

VISÃO ACADÊMICA

**REVISTA
DO NÚCLEO
INTERDISCIPLINAR DE PESQUISA
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
(NIPCF)-UFPR**



ISSN 1518-8361

Vol. 21 Nº 3.1 - Jul./Set. - 2020



VISÃO ACADÊMICA

CURSO DE FARMÁCIA
NÚCLEO INTERDISCIPLINAR DE PESQUISA EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS (NIPCF) – UFPR



Sistema Eletrônico de Revistas – SER
Programa de Apoio à Publicação de Periódicos da UFPR Pró-Reitoria
de Pesquisa e Pós-Graduação - www.prppg.ufpr.br

O Sistema Eletrônico de Revistas (SER) é um software livre e permite a submissão de artigos e acesso às revistas de qualquer parte do mundo. Pode ser acessado por autores, consultores, editores, usuários, interessados em acessar e obter cópias de artigos publicados nas revistas. O sistema avisa automaticamente, por e-mail, do lançamento de um novo número da revista aos cadastrados.

ISSN 1518-8361

Visão Acadêmica	Curitiba	v.20, n. 3.1	Jul. - Set. /2019
-----------------	----------	--------------	-------------------

VISÃO ACADÊMICA

Reitor

Ricardo Marcelo Fonseca

Direção do Setor de Ciências da Saúde

Claudete Reggiani

Vice-Direção do Setor de Ciências da Saúde

Nelson Luis Barbosa Rebellato

Corredor(a) do Curso de Farmácia

Nilce Nazareno da Fonte

Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas

Coord. Maria Madalena Gabriel

Editor Responsável

Obdulio Gomes Miguel (UFPR)

Coordenador Editorial

Marilis Dallarmi Miguel (UFPR)

Comissão Editorial

Maria Madalena Gabriel (UFPR)

Sandra Maria Warumbi Zanin (UFPR)

Marilu Lopes (UFPR)

Roberto pontarolo (UFPR)

Eliane Carneiro Gomes (UFPR)

Vitor Alberto Kerber (UFPR)

Marlene Maria Fregonezi Nery (UEL)

Sandra Mara Woranovicz Barreira (UFPR)

Rogério Luiz Koop (UFPR)

Comissão de Publicação

Josiane de Fatima Gaspari Dias (UFPR) Patrícia

T. P. S. Pentado (UFPR)

Eliane Rose Serpe (UFPR)

Jorge Guido Chociai (UFPR)

Marilene da Cruz Magalhães Bufon(UFPR)

Cristiane Bezerra da Silva (UFPR)

Comissão de Divulgação

Vinicius Bednarczuk de Oliveira (UFPR)

Mariana Saragiotto Krause (UFPR)

Cristiane da Silva Paula (UFPR)

Francis José Zortéa Merino (UFPR)

Beatriz Cristina Konopatzki Hirota(UFPR)

Conselho Consultivo

Adair Roberto Santos (UFSC)

Amélia Therezinha Henriques (UFRGS)

João Batista Calixto (UFSC)

Luiz Doni Filho (UFPR)

Ricardo Andrade Rebelo (FURB)

Carlos Cezar Stadler (UEPG)

Rosendo Augusto Yunes (UFSC)

Valquíria Linck Bassani (UFRGS)

Raquel Rejane Bonato Negrelle (NIMAD - UFPR)

Grace M.C. Wille (UFPR)

Conselho Externo

Franco Delle Monache

Instituto di Chimica, Università Cattolica, Roma - Itália

Sixto Hugo Rabery Cáceres

Facultad de Ingeniería Agronómica-UNE, Assuncion - Paraguai

Fernando Fernández - Llimós

Universidad de Granada - Espanha

VISÃO ACADÊMICA é a revista do Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas (NIPCF) - do curso de Farmácia - UFPR, editada semestralmente com duas seções: Artigos Científicos, Artigos de Revisão e Resumo de Dissertações e Teses.

É permitida a reprodução com menção da fonte de artigos e fotos, sem reserva de direitos autorais.

Esta revista poderá ser obtida (solicitação ao Coordenador Editorial por doação ou permuta), junto à disciplina de farmacotécnica, Curso de Farmácia - UFPR.

Correspondências e artigos para publicação deverão ser encaminhados à:

Universidade Federal do Paraná

Setor de Ciências da Saúde - Curso de Farmácia

Departamento de Farmácia

A/C Profa. Marilis Dallami Miguel

Rua Prof. Lothário Meissner, 632, Jardim Botânico,

CEP 80210-170 - Curitiba - PR

Fone: (41) 3360-4070 / Fax: (41) 3360-4101

e-mail: visaoacd@ufpr.br

Bibliotecária

Clarice Siqueira Gusso

Secretário Científico

Paulo Sérgio Diniz

e-mail: psdiniz@ufpr.br

Ficha Catalográfica

Visão Acadêmica / Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas da UFPR - Vol. 20, n. 3.1 - Curitiba, 2020 - Edição suplementar.

