

MUCOVISCIDOSE: UM RELATO DE CASO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Autora: Bruna Moreira Nicoli

Orientadora: Gládma Rejane Ramos Araújo da Silveira

Curso: Medicina Período: 12^a

Área de Pesquisa: Saúde

Resumo: A mucoviscidose, ou fibrose cística, é uma patologia genética autossômica recessiva bastante comum na população branca, cujo problema está no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* que possui ação sobre o canal de cloro que regula o transporte de bicarbonato e cloro na superfície celular de diversos órgãos. A manifestação clínica resulta em um distúrbio de absorção intestinal e altas concentrações de cloreto no suor. O presente estudo é um relato de caso com contribuição teórica de uma revisão bibliográfica sistemática sobre o tema mucoviscidose e tem objetivo principal expor um relato de caso a cerca do tema, bem como explanar a importância da triagem neonatal levando ao diagnóstico precoce. Trata-se de uma investigação exploratória e descritiva e, para fins de engrandecimento do estudo, foi realizada uma recolha de dados e detalhamento do caso clínico de uma criança do sexo feminino, diagnosticada com a doença supracitada. Os dados sobre o diagnóstico tal qual o estado atual da paciente foram obtidas por meio de entrevista com a sua genitora, que foi esclarecida sobre o estudo e autorizar à sua publicação e divulgação. O relato de caso refere uma menina, branca, com um ano de idade, que realizou teste do pezinho e teste do suor, ambos positivos, garantindo o diagnóstico precoce de fibrose cística. Aos dois meses e meio de vida a paciente deu entrada no pronto socorro, pois estava com um quadro de edema de face. Foi constatada a necessidade de internação para melhor controle do caso. Após duas semanas internada, a paciente teve alta. Hoje ela apresenta-se saudável, realizando acompanhamento sistemático e especializado em Belo Horizonte. Portanto é de fundamental importância estudar um tema tão elementar da medicina, a fim de estabelecer o diagnóstico e tratamento precoces da doença, bem como a atenuação de complicações e extensão de sobrevida.

Palavras-chave: fibrose cística; mucoviscidose; triagem neonatal

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC), ou mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva muito comum na população branca, cujo problema está no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) que regula a proteína de mesmo nome, CFTR, com ação sobre o canal de cloro que regula o transporte de bicarbonato e cloro na superfície celular de diversos órgãos. A incidência desta doença no Brasil é de 1 a cada 7.576 nascimentos. (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

Devido ao seu caráter autossômico recessivo, é necessário duas mutações, uma do pai e uma da mãe para a manifestação da doença. Assim, se houver apenas uma mutação, será chamado de carreador. O defeito na proteína CFTR causa variáveis sintomas de caráter sistêmico. Afeta, principalmente o trato gastrointestinal e o sistema respiratório, resultando em um distúrbio de absorção intestinal e altas concentrações de cloreto no suor (FIRMIDA; LOPES, 2011).

Por ser uma doença de acometimento sistêmico, o tratamento deve ser feito em centros de referência por equipes multiprofissionais, uma vez que o tratamento específico é inexistente. O projeto terapêutico deve ser específico para cada paciente, dependendo dos sistemas acometidos e da gravidade do quadro. Quanto mais precoce for iniciado o tratamento, melhor será o prognóstico e a expectativa de vida (RIBEIRO *et al.*, 2002).

O acometimento da mucoviscidose na infância ocasiona relevantes e profundas alterações na prática familiar, interferindo no dia a dia de todos, decretando sofrimento, inquietude e insegurança. Sendo assim, a família demanda atenção, principalmente a pessoa responsável por cuidar do doente que precisa de suporte emocional na fase de descoberta da patologia e total acolhimento no momento da crise. Amparar pessoas com FC e seus familiares depreende estar atento as estratégias como estas experimentam o cotidiano da enfermidade, considerando as limitações impostas e a imprescindibilidade de cuidados especiais (SANTOS *et al.*, 2017).

Há 70 anos quando a FC foi identificada pela primeira vez, os pacientes não possuíam um bom prognóstico. A expectativa de vida não ultrapassava os cinco anos de idade e a maioria falecia antes de um ano, sendo, assim, uma doença de alta letalidade para a população caucasiana. Nos últimos anos, com o avanço dos estudos, houve um aumento na sobrevida dos pacientes que vivem com a mucoviscidose. Apesar desse acréscimo, poucos são os que conseguem superar a terceira década de vida, devido à significativa morbimortalidade influenciada pelas complicações do aparelho digestivo e respiratório (RIBEIRO *et al.*, 2002; ROSA *et al.*, 2008).

Por se tratar de uma doença com crescente avanço científico e pelo seu rastreamento ser feito pelo SUS, o presente estudo justifica-se pela importância da triagem neonatal no seu diagnóstico precoce e pelas diferentes formas de tratamento de acordo com o sistema acometido, relatando suas principais características.

Este artigo descreve um relato de caso de uma paciente de um ano de idade que foi diagnosticada com fibrose cística, além de expor a ampliação nas formas de tratamento e no grande leque de manifestações clínicas existentes, uma vez que o defeito genético nem sempre expressa as mesmas complicações. Assim, o objetivo deste trabalho é abordar e discutir o tema, levando ao enriquecimento de dados na literatura.

2. METODOLOGIA

O presente artigo foi elaborado sobre o tema “Mucoviscidose: um relato de caso e revisão bibliográfica”. Trata-se de uma pesquisa exploratória e descritiva e, para fins de enriquecimento do estudo, foi realizado um levantamento de dados e detalhamento do caso clínico de uma criança do sexo feminino, diagnosticada com a doença em questão.

