



## A fibrose cística: uma revisão de literatura

### Cystic fibrosis: a literature review

Recebido: 23/09/2022 | Aceito: 23/11/2022 | Publicado: 25/11/2022

#### Rafaella Cristiny Silva de Araújo<sup>1</sup>


 <https://orcid.org/0000-0001-9633-6278>


 <http://lattes.cnpq.br/6812185059793307>

Universidade Paulista, UNIP, Brasil

E-mail: [rafaellacristiny01@gmail.com](mailto:rafaellacristiny01@gmail.com)

#### Marco Aurélio Ninômia Passos<sup>2</sup>

 <https://orcid.org/0000-0003-4231-8941>

 <http://lattes.cnpq.br/9046655386585839>

Universidade Paulista, UNIP, Brasil

E-mail: [marconinomia@gmail.com](mailto:marconinomia@gmail.com)

### Resumo

**Objetivo:** sumarizar o conhecimento científico disponível sobre a genética da fibrose cística, suas manifestações, diagnóstico e tratamentos. **Metodologia:** trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com abordagens descritiva e exploratória, que buscou sintetizar e agrupar os resultados colhidos em pesquisas significativas, com o intuito de aprofundar os conhecimentos de materiais já elaborados por artigos e estudos científicos. **Resultados:** foi construído um quadro abordando os temas com um maior levantamento, dentre eles foram analisadas as mutações do gene CFTR, diagnóstico e tratamento. **Conclusão:** se faz necessário estudos mais atuais sobre a doença na expectativa de que sejam criadas terapias para o combate do gene defeituoso que causa a fibrose cística.

**Palavras-chave:** Fibrose Cística. Genética. CFTR. Diagnóstico. Tratamento.

### Abstract

**Objective:** to summarize the available scientific knowledge on the genetics of cystic fibrosis, its manifestations, diagnosis and treatments. **Methodology:** this is an integrative literature review, with a descriptive and exploratory approach, which sought to synthesize and group the results collected in significant research, in order to deepen the knowledge of materials already prepared by articles and scientific studies. **Results:** a framework was built addressing the themes with a greater survey, among which CFTR gene mutations, diagnosis and treatment were analyzed. **Conclusion:** more current studies on the disease are needed in the hope that new therapies will be created to combat the defective gene that causes cystic fibrosis.

**Keywords:** Cystic Fibrosis. Genetics. CFTR. Diagnosis. Treatment.

<sup>1</sup> Graduanda em enfermagem pela Universidade Paulista, UNIP, Brasil.

<sup>2</sup> Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Católica de Brasília (2006), mestrado em Ciências Genômicas e Biotecnologia pela Universidade Católica de Brasília (2009). Doutor em Biologia Molecular pela Universidade de Brasília (2014). Bolsista de mestrado e doutorado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Professor Titular da Universidade Paulista (UNIP-DF), e do Centro Universitário ICESP. Atua principalmente nas seguintes áreas: Biologia Molecular, Biologia Celular, Genética, Bioquímica, Microbiologia, Imunologia, Patologia, Biotecnologia e Metodologia científica

## 1. Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva, caracterizada por atingir homens e mulheres na mesma proporção, sendo induzida pelo gene recessivo originado do cruzamento dos pais do indivíduo. A doença só se manifesta se existirem 2 alelos recessivos<sup>1</sup>.

A Fibrose Cística (FC) é mais frequente em populações euro descendentes, e a prevalência estimada em diversos países é de 1 para cada 2.800-3.500 nascidos vivos. Já no Brasil, cerca de 1 a cada 10 mil nascidos vivos sofrem com a doença<sup>2</sup>. A fibrose se dá pela mutação no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), que se localiza no braço longo do cromossomo 7 (*locus* 7q31), é dividido em 27 éxons e dá origem a uma proteína composta de 1.480 aminoácidos<sup>1</sup>.

A proteína CFTR agirá como um canal de cloro, e será essencial para transportar os íons na membrana celular, e ao agir corretamente, será uma porta para que as substâncias entrem e saiam. Por outro lado, como no caso da Fibrose Cística (FC), existem anormalidades estruturais e funcionais da proteína CFTR, que vão afetar o transporte dos íons, causando desidratação e produção de secreções mais viscosas e espessas, chamadas de muco<sup>2</sup>. O muco acumulado leva à obstrução de ductos excretores, podendo gerar uma infecção e/ou inflamação, já que o ambiente seria propício ao crescimento microbiano, o que resultaria em complicações nos sistemas respiratório, reprodutivo e digestivo<sup>3</sup>.

De acordo com o *Cystic Fibrosis Mutation Database*, as mutações no gene CFTR se expressam de diferentes formas e são divididas em 6 grupos diferentes. As mutações dos grupos 1, 2 e 3 estão diretamente ligadas a manifestações mais graves da doença, e os grupos 4, 5 e 6, associadas a fenótipos de menor gravidade<sup>4,1</sup>.

O diagnóstico no Brasil é feito com triagem neonatal e tem o método de quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo em duas dosagens. Com o diagnóstico de Fibrose Cística (FC) positivo, o paciente será tratado por uma equipe multidisciplinar para que seja feito o tratamento adequado<sup>5,6</sup>.

