doença. Ao diagnosticar e iniciar o tratamento numa fase precoce da doença, pode haver regressão do declínio da função pulmonar, permitindo uma maior sobrevida.

TRATAMENTO

O objectivo principal do tratamento da FQ é manter a função pulmonar o mais próximo possível do normal, sendo este alcançável através do acompanhamento e controlo das infecções respiratórias, da *clearance* de muco das vias aéreas e da utilização de suplementos nutricionais e de antibióticos.

Manutenção de um bom estado nutricional

A manutenção de um bom estado nutricional é fundamental para a saúde de um doente com FQ. Mais de 90% dos doentes beneficiam de um suplemento de enzimas pancreáticas [1], contendo proporções variadas de lipase, amilase e protease. A dose necessária varia de indivíduo para indivíduo, não excedendo habitualmente as 2500 unidades de lipase/Kg/refeição, sendo a dose ajustada consoante o peso corporal, a sintomatologia abdominal e também pelas características das fezes. Nem sempre as elevadas doses corrigem totalmente a má-absorção, visto que o pH intestinal nunca está suficientemente alcalino para a activação das enzimas devido à diminuição ou ausência da secreção intestinal e pancreática de bicarbonato. Na tentativa de otimizar o pH intestinal, alguns médicos são a favor da utilização de inibidores da secreção gástrica. Para além dos suplementos enzimáticos, é comum recorrer a suplementos vitamínicos, nomeadamente as vitaminas lipossolúveis, visto a sua ausência poder originar diversas complicações clínicas. É recomendado o consumo de suplementos dietéticos, ricos em calorias e lípidos, com o objectivo de compensar a

má-absorção intestinal e a anorexia e também satisfazer as necessidades metabólicas basais aumentadas. Estes suplementos podem ser administrados por via oral ou podem apresentar-se como preparações para alimentação entérica. Apesar de todos os métodos possíveis para melhorar o estado nutricional, cerca de 20% das crianças e 40% dos adultos com FQ apresentam insuficiência nutricional [2].

Desobstrução das vias aéreas

Das características mais predominantes desta patologia, destaca-se a obstrução das vias aéreas com secreções viscosas, cuja eliminação se tem tornado uma das áreas mais importantes no tratamento da FQ. A drenagem postural e a cinesiterapia são ótimos métodos para facilitar a *clearance* das secreções, estando indicadas em todos os doentes com compromisso pulmonar relevante. A evolução nesta área de investigação tem trazido novos instrumentos de fácil utilização por parte dos doentes, como um “colete” mecânico torácico cujas insuflações e desinsuflações rápidas resultam em vibrações transmitidas à parede torácica, ou um pequeno cano para onde os doentes respiram, causando igualmente vibrações nas vias aéreas, facilitando o destacamento do muco. Indivíduos em melhores condições físicas podem praticar exercício aeróbico, estimulando assim a respiração funda e a tosse.

Para além destes instrumentos “mecânicos”, é frequente a utilização de medicamentos para auxílio da expectoração das secreções viscosas. Com os avanços biotecnológicos, a tecnologia recombinante tornou possível o desenvolvimento da DNase recombinante humana, a dornase- α , substância que, para além de degradar o ADN presente nas secreções, tornando-a menos viscosa, também acarreta consigo

efeitos adversos mínimos e melhorias na função pulmonar, como o aumento do fluxo aéreo e a diminuição das exacerbações [1,2].

A via aérea na FQ está não só repleta de secreções, como também se encontra edemaciada, hipertrofiada e contraída. Corticoesteróides inalados podem reduzir o edema enquanto agonistas β -adrenérgicos podem controlar a broncoconstrição, aumentando o fluxo aéreo a curto prazo, contudo, a sua eficácia a longo prazo não foi identificada, podendo os anticolinérgicos servir como alternativa. Os broncodilatadores, de modo geral, ajudam no alívio da obstrução aérea, no entanto, por vezes, há um efeito paradoxal com a sua utilização, levando a uma diminuição da função pulmonar. Uma possível justificação para tal é o facto de que, quando as vias aéreas se encontram muito danificadas, estas podem mesmo manter-se abertas por ajuda do tónus muscular das suas camadas musculares.

Tratamento das infecções respiratórias

Mais de 95% dos doentes com FQ morrem por complicações relacionadas com a infecção pulmonar. A utilização de antibióticos para as exacerbações deve ser guiada, quando possível, por exames bacteriológicos da expectoração. A antibioterapia pode variar, desde curtos períodos de tratamento oral com uma classe de antibióticos até à administração prolongada de vários antibióticos por via endovenosa. Devido ao aumento do volume de distribuição e à *clearance* corporal total destes doentes, as doses de antibióticos são maiores que as recomendadas para infecções respiratórias semelhantes em pacientes sem FQ.