As informações sobre o diagnóstico até o estado atual da paciente foram obtidas por meio de entrevista com a sua responsável, que foi informada sobre o estudo e consentir à sua publicação e divulgação, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para o referencial teórico foram obtidos diversos artigos científicos nacionais e internacionais, com data de publicação entre os anos 1998 e 2020. A pesquisa foi realizada utilizando palavras-chaves como “Fibrose cística” “Manifestações clínicas da mucoviscidose em crianças” “Diagnóstico e tratamento Mucoviscidose” nas plataformas de pesquisa Google Acadêmico, PubMed e Scientific Eletronic Library Online (Scielo) onde serão utilizadas informações que se correlacionam com o caso em questão. Foram suprimidos os trabalhos científicos que não estavam de acordo com os parâmetros pré-estabelecidos de inclusão, bem como estudos que não condiziam com a finalidade desse presente trabalho.

Após leitura sistemática dos estudos inclusos nos critérios referenciados acima, foram selecionados 21 artigos para revisão literária, bem como incremento teórico valioso para esse estudo científico. Todos os trabalhos analisados foram lidos e interpretados de forma adequada para estarem presentes como referencial literário desse estudo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO DE DADOS

3.1 Relato de Caso

I.F.P, sexo feminino, branca, 1 ano de idade, residente de Santana do Manhuaçu – MG, nasceu de parto cesáreo sem intercorrências, nascida a termo, apresentando peso e tamanho compatíveis com a idade gestacional. Mãe realizou o pré-natal de forma correta, sem que ocorresse nenhuma alteração.

Foi realizado o teste do pezinho, sendo as duas dosagens positivas. Após a triagem neonatal foi feito o teste do suor, também em duas dosagens que constatou a concentração de cloreto no suor maior que 60mmol/L, confirmando o diagnóstico de Mucoviscidose. Não realizou o teste genético.

Aos dois meses e meio de vida a paciente deu entrada no pronto socorro, pois estava com um quadro de edema de face. Foi prescrito a paciente, colidis, adeforte, simeticona e reposição enzimática e solicitado retorno em uma semana. Ao retornar, a lactente foi confirmada com baixa concentração de albumina, sendo prescrito Puravit ADE, dimeticona, se necessário. Foi observada a necessidade de internação no hospital de Belo Horizonte, para melhor controle do caso.

Assim, paciente foi encaminhada para Hospital de Belo Horizonte, onde permaneceu por duas semanas, com melhora do quadro clínico, e foi estabelecido à alta. Desde então, I.F.P não precisou de nenhuma internação e sem outras comorbidades.

Hoje, I.F.P apresenta-se saudável, faz acompanhamento em Belo Horizonte de 2 em 2 meses, desenvolvimento normal para a idade. Nunca teve infecções pulmonares e faz uso apenas do Creon, para a reposição enzimática, vitamina D e sulfato ferroso, sendo as doses indicadas de acordo com a sua idade.

3.2 Aspectos bioquímicos e moleculares

A mucoviscidose é uma patologia hereditária de caráter autossômico recessivo. O gene disfuncional da mucoviscidose é detectado no cromossomo 7 em sua porção longa, composto por 250 quilobases do DNA e tem como função de codificar um RNAm que traduz a proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Esta proteína tem papel fundamental para carregar íons pela membrana celular, sendo relacionada com o ajustamento do fluxo de cloro, água e sódio (REIS; DAMACENO, 1998).

A mutação mais comum é a do $\Delta F508$, que está na maioria dos doentes europeus de raça branca, porém nos brasileiros a frequência varia de acordo com a região do país (ROSA *et al.*, 2008). São quatro as classificações das mutações na mucoviscidose I: as que acarretam em defeito na produção proteica que modificam o processamento do RNA, II: as alterações no trânsito proteico intracelular, III: as que causam dano na regulação do canal e a classe IV que é as que causam dano na condução do canal de cloro. A principal mutação na mucoviscidose é a da classe III (REIS; DAMACENO, 1998; CABELLO, 2011).

Na mucoviscidose, a doença respiratória deve-se ao aglomerado de muco espesso, baixo clearance mucociliar, infecções pulmonares frequentes e depleção da função respiratória. A proteína CFTR atua no muco, nas organelas e nas vesículas secretoras. Uma das teorias estudada é que o transporte diminuído do cloro para o fluido periciliar e a alta captação de sódio contribuem para que o muco fique desidratado, o clearance fique baixo e a modificação do conteúdo iônico (REIS; DAMACENO, 1998).

É comum as infecções recorrentes por bactérias na mucoviscidose. O corpo atua contra essa infecção elevando a secreção de imunoglobulina G própria que ao invés de erradicar o micro-organismo, ele se une ao antígeno criando imunocomplexos que favorece a inflamação constante. Há uma liberação intensa de polimorfonucleares para o lugar da inflamação proporcionado pelas citocinas que não são suficientes para a fagocitose. A elastase neutrofílica, possui função de eliminar as moléculas que fazem parte do tecido conjuntivo dos pulmões e as células epiteliais, altera os processos de defesa dos doentes, e diminui os batimentos dos cílios, modificando a produção das proteínas mucóides, dividindo o complemento, ocasionando uma fagocitose ineficaz (REIS; DAMACENO, 1998).

3.3 Bacteriologia da Mucoviscidose

Diversos são os microorganismos que podem ser encontrados nas secreções provenientes do aparelho respiratório dos fibrocísticos, entretanto nem todos tem função importante na infecção pulmonar. Os patógenos isolados variam de acordo com a idade do paciente (LUTZ *et al.*, 2011).