ISSN 1518-5192

1. Farmácia.
2. Universidade Federal do Paraná. Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas.

INDEXAÇÃO: LATINDEX - Directório de Publicaciones Científicas Seriadadas de América Latina. El Caribe, Espanha Y Portugal;



EDIÇÃO ESPECIAL FIBROSE CÍSTICA

Unidos PELA Vida
INSTITUTO BRASILEIRO DE ATENÇÃO
À FIBROSE CÍSTICA

NEX Coworking | Batel - Rua Francisco Rocha, 198 - Batel | Curitiba, Paraná | CEP: 80.420-130
41 3114-7750 • 41 99636-9493 | contato@unidospelavida.org.br | www.unidospelavida.org.br



Editor científico

Vinícius Bednarczuk de Oliveira

Consultores científicos

Angelita Wisnieski da Silva

Evanirso Silva Aquino

Miriam Frankenthal Figueira

Miquéias Lopes Pacheco

Vanessa Cristina Nicolete

Verônica Del Gragnano Stasiak Bednarczuk de Oliveira

Organização

Verônica Del Gragnano Stasiak Bednarczuk de Oliveira

Vinícius Bednarczuk de Oliveira

Comunicação

Kamila Vintureli

Contato

vinicius@unidospelavida.org.br

Sobre esta Edição Especial: O Unidos pela Vida – Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística é uma organização da sociedade civil, que tem como missão fortalecer e desenvolver o ecossistema da fibrose cística por meio de ações que impactem na melhora da qualidade de vida dos pacientes, familiares e demais envolvidos. Desenvolve nacionalmente projetos ligados à comunicação, suporte, incentivo à atividade física, desenvolvimento organizacional, políticas públicas, advocacy, educação e pesquisa. Dentro deste último eixo de atuação, apresenta orgulhosamente esta Edição Especial, graças à parceria com a Universidade Federal do Paraná e com a Revista Visão Acadêmica. O Instituto tem sede em Curitiba e atuação nacional. Para saber mais: www.unidospelavida.org.br - contato@unidospelavida.org.br

Editorial

O indispensável olhar multidisciplinar para a Fibrose Cística

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, caracterizada pela disfunção do gene Regulador de Condutância Transmembranar (CFTR). Seus principais sintomas são a tosse crônica, pneumonias e infecções de repetição, dificuldade para ganhar peso e estatura, diarreia, pólipos nasais e suor mais salgado que o normal. O enfoque multidisciplinar para uma patologia tão complexa quanto a FC, e que demanda tratamento constante, é fundamental pois poderá colaborar tanto com a melhora da adesão ao tratamento, quanto pela melhora na qualidade de vida do paciente com FC. A equipe multidisciplinar, portanto, é peça chave para o sucesso do manejo terapêutico na FC.

Visando fomentar o ecossistema da FC no Brasil, o Unidos pela Vida – Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística, desenvolve, dentre outros, projetos ligados à Educação e Pesquisa científica no país. E esta revista, que é parte deste grande propósito, nasce graças à uma parceria entre o Instituto e a Universidade Federal do Paraná.

O convite para contribuições desta edição especial foi amplamente divulgado através de chamadas de artigo em redes sociais e mailings. Todas as contribuições foram recebidas e avaliadas por pares. Agradecemos os importantes trabalhos enviados e esperamos que nas próximas edições outros autores também possam colaborar com seus estudos e pesquisas.

Que este conteúdo possa contribuir para seu desenvolvimento profissional e pessoal, e que o conhecimento adquirido possa impactar positivamente a vida das pessoas com FC.

Boa leitura!

Vinícius Bednarczuk de Oliveira¹ e Verônica Del Gragnano Stasiak Bednarczuk de Oliveira²

1 – Farmacêutico, Doutor em Ciências Farmacêuticas, Uninter e Instituto Unidos pela Vida. vinicius@unidospelavida.org.br

2 - Psicóloga, especialista em Análise do Comportamento, fundadora e diretora geral do Unidos pela Vida – Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística. veronica@unidospelavida.org.br

Visão Acadêmica	Curitiba	v.21, n. 3.1	Jul. - Set. /2020
-----------------	----------	--------------	-------------------

VISÃO ACADÊMICA

CURSO DE FARMÁCIA NÚCLEO INTERDISCIPLINAR DE PESQUISA EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS (NIPCF) - UFPR