Os agentes antimicrobianos mais utilizados nas infecções por *staphylococcus* são as cefalosporinas ou penicilinas semi-sintéticas. Quanto às infecções por *Pseudomonas*, as fluoroquinolonas, como a ciprofloxacina, são as mais eficazes na acção bactericida e no controlo sintomático. No entanto, o seu uso é limitado a cursos intermitentes de tratamento, devido ao rápido aparecimento de bactérias resistentes. Para atrasar o aparecimento destes organismos, é comum a utilização de dois antibióticos com diferentes mecanismos de acção, sendo estes habitualmente uma cefalosporina e um aminoglicosídeo.

Durante uma exacerbação aguda, está indicado o tratamento durante pelo menos duas semanas com antibióticos orais, como uma fluoroquinolona ou outro agente, dependendo dos resultados da cultura bacteriológica ou, se houver infecção de maior gravidade, o tratamento endovenoso com dois antibióticos, como um aminoglicosídeo e uma penicilina semi-sintética [3]. Nos doentes colonizados por *Pseudomonas*, tem-se verificado uma melhoria da função pulmonar e do estado nutricional, bem como uma redução das exacerbações com a administração de azitromicina oral, 3 vezes por semana, a longo prazo [2,3]. Mantém-se por esclarecer se este efeito é devido à actividade antimicrobiana ou às propriedades anti-inflamatórias deste agente.

Para além dos mencionados, antibióticos em aerossol podem igualmente ser utilizados nas exacerbações pulmonares da FQ. Estes diminuem os sintomas ao reduzir a densidade de organismos patogénicos nas vias aéreas e, para além de tratar as infecções agudas, podem prevenir infecções e atrasar a colonização, podendo mesmo ser utilizados na colonização pós-transplante, na tentativa de impedir a infecção dos

pulmões transplantados. O antibiótico mais utilizado em forma de aerossol é a tobramicina, tendo sido demonstrado a sua eficácia e segurança em pacientes com idade > 6 meses.

Supressão da inflamação

A supressão da inflamação por corticoesteróides ou por ibuprofeno em altas doses reduziram a velocidade no declínio da função pulmonar em jovens com FQ que apresentavam um bom estado geral de saúde. Contudo, os corticóides, administrados em dias alternados, apresentavam diversos efeitos adversos, desde atraso de crescimento até ao desenvolvimento de cataratas e diabetes. O ibuprofeno demonstrou os mesmos benefícios que os corticóides mas consideravelmente menos efeitos adversos, porém, está associado a uma maior incidência de hemorragias intestinais.

Transplante pulmonar

Se, apesar da utilização de todos os métodos terapêuticos mencionados, o doente entrar em insuficiência respiratória, recorre-se a oxigenoterapia e, eventualmente, ao transplante pulmonar. Os doentes com FQ formam um dos maiores grupos para o qual este procedimento é efectuado, representando 40% de todos os transplantes bilaterais em crianças e adultos, a nível mundial [4]. É importante referir que os pulmões transplantados não desenvolvem um fenótipo específico à FQ, tornando este procedimento o único tratamento efectivo. De acordo com os dados da *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*, mais de 100 transplantes pulmonares são realizados por ano nos Estados Unidos, número este inferior ao número de doentes

em lista de espera, visto que muitos acabam por falecer antes de serem transplantados. A sobrevida pós-transplante é aproximadamente 80% ao primeiro ano, enquanto este valor diminui para cerca de 50% aos 4 anos [2], havendo, contudo, diversos casos de sobrevivência 10 anos pós-transplante. Para além destes valores, há claras evidências de uma melhoria significativa da qualidade de vida dos doentes transplantados.

Mundialmente, existe mais procura do que oferta em relação a órgãos para transplante, criando assim, a necessidade de uma escolha cuidadosa e rigorosa de candidatos, seleccionando apenas aqueles doentes que apresentam as melhores perspectivas para resultados e qualidade de vida favoráveis a longo prazo. Todavia, existem diversas controvérsias sobre a candidatura dos doentes, sobretudo em relação à altura indicada para referenciar o doente para transplante.

- **Referenciação para transplante**

O transplante pulmonar, em geral, está indicado para indivíduos com doença avançada, que não apresentam melhoria com a terapêutica, mas que mantêm a capacidade de execução das suas actividades e tarefas diárias. As *guidelines* criadas [4] sugerem a referenciação quando: 1) O FEV₁ se encontra inferior aos 30% ou apresenta um declínio rápido; 2) Há um aumento do número de exacerbações e de hospitalizações em unidades de cuidados intensivos ou equivalentes; 3) Ocorre insuficiência respiratória dependente de oxigenoterapia; 4) Existe hipoxémia e hipercápnia; 5) O doente apresenta hipertensão pulmonar; e 7) O doente apresenta uma perda de peso progressiva, necessitando de alimentação entérica.