As bactérias mais comumente encontradas nas crianças são *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*. Na idade adulta predominam os oportunistas, principalmente a *Pseudomonas aeruginosa*, que pode infectar concomitante a *S.aureus*. A *P.aeruginosa* é um patógeno que quando infecta o fibrocístico, dificilmente ele será eliminado do organismo. Outro patógeno bastante conhecido na mucoviscidose é a *Burkholderia cepacia* (LUTZ *et al.*, 2011).

O *S.aureus* costuma ser a primeira bactéria encontrada em exames do sistema respiratório das crianças fibrocísticas. Essa relação pode ser explicada pois

algumas cepas dessa bactéria possuem maior atração pelas células fibrocísticas. No início da descoberta da mucoviscidose, quando a expectativa de vida era baixa, os pacientes ocasionalmente morriam por problemas causados pelo *S.aureus*. Na década de 40, esse patógeno foi o maior causador de insuficiência respiratória nos pacientes doentes menores de 10 anos (LUTZ *et al.*, 2011).

O *H. influenzae*, assim como o *S.aureus* é encontrado precocemente nas culturas. Certas pesquisas apontam esse patógeno como o mais detectado nas vias aéreas de crianças com mucoviscidose e que sua prevalência esta em ascensão nas ultimas décadas, sendo maior observada em crianças e lactentes e menos isolada em amostras de adultos (LUTZ *et al.*, 2011).

A *P.aeruginosa* é muito relatada como sendo uma bactéria oportunista nas infecções e sua prevalência aumenta de acordo com a idade. Supõe-se que a maioria dos doentes irão ser infectados por este patógeno no decorrer da vida, sendo sua infecção relacionada a um pior prognóstico. Pessoas mais propícias a serem infectadas pela *P.aeruginosa* são mulheres, pacientes com infecção anterior pelo *S.aureus* e as com genótipo homozigoto delta F508 (LUTZ *et al.*, 2011).

As bactérias do complexo *Burkholderia cepacia* (CBC) comumente causam infecções respiratórias nos pacientes com mucoviscidose, sendo algumas associadas à piora da função respiratória do doente. Como a CBC podem ser transmitidas entre fibrocísticos e por sua capacidade de provocar epidemias é recomendado distanciamento entre pacientes infectados por essas bactérias em centros especializados em fibrose cística (LUTZ *et al.*, 2011).

As condutas utilizadas que aumentam a expectativa de vida são o uso de técnicas de biologia molecular, meios de cultura seletivos e a utilização intensa de antibióticos, sendo a última uma das mais eficazes. Entretanto o uso constante da antibioticoterapia nos fibrocísticos pode causar uma maior resistência às bactérias, evidenciando assim a necessidade da realização de testes bacteriológicos para identificar os principais micro-organismos envolvidos nas infecções (LUTZ *et al.*, 2011).

3.4 Manifestações clínicas

A mucoviscidose possui uma gama de manifestações clínicas muito extensas por interferir no funcionamento de glândulas exócrinas cada sistema expressa uma resposta diferente e cada paciente acometido expressa uma resposta específica. As manifestações podem se expressar de forma precoce, como no período pré-natal, ou de forma mais tardia em uma fase adulta. (FIRMIDA *et al.*, 2011; RIBEIRO *et al.*, 2002).

Dentre todos os sistemas acometidos o que mais afeta a morbimortalidade são as causas relacionados com o aparelho respiratório (RIBEIRO *et al.*, 2002; ROSA *et al.*, 2008). As principais manifestações são a tosse, desnutrição e a diarreia. Uma das manifestações iniciais mais comuns que se deve suspeitar de mucoviscidose é a disfunção nutricional, principalmente quando o paciente possui uma nutrição adequada (REIS; DAMACENO, 1998; FIRMIDA *et al.*, 2011).

Os danos causados no sistema respiratório são de caráter progressivo e de variável intensidade. A evolução clínica na doença pulmonar é estabelecida pela viscosidade do muco e da diminuição do clearance mucociliar o que confere maior chance de adquirir doenças como a pneumonia, bronquite, sinusite, bronquiectasia (RIBEIRO *et al.*, 2002; ROSA *et al.*, 2008). O acúmulo de muco espesso torna o

ambiente propício para o crescimento bacteriano resultando em infecções que aumentam ainda mais as obstruções e as secreções (DO PRADO, 2011).

A colonização bacteriana contribui para a impactação periférica do muco, desorganização ciliar e metaplasia epitelial brônquica. Assim acarretam em rolhas mucopurulentas nos bronquíolos e brônquios com acúmulo de células linfocitárias. As complicações mais comuns são o empiema, as atelectasias, pneumotórax, hemoptises, enfisema, fibrose pulmonar. Na maioria dos pacientes, a doença evolui para o cor pulmonale (RIBEIRO *et al.*, 2002; DO PRADO, 2011).

Uns dos sintomas mais comuns são a tosse crônica e o escarro mucoso espesso. Pode-se observar roncos ou sibilos por obstrução e um tórax abaulado, geralmente em lactentes. A radiografia de tórax é um método diagnóstico importante onde pode ser inicialmente visualizado sinais de hiperinsuflação e obstrução e mais tardiamente a destruição do parênquima e abscessos. Os lobos mais acometidos normalmente são o superior e o médio (REIS; DAMACENO, 1998).

As manifestações do trato gastrointestinal estão associadas à insuficiência pancreática. A má digestão dos nutrientes ocorre, pois os tampões mucosos que obstruem os canais pancreáticos bloqueiam a saída das enzimas para o duodeno. Ocorre, também, a baixa secreção de bicarbonato que diminui o Ph do duodeno acarretando na má-absorção (ROSA *et al.*, 2008).

