

RELATO DE CASO: FIBROSE CÍSTICA E A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

AUTORES

MACHADO, Nascimento Letícia; GOMES, Gonçalves Mariana.
Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

ALVES, Ana Beatriz
Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

Fibrose Cística é uma doença genética, predominante em caucasianos, de manifestação multissistêmica e comum nos primeiros anos de vida. Apresenta prevalência estimada de 1:3.500 a 1: 10.000 nascidos vivos no Brasil. Sua fisiopatologia é explicada por uma disfunção no gene CFTR, promovendo alterações de glândulas exócrinas em diferentes níveis. O caso relatado apresenta paciente diagnosticado a partir da positividade da triagem neonatal, o que possibilitou maior conhecimento precoce sobre a doença pela família, melhor tratamento e resoluções bem sucedidas de distúrbios respiratórios, distúrbios infecciosos e dificuldade de ganho ponderal ao longo do acompanhamento. É importante o aperfeiçoamento da triagem neonatal e seu acesso ampliado para um diagnóstico precoce, possibilitando melhor longevidade, melhor qualidade de vida e menores consequências futuras. Ademais, para a garantia do bom prognóstico, o tratamento deve ser multiprofissional e contínuo.

PALAVRAS - CHAVE

Fibrose Cística, Mucoviscidose, Diagnóstico Precoce, Infecções Respiratórias

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a genetic disease, predominant in Caucasians, with a multisystemic and common manifestation in the first years of life. It presents an estimated prevalence of 1: 3,500 to 1: 10,000 live births in Brazil. Its pathophysiology is explained by a dysfunction in the CFTR gene, promoting changes in exocrine glands at different levels. The reported case presents a patient diagnosed from the positivity of the neonatal screening, which allowed for a greater early knowledge about the disease by the family, better treatment and successful resolutions of respiratory disorders, infectious disorders and difficulty of weight gain throughout the follow-up. The improvement of neonatal screening and its expanded access to an early diagnosis, allowing better longevity, better quality of life and lesser future consequences. In addition, to ensure a good prognosis, treatment must be multiprofessional and continuous.

Key words: Cystic Fibrosis, Mucoviscidosis, Early Diagnosis, Respiratory Infections.

1. INTRODUÇÃO

Fibrose cística (FC), também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva. Embora predomine na população caucasiana, pode estar presente em todos os grupos étnicos. (PICON, Paulo Dornelles et al, 2010) De acordo com a Cystic Fibrosis Foundation, cerca de 70 mil pessoas no mundo vivem com Fibrose Cística. Estima-se que a prevalência da doença seja de 1/3.500 até 1/10.000 nascidos vivos, dependendo da região geográfica (Santos GPC et al, 2005). A incidência da FC varia conforme a etnia.

Trata-se de uma doença multissistêmica caracterizada pela disfunção do gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), localizado no braço longo do cromossomo 7 (locus 7q31), que codifica uma proteína reguladora de condutância transmembrana de cloro. (Athanzio, RA et al, 2017)

A proteína é encontrada na membrana apical de células epiteliais do trato respiratório, de glândulas submucosas, do pâncreas exócrino, do fígado, dos ductos sudoríparos e do trato reprodutivo, entre outros sítios (FIRMIDA, MC et al, 2011). Na FC, a proteína CFTR está ausente no epitélio ou apresenta alterações qualitativas e quantitativas em seu nível de expressão; assim, não ocorre a reabsorção de cloro (Bieger AM et al, 2012). A forma clássica da FC é caracterizada por insuficiência pancreática exócrina, doença sino-pulmonar crônica e progressiva e concentração elevada de cloretos no suor (FIRMIDA, MC et al, 2011). O acometimento pulmonar é responsável pela maior morbimortalidade dos pacientes.