- **Contra-indicações absolutas**

Várias situações podem ser classificadas como contra-indicações absolutas para a referenciação para transplante, e consistem em: 1) Não-cumprimento dos regimes terapêuticos; 2) Condição psiquiátrica ou psicológica, sem tratamento, que implica o não-cumprimento dos regimes terapêuticos; 3) Dependência ou abuso de substâncias (álcool, tabaco, estupefacientes, etc) nos últimos 6 meses; 4) Diagnóstico de doença maligna nos últimos 2 anos, com exceção de tumores escamosos e basaliomas; 5) Disfunção avançada, sem possibilidades de tratamento, de outro órgão vital; 6) Infecção extra-pulmonar crónica intratável, com exceção da sinusite crónica, desde que esta não represente foco de septicémias recorrentes; 7) Paralisia ou fadiga extrema diafragmática; 8) Restrição severa extra-pulmonar devido a anomalias da parede torácica; e 9) Obesidade mórbida ou malnutrição severa com índice de massa corporal < 17%.

- **Contra-indicações relativas**

Embora a presença de algumas contra-indicações relativas não implique necessariamente um mau desfecho após um transplante, é de notar que quanto mais houver, maiores são os riscos associados ao transplante. Estas contra-indicações incluem: 1) Idade > 65 anos, embora esta situação muito raramente se aplique aos doentes com FQ; 2) Doentes acamados com possibilidades mínimas de reabilitação; 3) Ventilação mecânica ou membrana oxigenadora extracorporal; 4) Colonização por bactérias multirresistentes, fungos resistentes ou micobactérias atípicas; 5)

Osteoporose severa ou sintomática; 6) Danos em órgãos vitais; e 7) Pneumotórax ou cicatrizes pleurais.

Embora existam bons resultados para doentes transplantados, mantêm-se diversas controvérsias sobre a altura mais adequada para propor cada indivíduo para transplante pulmonar. Nos casos onde não há evidências claras para referenciação, as decisões tomadas devem ser baseadas no senso comum e bom juízo clínico.

Tratamento das Complicações

Complicações hepatobiliares

Apesar da maioria dos doentes com FQ falecer por doença pulmonar avançada, alguns morrem por doença hepática, sendo a cirrose biliar obstrutiva com hipertensão portal a complicação mais responsável. Com menos severidade, há afectação hepática por esteatose e colelitíase. O tratamento das complicações hepáticas consiste na utilização de ácido ursodesoxicólico, embora não existam benefícios clínicos claros sobre a sua utilização. Em estado de doença terminal, há como opção terapêutica o transplante hepático, apresentando este um taxa de sobrevida > 50% 2 anos após transplante.

Complicações gastrointestinais

Há uma expressão elevada da proteína CFTR no tracto gastrointestinal, e a presença de uma função alterada desta proteína pode originar obstrução intestinal. O tratamento da obstrução intestinal era habitualmente cirúrgico, no entanto,

actualmente, a situação é resolvida através da administração de contrastes radiológicos hipertónicos para o íleon terminal.

Diabetes mellitus

O tratamento da diabetes derivada à FQ está direccionado no sentido de manter um bom estado nutricional através de uma dieta rica em calorias e lípidos e administrando a insulina necessária para manter níveis glicémicos normais. Isto é normalmente conseguido através da utilização tanto de insulinas de acção rápida como de acção lenta. É importante referir que não se deve diminuir a ingestão calórica, já que esta constitui um componente fundamental para a manutenção de um bom estado nutricional, mas que se deve ajustar as doses de insulina em relação às necessidades energéticas do doente. Há necessidade de haver um controlo glicémico rigoroso nos doentes com elevada ingestão calórica, como no caso dos indivíduos sujeitos a alimentação entérica.

Osteopenia e osteoporose

Os doentes com FQ apresentam estados inflamatórios crónicos tratados, por vezes, com corticoterapia prolongada, contribuindo ambos para o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose. Se a utilização de glicocorticóides for necessária, é fundamental administrar a dose mínima possível. O consumo de suplementos de cálcio e de vitamina D é recomendado embora não existam evidências sobre uma função protectora.

Complicações agudas

Há diversas complicações que necessitam de intervenções agudas. O tratamento de atelectasias é orientado com fisioterapia torácica e antibioterapia. Quando um pneumotórax envolve $\leq 10\%$ do pulmão, não há necessidade de tratamento invasivo. A utilização recorrente de agentes esclerosantes não é recomendada, devido ao risco de comprometer um possível transplante pulmonar. Na ocorrência de hemoptises, quando se consideram ligeiras, podem tratar-se de modo conservador, com tratamento da infecção pulmonar e avaliação da coagulação. Contrariamente, as hemoptises massivas necessitam de embolização arterial.

Em conclusão, o doente com FQ deverá ser seguido em consultas especializadas de dois em dois ou de três em três meses, com os seguintes objectivos:

- 1) Manutenção de um bom crescimento e desenvolvimento;
- 2) Manutenção de uma função pulmonar o mais próximo do normal;
- 3) Atraso do declínio da função pulmonar por meios farmacológicos;
- 4) Avaliação clínica para avaliar o envolvimento gastrointestinal;
- 5) Monitorização e tratamento das complicações; e
- 6) Educação e cuidados psicossociais.

Novas terapêuticas

Tratamento genético

O tratamento genético consiste na substituição celular de genes ausentes ou defeituosos e na administração transitória de genes com o objectivo de alterar ou

modular as suas funções. Tais abordagens são utilizadas no tratamento de algumas patologias pulmonares. A FQ, uma doença monogénica é, claramente, uma candidata a este tratamento inovador com potencial curativo.