Na grande maioria dos pacientes com mucoviscidose o pâncreas é incapaz de secretar a quantidade necessária de enzimas para digestão adequada, causando um excesso de proteínas e gorduras que afetam o crescimento e gera deficiência das vitaminas A, D, E, K. (ROSA *et al.*, 2008). A disfunção do pâncreas na maioria dos pacientes começa antes mesmo do nascimento, acometendo quase 90% dos enfermos após 1 ano de idade (MACHADO; RICACHINEVSKY, 2011).

A apresentação mais característica da insuficiência pancreática é a síndrome disabsortiva, que tem como sintoma principal a esteatorreia, que pode ser descrita como grande volume de fezes, gordurosas e de odor fétido (FIRMIDA *et al.*, 2011; MACHADO; RICACHINEVSKY, 2011). Outros sinais que podem ser citados são a distensão abdominal, flatulências, fraqueza muscular, baixa quantidade de tecido gorduroso subcutâneo, ascite, edema periférico, desnutrição, prolapso retal (MACHADO; RICACHINEVSKY, 2011; REIS *et al.*, 2000). Entretanto, em algumas situações a esteatorreia pode estar ausente, sendo o único problema visualizado a dificuldade de ganho de peso (FIRMIDA *et al.*, 2011; MACHADO; RICACHINEVSKY, 2011).

A apresentação inicial da IP é o íleo meconial, estando altamente associado com a mucoviscidose. Dessa forma em todo lactente que se encontra nesse estado, deve ser tratado como fibrose cística (RIBEIRO *et al.*, 2002). Nos pacientes que não se encontram com insuficiência pancreática, pode ser observado pancreatite aguda e crônica, porém é de baixa manifestação (FIRMIDA *et al.*, 2011). Fibrocísticos com melhor quadro pancreático geralmente possuem doença pulmonar mais branda assim como o perfil nutricional (MACHADO; RICACHINEVSKY, 2011).

Muitos artigos relatam a alta prevalência da constipação intestinal em pacientes fibrocísticos. Esse sintoma pode ser o único existente ou ainda pode anteceder a síndrome de obstrução intestinal distal. Algumas pesquisas divulgaram que com o aumento da temperatura vem o aumento das hospitalizações por constipação, o que aponta a relação entre este sintoma e a desidratação, o que presumivelmente causa um adensamento de muco produzido pelas células do cólon (STEFANO *et al.*, 2020).

Uma pequena porcentagem de pacientes pode desenvolver uma forma edematosa devido à baixa quantidade de proteína. Comumente afeta lactentes que por manifestarem diarreia crônica são diagnosticados com diarreia crônica, sendo introduzido na dieta o leite de soja (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

O acometimento hepático associado à mucoviscidose está crescendo a medida que a expectativa de vida dos pacientes aumenta, porém a prevalência dela ainda é menor que as manifestações respiratórias e pancreáticas. Ele acomete um número maior de pacientes masculino do que feminino e inicia-se a partir dos 10 anos (MACHADO, RICHACHINEVESKY, 2011).

A primeira manifestação hepática costuma ser a colestase já no neonato e ocorre devido ao íleo meconial e nutrição parenteral extensa. Pode ser visto, também, a microvesícula biliar consequência da obstrução ductal por bile espessa (MACHADO, RICHACHINEVESKY, 2011).

Alguns pacientes podem desenvolver cálculos biliares, nos quais são mais comuns do que na população em geral, e cirrose hepática devido à disfunção do metabolismo dos sais biliares, favorecendo a doença hepática. Os hepatócitos lesionados causam alteração na produção da vitamina D o que impacta no metabolismo do cálcio resultando na doença óssea (ROSA *et al.*, 2008).

Uma importante complicação é a depleção de massa óssea que eleva o risco de fraturas que estão associados à falta de atividade física, a gravidade do quadro, o uso crônico de glicocorticoides, a alteração no metabolismo do cálcio, o hipogonadismo, uma formação diminuída de massa óssea no período infantil, a grande quantidade de citocinas inflamatórias (ROSA *et al.*, 2008).

No neonato com os ductos biliares extra-hepáticos obstruídos por secreção espessa ocasiona estase intra-hepática que leva a um quadro de icterícia prolongado, sendo chamado de síndrome da bile espessa. O prognóstico varia, podendo evoluir para uma falência da função hepática, cirrose precoce hepatomegalia, esteatose associada à desnutrição, depleção de ácidos graxos e até resistência a insulina. A congestão hepática pode ocorrer devido à hipóxia crônica causada pela insuficiência cardíaca esquerda (FIRMIDA *et al.*, 2011; MACHADO; RICHACHINEVSKY, 2011).

Na pediatria, encontram-se alterações desse sistema por meio de exames de rotina, nos quais devem ser realizados anualmente. Os achados iniciais nos exames são alterações na fosfatase alcalina, transaminases e a gama glutamiltransferase (GGT). Os fibrocísticos podem apresentar esplenomegalia e hepatomegalia. O dano específico do fígado é a fibrose biliar focal pelo bloqueio incompleto dos ductos biliares intra-hepáticos, podendo assim ser explicado porque muitos pacientes não desenvolvem sintomas (MACHADO; RICHACHINEVSKY, 2011).

3.5 Diagnóstico

O rápido diagnóstico de mucoviscidose é fundamental para que seja realizado precocemente o tratamento necessário e estimar o prognóstico do paciente (REIS; DAMACENO, 1998). Além das manifestações características da doença que insinuem o diagnóstico, há no Brasil a triagem neonatal e os centros de referência disponibilizados para o acompanhamento clínico dos pacientes (ATHANAZIO *et al.*, 2017; REIS; DAMACENO, 1998).