Sumário

A EVOLUÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA: UM ESTUDO LONGITUDINAL THE EVOLUTION OF FUNCTIONAL CAPACITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A LONGITUDINAL STUDY <i>RAFAELLA LIMA FERREIRA COSTA, REBECA FERREIRA COSTA, CHRISTINE PEREIRA GONÇALVES, SAINT CLAIR DOS SANTOS GOMES JUNIOR, CÉLIA REGINA M. DE MIRANDA CHAVES, NELBE NESI SANTANA</i>	9
PERFIL DAS MUTAÇÕES DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA NO ESTADO DE SANTA CATARINA MUTATION PROFILE OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS IN THE STATE OF SANTA CATARINA <i>GABRIELA PECEGUINI MATHIAS, PAULO ROBERTO DE OLIVEIRA MIRANDA FILHO, LUIZ ROBERTO AGEA CUTOLO, EDUARDO PIACENTINI FILHO, FERNANDA DE SOUZA NASCIMENTO, NORBERTO LUDWIG NETO..</i>	20
GENE CFTR E FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA CFTR GENE AND CYSTIC FIBROSIS: A LITERATURE REVIEW <i>LETÍCIA DE SOUZA PEREIRA, JHEINNIFFER THAÍS SOUZA SILVA, CLARISSA DAL MOLIN DOS SANTOS, TANIA CRISTIAN DIAS DA SILVA HAMU, LUCIELI BOSCHETTI VINHAL, FLÁVIO MONTEIRO AYRES</i>	31
AVANÇOS E NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS DA FIBROSE CÍSTICA ADVANCES AND NEW THERAPEUTIC PERSPECTIVES FOR CYSTIC FIBROSIS <i>DANIELLE PORTELLA FERREIRA, NAYARA CRISTINA DOS SANTOS OLIVEIRA.....</i>	43
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS <i>ANA KAROLYNY CARDOSO DOS SANTOS, THAMIRES DA SILVA COPESKI, CLAUDIA TOSATO, ALESSANDRA STRAIOTO SALOMÃO, VERA LÚCIA DOS SANTOS ALVES, RENATA CALHES FRANCO</i>	64
TRANSIÇÃO DE CUIDADOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTE COM FIBROSE CÍSTICA: UM CONSTRUCTO COLETIVO DO CUIDADO TRANSITION OF CARE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A COLLECTIVE CONSTRUCT OF CARE <i>ALLAMANDA LEMOS G. DOS SANTOS, KATTY ANNE CARVALHO MARINS, ANTÍLIA JANUÁRIA MARTINS.....</i>	82
AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DA FORÇA MUSCULAR DE MEMBROS SUPERIORES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA LONGITUDINAL ASSESSMENT OF UPPER LIMB MUSCLE STRENGTH IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS <i>REBECA FERREIRA COSTA, RAFAELLA LIMA FERREIRA COSTA, CHRISTINE PEREIRA GONÇALVES, SAINT CLAIR DOS SANTOS GOMES JUNIOR, CÉLIA REGINA M. DE MIRANDA CHAVES, NELBE NESI SANTANA</i>	99
ANÁLISE DA QUALIDADE DA ADESAO AO TRATAMENTO EM ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA NO BRASIL ANALYSIS OF THE QUALITY OF ADHESION TO TREATMENT IN ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS IN BRAZIL <i>VERÔNICA DEL GRAGNANO STASIAK BEDNARCZUK DE OLIVEIRA, VINÍCIUS BEDNARCZUK DE OLIVEIRA</i>	111
LAÇOS FAMILIARES INTERROMPIDOS NA FIBROSE CÍSTICA: O IMPACTO DA SEPARAÇÃO DOS PAIS NO TRATAMENTO DE ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA FAMILY TIES INTERRUPTED IN CYSTIC FIBROSIS: THE IMPACT OF PARENTAL SEPARATION ON THE TREATMENT OF ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS <i>TAINÁ FIABANI.....</i>	119

MARCHA NA FIBROSE CÍSTICA: ANÁLISE DE DOIS PACIENTES

GAIT IN CYSTIC FIBROSIS: ANALYSIS OF TWO PATIENTS

JOÃO MARCELO ARAUJO VIEIRA, BIANCA ALVES VAGUEIRA, CLAUDIA TOSATO, ALESSANDRA S. SALOMÃO, VERA LÚCIA DOS SANTOS ALVES, RENATA CALHES FRANCO 138

PERFIL NUTRICIONAL DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM FIBROSE CÍSTICA

NUTRITIONAL PROFILE OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS FROM A REFERENCE CENTER FOR CYSTIC FIBROSIS

BRENDA XAVIER MARTINS, MÁRIO FLÁVIO CARDOSO DE LIMA, LUCIANA SANTOS DE CARVALHO, BRUNA PINHEIRO BASTOS, BRUNA COSTA DUARTE, MARTA CRISTINA DUARTE, SHEILA CRISTINA POTENTE DUTRA LUQUETTI..... 155

ADESÃO AO USO DE SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS POR CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

ADHERENCE TO THE USE OF NUTRITIONAL SUPPLEMENTS BY CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

LENYCIA LOPES NERI; RAFAELA RODRIGUES VIEIRA 174

ASSOCIAÇÃO ENTRE O ESTADO NUTRICIONAL E FUNÇÃO PULMONAR DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

ASSOCIATION BETWEEN NUTRITIONAL STATUS AND PULMONARY FUNCTION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

ANA LAURA ARISTIDES DALL'IGNA, CÍBELE PEREIRA KOPRUSZYNSKI..... 186

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA E SUAS POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