Os pulmões constituem um bom alvo terapêutico devido à sua boa acessibilidade, tanto pelas vias aéreas como através da sua vascularização. A transferência de genes pelas vias aéreas, via aerossol, resulta numa expressão genética particularmente nas células epiteliais pulmonares, não interferindo na distribuição sistémica, enquanto a aplicação endovenosa de genes transducentes está dirigida principalmente às células endoteliais. A escolha da via de administração depende da patologia pulmonar e pode mesmo haver uma mistura das duas.

Diferentes sistemas de vectores virais e não-virais estão em uso para a transferência de genes, sobretudo para as células epiteliais das grandes e pequenas vias aéreas. Os vectores mais comumente utilizados são adenovírus, adenovírus-associados e lípidos catiónicos [5]. Já foi demonstrado que a transferência genética para células epiteliais pulmonares é possível, no entanto, o efeito sobre a expressão da CFTR é de curta duração, tornando provavelmente necessário repetições do procedimento em vez da transferência uma única vez. Os vectores virais apresentam uma eficiência maior em comparação com os lípidos catiónicos, contudo, têm a desvantagem de ser imunogénicos, diminuindo assim as probabilidades deste regime de múltiplas doses se tornar uma opção terapêutica viável.

Vários estudos efectuados têm demonstrado que o tratamento genético não restaura, de forma significativa, a função pulmonar. Entre as possíveis razões

apontadas incluem-se a necessidade de desenvolvimento do sistema de vectores ideal que não necessite de recorrer a múltiplas aplicações, a ausência de evidências convincentes sobre qual o melhor alvo para a transferência de genes em relação à região e às células pulmonares e ainda, outra hipótese relacionada, é que a substituição do gene da FQ unicamente nas vias aéreas provavelmente não será suficiente para compensar todos os defeitos funcionais nestes doentes. Devido à escassez de estudos clínicos com resultados convincentes, não é de esperar que o tratamento genético pulmonar seja uma opção terapêutica para os doentes com FQ no futuro próximo.

Farmacoterapia para a CFTR

Outra abordagem para tratar o defeito da FQ envolve farmacoterapia da CFTR que visa melhorar o seu transporte intracelular, a sua expressão e a sua função. Não se espera que estes tratamentos sejam eficazes em todos os indivíduos, e cada terapêutica está dirigida a uma classe de mutação específica.

As mutações da FQ são classificadas em 5 classes, baseadas na função da CFTR. A classe I consiste em mutações consideradas como mutações *stop*, que resultam numa grave diminuição ou mesmo ausência da produção da mRNA. A G542X é uma das mutações pertencentes a esta classe. As mutações de Classe II são caracterizadas por um defeito no transporte intracelular da CFTR, não permitindo o processamento correcto da proteína, levando à sua retenção e subsequente degradação por proteosomas. Dentro desta classe encontra-se a mutação mais frequente da FQ, a $\Delta F508$. Nas mutações de classe III, a substituição de um único aminoácido diminui

significativamente a actividade da CFTR. Mesmo com estimulação máxima por agentes que elevam as concentrações de cAMP, os canais iónicos mantêm-se fechados. Alguns exemplos desta mutação são a G551D e a G1349D. As mutações de classe IV afectam sobretudo o poro da CFTR, como é o caso da R347P e da R117H. Estas habitualmente não afectam a função da proteína nem interferem com o seu transporte intracelular, no entanto, reduzem a capacidade de transporte de Cl⁻ no poro. Este defeito é apenas parcial, o que pode explicar a razão pela qual os fenótipos associados a esta classe são maioritariamente ligeiros. Finalmente, as mutações de classe V representam alterações na sequência genética da CFTR, levando apenas a uma diminuição da quantidade de proteína existente, reduzindo assim a severidade da doença.

Nas mutações de classe I, a indução da transcrição de codões prematuros foi demonstrada com a utilização de aminoglicosídeos, permitindo desse modo a inserção aleatória de um aminoácido e a formação de uma CFTR de comprimento normal, apresentando esta uma função normal de canal iónico na membrana celular [5]. Também a utilização da gentamicina, através da aplicação desta sobre o epitélio nasal, comprovou melhorias na expressão da CFTR, no entanto, estes resultados foram identificados apenas nos doentes cujos níveis de transcrição se encontravam aumentados [5].

Visto que nas mutações de classe II a CFTR mantém a sua função de condutor iónico, substâncias que interfiram com o transporte intracelular podem eventualmente produzir benefícios clínicos, denominando-os de correctores, enquanto os potenciadores são aqueles que melhoram a função da CFTR. Várias moléculas correctoras têm sido estudadas, sendo o fenilbutirato-4 um corrector que, quando

incubado a baixas temperaturas, liberta a CFTR do retículo endoplasmático. Visto que a CFTR com mutação $\Delta F508$ apresenta uma semi-vida curta na membrana plasmática, substâncias que afectem a reciclagem proteica e a degradação proteossómica podem constituir possíveis agentes terapêuticos. Porém, actualmente ainda não é conhecido se será necessária uma única substância ou um conjunto de substâncias que interfiram com o transporte, a actividade e a degradação da CFTR para produzir benefícios clínicos nestes doentes.