A triagem neonatal é uma forma de identificar pacientes que possuem o risco de desenvolver a doença, entretanto não é um teste confirmatório. No caso da

fibrose cística, o teste é quantitativo e dosa duas vezes o tripsinogênio imunorreativo, sendo realizada a primeira dosagem até 5 dias de vida e a última em até 30 dias de vida. Após dois resultados positivos, o próximo teste a ser feito é o do suor (ATHANAZIO *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2002).

O teste do suor pode confirmar ou afastar a mucoviscidose. É confirmado após duas dosagens sendo o valor maior ou igual a 60mmol de cloreto no suor pelo método de iontoforese por pilocarpina realizado entre a quarta e a sexta semana de vida (ATHANAZIO *et al.*, 2017; REIS; DAMACENO, 1998). A gravidade da doença não está associada à quantidade de íons no suor (RIBEIRO *et al.*, 2002). Outra opção é constatar duas alterações associadas a fibrose cística e os exames de função da proteína CFTR (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

A dosagem de sódio pode ser realizada em casos de dúvida no resultado do exame do cloro no suor, entretanto não é recomendada de maneira isolada. Nos fibrocísticos, o cloro e o sódio estão aumentados e a diferença entre ambos não deve ser maior que 20mmol/L (REIS; DAMACENO, 1998).

É importante que os portadores da mucoviscidose realizem o exame genético que distingue as mutações, pois ajuda no prognóstico e diagnóstico e permite um plano terapêutico específico, já que existem certas medicações que atuam em determinadas mutações (ATHANAZIO *et al.*, 2017). Ele que identifica a doença ao confirmar duas mutações específicas da mucoviscidose, sendo importante no doente com teste do suor inconclusivo, porém com quadro clínico positivo. Entretanto é um exame caro e pouco realizado no país (RIBEIRO *et al.*, 2002).

Os pacientes já diagnosticados devem ser referenciados para centros especializados para que ocorra um planejamento multiprofissional a fim de evitar ou tratar infecções do trato respiratório precocemente e orientar um plano nutricional (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

Uma pessoa portadora de insuficiência pancreática pode apontar o diagnóstico de mucoviscidose, já que boa parte dos pacientes tem IP. Entre os testes que podem ser utilizados para tal diagnóstico, estão o teste da secretina pancreosimina que observa as enzimas pancreáticas, o pH e quantifica o bicarbonato no suco duodenal, a dosagem da gordura fecal, o coeficiente de absorção de gordura, o esteatócrito e a microscopia (RIBEIRO *et al.*, 2002).

Há a detecção de enzima nas fezes que pode ser realizado através da quimiotripsina, porém essa não deve ser utilizada em crianças que repõem enzimas, através da elastase, que possui ótima especificidade e sensibilidade, porém tem custo elevado, através da lipase imunorreativa, que pode ser realizado em pacientes que realizem a reposição enzimática e por último o nitrogênio fecal (RIBEIRO *et al.*, 2002).

Já a detecção de enzimas no sangue, como já foi dito pode ser realizado pela tripsina imunorreativa, que é o método utilizado no teste do pezinho, através da proteína associada a pancreatite, que é um bom método quando associado a outros exames e a dosagem de triglicerídeos que identifica o funcionamento do pâncreas (RIBEIRO *et al.*, 2002).

O diagnóstico pré-natal é utilizado quando se conhece as mutações dos pais e realiza-se em famílias já portadoras da doença. É coletado células fetais na 10ª semana de gestação por biópsia ou por amniocentese na 17ª semana. A descoberta da doença ocorre quando se examina o DNA pelo PCR (RIBEIRO *et al.*, 2002).

Entretanto, não é sempre que se conhecem os genes mutantes dos familiares, realizando-se, assim, a análise indireta pelo polimorfismo intragênico.

Nesse caso, os pais devem possuir um filho com mucoviscidose. Para um diagnóstico preciso, é indicado utilizar ambos os métodos (RIBEIRO *et al.*, 2002).

3.6 Complicações

A hemoptise é uma complicação comumente vista em pacientes em estágio avançado da doença pulmonar e está relacionado à constante inflamação das vias aéreas que levam a criação de novas artérias de origem brônquica. O aspecto do sangue varia com a magnitude da infecção, da pressão dos vasos sanguíneos, a depleção de vitamina K e a plaquetopenia. A hemoptise pode ser classificada como leve, leve a moderado, maciço ou recorrente. Cultura positiva para *S.aureus* no escarro e diabetes são alguns dos fatores de risco ligados hemoptise (SCATTOLIN; RICACHINEWSKY, 2011).

A condução de um caso de hemoptise se baseia na reposição de volume. É indicada a interrupção de medicamentos que alteram a função plaquetária e examinar se há hipovitaminose K. Por ser uma complicação de um quadro infeccioso pulmonar, devem-se prescrever antibióticos e caso seja um sangramento maciço, faz-se necessário a internação hospitalar (SCATTOLIN; RICACHINEWSKY, 2011).

A aspergilose broncopulmonar alérgica é causada pelo fungo *Aspergillus*, que pode estar presente na água, nos legumes, no solo. O fungo pode ser facilmente disseminado pelo ar, consequentemente causando a infecção. A doença pode se expressar de várias formas de aspergilose ou até mesmo como aspergiloma no sistema respiratório. A infecção pelo fungo *aspergillus* não tem associação com a gravidade da função pulmonar (SCATTOLIN; RICACHINEWSKY, 2011).

O quadro clínico é baseado na febre, dispneia, dor pleurítica, sibilos, tosse produtiva. A precoce terapia é importante para evitar agravos pulmonares irreversíveis, como fibrose e bronquiectasia. Para isso faz-se uso dos antifúngicos e corticoesteróides (SCATTOLIN; RICACHINEWSKY, 2011).