MAIN DRUGS USED IN THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS AND THEIR POSSIBLE DRUG INTERACTIONS

HARINA CRISTINE DE LIMA, PATRÍCIA RONDON GALLINA, VINÍCIUS BEDNARCZUK DE OLIVEIRA 199

CUIDANDO DE QUEM CUIDA: A IMPORTÂNCIA DE ZELAR PELA SAÚDE DOS CUIDADORES DE UMA PESSOA COM FIBROSE CÍSTICA

TAKING CARE OF WHO TAKES CARE: THE IMPORTANCE OF THE HEALTH CARE FOR CYSTIC FIBROSIS CAREGIVER

VERÔNICA DEL GRAGNANO STASIAK BEDNARCZUK DE OLIVEIRA 217

SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

SUPPLEMENTATION OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A REVIEW

DÉBORA SIQUEIRA TRINDADE, GABRIELLA PINTO BELFORT ARAUJO..... 230

EFEITOS DA TERAPIA DE HIGIENE BRÔNQUICA INSTRUMENTAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

EFFECTS OF INSTRUMENTAL BRONCHIC HYGIENE THERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: AN INTEGRATIVE REVIEW

LUANA BATISTA BOMFIM DOS SANTOS, CATHARINA OLIVEIRA SAPUCAIA..... 243

FIBROSE CÍSTICA E A FERTILIDADE FEMININA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

CYSTIC FIBROSIS AND FEMALE FERTILITY: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

SOLANGE SAGUIER HILDEBRAND, MARIA CAROLINA MARCHIONI DA SILVA, RAFAELA LIMA CAMARGO, LUIZA SVIESK SPRUNG 253

MODELOS ANIMAIS PARA O ESTUDO DE FIBROSE CÍSTICA EM LABORATÓRIO: UMA BREVE REVISÃO

ANIMAL MODELS FOR THE STUDY OF CYSTIC FIBROSIS IN LABORATORY: A BRIEF REVIEW

CARLOS HENRIQUE ALVES JESUS, FERNANDO CESAR MARTINS BETIM, SUSAN WEBBER DE SOUZA, JAQUELINE VOLPE 269

REVISÃO DAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA AS INFECÇÕES RECORRENTES NA FIBROSE CÍSTICA

REVIEW OF THERAPEUTIC ALTERNATIVES FOR RECURRENT INFECTIONS IN CYSTIC FIBROSIS

FERNANDA MARQUES PACHECO, MATHEUS DE SOUSA MELO MORAIS, EDER SOARES DE ALMEIDA SANTOS, ANNA LUIZA SILVA CARVALHO, MATHEUS LAVORENTI ROCHA..... 283

A EVOLUÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA: UM ESTUDO LONGITUDINAL

THE EVOLUTION OF FUNCTIONAL CAPACITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A LONGITUDINAL STUDY

Rafaella Lima Ferreira Costa¹, Rebeca Ferreira Costa¹, Christine Pereira Gonçalves²,
Saint Clair dos Santos Gomes Junior³, Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves³,
Nelbe Nesi Santana⁴

1 - Fisioterapeuta Residente do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

2 - Fisioterapeuta do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

3 - Docente do Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

4 - Coordenadora do Ambulatório de Fisioterapia Respiratória do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, autossômica e recessiva que acomete vários sistemas. O comprometimento respiratório é progressivo e ocorre em 95% dos pacientes, sendo a lesão pulmonar o determinante mais importante para o prognóstico e fator influenciador da capacidade funcional. Visto que os avanços no tratamento e no diagnóstico da FC levam ao aumento considerável na sobrevida desses pacientes, as medidas de capacidade funcional têm sido cada vez mais utilizadas no acompanhamento destes indivíduos. Logo, o objetivo deste estudo foi analisar a progressão da capacidade funcional de pacientes com FC a partir do teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) ao longo de 3 anos em um centro de referência do Rio de Janeiro. Assim, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com esta população, observando variáveis demográficas, clínicas e nutricionais, além da realização do TC6M. Foram avaliadas 20 crianças e adolescentes com idade média de $11,77 \pm 2,80$, 40% do sexo masculino, com predominância de colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e da mutação F508del. Embora não tenha sido observada diferença estatisticamente significativa nas variáveis entre os períodos estudados, houve tendência de declínio principalmente nos parâmetros clínicos. Mesmo com o declínio, neste estudo, evidenciou-se que a amostra apresentou boas condições clínicas, nutricionais e funcionais nos 3 anos de seguimento. Considerando a importância do prognóstico da FC, a avaliação da capacidade funcional se torna um grande aliado para um melhor acompanhamento, associado à intervenção precoce, minimizando o declínio da função pulmonar e o número de internações dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrose cística, Teste de caminhada, Tolerância ao exercício.

ABSTRACT:

Cystic fibrosis (CF) is a genetic, autosomal and recessive disease that affects several systems. Respiratory impairment is progressive and occurs in 95% of patients, with lung injury being the most important determinant for prognosis and an influencing factor in

functional capacity. Since advances in the treatment and diagnosis of CF lead to a considerable increase in the survival of these patients, measures of functional capacity have been increasingly used to monitor these individuals. Therefore, the aim of this study was to analyze the progression of the functional capacity of CF patients from the 6-minute walk test (6MWT) over 3 years at a reference center in Rio de Janeiro. Thus, a retrospective cohort study was carried out with this population, observing demographic, clinical and nutritional variables, in addition to the 6MWT. Twenty children and adolescents with a mean age of 11.77 ± 2.80 , 40% male, were evaluated, with predominance of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* and the F508del mutation. Although there was no statistically significant difference in the variables between the periods studied, there was a tendency of decline mainly in the clinical parameters. Even with the decline, in this study, it was evidenced that the sample presented good clinical, nutritional and functional conditions in the 3 years of follow-up. Considering the importance of CF prognosis, the assessment of functional capacity becomes a great ally for better monitoring, associated with early intervention, minimizing the decline in lung function and the number of hospitalizations of patients.