Devido ao largo espectro de mutações, é fundamental especificar a farmacoterapia dirigida a cada mutação ou classe de mutações, podendo apresentar sérias limitações devido ao seu número excessivo na FQ. Todavia, conhecendo a $\Delta F508$ como a mutação mais frequente e que pelo menos uma cópia está presente em 50-90% dos doentes, a identificação de um tratamento farmacológico dirigido a esta mutação pode beneficiar um elevado número de indivíduos [6].

Estimulação da secreção de Cl⁻

A secreção de cloreto pelas células epiteliais ocorre não só pela acção da CFTR como também por canais de Cl⁻ alternativos. Um aumento destes canais alternativos nas vias aéreas inferiores poderá compensar a ausência ou diminuição da actividade da CFTR e melhorar o estado global de saúde dos doentes com FQ. Duas substâncias estão actualmente em estudo, o denufosol e a moli1901.

- **Denufosol**

A adenosino trifosfato (ATP) e uridino trifosfato (UTP) são moléculas essenciais para a regulação da altura do líquido da superfície aérea (LSA), através da activação de

receptores específicos para a secreção de cloreto e de líquidos. No entanto, estas substâncias apresentam semi-vidas muito curtas, criando assim a necessidade de identificar um derivado com uma maior estabilidade, sendo um exemplo o denufosol. Estudos evidenciaram que o denufosol está associado a aumentos na *clearance* mucociliar tanto em fumadores como em doentes com FQ [5] resultando numa função pulmonar superior em comparação com os doentes não tratados. Ainda por confirmar é a sua eficácia clínica na doença pulmonar ligeira com o objectivo de demonstrar uma hipótese de intervenção precoce na FQ.

- **Moli1901**

A moli1901, ou duramicina, é um peptídeo que interage com os fosfolípidos das membranas celulares e dos organelos, activando a secreção iónica através do aumento dos níveis intracelulares de cálcio. Foi comprovado, *in vitro*, o aumento do transporte de cloreto e da secreção de líquidos com a aplicação de moli1901 ao epitélio respiratório e o aumento da permeabilidade ao cloreto no epitélio nasal, tanto em indivíduos saudáveis como em doentes com FQ [5]. Embora estas evidências indiquem benefícios clínicos para os doentes, subsequentes estudos são necessários, e estão a decorrer, para comprovar a eficácia clínica da moli1901.

Inibição da absorção de Na⁺

Para além do canal de Cl⁻, a CFTR interage com outros canais iónicos, sendo uma das suas funções inibir o canal epitelial de Na⁺ (*epithelial sodium channel*, eNAC). Quando a CFTR está ausente ou é expressa em diminutas quantidades, a absorção de Na⁺ através do eNAC é aumentada, contribuindo deste modo para a depleção do LSA

visto que a absorção iónica estimula a absorção líquida. Uma alternativa à farmacoterapia da CFTR é a inibição da absorção sódica através do eNAC. Estudos realizados sobre a utilização do amilorido, um bloqueador do eNAC nos doentes com FQ, não demonstraram a sua eficácia clínica evidenciando, pelo contrário, uma tendência para a diminuição da função pulmonar [5]. Uma hipótese para explicar estes resultados é a possibilidade de o eNAC desempenhar funções para além da absorção de Na^+ , visto que inibiu a fluxo de líquido para dentro do LSA num modelo de cultura celular. Mais estudos são precisos para a identificação de outros inibidores do eNAC e para esclarecer as suas funções específicas a nível dos canais iónicos e do LSA.

Terapêutica osmótica

Como a depleção do LSA é um importante factor na fisiopatologia da FQ, a estimulação do movimento osmótico de água para a superfície aérea, via inalação de substâncias hipertónicas, poderá restaurar o transporte mucociliar nos doentes com FQ. Estudos recentes avaliaram o efeito da inalação de soro hipertónico nos doentes com FQ, tendo verificado um aumento no transporte mucociliar. Apesar de se pensar que este efeito seria de pouca duração, devido à absorção rápida do sódio pelo eNAC, Donaldson *et al* [5] demonstraram, *in vitro*, que a utilização de soro hipertónico não só provocou efeitos prolongados no volume do LSA como também resultou em melhorias consistentes no transporte mucociliar em doentes com FQ. Estes resultados estão confirmados por estudos clínicos que verificaram não só efeitos significativos a nível da função pulmonar nos doentes com FQ como também reduções importantes no número de exacerbações. A utilização de soros hipertónicos apresenta uma maior eficácia quando administrados em fases precoces da doença, altura em que ainda não

tenha ocorrido acumulação significativa de secreções. Embora tenha sido avaliada a sua segurança em lactentes e crianças, um estudo recente sugeriu segurança na utilização de soro em apenas 7% nos lactentes.