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética que não tem cura, mas tem tratamento. Para aliviar os efeitos da doença o tratamento tem enfoque na fisioterapia, broncodilatadores, anti-inflamatórios e antibióticos, além de acompanhamento nutricional. A pesquisa de infecção bacteriana ajuda na realização da devida antibioticoterapia<sup>7,8</sup>.

Por se tratar de uma doença com complexa terapêutica diária, se faz necessário o auxílio de familiares durante o tratamento, principalmente quando se trata de pacientes jovens<sup>9</sup>.

O presente trabalho tem como enfoque seu público-alvo: graduandos na área da saúde, mais especificamente graduandos em enfermagem. Justifica-se na necessidade de um material mais abrangente sobre a genética da fibrose cística baseado em conhecimentos científicos sobre a doença.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi analisar a genética da fibrose, abordando, por meio de uma revisão literária, suas mutações genéticas, manifestações clínicas, diagnósticos e tratamentos.

## 2. Metodologia

Este trabalho consiste em uma revisão integrativa de literatura, que teve abordagens descritiva e exploratória, no qual se buscou sintetizar e agrupar os resultados colhidos em pesquisas significativas, com o intuito de aprofundar os conhecimentos de materiais já elaborados por artigos e estudos científicos.

A escolha destes artigos foi realizada através do banco de dados dos sites: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SCIENCE.GOV, PUBMED e Portal Periódico CAPES. Adotou-se os seguintes critérios de inclusão: artigos gratuitos, encontrados eletronicamente escritos em Português e Inglês, publicados de 2018 em diante. Critérios de exclusão: artigos publicados anteriormente ao ano de 2017.

Foi utilizado o DECS/MeSH, buscando os seguintes descritores: “Fibrose cística”, “Genética”, “CFTR” e “Mutações”.

Ao decorrer da pesquisa, a amostra de artigos encontrados foi quantificada e avaliou-se os artigos que seriam utilizados e excluídos, tendo em vista o tema da pesquisa. Dessa forma, foram analisados 40 artigos publicados com o tema de Fibrose Cística. Dentre esses, 30 deles foram excluídos, por não fazerem parte do desenvolvimento desta pesquisa. Após isso, os artigos foram reunidos segundo o assunto que abordavam. Portanto, a amostra selecionada foi de 10 artigos científicos.

## 3. Resultado e discussão

Para melhor visualização e entendimento, foi construído um quadro, em que foram organizadas informações como: Número de ordem do artigo, título do trabalho, autor (es), objetivo (s), método(s), conclusão e ano de publicação do trabalho.

Quadro 1. Descrição dos estudos incluídos nesta revisão.

	Título	Autor (es)	Objetivo	Método	Conclusão	Ano
Artigo 1	Características Genéticas e Fenotípicas de crianças e adolescentes com fibrose cística no Sul do Brasil <sup>2</sup>	Rosa KM, Lima ES, Machado CC, Rispoli T, Silveira V, Ongaratto R, Comaru T, Pinto LA.	Identificar as principais mutações do CFTR em um grupo de crianças e adolescentes	Estudo transversal descritivo.	As mutações do gene CFTR com maior frequência são: F508del – classe 2 e G542X – classe 1 e junto com a classe 3 se dá o fenótipo de FC de maior gravidade.	2018
Artigo 2	Perfil dos pacientes com fibrose cística atendidos no centro de referência pediátrico do Espírito Santo <sup>10</sup>	Bonfim IM, Córdova ELM, Garcia CCB, Paro FM.	Discorrer das características demográficas dos pacientes com FC, da idade que foi feito o primeiro teste de suor e o número de pacientes que foram sujeitos ao teste de mutações genéticas	Estudo retrospectivo, descritivo exploratório documental com abordagem quantitativa.	Grande parte dos pacientes realizou o primeiro teste do suor antes de um ano de idade (53,8%). Entre os pacientes com teste do suor inconclusivo, 81,2% foram submetidos ao teste genético.	2019
Artigo 3	Frequency of CFTR variants in southern Brazil and indication for modulators therapy in patients with cystic fibrosis <sup>11</sup>	Lima ES, Pezzin LS, Fensterseifer AC, Pinto LA	Determinar a variante causadora do gene CFTR em um grupo de pacientes participantes do centro de FC no sul do Brasil	Estudo transversal descritivo.	As variantes causadoras mais prevalentes foram F508del, R1162X, G542X e N1303K. Variantes causadoras das classes I e II foram identificadas em 135 dos 184 alelos (73,3%).	2022