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, autossômica e recessiva grave que acomete vários sistemas através da mutação no gene do Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) (GRIFFITH et al., 2007). A proteína CFTR produzida por esse gene regula o movimento de íons cloreto e sódio através das membranas celulares epiteliais. Quando ocorrem mutações em uma ou ambas cópias do gene, o transporte de íons é defeituoso e resulta em acúmulo de muco espesso por todo o corpo (National Institutes of Health consensus development conference statement on genetic testing for cystic fibrosis, 1999). A alteração do muco gera disfunção mucociliar, levando a infecções pulmonares repetidas que são observadas nas vias aéreas dos pacientes com FC e contribui significativamente para os sintomas e a progressão da doença (GRIFFITH et al., 2007; RIBEIRO et al. 2002).

De acordo com o estudo de FIRMIDA (2011), a FC afeta cerca de 70.000 crianças no mundo e sua incidência é variável em regiões e países. No Brasil foi estimado que a incidência de FC seja de 1 em cada 7.358 nascidos vivos. E no Rio de Janeiro a incidência foi estimada em 1:6.902 nascidos. Segundo os registros Brasileiros de Fibrose cística (REBRAFC) de 2017, a região sudeste apresentou maior prevalência de nascidos, sendo o Rio de Janeiro, o 5º estado brasileiro com 376 nascidos com FC.

O comprometimento respiratório é progressivo, com intensidade variável e ocorre em 95% dos pacientes com FC, sendo a lesão pulmonar o determinante mais importante

para o prognóstico (COELHO et al. 2007). Além do comprometimento pulmonar, esses pacientes cursam com comprometimentos multissistêmicos e com síndrome de má absorção, levando a alterações no estado nutricional e físico (GRIFFITH et al., 2007). A hiperinsuflação pulmonar, associada à diminuição da capacidade ventilatória, contribui para a limitação da capacidade funcional, evidenciada por sintomas como dispneia, fadiga e limitação ventilatória (FREY et al., 2010). Os avanços no tratamento e no diagnóstico da FC levam ao aumento considerável na sobrevida desses pacientes (GIBSON et al., 2003). Com isso, as medidas de capacidade funcional têm sido cada vez mais utilizadas no acompanhamento dos pacientes com FC, a fim de monitorar a progressão da doença, os efeitos do tratamento e para avaliar o prognóstico dos indivíduos e sua capacidade de se exercitar (YANKASKAS et al., 2004).

Este estudo tem como objetivo analisar a progressão da capacidade funcional de pacientes com fibrose cística a partir do teste de caminhada de 6 minutos ao longo de 3 anos em um centro de referência do Rio de Janeiro.

2. METODOLOGIA

Para a avaliação longitudinal da capacidade funcional dos pacientes com FC, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo em um ambulatório de fisioterapia respiratória especializado, localizado em um centro de referência pediátrico no tratamento da FC no estado do Rio de Janeiro.

Foram incluídos no estudo, crianças e adolescente entre 8 a 18 anos, com diagnóstico de FC pela presença de duas mutações no gene da CFTR, conforme consenso da Cystic Fibrosis Foundation (2008). Foram excluídos os pacientes que não apresentaram todas as avaliações anuais do período estudado.

Foram observadas variáveis relacionadas às características demográficas (sexo e idade), clínicas (prova de função pulmonar, colonização bacteriana e a mutação genética) e nutricionais (peso, estatura, índice de massa corporal para a idade -IMCI e estatura para a idade -EI). Para avaliação da capacidade funcional, foi realizado o teste de caminhada dos 6 minutos (TC6M), que avalia a capacidade submáxima do exercício e a capacidade para realizar as atividades de vida diária. O TC6M foi realizado baseado nas normas da American Thoracic Society (ATS) (2002). O TC6M apresenta-se eficaz na avaliação da

capacidade funcional por ser submáximo, integrar múltiplos sistemas, ser de baixo custo e ser de fácil manuseio (ATS STATEMENT: GUIDELINES FOR THE SIX-MINUTE WALK TEST, 2002). O teste avalia a distância máxima percorrida pelo paciente durante 6 minutos, em um corredor plano de 30 metros, demarcado a cada 3 metros e delimitado por 2 cones em suas extremidades. Para a avaliação da distância percorrida é utilizada uma equação de predição baseada em crianças e adolescentes brasileiros, sendo possível o ajuste para algumas variáveis de confundimento como sexo, idade, peso e altura (PRIESNITZ et al., 2009).

Os dados obtidos foram tabulados usando o programa Microsoft Excel e transferidos para o software SPSS 13.0 para a análise estatística. Para a análise dos dados, foi utilizado o teste de Wilcoxon. As variáveis contínuas foram apresentadas por média e desvio-padrão e as categóricas através do valor absoluto e seu percentual na amostra. Quando $p \leq 0,05$, a diferença entre os resultados foi considerada estatisticamente significativa.