O diagnóstico de fibrose cística é baseado em sinais clínicos e sintomas consistentes com a doença. (Farrell PM, 2017) O algoritmo de triagem neonatal para fibrose cística usado no Brasil baseia-se na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo em duas dosagens, sendo a segunda feita em até 30 dias de vida. Frente a duas dosagens positivas, faz-se o teste do suor para a confirmação ou a exclusão da fibrose cística. Alternativas para o diagnóstico são a identificação de duas mutações relacionadas à fibrose cística e os testes de função da proteína CFTR. (Farrell PM, 2017; Athanzio, RA et al, 2017)

O tratamento da FC é bastante complexo e visa manter os pulmões limpos, através de aerossóis e fisioterapia respiratória e manter o bom estado nutricional, com suplementação de nutrientes e enzimas pancreáticas. Quando há infecção em vigência, antibióticos são necessários, requerendo muitas vezes a hospitalização do paciente. (Battestin B, 2016)

Nas últimas décadas, diversos avanços no diagnóstico e tratamento da fibrose cística mudaram drasticamente o cenário dessa doença, com aumento expressivo da sobrevida (mediana de 43,8 anos segundo o Registro Brasileiro de Fibrose Cística de 2015) e ganho em qualidade de vida.

Neste trabalho, procuramos mostrar a importância dos avanços para o diagnóstico precoce e da crescente cobertura da triagem neonatal, bem como características clínicas fundamentais para o diagnóstico, aspectos terapêuticos e conduta dos pacientes fibrocísticos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa consiste em um relato de caso de paciente portador de uma Unidade Básica de Saúde da Família da cidade de São José do Rio Preto, estado de São Paulo, Brasil, portador de Fibrose Cística. O relato é baseado na análise de prontuário do paciente fornecida pela UBSF durante seu período de admissão no serviço público de saúde.

3. RELATO DE CASO

Paciente BHBF do sexo masculino, natural e procedente de São José do Rio Preto. Procurou o pediatra para primeira consulta de puericultura aos 12 dias de vida. Ao exame físico estava em bom estado geral, anictérico, acianótico, afebril e responsiva, sem outras alterações. Dados antropométricos: estatura 49 cm, Perímetro cefálico: 34,5 cm, Peso: 3,294 kg, IMC: 13,7. Em aleitamento materno exclusivo.

Sobre antecedentes neonatais/maternos: nasceu a termo, com idade gestacional de 39 semanas. Peso ao nascer: 3,375 kg. Apgar 2/7. Apresentou desconforto respiratório importante na sala de parto com melhora após Intubação Orotraqueal (IOT). Não necessitou de O₂ inalatório. Foi realizado transfusão sanguínea. Ultrassom transfontanela sem alterações.

Os antecedentes familiares são: mãe hígida, pai hígido. Possui uma irmã. Pais não são consanguíneos. Com um mês e dois dias de vida, retorna relatando alteração no teste do pezinho (175 ng/mL), sendo necessário nova coleta de IRT. Após uma semana, apresenta alteração da segunda coleta de IRT (117 ng/mL), sendo solicitado o teste do suor.

Aos dois meses e oito dias evoluiu com broncoespasmo e perda de peso importante, permanecendo internado por dois dias com uso de amoxicilina e inalação com beta 2. Treze dias após esse episódio retornou com suspeita de infecção do trato urinário, ainda em investigação para diagnóstico de fibrose cística.

Aos três meses de idade foi diagnosticado com fibrose cística através da dosagem de cloreto no suor (72,528 mEq/L em braço direito e 80,945 mEq/L em braço esquerdo), que se mostraram acima do valor de referência.

Iniciou acompanhamento no ambulatório de fibrose cística no hospital de referência, além de ser encaminhado para consulta com a gastropediatria e demais equipes envolvidas no tratamento da doença. Desde a admissão até o presente momento (com um ano de idade) evoluiu com algumas intercorrências nutricionais e infecciosas, porém resolvidas com uso de medicamentos como antibióticos, uso de enzimas pancreáticas, suplementação vitamínica e alimentar, possibilitando boa qualidade de vida e ganho ponderal adequado.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fibrose cística (FC), também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva. Embora predomine na população caucasiana, pode estar presente em todos os grupos étnicos. (PICON, Paulo

Dornelles et al, 2010) De acordo com a Cystic Fibrosis Foundation, cerca de 70 mil pessoas no mundo vivem com Fibrose Cística.

Estima-se que a prevalência da doença seja de 1/3.500 até 1/10.000 nascidos vivos, dependendo da região geográfica (Santos GPC et al, 2005). A incidência da FC varia conforme a etnia e, no Brasil, segundo o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), 3.857 pacientes haviam sido registrados na base de dados, dos quais 3.767 (99%) tinham algum seguimento registrado.