Artigo 4	Espirometria de rotina em pacientes com fibrose cística: impacto no diagnóstico de exacerbação pulmonar e no declínio do VEF <sup>12</sup>	Aquino CSB, Rodrigues JC, Silva-Filho LVRF.	Determinar se a espirometria de rotina aumenta a frequência de diagnóstico de EP, beneficiando a função pulmonar em longo prazo.	Durante 1 ano, pacientes com diagnóstico positivo para FC nas idades de 5 a 18 anos foram acompanhados e submetidos a espirometria antes da consulta médica.	A espirometria está associada a um aumento significativo da função pulmonar, e teve impacto no diagnóstico de exacerbação pulmonar (EP)	2022
Artigo 5	Qualidade de vida de crianças e adolescentes com fibrose cística <sup>13</sup>	Deus JC, Silva LTL, Freitas BHB, Bortolini J.	Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde de crianças e adolescentes com fibrose cística.	Estudo quantitativo e transversal.	Percebeu-se uma melhor qualidade de vida quanto ao tratamento e uma pior qualidade de vida quanto ao impacto da doença, quando comparados aos seus pais/cuidadores.	2019
Artigo 6	Cuidado integral ao portador de fibrose cística no Sistema Único de Saúde: experiência de implantação em Palmas/TO <sup>14</sup>	Bruno JR, Barbosa ID, Pereira NM.	Identificar uma linha de cuidado integral a partir da articulação dos serviços já existentes no município de Palmas- TO	Estudo exploratório com abordagem qualitativa.	Os resultados mostraram que apesar de poucos pacientes com FC há uma ausência do cuidado voltado para a necessidade destes pacientes e seus familiares.	2019
Artigo 7	Perfil dos pacientes com fibrose cística atendidos em um hospital universitário de referência de Minas Gerais/Brasil <sup>15</sup>	Costa RFG, Aleixo AA, Santana RS, Pulici ECC, Borges-Junior LH, Azevedo VMGO	Caracterizar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com FC	Estudo descritivo, retrospectivo. Por meio de consulta aos prontuários entre 01/2015 e 10/2015.	Conclui-se que uma adesão ao tratamento e a compreensão das orientações dadas pela equipe, contribui para a manutenção do bom estado geral e estabilização dos sintomas.	2018
Artigo 8	A influência da idade e do genótipo sobre os níveis de cloreto do suor em uma população pediátrica com fibrose cística no estado da Bahia <sup>16</sup>	Jesus AD, Souza EL	Pesquisar a correlação entre os níveis de cloreto no teste do suor e a idade ao diagnóstico de indivíduos com fibrose cística.	Estudo de corte transversal.	A alteração considerável dos níveis iônicos entre os grupos de diferentes genótipos confirma que o teste do suor é um bom preditor da avaliação funcional do canal CFTR.	2020
Artigo 9	Comparação entre a evolução de pré-escolares com fibrose cística identificados por triagem neonatal ou por sintomatologia clínica <sup>17</sup>	Lumertz MS, Moura A, Pinto LA, Camargos PAM, Marostica PJC.	Comparar dados clínicos, laboratoriais e espirométricos de pacientes pré-escolares com fibrose cística, diagnosticados pelo teste de triagem neonatal	Estudo do tipo corte retrospectivo, com amostra obtida a partir dos prontuários.	Os pacientes diagnosticados de Fibrose pelo teste de triagem neonatal se beneficiaram da intervenção precoce, com os testes de função pulmonar, tratamento e orientação.	2018
Artigo 10	Dosagem da concentração dos íons cloreto e sódio na saliva e no suor para o reconhecimento de pacientes com fibrose cística <sup>18</sup>	Gonçalves AC, Marson FAL, Mendonça RMH, Bertuzzo CS, Paschoal IA, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Levy CE	Verificar a correlação da concentração de cloreto na saliva e a concentração de cloreto no suor em pacientes com fibrose cística e indivíduos controles saudáveis	Participaram 160 indivíduos com fibrose cística e duas mutações no gene CFTR conhecidas e indivíduos saudáveis.	A concentração de cloreto e de sódio na saliva podem ser usadas para o diagnóstico de FC, principalmente nos casos difíceis de ter a quantidade correta de suor; quando o exame de mutação CFTR é difícil.	2019

Após a análise dos artigos incluídos neste estudo, foram agrupados os resultados encontrados da seguinte forma:

Nos artigos 1, 3 e 10, foram discutidas as mutações no gene CFTR e suas classificações. Nos artigos 2, 8 e 10, foi discutido o diagnóstico da fibrose e quais os métodos disponíveis, como o teste de triagem neonatal, o teste do suor, análise das mutações e a diferença de potencial nasal. Por fim, nos artigos 4, 5, 6, 7 e 9, foram discutidas as formas de tratamento da fibrose, tendo como destaque a antibioticoterapia, higiene das vias aéreas e exercícios, agentes mucolíticos, broncodilatadores, suporte nutricional e suplementação de oxigênio e o transplante pulmonar, também foram abordados os cuidados de enfermagem para os pacientes fibrocísticos.

Quadro 2. resultados agrupados

	Art 1	Art 2	Art 3	Art 4	Art 5	Art 6	Art 7	Art 8	Art 9	Art 10
Mutações CFTR	x		x							x
Diagnóstico		x						x		x
Tratamento				x	x	x	x		x	

### Mutações CFTR

A proteína CFTR (traduzindo do inglês regulador de condutância transmembranar de fibrose cística) consiste de dois domínios transmembranares - proteínas integrais capazes de atravessar completamente a membrana, cada uma contendo seis segmentos hidrofóbicos que formam um poro para a passagem dos íons, e, além disso, possui também dois domínios de ligações de nucleotídeos que são denominados NBF1 e NBF2 (nucleotide-binding fold) que também vão participar do transporte de íons, e um domínio de ligação regulador (R) que vai basicamente regular a abertura desse poro<sup>19</sup>. Esses domínios são importantes tanto no ponto de vista estrutural quanto no funcional.