Quanto aos aspectos éticos, não houve discriminação dos indivíduos. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em pesquisa com Seres humanos da Instituição, pelo nº CAAE 52272115.0.0000.5269 e parecer número 2.133.819. Todos os participantes assinaram o termo de assentimento e os seus responsáveis o termo de consentimento livre e esclarecido.

3. RESULTADOS

A amostra foi composta de 20 crianças e adolescentes, sendo 40% do sexo masculino e com idade média de $11,77 \pm 2,80$. Com relação a mutação genética, foi observado que 70% da amostra apresentou pelo menos uma mutação F508del. Já de acordo com a colonização bacteriana, foi observada predominância do patógeno *Pseudomonas Aeruginosa* (PA). Ao avaliarmos as variáveis clínicas e funcionais, foi observado que na primeira avaliação, os pacientes apresentaram parâmetros compatíveis com a normalidade. De acordo com o estado nutricional, os pacientes apresentaram em média, na primeira avaliação, E/I de $29,79 \pm 23,42$ e IMC/I de $39,30 \pm 24,25$ (tabela 1).

Tabela 1: Descrição das características demográficas, clínicas, nutricionais e funcionais dos pacientes com FC.

Características	(n=20)
Sexo masculino (%)	40
Idade (anos)	11,77±2,80
Mutação genética (%)	
F508del/F508del	25
F508del/outra	45
outra/outra	30
Colonização (%)	
Negativados	30
SA	10
PA	40
MRSA	5
CBC	15
% VEF ₁	79,70±19,03
% CVF	90,95±15,36
% VEF ₁ /CVF	81,65 ±9,63
% DTC6M	97,88±8,41
EI	29,79±23,42
IMCI	39,30±24,25

SA: *Staphylococcus Aureus*. PA: *Pseudomonas Aeruginosa*. MRSA: *Staphylococcus Aureus* resistente à meticilina. CBC: *Complexo Burkholderia Cepacia*. VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo. CVF: capacidade vital forçada. DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos. EI: estatura para a idade. IMCI: índice de massa corporal para a idade.

Longitudinalmente, observou-se que os valores médios das variáveis estudadas apresentaram tendência de queda, porém este declínio não foi estatisticamente significativo. A redução mais acentuada foi observada no VEF₁, onde a média inicial era de 79,70 ±19,03 e a final, de 74,80±18,12 (p=0,06) (tabela 2).

Tabela 2: Média da progressão da prova de função pulmonar dos valores nutricionais e da capacidade funcional entre 2016 e 2019 de pacientes com FC.

Ano/ variáveis	2016	2017	2018	2019
% VEF ₁	79,70 ±19,03	79,30±18,30	78,15±16,86	74,80±18,12
%CVF	90,95±15,36	91,45±13,61	89,95±12,39	86,95±13,93
%VEF ₁ /CVF	81,65±9,63	82,00±11,96	82,60±10,18	81,95±11,37
EI	29,79±23,42	27,69±23,17	27,18±23,04	26,10±23,71
IMCI	39,30±24,25	38,62±24,98	36,16±24,67	36,18±24,84
%DTC6M	97,88±8,41	98,09±9,78	97,66±7,44	94,56±6,76

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo. CVF: capacidade vital forçada. DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos. EI: estatura para a idade. IMCI: índice de massa corporal para a idade.

Na análise da média das diferenças entre as avaliações do estudo (delta), também foi constatado o declínio. Entre as duas primeiras avaliações, a EI foi a variável com maior diferença negativa, enquanto o índice VEF₁/CVF apresentou a maior variação positiva. Este índice também foi responsável pela única variação positiva do segundo período do estudo (2017 a 2018). Durante este período, foi observado que o IMCI apresentou a maior variação negativa. Entre 2018 e 2019, terceiro período estudado, observa-se declínio mais acentuado nas variáveis clínicas e aumento na DTC6M e no IMCI. Ao avaliarmos todo o período, observou-se variação negativa importante nos parâmetros clínicos e positiva no IMCI e na DTC6M. (tabela

Tabela 3: Deltas da prova de função, dos valores nutricionais e da capacidade funcional em pacientes com FC.

Anos/variáveis	2016-2017	2017-2018	2018-2019	2016-2019
VEF ₁	-0,40±10,99	-1,15±8,22	- 3,35±7,74	-4,90±11,65
CVF	0,50±8,57	- 1,50±8,45	- 3,00±5,37	-4,00±10,37
VEF ₁ /CVF	2,30±14,22	0,60±4,73	- 0,65±4,57	2,25±12,99
EI	-2,10±9,60	- 0,52±9,25	- 1,08±11,53	-3,69±16,59
IMCI	-0,68±15,92	- 2,47±13,03	0,03±11,98	3,12±16,37
DTC6M	0,21±11,28	- 0,44±8,92	3,10±8,86	3,33±9,41

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo. CVF: capacidade vital forçada. DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos. EI: estatura para a idade. IMCI: índice de massa corporal para a idade.