Trata-se de uma doença multissistêmica caracterizada pela disfunção do gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), localizado no braço longo do cromossomo 7 (locus 7q31), que codifica uma proteína reguladora de condutância transmembrana de cloro. (Athanzio, RA et al, 2017)

A proteína CFTR promove a reabsorção do cloro (Bieger AM et al, 2012). É encontrada na membrana apical de células epiteliais do trato respiratório, de glândulas submucosas, do pâncreas exócrino, do fígado, dos ductos sudoríparos e do trato reprodutivo, entre outros sítios (FIRMIDA, MC et al, 2011). Na FC, a proteína CFTR está ausente no epitélio ou apresenta alterações qualitativas e quantitativas em seu nível de expressão; assim, não ocorre a reabsorção de cloro (Bieger AM et al, 2012).

A forma clássica da FC é caracterizada por insuficiência pancreática exócrina, doença sino-pulmonar crônica e progressiva e concentração elevada de cloretos no suor (FIRMIDA, MC et al, 2011).

O acometimento pulmonar é responsável pela maior morbimortalidade dos pacientes. (PICON, Paulo Dornelles et al, 2010) No pulmão há alteração de transporte ativo tanto de cloro (que seria secretado) quanto de sódio (que seria absorvido). A produção de muco em vias respiratórias é responsável pela proteção bacteriana local e a remoção eficaz deste muco dependente da regulação iônica de membrana. (Battestin B, 2016) O acúmulo de muco nas vias aéreas inferiores é uma das características-chave da fisiopatogênica da doença pulmonar, assim como a presença de reação inflamatória predominantemente neutrofilia e infecção bacteriana. (PICON, Paulo Dornelles et al, 2010).

No caso apresentado, o paciente apresentou um quadro de tosse, broncoespasmo, o que, possivelmente, caracteriza uma infecção de vias aéreas superiores, sendo tratado como tal, observando melhora.

A disfunção pancreática ocorre devido à não secreção de sódio, bicarbonato e água, ocasionada pela inatividade dos canais de cloro. Este fator impede a liberação de suas enzimas, as quais levarão à destruição de parênquima. O não funcionamento da RTFC a nível intestinal gera a reabsorção excessiva de água e não remoção das mucinas produzidas, que promovem a desidratação do conteúdo intraluminal e gerando quadros obstrutivos subsequentes, como o íleo meconial, muito comum embora não tenha aparecido no quadro apresentado. O mesmo se dá em vias biliares, que ao secretar enzimas mais espessas podem sofrer litíases frequentes. Ao contrário deste raciocínio, nas glândulas sudoríparas o suor é secretado normalmente. Entretanto, a reabsorção de NaCl é dependente da RTFC e está deficitária, permitindo a formação de cristais de suor na pele dos pacientes. (Battestin B, 2016)

Segundo o Banco de Dados de Mutações da Fibrose Cística (Cystic Fibrosis Mutation Database - <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>), existem atualmente 2028 mutações identificadas ao longo do gene CFTR (acesso em julho de 2018). A maior parte das alterações envolve um ou poucos nucleotídeos, sendo que a grande maioria é responsável por substituição de um aminoácido (40,67%). As mutações podem ser enquadradas em 5 classes: (I) síntese proteica deficiente; (II) processamento proteico deficiente; (III) regulação proteica deficiente; (IV) condução proteica deficiente; (V) função reduzida da proteína RTFC. As classes de I a III são mais graves, com manifestações como insuficiência hepática e maiores níveis de NaCl no suor. IV e V são as classes que

podem apresentar curso mais brando, com suficiência pancreática e níveis normais de NaCl no suor. (Battestin B, 2016)

O diagnóstico de fibrose cística é baseado em sinais clínicos e sintomas consistentes com a doença e evidência objetiva da disfunção do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). (Farrell PM, 2017) Clinicamente os pacientes com FC podem apresentar alterações já nas primeiras 24-48 horas de vida (Battestin B, 2016). Outros não apresentam nenhum sinal ou sintoma da doença ao nascimento. A criança apresenta má absorção, infecções respiratórias recorrentes, suor salgado e ocorrência de íleo meconial (SANTOS, SMR et al, 2017). Dentre os demais sintomas podem estar incluídos: esteatorreia, dificuldade de ganho de peso, outros problemas respiratórios, dor abdominal recorrente, icterícia prolongada, edema hipoproteinêmico, pancreatite recorrente, cirrose biliar, acrodermatite enteropática e retardo no desenvolvimento somático. (Manual ministério)