As mutações no gene CFTR são classificadas em diferentes grupos e são divididas de acordo com a alteração que produzem. São divididas em 6 classes, sendo elas: <sup>4,19,20</sup> Classe 1: Mutações que inibem ou reduzem a produção da proteína, inclui muitos alelos nulos e os fenótipos mais graves, por exemplo, G542X. Classe 2: Mutações que afetam o processamento da proteína, por exemplo, DF508. Classe 3: Mutações que afetam a regulação do canal de Cl<sup>-</sup>, por exemplo, G551D. Classe 4: Mutações que afetam o transporte de Cl<sup>-</sup>, por exemplo, R117H. Classe 5: Mutações que afetam a síntese da CFTR e a torna reduzida, por exemplo, A455. Classe 6: Mutações que afetam a degradação precoce da proteína por instabilidade na superfície celular, por exemplo, c120del23 <sup>4,19,20</sup>.

Pacientes que são portadores das classes 1, 2 e 3, geralmente apresentam insuficiência pancreática, diabetes, mortalidade precoce, infertilidade masculina, declínio mais rápido da função pulmonar, desnutrição acentuada. Todavia, pacientes com as mutações 4, 5 e 6, têm suas manifestações clínicas mais leves e maior sobrevida. Sendo que a mutação mais frequente é a F508del, e é pertencente a classe 2, que a nível mundial tem sua prevalência de 30% a 80%<sup>1,19, 21</sup>.

### Diagnóstico

Para critérios de diagnóstico, a fibrose se dá pela presença de achado fenotípico, como por exemplo, a doença sino pulmonar crônica, anormalidades gastrointestinais e nutricionais, síndromes perdedoras de sal, anormalidades

urogenitais masculinas resultando em azoospermia obstrutiva, histórico familiar de Fibrose Cística, ou como já citado anteriormente, triagem neonatal positiva (teste duplamente positivo de triagem neonatal juntamente com evidência de elevação anormal da concentração de cloro no suor, em duas ocasiões diferentes ou, em casos especiais, identificação de duas mutações de FC.)<sup>22,23</sup>

### **Teste de triagem neonatal**

Como já citado anteriormente, no Brasil o diagnóstico é feito com o algoritmo de triagem neonatal e ele se baseia nos níveis de tripsinogênio imunorreativo em duas dosagens, sendo a segunda feita em até 30 dias de vida. Caso as duas dosagens sejam positivas, é feito o teste do suor, para um resultado positivo ou negativo. A dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor é de  $\geq 60$  mmol/l, em duas amostras, confirma o diagnóstico<sup>5,6</sup>. Alternativas para o diagnóstico são a identificação de duas mutações relacionadas à fibrose cística e os testes de função da proteína CFTR. No caso de duas dosagens positivas, o teste do suor é feito para a confirmação ou a exclusão da fibrose cística, já que a triagem neonatal identifica os recém-nascidos com risco de ter a doença, mas não confirma o diagnóstico<sup>23, 24, 25</sup>.

### **Teste do suor**

O método aceito é através da iontoforese por pilocarpina, para estimular a produção de suor e posterior diagnóstico de Fibrose Cística pela quantificação do íon Cl<sup>-</sup>. (iontoforese por pilocarpina: comparação entre o uso de correntes contínua pulsada e contínua constante) A coleta é baseada nos métodos (ambos os métodos usam iontoforese por pilocarpin) de Gibson- Cooke onde o suor é estimulado e coletado em papel filtro ou gaze, e no método de Wescor onde o suor vai ser coletado em um tubo microbore<sup>18,23, 26</sup>.

Após analisar a amostra para concentração de cloreto e sódio, assumem-se os seguintes valores: mínimo aceitável de 75 mg no procedimento de Gibson-Cooke e de 15 µL para o método Macroduct<sup>26</sup>.

O teste de suor deve ser analisado clinicamente, e o cloreto tem a melhor hipótese diagnóstica, o sódio é útil para o controle qualitativo. Se há uma concentração de cloreto maior que 60 mmol/L, serão consistentes com o diagnóstico de fibrose. Os valores de cloretos entre 40 e 60 mmol/L são considerados limítrofes. Testes de suor que possuem o valor limítrofe devem ser repetidos e podem ser adicionados testes adicionais<sup>10,18,26</sup>.

### **Análise das mutações (Teste DNA)**

A identificação do gene com mutação, adicionado com histórico familiar compatível à fibrose e manifestações clínicas, surge o diagnóstico de fibrose cística. Porém, em pacientes que não expressam nenhuma mutação no gene CFTR, não é excluído o diagnóstico de fibrose. Com isso, há a necessidade de se utilizar a análise das mutações (teste de DNA) para que o diagnóstico seja preciso, e se necessário, substituir o teste de suor em casos de resultados imprecisos<sup>22,23,27</sup>.

A análise das mutações para confirmação de fibrose é altamente assertiva, porém de baixa sensibilidade, e isso decorre da presença de um grande número de mutações conhecidas como causa de FC e os painéis comerciais disponíveis só estudam uma minoria dessas mutações. Algumas mutações aparecem somente em certos grupos populacionais, como nos judeus, ou em situações atípicas, como por exemplo, pacientes com insuficiência pancreática<sup>28</sup>. E mesmo com uma melhoria nos painéis comerciais, alguns pacientes ainda seriam portadores de mutações não

reconhecidas, e esses pacientes serão diagnosticados com outros testes, como o teste de suor ou medida da diferença do potencial nasal<sup>22,28</sup>.