4. DISCUSSÃO

Neste estudo, evidenciou-se que a amostra apresentou boas condições clínicas, nutricionais e funcionais nos 3 anos de seguimento. A maior parte da população estudada apresentava alguma variante da mutação F508del o que corrobora com o REBRAFC (2017), onde nos pacientes com pesquisa de genótipo, mais da metade possuía pelo menos uma cópia da variante F508del.

Com a predominância da população com uma média de idade de $11,77 \pm 2,80$, ou seja, perto da adolescência, podemos observar maior colonização por PA, o que coincide com estudos descritos por Baldan (2014), onde é observado a prevalência de infecções por PA na adolescência e vida adulta, devido à baixa adesão ao tratamento (DIGIROLAMO et al., 1997). Segundo Leeuwen et al (2012), adolescentes com FC colonizados por PA apresentam declínio da função pulmonar e menor capacidade ao exercício, coincidindo com os resultados achados no presente estudo, onde houve um declínio não significativo durante os 3 anos de acompanhamento na função pulmonar e na capacidade funcional. A ausência de significância estatística no declínio pode estar associada à idade média da amostra e ao acompanhamento adequado no centro de referência.

De acordo com o estado nutricional, os pacientes apresentaram na primeira avaliação, E/I de $29,79 \pm 23,42$ e IMC/I de $39,30 \pm 24,25$, ou seja, mesmo não apresentando desnutrição ela estava dentro do score de IMC que apresenta risco nutricional, o que corrobora com o estudo de Creveling et al (1997), onde aproximadamente 85% dos pacientes apresentam insuficiência pancreática que leva à má absorção significativa de nutrientes, especialmente de proteínas e gorduras.

Nos dois primeiros períodos, os parâmetros nutricionais apresentaram as maiores variações negativas com um delta da EI de $-2,10 \pm 9,60$ entre 2016 e 2017 e um delta de IMCI de $-2,47 \pm 13,03$ entre 2017 e 2018. Isto decorre porque segundo Isabel et al (2009) e Steimkamp (2002), o balanço energético e o metabolismo proteico são afetados adversamente pelos episódios de exacerbação aguda por infecções pulmonares o que prejudica a capacidade funcional, com piora do prognóstico destes pacientes. Isto explica também o declínio de 2016 a 2019 de VEF1 com $-4,90 \pm 11,65$ e CVF com $-4,00 \pm 10,37$.

A hospitalização é um evento frequente para pacientes com FC, principalmente como resultado de complicações relacionadas à exacerbação pulmonar. Segundo o REBRAFC, em quase metade dos pacientes (49,3%) houve pelo menos um episódio de exacerbação respiratória aguda no ano de 2017. No estudo de Donadio et al., (2017), é

apresentada uma correlação inversa entre a distância percorrida no TC6M e o total de dias de internação durante o seguimento, indicando que quanto menor a capacidade funcional, maior a necessidade de internação, nos mostrando a importância do acompanhamento desses pacientes quanto à sua capacidade funcional.

No presente estudo foram observadas e comparadas a capacidade funcional através do TC6M em crianças e adolescentes com FC com relação as mesmas, sendo coletados os dados a longo prazo (3 anos). Os resultados não mostraram mudanças estatisticamente significativas na capacidade funcional ao longo do período de acompanhamento. Estes resultados estão de acordo com o estudo de Donadio et al., (2017) que demonstrou bom desempenho físico em uma amostra de pacientes com FC.

Em estudos como de Ziegler et al., (2007) no qual foi observada a diminuição da capacidade funcional diferem do presente estudo. Essas diferenças podem ser atribuídas às singularidades de cada amostra, como gravidade da doença e inclusão de diferentes faixas etárias. O fato da amostra do presente estudo ser composta por indivíduos no início da adolescência acompanhados em um centro de referência com atendimento multiprofissional, pode ter contribuído para um desempenho com declínio não significativo e com pouca variação ao longo do período estudado. Esta inferência corrobora com o estudo de Fraga et al., (2017) onde em uma análise qualitativa foi observada a importância do atendimento em equipe multiprofissional e os benefícios da fisioterapia diária na capacidade funcional e na qualidade de vida dos pacientes pediátricos.

Como limitações do estudo, deve-se citar o baixo tamanho amostral e talvez o curto período de acompanhamento. Logo, mais estudos com maior tamanho amostral e maior período de acompanhamento são necessários.

5. CONCLUSÃO

Considerando a importância das exacerbações e internações no prognóstico da FC, a avaliação da capacidade funcional se torna um grande aliado para se ter um melhor acompanhamento e uma intervenção precoce, minimizando o declínio da função pulmonar e o número de internações dos pacientes. Os dados indicam a importância da avaliação regular da capacidade funcional pelo TC6M dentro da avaliação multiprofissional, para um melhor manejo de crianças e adolescentes com FC.

6. REFERÊNCIAS

AMERICAN THORACIC SOCIETY. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 166, n.1, p. 111-117, 2002

BALDAN, R. et al. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis airways influences virulence of *Staphylococcus aureus* in vitro and murine models of co-infection. **PLoS ONE**, [s.l.], v. 9, n. 3, 2014.