Estudos ainda em curso estão a avaliar os efeitos do manitol, agente osmótico que pode ser administrado em forma de pó. Acredita-se que esta substância tenha uma actuação semelhante ao soro hipertónico no transporte mucociliar.

Concluindo, são vários os tratamentos em estudo que têm como alvo o defeito subjacente à FQ ou as suas consequências directas. A avaliação dos benefícios destes tratamentos apresenta diversos desafios, visto que não se esperam resultados imediatos na função pulmonar com o tratamento genético nem com a farmacoterapia da CFTR. Apesar de não ser possível prever qual destas novas terapêuticas trará maiores benefícios aos doentes com FQ, é provável que pelo menos uma delas apresente vantagens significativas e que modifique o tratamento actual da doença.

GRAVIDEZ E A FIBROSE QUÍSTICA

Devido a uma crescente melhoria na qualidade de vida das mulheres com fibrose quística, o número de mulheres afectadas com pretensão de engravidar tem vindo a aumentar. Alguns estudos apontam para os resultados desta intenção como sendo crianças saudáveis, uma ligeira perda da função pulmonar e uma razoável qualidade de vida. Para isto contribui, necessariamente, o aumento das atitudes terapêuticas durante e depois da gravidez [1].

Com base num estudo que reuniu dados de quatro países (Estados Unidos, França, Noruega e Suécia), apresentado por Goss e Rosenfeld (2005) [2], a gravidez em mulheres afectadas por FQ tornou-se comum e geralmente bem tolerada. Com o seu estado de saúde estabilizado, estas mulheres não são afectadas pela sua gravidez mais do que as doentes que não engravidam.

Num estudo apresentado por McMullen *et al*, 2006 [1], foi demonstrado que as mulheres com FQ que engravidam têm, inicialmente, uma melhor função pulmonar em comparação com aquelas que não engravidam. Isto esteja talvez relacionado com o desejo da mulher em engravidar e a sua conseqüente preocupação em melhorar o seu estado de saúde, bem como a preocupação do seu médico em tentar otimizar a função pulmonar antes da doente engravidar.

Apesar dos estudos indicarem uma correlação positiva entre a gravidez e a qualidade de vida, a realidade é que cerca de 40% das mulheres não assistem ao 10º aniversário dos seus filhos, embora a função pulmonar não seja habitualmente afectada pela gravidez.

Com base em McMullen *et al*, 2006 [1], apesar do aumento da hospitalização durante a gravidez, o uso de antibióticos EV para complicações pulmonares não sofreu alteração, o que sugere que a sua hospitalização não ocorre devido à FQ mas sim a outras causas, como, por exemplo, complicações obstétricas. Durante a fase de gravidez, denota-se um decréscimo do uso de quinolonas orais e dornase- α inalado enquanto que os antibióticos inalados se mantêm. Relativamente às quinolonas, a redução da sua utilização será muito provavelmente devida à preocupação por parte do pneumologista relativamente aos seus efeitos no feto, enquanto o decréscimo no uso de dornase- α se justifique talvez pela sua possível substituição por outros métodos terapêuticos. Para além disso, as preocupações resultantes da gravidez podem provocar uma menor adesão terapêutica, sendo isto preocupante, dado que a diminuição da *clearance* das vias aéreas pode contribuir para uma diminuição da função pulmonar.

Verifica-se um aumento do uso de tratamentos com componentes nutricionais antes e durante a gravidez, podendo este justificar-se perante a necessidade calórica que a grávida exige quer durante a sua gravidez quer durante o período de amamentação. Um maior número de visitas hospitalares revela-se uma necessidade, já que é necessário controlar o estado de saúde bem como possíveis complicações na

gravidez, das quais a mais comum é a diabetes. Uma em cada cinco grávidas com FQ é tratada com insulina ou outros agentes hipoglicemiantes durante a sua gravidez.

O facto é que, perante alguns estudos, mulheres com FQ podem ter a experiência da gravidez, sendo o seu impacto no estado nutricional e na função respiratória semelhante ao das mulheres que escolhem não engravidar. Também se reitera que, com as exigências relacionadas com a gravidez e com a vida materna, as mulheres com FQ se tornam menos rigorosas nos seus tratamentos habituais, o que lhes pode provocar uma diminuição da função pulmonar.

CONCLUSÃO

A fibrose quística é uma doença hereditária, causada pela mutação de apenas um gene, gene este responsável pela produção da proteína *cystic fibrosis transmembrane regulator*. Esta proteína é responsável pelo transporte iónico transepitelial e, como é expressa no epitélio de diversos órgãos, faz com que a FQ seja uma doença multissistémica. Devido às inúmeras mutações responsáveis pela FQ e à existência de diversos genes modificadores, é possível encontrar doentes dentro de um largo espectro clínico, desde o doente com infecções respiratórias graves e recorrentes, em estado de subnutrição, que acaba por falecer por insuficiência respiratória antes da vida adulta, até ao doente apenas ligeiramente afectado a nível das vias respiratórias superiores, verificando-se, por vezes acidentalmente, pansinusite numa tomografia computadorizada. Embora a causa mais frequente de morte nos doentes com FQ seja a insuficiência respiratória, esta patologia acarreta consigo diversas complicações, sendo estas por vezes responsáveis pela morte do indivíduo.