Ademais, pacientes que apresentarem manifestações clínicas consistentes com fibrose, com a identificação de duas mutações conhecidas da mesma, têm a confirmação do diagnóstico. O achado de uma única mutação deve ser associado à confirmação de disfunção do gene CFTR, além de manifestações clínicas compatíveis<sup>25</sup>. Se porventura não forem identificadas mutações, isso não exclui o diagnóstico de fibrose. Faz-se necessário compreender que, na maioria dos casos, o diagnóstico é confirmado pelo teste de suor positivo e não pela identificação de duas mutações da fibrose. Mas a análise genética (teste de DNA) dos pacientes com fibrose é preferível no sentido de se obter informações prognósticas complementares<sup>23,24,25</sup>.

### **Diferença de potencial nasal**

O transporte ativo de íons através do epitélio respiratório vai gerar uma diferença de potencial elétrico através do epitélio<sup>29</sup>.

Na fibrose, três características distinguem a Diferença de potencial nasal (DPN), a primeira sendo DPN basal mais elevada, seguida de uma maior inibição da DPN, após a perfusão nasal com amilorida e por fim pouca ou nenhuma alteração na DPN, após a perfusão do epitélio nasal com uma solução livre de Cl<sup>-</sup> em conjunção com isoproterenol<sup>24,29</sup>.

Com a DPN aumentada, juntamente com quadro clínico e/ou história familiar positivo, se dá o diagnóstico de fibrose. Mas mesmo que não haja o aumento na DPN, isso não exclui o diagnóstico de fibrose, podendo ocorrer falso-negativo na presença do epitélio inflamado. É recomendado que a DPN seja avaliada pelo menos duas vezes em momentos diferentes<sup>24,29</sup>.

Este método ainda não é realizado no Brasil, sua técnica é complexa e seus equipamentos caros, além de serem necessários protocolos bem elaborados para se ter uma padronização<sup>29</sup>.

Exames complementares podem ser feitos para reforçar o diagnóstico da fibrose e para avaliar a gravidade desta doença, sendo eles: teste de função pancreática, avaliação pulmonar, microbiologia do escarro, azoospermia obstrutiva, entre outros<sup>24</sup>.

### **Tratamento**

A fibrose cística não tem cura e exige uma abordagem holística em seu tratamento. A terapia padrão de cuidado para essa doença inclui: antibioticoterapia, higiene das vias aéreas e exercício, agentes mucolíticos, broncodilatadores, suporte nutricional e suplementação de oxigênio<sup>30</sup>.

### **Antibioticoterapia**

Os antibióticos são de grande ajuda no tratamento da fibrose. Os pacientes devem ser avaliados quanto à microbiologia e antibiograma de escarro, e eles serão utilizados em quatro momentos: <sup>22,24</sup> no tratamento acentuado das infecções, no tratamento a longo prazo, seja para acabar com a *Staphylococcus aureus*, ou para acabar precocemente com a infecção por *P. aeruginosa* e no tratamento da infecção crônica por *P. aeruginosa*<sup>22,24</sup>. Os antibióticos serão escolhidos de acordo com a resposta das culturas de escarro e antibiograma mais recentes, e o tratamento vai levar em consideração o patógeno relacionado com a fibrose<sup>22</sup>.

## Higiene das vias aéreas e exercício

Existe uma série de técnicas fisioterápicas para higienizar as vias aéreas. Algumas das técnicas incluem drenagem postural e percussão torácica em posições anatômicas diferentes, para que com a ajuda da gravidade, haja a eliminação de secreções, porém elas podem levar a uma hipóxia em pacientes graves, e é necessário que seja realizada com supervisão, e justamente por essa questão de supervisão, que demanda tempo de outros profissionais, essa técnica tem baixa adesão<sup>31</sup>.

Há técnicas fisioterápicas desenvolvidas que não exigem acompanhamento e têm uma melhor adesão, sendo elas: drenagem autogênica, drenagem autogênica modificada, ciclo ativo da respiração, técnica de expiração forçada, pressão expiratória positiva aplicada por máscara, técnicas com dispositivos oscilatórios orais, compressões torácicas de alta frequência e ventilação percussiva intrapulmonar. Deverá ser orientada ao paciente a realização correta, e a melhor combinação dessas manobras<sup>22,24,31</sup>.

Pacientes com sintomas respiratórios leves são orientados a realizar uma sessão de higiene das vias por dia, entretanto, pacientes mais graves ou com uma maior quantidade de secreção podem fazer de três a mais sessões. A frequência desse tratamento e a duração são individuais para cada paciente<sup>22</sup>.

Também se indica o exercício físico, pois ele melhora a função pulmonar, o desempenho cardiovascular e melhora a qualidade de vida<sup>22</sup>.

## Agentes mucolíticos

Nas vias aéreas dos pacientes com fibrose, há uma viscosidade anormal do escarro, já que ocorrem alterações no líquido de superfície, que promovem a desidratação dessas secreções. Essa viscosidade anormal é causada pelo DNA extracelular liberado pelos neutrófilos<sup>2,12</sup>.