O pneumotórax é uma complicação mais comum nos indivíduos adultos e está relacionado à obstrução brônquica e pode ser um fator indicativo de um prognóstico ruim. A suspeita de um quadro de pneumotórax em doentes com uma piora clínica repentina com dor pleurítica e piora da função pulmonar. O manejo terapêutico se faz com oxigenoterapia e antibioticoterapia. Nos pacientes instáveis é indicado à drenagem de tórax (SCATTOLIN; RICACHINEWSKY, 2011).

A síndrome da obstrução intestinal distal (SOID) acomete todas as idades e é uma das mais frequentes complicações do trato gastrointestinal. Em pacientes com passado de íleo meconial em idade neonatal, é comum observar recorrência deste quadro. Muito dos afetados manifestam insuficiência pancreática (SCATTOLIN; RICACHINEWSKY, 2011).

A SOID pode ser classificada como completa quando o paciente apresenta vômitos biliares, obstrução do trato intestinal, distensão do abdome, exames de imagem que evidenciam padrão hidroaéreo e fezes na ampola ileocecal. E a incompleta é definida também pela presença de fezes sem obstrução global com dor ou distensão abdominal. O tratamento é feito com medicações laxativas ou enema ou gastrografia oral para aqueles que não apresentam vômitos ou obstrução completa (SCATTOLIN; RICACHINEWSKY, 2011).

3.7 Tratamento

O tratamento do fibrocístico deve contar com uma equipe multiprofissional e deve ser conduzido em centros especializados. O bom prognóstico está relacionado à boa adesão ao tratamento. No plano terapêutico deve constar um tratamento contínuo e precoce que previna infecções e evite complicações (RIBEIRO *et al.*, 2002).

A mucoviscidose é uma patologia que demanda um acompanhamento longitudinal e constante. Dessa forma, é importante a participação da família no tratamento do paciente e o apoio mútuo entre eles e a equipe multidisciplinar, para que todos os cuidados sejam ofertados a ele a partir da realidade em que o fibrocístico está inserido e para que a criança entenda melhor a doença trazendo benefícios terapêuticos a ele (ALVES, BUENO; 2018).

O exercício físico é importante para um bom prognóstico do paciente fibrocístico, uma vez que tem uma melhora funcional e postural significativa e preserva a autoestima do doente. Sugere-se uma regularidade de 3 a 5 vezes na semana por períodos de 20 a 30 minutos. A realização dos exercícios, aeróbicos e anaeróbicos, deve estar inclusa até mesmo nas hospitalizações (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

A fisioterapia respiratória faz parte do tratamento do fibrocístico desde o seu diagnóstico e ajuda no prognóstico da doença devendo ser realizada diariamente e particularizada para cada indivíduo. Uma das bases do tratamento está relacionada à melhora do clearance mucociliar (DE CASTRO; FIRMIDA, 2011; GOMIDE *et al.*, 2007).

A doença pulmonar crônica é uma das maiores causas de morbimortalidade relacionada à mucoviscidose. O sistema respiratório é afetado pela produção excessiva de muco espesso dentro dos bronquíolos, dificultando o transporte dessa secreção pelo sistema de defesa mucociliar. Assim a parede brônquica fica obstruída, causando um déficit ventilatório e danos na troca gasosa. A fisioterapia respiratória auxilia na desobstrução do sistema respiratório e melhora a ventilação pulmonar, evitando, também, o acúmulo de microorganismo no muco (GOMIDE *et al.*, 2007; DO PRADO, 2011).

Esse muco, quando infectado pode causar bronquiectasias devido as proteases e citocinas contidas nessas secreções que danificam o tecido pulmonar. Dessa maneira, é visível a necessidade da fisioterapia, como uma das formas de tratamento para proporcionar uma boa qualidade de vida aos portadores dessa doença (GOMIDE *et al.*, 2007; VERONEZI; SCORTEGAGNA, 2011).

Entre algumas das técnicas utilizadas na fisioterapia respiratório da mucoviscidose estão: a drenagem postural, percussão pulmonar manual, percussão e vibração mecânica, pressão expiratória positiva oscilatória- flutter, técnica da expiração forçada, drenagem autogênica (VERONEZI; SCORTEGAGNA, 2011; DO PRADO, 2011; GOMIDE *et al.*, 2007). Entretanto, antes de iniciar alguma técnica, recomenda-se utilizar um mucolítico para melhor eliminação do muco (VERONEZI; SCORTEGAGNA, 2011). Já os corticoides e os antibióticos serão utilizados após as manobras (GOMIDE *et al.*, 2007).

Existe, porém, uma grande dificuldade para realizar a FR em crianças, já que a execução das técnicas no dia-a-dia depende dos pais. Dessa forma, é importante esclarecer e exemplificar todas as manobras a serem realizadas com a ajuda de uma equipe multiprofissional para organizar uma rotina, melhorando a adesão de toda a família (FEITEN *et al.*, 2016). Assim, a FR é um processo importante por oferecer melhor qualidade de vida e resistência, prevenção de complicações e diminuição de danos (DO PRADO, 2011).

Em se tratando da parte nutricional, não deve ter nenhuma restrição alimentar. Caso a ingestão alimentícia do paciente seja insuficiente, recomenda-se a suplementação oral. Em alguns casos a doença pulmonar prejudica o estado nutricional, assim, é necessário evitar infecções e realizar um vigoroso tratamento pulmonar (REIS; DAMACENO, 1998).