A FQ mantém-se uma doença actualmente em investigação, nomeadamente em relação à sua fisiopatologia e ao tratamento. Embora vários estudos tenham conseguido evidências essenciais à fisiopatologia da doença, continua a necessidade de esclarecer e comprovar diversas hipóteses, estas sendo por vezes discordantes umas das outras. Como possíveis justificações da demora na obtenção de mais informações comprovativas, estão a complexidade desta patologia e a falta de

recursos materiais biológicos para estudos *in vivo* e *in vitro*. A nível terapêutico, estudos a decorrer actualmente dirigem-se principalmente a terapêuticas inovadoras, como o tratamento genético e a farmacoterapia da CFTR. Enquanto existe entusiasmo sobre o desenvolvimento de terapêuticas dirigidas às fases precoces da doença, mantém-se a necessidade de aumentar o espectro de medicamentos utilizados nos efeitos deletérios da disfunção da CFTR, tais como a infecção das vias aéreas e a inflamação. Mesmo a evolução a nível da investigação da fisiopatologia da FQ pode proporcionar evidências que sejam igualmente úteis para o desenvolvimento dos estudos relacionados com o tratamento. Com a eventual existência de terapêuticas inovadoras e mais direccionadas às necessidades dos doentes, poder-se-á proporcionar a estes indivíduos uma melhoria significativa na sua qualidade de vida, permitindo que estes vivam não só mais anos, mas que os possam aproveitar da melhor maneira possível.

Referências

Epidemiologia

1. Dolan SM. Preconception and prenatal carrier screening for cystic fibrosis: guidelines and resources. *Medscape Ob/Gyn & Women's Health* 2004; 9(1).
2. A doença fibrose quística. Associação Nacional de Fibrose Quística .
3. Patient registry annual data report. Cystic Fibrosis Foundation 2006.
4. Goss CH, Rosenfeld M. Update on cystic fibrosis epidemiology. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 10(6): 510-514.

Fisiopatologia

1. Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL. Cystic Fibrosis. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition*, McGraw-Hill, 2005; 241: 1543
2. Döring, G. New insights into the the pathophysiology of lung disease in cystic fibrosis patients. *Eur Resp Mono* 2006.
3. Blouquit S, Regnier A, *et al.* Ion and fluid transport properties of small airways in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 299–305.
4. Sotto-Mayor R, *et al.* Tratado de Pneumologia 2003; 68: 927-943.
5. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur J Respir* 2004; 23: 146–158.
6. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, *et al.* Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996; 85: 229–236.
7. Knowles MR, Robinson JM, Wood RE, *et al.* Ion composition of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared to normal and disease-control subjects. *J Clin Invest* 1997; 100: 2588–2595
8. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, *et al.* Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell* 1998; 95: 1005–1115.

9. McShane D, Davies JC, Wodehouse T, Bush A, Geddes D, Alton EW. Normal nasal mucociliary clearance in CF children: evidence against a CFTR-related defect. *Eur Respir J* 2004; 24: 95–100.
10. Grasemann, H. Disease modifier genes in cystic fibrosis. *Eur Resp Mono* 2006; 35: 50-65.
11. Dodge JA. Gastrointestinal tract and nutrition in cystic fibrosis: pathophysiology. *J Roy Soc Med Supp* 1986, 12; 79: 27-31.
12. Kopelman H, Durie P, Gaskin K, *et al.* Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration in cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1985; 312: 329-334.
13. Adrian TE, McKiernan J, Johnstone DI, *et al.* Hormonal abnormalities of the pancreas and gut in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 1980; 79: 460-465.
14. Sharma G. The pathophysiology, diagnosis and investigation of cystic fibrosis. *US Resp Care* 2006; 64-71.
15. Brock DJH, Bedgood D, Barron L, *et al.* Prospective diagnosis of cystic fibrosis. *Lancet* 1985; i: 1175-1178.
16. Roulet M, Weber AM, Paradis Y, *et al.* Gastric emptying and lingual lipase activity in cystic fibrosis. *Peadt Res* 1980; 14: 1360-1362.

Factores modificadores da doença

1. Schechter, MS. Non-genetic influences on cystic fibrosis lung disease: the role of sociodemographic characteristics, environmental exposures and healthcare interventions. *Semin Resp Crit Care Med* 2003; 24(6): 639-652.
2. Grasemann, H. Disease modifier genes in cystic fibrosis. *Eur Resp Mon* 2006; 35: 50-65.
3. Hull J, Thomson AH. Contribution of genetic factors other than CFTR to disease severity in cystic fibrosis. *Thorax* 1998; 53: 1018–1021.
4. Mahadeva R, Sharples L, Ross-Russell RI, Webb AK, Bilton D, Lomas DA. Association of alpha(1)-antichymotrypsin deficiency with milder lung disease in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 53–58.