Aprovada em 1994, para o uso exclusivo da fibrose, se usa a terapia alfadornase, ou DNase recombinante humana (rhDNase), administrada por via inalatória. Ela reduz a viscosidade por degradação do DNA extracelular em pequenos fragmentos. A dose indicada é de 2,5mg, nebulizada uma vez ao dia. Os principais efeitos adversos são rouquidão, alteração da voz e faringite, mas na grande maioria, esses efeitos ocorrem só até um certo período<sup>32</sup>.

Há também a nebulização usando solução hipertônica, melhorando o transporte mucociliar, transporte que envolve a interação de superfícies do epitélio respiratório e da camada de muco, melhorando também as propriedades do escarro, e a hidratação das vias aéreas. Recomenda-se a nebulização com solução salina hipertônica de 3 a 7%, e preferencialmente precedida do uso de broncodilatadores. Dessa forma, essa se torna a opção mais barata e segura<sup>22, 25, 32</sup>.

## Broncodilatadores

Seu uso é de grande ajuda quando se tem hiper-reatividade brônquica - definida como uma resposta exagerada das vias aéreas a uma série de estímulos, e que pode ser avaliada por provas que utilizam agentes farmacológicos ou físicos, algo que acontece na maioria dos casos

<sup>12,33</sup>

Os agentes comumente empregados são os agonistas beta-adrenérgicos de curta ação. São utilizados geralmente antes da fisioterapia respiratória para facilitar a depuração das vias aéreas. <sup>12,32</sup> O formoterol e o salmeterol são os principais medicamentos utilizados. O que torna seu uso mais prático é o fato de que possuem



meia vida de 12 horas, ajudando o paciente a ter uma melhor aderência do medicamento e eles podem ser usados juntamente com broncodilatadores de curta duração, causando uma interação que multiplica os resultados<sup>32</sup>.

Deve ser feita uma avaliação de hiper-reatividade brônquica em todos os pacientes de fibrose junto de um teste terapêutico com medicações broncodilatadoras<sup>12, 32</sup>.

### **Suporte nutricional**

A intervenção nutricional para pacientes portadores de fibrose deve acontecer o mais breve possível, para que seja acompanhado seu estado e monitorada sua ingestão calórica. Prejuízos no estado nutricional acarretam alterações na função pulmonar e afetam a sobrevida<sup>34,35,36</sup>.

O acompanhamento desses pacientes deve ser feito com o exame de alguns fatores antropométricos, como índice de massa corporal, circunferência do braço, circunferência muscular do braço, prega cutânea tricipital e percentual de perda de peso. Também deve ser feito pela análise da composição corporal: bioimpedância elétrica, e pela força muscular periférica: força do aperto de mão<sup>22,32,34</sup>.

Os tratamentos da insuficiência pancreática exócrina e do diabetes relacionado à fibrose também devem ser abordados no suporte nutricional<sup>34</sup>.

### **Suplementação de oxigênio**

A fibrose é de caráter progressivo da função pulmonar, e nas fases mais avançadas se faz presente a hipoxemia e a hipertensão pulmonar. Tratar a hipóxia retarda o avanço da hipertensão pulmonar. E aí se mostra necessária a suplementação de oxigênio<sup>12, 29</sup>.

Para o uso da oxigenoterapia há alguns critérios, quando a pressão arterial de oxigênio for menor do que 55 mmHg na vigília e em ar ambiente, ou pressão arterial de oxigênio menor do que 59 mmHg, na presença de edema de membros inferiores, policitemia, evidência ecocardiográfica de sobrecarga cardíaca direita ou hipertensão pulmonar<sup>22,32</sup>.

Alguns pacientes vão apresentar a necessidade da suplementação de oxigênio somente quando estiverem realizando atividade física ou dormindo. Dessa forma, durante o exercício será recomendado apenas quando a saturação do paciente estiver menor que 88-90%, e durante o sono, quando o paciente apresentar saturação arterial inferior a 88-90% por mais de 10% do tempo de sono<sup>22,32</sup>.

### **Transplante pulmonar**

O transplante pulmonar está relacionado com a perspectiva de maior sobrevida e de maior qualidade de vida nos pacientes com fibrose que apresentam um comprometimento pulmonar avançado<sup>37</sup>.

O sucesso do transplante pulmonar e o período de sobrevida dos pacientes com fibrose cística vão estar ligados à indicação do transplante pulmonar no momento adequado, ao tratamento agressivo das infecções e à detecção precoce de rejeição<sup>37</sup>.

A sobrevida em 5 anos dos pacientes com fibrose transplantados se aproxima de 50%<sup>32,37</sup>.

### **Cuidados de enfermagem**

Cuidar de pacientes com doenças crônicas, neste caso se tratando da Fibrose Cística (FC), compreende a necessidade de um tratamento multidisciplinar, sendo então uma das atribuições da enfermagem<sup>38</sup>.

O cuidado do enfermeiro será direcionado para o planejamento e implementação dos cuidados do paciente nas fases da vida e da doença. Além do paciente acometido com a doença, o enfermeiro deve apoiar também os cuidadores, principalmente os pais, visando a melhor assistência às famílias<sup>39</sup>.