Em pacientes com insuficiência pancreática, uma simples reposição enzimática pode garantir o tratamento. Normalmente é calculado 250U a 500U por quilo do doente, nas refeições, com objetivo de ganho ponderal suficiente e controle da gordura nas fezes. Deve ser acompanhado o resultado pela melhora do paciente, como alteração na aparência das fezes e ganho ponderal. É importante a suplementação vitamínica, uma vez que a insuficiência pancreática causa hipovitaminoses (DE CASTRO; FIRMIDA, 2011; REIS; DAMACENO, 1998).

Para tratamento da doença hepática, é utilizado o ácido ursodesoxicólico na dose de 15-30mg/kg/ dia que ajuda, também, na diminuição do colesterol e triglicérides (REIS; DAMACENO, 1998).

A terapia antimicrobiana pode ser realizada apenas no enfoque terapêutico de exacerbações pulmonares ou pode ser feito de forma contínua para evitar a propagação de bactérias nos fibrocísticos com maior número de exacerbações em curtos períodos. O tratamento é baseado nas bactérias mais comuns da doença, por exemplo, a *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza* e *S.aureus* (REIS; DAMACENO, 1998).

No tratamento da infecção por *S.aureus* é comumente utilizado a oxacilina, tendo como alternativa a clindamicina. Na infecção por *H. influenza* utiliza-se a amoxicilina e já no plano terapêutico para erradicação da *P.aeruginosa* pode ser prescrito a ceftazidima (REIS; DAMACENO, 1998). Quando os pacientes possuem infecção crônica pelo *S. aureus* ou *P.aeruginosa* orienta-se realizar a internação a cada meses por 15 dias cada, para realizar antibioticoterapia venosa com esses três medicamentos, a ceftazidima, amicacina e oxacilina (RIBEIRO *et al.*, 2002).

No tratamento da infecção por micobactérias não tuberculosas devem ser prescritos três antibióticos, sendo um deles um macrolídeo. A terapia deve ser específica para cada espécie da micobactéria (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

A nebulização diária com medicamentos esta inclusa no projeto terapêutico da doença pulmonar para evitar doenças pulmonares, sendo indicado para todos os fibrocísticos. Os equipamentos a serem utilizados são os nebulizadores e aqueles presentes na fisioterapia respiratória para a retirada do acúmulo de muco. Deve-se ensinar aos pacientes e familiares a importância da antissepsia e limpeza dos equipamentos com o intuito de evitar infecção dos nebulizadores. Dessa forma, sugere-se a desinfecção dos dispositivos com água fervida, álcool isopropílico ou a 70% ou o peróxido de hidrogênio 3% (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

O manitol e a solução hipertônica salina são agentes que modificam algumas qualidades do muco. O uso duas vezes ao dia do manitol melhora a função respiratória e diminui as exacerbações pulmonares e ima melhora no bem-estar geral do paciente. Já o manitol está relacionado à diminuição da necessidade de terapia com nebulização, melhora o quadro clínico respiratório do paciente (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

Outra forma de evitar uma deterioração pulmonar no paciente é a utilização da imunização antiviral contra influenza resultando em um menor número de infecções e menor decaída das funções pulmonares (REIS; DAMACENO, 1998).

O Ministério da Saúde aprovou outros medicamentos que ajudam na função pulmonar dos pacientes, a alfadornase e a tobramicina. A alfadornase é uma

medicação que afirma proporcionar uma melhora no bem-estar global do paciente, evitando exacerbações pulmonares. Ela é indicada em indivíduos maiores de 6 anos diagnosticados com mucoviscidose (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

Já a tobramicina é um antibiótico também indicado para maiores de 6 anos com diagnóstico de fibrose cística que deram positivo para *P. aeruginosa* em cultura de muco respiratório e em casos de infecção crônica por esse mesmo microorganismo. É aconselhado que essas medicações devam ser prescritas por médicos que trabalhem em centros de referência, para que possa ser assistidos pelo próprio local (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

Progressos foram feitos na área terapêutica de doenças raras, e a mucoviscidose é um exemplo disso. Em 2012 um novo medicamento surgiu, o ivacaftor, um modulador da proteína CFTR que aumenta a atividade desta proteína na superfície celular e pesquisas indicam a melhora da função pulmonar com o seu uso (AMARAL; REGO, 2020).

O uso de broncodilatadores é indicado anteriormente à fisioterapia respiratória para distensão das vias aéreas. O uso contínuo deve ser prescrito para aqueles que possuem melhora da função pulmonar após a sua inalação (REIS *et al.*, 2000). Estudos com corticoesteróides mostraram alguns efeitos colaterais que diminuem a sua recomendação diária, sendo indicado em alguns casos que o paciente além da mucoviscidose possui asma (REIS *et al.*, 2000; RIBEIRO *et al.*, 2002).

Em pacientes com a função pulmonar debilitada, se espera uma hipertensão pulmonar e baixa concentração de oxigênio no sangue, fazendo-se necessário a oxigenoterapia. Preconiza-se seu uso em pressão arterial de oxigênio em um valor abaixo de 55mmHg ou abaixo de 59mmHg quando identificados aumento da quantidade de hemácias, hipertensão pulmonar, edema nas pernas ou sobrecarga do ventrículo direito (DE CASTRO; FIRMIDA, 2011).

4. CONCLUSÃO

O presente artigo em conjunto com a revisão da literatura apresenta a importância do tema supracitado. É observado que ocorreu um aumento expressivo da expectativa de vida dos pacientes com mucoviscidose relacionado aos vastos estudos científicos que proporcionaram maior compreensão da doença e, consequentemente, melhor manejo da patologia. Deve-se destacar a importância da triagem neonatal que contribui para o precoce diagnóstico e introdução de medidas eficazes que previnem complicações. Como a mucoviscidose é uma doença que pode acometer diversos sistemas, o tratamento multiprofissional se mostra necessário desde o diagnóstico para que a desnutrição e a degradação da função pulmonar não ocorram.