5. Aron Y, Polla BS, Bienvenu T, Dall'ava J, Dusser D, Hubert D. HLA class II polymorphism in cystic fibrosis. A possible modifier of pulmonary phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1464–1468.
6. Döring G. New insights into the pathophysiology of lung disease in cystic fibrosis patients. *Eur Resp Mono* 2006; 35: 1-20.
7. Allen JR, McCauley JC, Selby AM, et al. Differences in resting energy expenditure between male and female children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142: 15–19.
8. Britton J. Effects of social class, sex, and region of residence on age at death from cystic fibrosis. *BMJ* 1989; 298: 483–487.
9. Macpherson C, Redmond AO, Leavy A, McMullan M. A review of cystic fibrosis children born to single mothers. *Acta Paediatr* 1998;87:397–400.
10. Reijneveld SA. The impact of individual and area characteristics on urban socioeconomic differences in health and smoking. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 33–40.
11. Dodge JA. Gastrointestinal tract and nutrition in cystic fibrosis: pathophysiology. *J Royal Soc med Supp* 1986; 12(79): 27-31.
12. Conway SP, Pond MN, Hamnett T, Watson A. Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 29–33.

Diagnóstico

1. Wallis C. Diagnosing cystic fibrosis: blood, sweat and tears. *Arch Dis Child* 1997; 76: 85-91.
2. Gomes MJM, Sotto-Mayor R, et al. Tratado de Pneumologia 2003; 68: 927-943.
3. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 475-482.
4. Southern, KW. Atypical Cystic Fibrosis. *Eur Resp Mono* 2006; 35: 38-49.
5. Grasemann H. Disease modifier genes in cystic fibrosis. *Eur Resp Mono* 2006; 35: 50-65.
6. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132: 589–595.
7. Brownlee KG. Small airways disease in cystic fibrosis. *Eur Resp Mono* 2006; 35: 21-37.
8. Disponível a partir de www.learningradiology.com.

9. A doença fibrose quística. Associação Nacional de Fibrose Quística.
10. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173: 475-482.
11. Dolan SM. Preconception and prenatal carrier screening for cystic fibrosis: guidelines and resources. *Medscape Ob/Gyn & Women's Health* 2004; 9(1).
12. Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genetics in Medicine* 2001; 3(2): 149-154.

Manifestações clínicas

1. Boucher, RC. Cystic fibrosis. *Harrison – Principles of Internal Medicine, 16th Edition* 2006; 1543-1546.
2. Sharma, G. The pathophysiology, diagnosis and investigation of cystic fibrosis. *US Resp Care* 2006; 64-71.
3. Nick JA, Rodman DM. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11(6): 513-518.

Complicações clínicas

1. Elborn JS. How can we prevent multisystem complications of cystic fibrosis? *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28(3): 303-311.
2. Fried MD, Durie PR, Tsui LC, Corey M, Levison H, Pencharz PB. The cystic fibrosis gene and resting energy expenditure. *J Pediatr* 1991; 119: 913-916.
3. Westaby D. Cystic fibrosis: liver disease. In: A Bush, EFW Alton, JC Davies, U Griesenbach, A Jaffe, eds. *Cystic Fibrosis in the 21st Century. Progressive Respiratory Research*, vol 34. Basel: Karger; 2006: 251-261.
4. Morton A, Wolfe S, White H, Tremlett K. Vitamins [online]. Seacroft and St James's University Hospitals, Leeds, UK. 2001. (disponível através de <http://www.cysticfibrosismedicine.com>)
5. Grasemann H. Disease modifier genes in cystic fibrosis. *Eur Resp Mono* 2006; 35: 50-65.
6. Stephenson A, Jamal S, Dowdell T, Pearce D, Corey M, Tullis E. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. *Chest* 2006; 130: 539-544.

7. Haworth CS, Elkin SL. Diagnosis and management of cystic fibrosis related low bone mineral density. *Eur Resp Mono* 2006; 35: 150-168.
8. Alves CAD, Aguiar RA, Alves ACS, Santana MA. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumo* 2006; 33(2): 213-221.
9. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2004; 3(4): 209-222.
10. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Understanding cystic-fibrosis-related diabetes: best thought of as insulin deficiency. *J R Soc Med* 2004; 97 Suppl 44: S26-S35.

Tratamento

1. Boucher RC. Cystic fibrosis. In: Kasper DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition*. 2006; 241: 1543-1546.
2. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Resp Crit Car med* 2006; 173: 475-482.
3. Sharma G. The pathophysiology, diagnosis, and investigation of cystic fibrosis. *Business Briefing: US Res Care* 2006; 64-71.
4. Corris PA. Difficult issues in the selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation. *Eur Resp Mono* 2006; 35: 139-149.
5. Ratjen F. New pulmonary therapies for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(6): 541-546.
6. Galieta LJV. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator pharmacotherapy. *Eur Resp Mono* 2006; 35: 88-104.

Gravidez e a fibrose quística

1. McMullen A, et al. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. *Chest* 2006;129;706-711.
2. Goss CH, Rosenfeld M. Update on cystic fibrosis epidemiology. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 10(6): 510-514.