Das atribuições direcionadas ao enfermeiro, estão o acompanhamento do paciente, atenção à realidade do tratamento domiciliar, orientação à família e, principalmente, ao paciente sobre a doença e os tratamentos, elaboração de rotinas, capacitação da equipe de enfermagem para especificidades da Fibrose Cística, realização da prevenção à infecção cruzada, realização da sistematização da assistência de enfermagem<sup>9,40</sup>.

Os enfermeiros devem estar cientes também dos cuidados relacionados aos problemas pulmonares, para que sejam evitadas complicações, como falta de ar, devido acúmulo de muco. Portanto, é de suma importância que enfermeiro ensine o paciente como evitar exposições aos fatores de risco associados às infecções respiratórias, instruí-lo a distinguir os sinais e sintomas de complicações advindas da doença<sup>40,41</sup>.

Por fim, o enfermeiro não busca apenas por resultados físicos positivos, mas resultados psicossociais também, tanto do paciente quanto da família. E os cuidados de enfermagem englobam a aceitação da doença, a melhora clínica do paciente, o controle dos sintomas, o conhecimento da doença, o comportamento de adesão ao tratamento e a participação e apoio do familiar no cuidado<sup>9</sup>.

#### **4. Considerações finais**

Com a descoberta do gene CFTR, surgiu uma esperança para a cura da fibrose cística. Mas até o presente momento, mesmo com os avanços no cuidado clínico e com as terapias fisioterápicas desenvolvidas, as doenças pulmonares decorrentes da fibrose continuam contribuindo para uma maior taxa de mortalidade.

Esta revisão de literatura dedicou-se a tentar passar os avanços genéticos e de tratamento ao longo dos últimos 5 anos, levando em consideração os avanços científicos e tecnológicos, na intenção de serem criadas novas terapias para o combate do gene defeituoso que causa a fibrose cística.

Faz-se necessária a criação de novos estudos sobre a doença, para que sejam ofertados aos pacientes fibrocísticos tratamentos mais avançados, individualizados e efetivos, tendo em vista que a ciência tem conseguido oferecer aos portadores de doenças crônicas novas possibilidades terapêuticas. Ademais, a capacitação e qualificação dos profissionais de saúde são importantíssimas para atenção aos pacientes e às famílias, para garantir também melhores resultados dos tratamentos e uma maior sobrevida dos pacientes.

#### **5. Referências**

1. Pereira MLS, Kiehl MF, Sanseverino MTV. A Genética na Fibrose Cística. Revista HCPA. 2011; 31(2):160-167.

2. Rosa K M, Lima E S, Machado C C, Rispoli T, D'Azevedo V, Ongaratto R, et al. Características genéticas e fenotípicas de crianças e adolescentes com fibrose cística no Sul do Brasil. 2018; 44 (06):498-504.

1 Figueiredo MMAS. Anatomofisiopatologia do sistema mucociliar das vias aéreas. Maio 2019.

2 Cystic Fibrosis Mutation Database. Abril 2011. Disponível em: <http://www.genet.sickkids.on.ca/>

3 Athanazio RA, Silva-Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EFA. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):219-245.

4 Biblioteca virtual em saúde Ministério da Saúde. Fibrose Cística: tratamento correto controla a doença e melhora a qualidade de vida. Set 2015.

5 Pizzignacco TP, Mello DF, Lima RG. A experiência da doença na fibrose cística: caminhos para o cuidado integral. *Rev Esc Enferm USP* 2011; 45(3):638-44.

6 Hollander FM, de Roos NM, Heijerman HGM. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: latest evidence and recommendations. *Curr Opin Pulm Med.* 2017 Nov;23(6):556-561.

7 Laurent MCR, Durant D, Abarno CP. Papel do enfermeiro na assistência a pacientes pediátricos e adolescentes com fibrose cística no hospital de clínicas de porto alegre. *Rev HCPA* 2011;31(2):233-237.

8 Bonfim IM, Córdova ELM, Garcia CCB, Paro FM. Perfil dos pacientes com fibrose cística atendidos no centro de referência pediátrico do Espírito Santo. *RBPS [Internet]*. 2019;21(1):80- 5.

9 Lima ES, Pezzin LS, Fensterseifer AC, Pinto LA. Frequency of CFTR variants in southern Brazil and indication for modulators therapy in patients with cystic fibrosis. *Genetics and Molecular Biology.* 2022; 45(1):e20200275.

10 Aquino CSB, Rodrigues JC, Silva-Filho LVRF. Espirometria de rotina em pacientes com fibrose cística: impacto no diagnóstico de exacerbação pulmonar e no declínio do VEF. *J Bras Pneumol.* 2022;48(3):e20210237.

11 Deus JC, Silva LTL, Freitas BHBM, Bortolini J. Qualidade de vida de crianças e adolescentes com fibrose cística. *Rev enferm UFPE online.* 2019 13(3):551-9.

12 Bruno JR, Barbosa ID, Pereira NM. Cuidado integral ao portador de fibrose cística no Sistema Único de Saúde: experiência de implantação em Palmas/TO. *Saúde em Redes.* 2019; 5(2):21-38.

13 Costa RFG, Aleixo AA, Santana RS, Pulici ECC, Borges-Junior LH, Azevedo VMGO. Perfil dos pacientes com fibrose cística atendidos em um hospital universitário de referência de Minas Gerais/Brasil. *ConScientiae Saúde,* 2018;17(2):204-210.