Dessa forma, conclui-se que é de extrema importância iniciar essa discussão, bem como enaltecer um tema tão fundamental da medicina, a fim de estabelecer o diagnóstico e tratamento precoces da doença, objetivando a redução de complicações e aumento da sobrevida. Além disso, é necessária a criação de centros de tratamento especializados para fibrocísticos, que proporcionem a integração de diversas áreas para assegurar a assistência, não só ao paciente, mas também a sua família, consequentemente tendo melhores resultados e redução da morbimortalidade.

5. REFERÊNCIAS

ALVES, S. P.; BUENO, D. O perfil dos cuidadores de pacientes pediátricos com fibrose cística. *Ciência & Saúde Coletiva*. v. 23, n. 5, pp. 1451-1457. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232018235.18222016>>. Acesso em: 18 jun. 2021.

AMARAL, M. B.; REGO, S. Doenças raras na agenda da inovação em saúde: avanços e desafios na fibrose cística. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 12, e00115720, 2020. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/45331>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

ATHANAZIO, R. A. *et al.* Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal brasileiro de pneumologia. Brasília. Vol. 43, no. 3 (mai./jun. 2017), p. 219-245, 2017.** Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2017_43_3_14_portugues.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2021.

CABELLO, G. Avanços da genética na fibrose cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 4, 2011. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/8877>>. Acesso em: 20 mar. 2021.

DE CASTRO, M. C.; FIRMIDA, M. C. O tratamento na fibrose cística e suas complicações. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 4, 2011. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/8882>>. Acesso em 17 mar. 2021.

DO PRADO, S. T. O papel da fisioterapia na fibrose cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 4, 2011. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/8884>>. Acesso em: 19 mar. 2021.

FEITEN, T. S. *et al.* Fisioterapia respiratória: um problema de crianças e adolescentes com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, n. 1, p. 29-34, 2016. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/C4WBtf3vPdZwTgn4NxLtC9v/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 19 mar. 2021.

FIRMIDA, M. C. *et al.* Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 4, 2011. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/8878>>. Acesso em: 20 mar. 2021.

FIRMIDA, M. C.; LOPES, A. J. Aspectos epidemiológicos da fibrose cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 4, 2011. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/8875>>. Acesso em: 13 mar. 2021.

GOMIDE, L. B. *et al.* Atuação da fisioterapia respiratória em pacientes com fibrose cística: uma revisão da literatura. **Arq Ciênc Saúde**, v. 14, n. 4, p. 227-233, 2007. Disponível em: <<https://www.habdirect.co.uk/media/wysiwyg/pdfs/Shaker->

etc/GOMIDE_RespiratoryPhysiotherapyInPatientsWithCysticFibrosisAliteratureReview.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2021.

LUTZ, L. *et al.* Bacteriologia da fibrose cística. **Clinical & Biomedical Research**, v. 31, n. 2, 2011. Disponível em: < <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/21152>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

MACHADO, L. R.; RICACHINEVSKY, C. D. Manifestações gastrintestinais na fibrose cística. **Clinical & Biomedical Research**, v. 31, n. 2, 2011. Disponível em: < <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/21591>>. Acesso em: 21 mar. 2021.

REIS, F. J. C. *et al.* Quadro clínico e nutricional de pacientes com fibrose cística: 20 anos de seguimento no HC-UFG. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 46, n. 4, p. 325-330, Oct. 2000. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/ramb/a/vTNRzgpd3nGg78fmWn7ZFjD/?lang=pt>>. Acesso em: 19 mar. 2021.

REIS, F. J. C; DAMACENO, N. Fibrose cística. **J Pediatr (Rio J)**, v. 74, n. Supl 1, p. S76-S94, 1998. Disponível em: <http://www.jped.com.br/ArtigoDetalhe.aspx?varArtigo=489&idioma=pt-BR>>. Acesso em: 22 mar. 2021.

RIBEIRO, J. D. *et al.* Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre , v. 78, supl. 2, p. 171-186, Dec. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0021-75572002000800008>>. Acesso em: 15 mar. 2021.

ROSA, F. R. *et al.* Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Rev. Nutr.**, Campinas , v. 21, n. 6, p. 725-737, Dec. 2008 . Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rn/a/RkmzgLD8ZdDpzTfXvts46Gr/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 17 mar. 2021.

SANTOS, S. M. R. *et al.* Vivências dos familiares frente à criança com fibrose cística. **Journal of Health Sciences**, v. 19, n. 2, p. 89-94, 2017. Disponível em: <<https://revista.pgsskroton.com/index.php/JHealthSci/article/view/4293>>. Acesso em: 17 mar. 2021.

SCATTOLIN, I.; RICACHINEWSKY, C. D. Complicações em pacientes com Fibrose cística. **Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 31, n. 2 (2011), p. 197-202**, 2011. Disponível em: < <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/158238>>. Acesso em: 21 abr. 2021.

SOUZA, C. F; *et al.* Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, n. 1, p. 129-137, 2002. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/csc/a/NgRn5TSqFmVSSg94fJQDSxw/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 20 abr. 2021

STEFANO, M. A. *et al.* Prevalence of constipation in cystic fibrosis patients: a systematic review of observational studies. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 96, n. 6, p. 686-692, 2020. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/jped/a/pVdMgYQxH96RvTQVvjDgLLp/?lang=en>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

VERONEZI, J; SCORTEGAGNA, D. Fisioterapia respiratória na fibrose cística. **Clinical & Biomedical Research**, v. 31, n. 2, 2011. Disponível em: < <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/21163>>. Acesso em: 20 mar. 2021.