O curso clínico da doença se caracteriza por períodos de remissão e períodos de exacerbação, com aumento da frequência e gravidade das exacerbações com o passar do tempo. Sintomas mais graves e complicações incluem a desnutrição, o diabetes, a insuficiência hepática e a osteoporose. No trato gênito urinário, observa-se puberdade tardia, azoospermia em até 95% dos homens, e infertilidade em 20% das mulheres. (Manual ministério)

O algoritmo de triagem neonatal para fibrose cística usado no Brasil baseia-se na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo em duas dosagens, sendo a segunda feita em até 30 dias de vida. Frente a duas dosagens positivas, o teste mais fidedigno para confirmação ou exclusão do diagnóstico de fibrose cística é a análise iônica quantitativa do suor estimulado por pilocarpina. Consideram-se positivos os valores de cloreto e sódio no suor > 60 mEq/l em pelo menos 2 aferições. Alternativas para o diagnóstico são a identificação de duas mutações relacionadas à fibrose cística e os testes de função da proteína CFTR. (Farrell PM, 2017; Athanazio, RA et al, 2017). Esse foi o esquema diagnóstico utilizado no caso descrito de forma satisfatória.

Os exames da função pulmonar, como a espirometria, mostram distúrbio ventilatório obstrutivo. Considera-se o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) o melhor parâmetro da função pulmonar para monitorização da doença respiratória. (Manual)

O tratamento da FC é bastante complexo e visa manter os pulmões limpos, através de aerossóis e fisioterapia respiratória e manter o bom estado nutricional, com suplementação de nutrientes, vitaminas (A,D,E,K) e enzimas pancreáticas. Quando há infecção em vigência, antibióticos são necessários, requerendo muitas vezes a hospitalização do paciente. (Battestin B, 2016) Além do esquema vacinal habitual, as crianças devem receber também imunização antipneumocócica e anti-hemófilos. (Manual)

Alfadornase é uma solução purificada de desoxirribonuclease recombinante humana para uso inalatório, que reduz a viscosidade do muco por hidrólise do DNA extracelular, derivado do núcleo de neutrófilos degenerados, presente no muco dos pacientes com fibrose cística e um dos responsáveis pelo aumento da sua viscosidade.

Vários estudos demonstram que alfadornase é segura, efetiva e bem tolerada nos pacientes com doença pulmonar leve, moderada ou grave. Os estudos de curto e longo prazos relatam melhora máxima do VEF1 de cerca de 5%-13%, conforme a gravidade da doença. Nos pacientes com doença mais grave, terapia mais prolongada pode ser necessária antes do surgimento de efeito benéfico. A instituição precoce do tratamento com alfadornase está relacionada à melhora na taxa de declínio da função pulmonar. (PICON, Paulo Dornelles et al, 2010)

Além do tratamento medicamentoso e de outros procedimentos clínicos, o cuidado da família é essencial, e já mostrou trazer benefícios para os pacientes, também é importante que estejam sempre bem informados sobre

a doença. Uma vez que esta doença é frequentemente subdiagnosticada, quando não são realizados estudos de triagem neonatal, e tem caráter crônico com variados graus de manifestações clínicas e requer continuamente o uso de medicamentos, assim como de assistência multidisciplinar, o custo médio do tratamento é elevado e difícil de ser estimado. (Battestin B, 2016)

Os problemas nutricionais e as consequências da fibrose cística são multifatoriais e relacionadas com a progressão da doença. (Battestin B, 2016) A meta do tratamento nutricional é alcançar e manter o peso ideal para a altura, aumentar e equilibrar a ingestão energética, reduzir a má absorção e má digestão e controlar a ingestão de vitaminas e minerais. Para tanto, o cuidado nutricional adequado deve incluir: terapia de reposição enzimática, dietas hiperenergéticas e hiperlipídicas, e suplementação de micronutrientes. (Battestin B, 2016)

Os broncodiladores inalatórios têm sido utilizados no tratamento dos pacientes com fibrose cística. Seu uso é de grande utilidade quando o paciente apresenta hiper-reatividade brônquica, o que ocorre em até metade dos casos, assim como no caso apresentado. Os agonistas beta-adrenérgicos de curta duração são os agentes mais empregados. São utilizados geralmente antes da fisioterapia respiratória para facilitar o clearance das vias aéreas.