14 Jesus AD, Souza EL. A influência da idade e do genótipo sobre os níveis de cloreto do suor em uma população pediátrica com fibrose cística no estado da Bahia. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.,* 2020;19(4):572-576.

- 15 Lumertz MS, de Moura A, Pinto LA, Camargos PAM, Marostica PJC. Comparação entre a evolução de pré-escolares com fibrose cística identificados por triagem neonatal ou por sintomatologia clínica. *Sci Med*. 2018;28(2):ID29566.
- 16 Gonçalves AC, Marson FA, Mendonca RM, Bertuzzo CS, Paschoal IA, Ribeiro JD, et al. Dosagem da concentração dos íons cloreto e sódio na saliva e no suor para o reconhecimento de pacientes com fibrose cística. *J Pediatr*. 2019;95:443-50.
- 17 Coutinho CAAC, Marson FAL, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. Mutações no gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator em um centro de referência para a fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2013;39(5):555-561.
- 18 Cabello GMK. Avanços da Genética na Fibrose Cística. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2011;10(4):36-45
- 19 Pessoa IL, Guerra FQS, Menezes CP, Gonçalves GF. Fibrose cística: aspectos genéticos, clínicos e diagnósticos. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. 2015;11(4):30-36
- 20 Dalcin PTR, Silva FAA. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol*. 2008;34(2):107-117.
- 21 Athanazio RA, Silva-Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Rieidi CA, Procianoy EFA, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J. Bras. pneumol*. 2017;43 (03)
- 22 Errante PR, Cintra HC. . *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*. 2017;(14)37:166-178. 25 Reis FJC, Damaceno N. Fibrose cística. *Jornal de Pediatria*. 1998;74, Supl.1:76-93.
- 23 Gomez CCS, Servidoni MF, Canavezi PJC, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Costa ET, et al. Iontoforese por pilocarpina: comparação entre o uso de correntes contínua pulsada e contínua constante. *Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*. 2014. p:2928-2931
- 26 Santos PB, Mesquita HL, Guidine AT, Povia HCC, Corrêa JOA. Complicações Diagnósticas na Fibrose Cística: Métodos de Rotina e Novas Alternativas. *Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais*. 2010;2(4):135-141
- 27 Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui LC, et al. Genetic Determination of Exocrine Pancreatic Function in Cystic Fibrosis. 1992; *Am.J.Hum.Genet*.50:1178-1184
- 28 Santos PB, Mesquita HL, Guidine AT, Povia HCC, Corrêa JOA. Complicações Diagnósticas na Fibrose Cística: Métodos de Rotina e Novas Alternativas. *Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais*. 2010;2(4):135-141
- 29 Conto CL, Vieira CT, Fernandes KN, Jorge LM, Cândido GS, Barbosa RI, et al. Physiotherapeutic modalities in the treatment of cystic fibrosis. *ABCS Health Sci*. 2014; 39(2):96-100.

- 30 Conto CL de, Vieira CT, Fernandes KN, Jorge LM, Cândido GS, Barbosa RI, et al. Modalidades fisioterapêuticas no tratamento da fibrose cística. ABCS Saúde Sci. [Internet]. 2014;39(2).
- 31 Castro MCS, Firmida MC. O Tratamento na Fibrose Cística e suas Complicações. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2011;10(4):83-108
- 32 Lemos ACM, Matos E, Franco R, Santana P, Santana MA. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos. J. bras. pneumol. 2004;30(1):9-13.
- 33 Ambrosio VLS, Palchetti CZ, Neri LCL, Nicolosi SPZ, Silva VN, Simões APB. Protocolo de atendimento nutricional em fibrose cística. Sociedade de Pediatria de São Paulo. Nov 2013
- 34 Sousa AS, Rodrigues LARL, Farias LM, Sousa RR, Lâvor LCC, Frota KMG. Suplementação de vitamina D no auxílio ao tratamento de fibrose cística: uma revisão de literatura. Rev Ciênc Med. 2021;30:e214877
- 35 Dalcin PTR, Rampon G, Pasin LR, Ramon GM, Abrahão CLO, Oliveira VZ. Adherence to treatment in patients with cystic fibrosis. J Bras Pneumol. 2007;33(6):663-670.
- 36 Bennett D, Fossi A, Lanzarone N, Vita E, Luzzi L, Paladini P, et al. Lung transplant in patients with familial pulmonary fibrosis. J Bras Pneumol. 2020;46(6):e20200032
- 37 Reinho MCMSRO, Gomes BP. Intervenções de enfermagem no monitoramento de adolescentes com fibrose cística. Rev. Latino-Am. Enfermagem 2016;24:e2845
- 38 Furtado ASN, Costa ES, Paixão FS, Gibson IMB, Silva RN, Calandrini TSS, et al. Assistência de enfermagem na fibrose cística. epitaya [Internet]. 2020; 1(11):116-124.
- 39 Pereira CF, Rodrigues ESP, Pinto TP, Cortez EA. Acolhimento de enfermagem aos familiares e às crianças portadoras de fibrose cística. Revista de pesquisa: Cuidado é fundamental online.2010;2(3):148
- 40 Mariano T, Conde CR. Assistência do enfermeiro à criança com fibrose cística. Revista Uningá. 2017;52(1):144-150