Nas últimas décadas, diversos avanços no diagnóstico e tratamento da fibrose cística mudaram drasticamente o cenário dessa doença, com aumento expressivo da sobrevida (mediana de 43,8 anos segundo o Registro Brasileiro de Fibrose Cística de 2015) e ganho em qualidade de vida. Atualmente, o Brasil dispõe de um programa de ampla cobertura para a triagem neonatal dessa doença (Athanzio, RA et al, 2017). No período de 2009 a 2015 foram diagnosticados 1.599 casos de fibrose cística, dos quais 731 (45,7%) foram diagnosticados a partir de triagem neonatal (REBRAFC, 2015).

No relato de caso do paciente nota-se o papel fundamental da triagem neonatal (Teste do Pezinho e Teste do Suor) para o diagnóstico e início do acompanhamento ambulatorial para a Fibrose Cística, bem como para o aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida do paciente.

5. CONCLUSÃO

É importante um segmento nos estudos a respeito da Fibrose Cística, devido a sua complexidade. O teste de triagem neonatal merece atenção e aprimoramento constante para possibilitar um diagnóstico cada vez mais precoce, como no caso relatado.

Foi interessante mostrar um paciente com quadros de distúrbios respiratórios e infecções recorrentes, ou seja, manifestações com ampla gama de diagnósticos diferenciais, além de fibrose cística, que poderia ter sido subdiagnosticado caso não apresentasse alteração nos testes da triagem neonatal, o que possibilitou um seguimento diagnóstico. Por outro lado, é preciso sempre tomar cuidado com os casos não clássicos em que a dosagem de cloro no teste do suor apresente valores normais ou limítrofes. Deve-se lembrar de fibrose cística em crianças com quadros respiratórios, perda de peso significativa ou dificuldade de ganho ponderal e infecções recorrentes.

É preciso uma orientação precisa aos cuidadores e responsáveis para uma melhor eficácia do tratamento diário. Aos pacientes, sempre buscar melhorar sua qualidade de vida com apoio não só medicamentoso, mas também nutricional e psicológico.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Athanazio, RA et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(3):219-245. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v43n3/pt_1806-3713-jbpneu-43-03-00219.pdf>. Acesso em: 05 jul. 2018.
- Battestin B, Lima PM, Ferreira SH, Silva IP, Patrocínio ME, Pierdoná N, Bandeira NF, Monte Lfv. Diagnóstico e manejo de paciente com Fibrose Cística. *Rev Med Saude Brasilia* 2016; 5 (1):66-78. Disponível em: <<https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/6752/4328>>. Acesso em: 05 jul.2018.
- Bieger AM, Marson FA, Bertuzzo CS. Prevalence of $\Delta\Delta F508$ mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene among cystic fibrosis patients from a Brazilian referral center. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88(6):531-4. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2225>>. Acesso em: 18 jul. 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- CYSTIC Fibrosis Mutation Database. Disponível em: <<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>>. Acesso em: 18 jul. 2018.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017 Feb;181S:S4-S15.e1. Disponível em: <<https://www.cff.org/Care/Clinical-Care-Guidelines/Diagnosis-Clinical-Care-Guidelines/CF-Diagnosis-Clinical-Care-Guidelines>>. Acesso em: 19 jul. 2018.
- FIRMIDA, Mônica de Cássia; MARQUES, Bruna Leite; DA COSTA, Cláudia Henrique. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, Rio de Janeiro*, v. 10, n. 4, p. 9-58, dez. 2011. Disponível em: <http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=72>. Acesso em: 05 jul. 2018.
- Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística - REBRAFC. Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2015. [Internet]. 2015. Disponível em: <<http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2017/11/Registro2015.pdf>>. Acesso em: 16 jul. 2018.
- Picon, PD et al. Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS no 224, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10), [S.l.], p. 1-16, maio. 2010. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-fibrose-cistica-manif-pulm-retificado-livro-2010.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2018.
- Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81:240-4. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v81n3/v81n3a11>>. Acesso em: 05 jul. 2018.
- SANTOS, SMR; BARROSO, MD; DUARTE, TR; JESUS, MCP. Perfil epidemiológico e Social da Fibrose Cística na Infância e Adolescência. *Saúde Santa Maria, Santa Maria*, v. 43, n. 1, p. 112-122, jan. 2017. Disponível em: <<https://periodicos.ufsm.br/revistasauade/article/view/24719/pdf>>. Acesso em: 16 jul. 2018.