BRAZILIAN CYSTIC FIBROSIS STUDY GROUP et al. Brazilian Cystic Fibrosis Registry Report 2017. São Paulo: **REBRAFC**, [s.l.] 2017. Disponível em: <<http://portalgbefc.org.br>>

COELHO, C.C. et al. Comparative analysis and reproducibility of the modified shuttle walk test in normal children and in children with cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 33, n. 2, p. 168-174, 2007.

CREVELING, S. et al. Cystic fibrosis, nutrition, and the health care team. **Journal of the American Dietetic Association**, [s.l.], v. 97, n. 10, p. S186-S191, 1997.

DE CÁSSIA FIRMIDA, M.; LOPES, A. J. Aspectos epidemiológicos da fibrose cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, [s.l.], v. 10, n. 4, 2011.

FREY, Urs; MERKUS, P. J. F. M. (Ed.). **Paediatric Lung Function: European Respiratory Monograph**. European Respiratory Society, [s.l.] v.000, 2010.

DIGIROLAMO, A.M. et al. Identification and assessment of ongoing stressors in adolescents with a chronic illness: an application of the behavior-analytic model. **Journal of Clinical Child Psychology**, [s.l.], v.26, n.1, p.53-66, 1997.

DONADIO, M.VF et al. Six-minute walk test results predict risk of hospitalization for youths with cystic fibrosis: a 5-year follow-up study. **The Journal of pediatrics**, [s.l.], v. 182, p. 204-209, 2017.

FARRELL, P. M. et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older

adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. **The Journal of pediatrics**, [s.l.], v. 153, n. 2, p. S4-S14, 2008.

FRAGA, A. C. et al. A percepção do acompanhamento fisioterapêutico no ambulatório infantil de Fibrose Cística. *Anais* [s.l.] v.000, 2017. Disponível em: <lume.ufrgs.br/handle/10183/201902>.

FREY, U.; MERKUS, P.J.F.M. Paediatric Lung Function: European Respiratory Monograph. **European Respiratory Society**, [s.l.], v.000, 2010.

GIBSON, R.L.; BURNS, J.L.; RAMSEY, B.W. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. **American journal of respiratory and critical care medicine**, [s.l.], v. 168, n. 8, p. 918-951, 2003.

GENETIC TESTING FOR CYSTIC FIBROSIS. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on genetic testing for cystic fibrosis. **Arch Intern Med**, [s.l.], v. 159, n. 14, p. 1529-1539, 1999.

PINTO, I.C.S.; SILVA, C.P.; BRITTO, M.C.A. Perfil nutricional, clínico e socioeconômico de pacientes com fibrose cística atendidos em um centro de referência no nordeste do Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 35, n. 2, p. 137-143, 2009.

PRIESNITZ, C.V. et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6–12 years. **Pediatric pulmonology**, [s.l.], v. 44, n. 12, p. 1174-1179, 2009.

RIBEIRO, Jose Dirceu et al. Controversies In Cystic Fibrosis-From Pediatrician To Specialist [controvérsias Na Fibrose Cística-Do Pediatra Ao Especialista]. **Jornal de pediatria**, [s.l.], 2002. Disponível em: < <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/101727>>

STEINKAMP, G.; WIEDEMANN, B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. **Thorax**, [s.l.], v. 57, n. 7, p. 596-601, 2002.

VAN DE WEERT-VAN LEEUWEN, P. B. et al. Chronic infection and inflammation affect

exercise capacity in cystic fibrosis. **European Respiratory Journal**, [s.l.], v. 39, n. 4, p. 893-898, 2012.

YANKASKAS, J.R. et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. **Chest**, [s.l.], v. 125, n. 1, p. 1S-39S, 2004.

ZIEGLER B, ROVEDDER PM, LUKRAFKA JL, OLIVEIRA CL, MENNA-BARRETO SS, DALCIN P.T. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v.33, n.3, p.263-269. 2007.

***Autor para correspondência:**

Rafaella Lima Ferreira Costa

e-mail: rafaellalrf@gmail.com

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira IFF/Fiocruz).

Av. Rui Barbosa, 716 - Flamengo - Rio de Janeiro – RJ – CEP: 22250-020

Recebido: 25/06/2020 Aceite: 17/08/2020

PERFIL DAS MUTAÇÕES DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA NO ESTADO DE SANTA CATARINA

MUTATION PROFILE OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS IN THE STATE OF SANTA CATARINA

Gabriela Peceguini Mathias^{1*}, Paulo Roberto de Oliveira Miranda Filho², Luiz Roberto Agea Cutolo³, Eduardo Piacentini Filho⁴, Fernanda de Souza Nascimento⁵, Norberto Ludwig Neto⁶

1 - Médica pediatra pelo Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), residente em pneumologia pediátrica no HIJG

2 - Médico pediatra pelo Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, residente em pneumologia pediátrica no HIJG

3 - Doutor em Educação com área de concentração em Educação Médica. Professor Associado de Doenças Respiratórias Pediátricas da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

4 - Pneumologista Pediátrico pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, chefe do departamento de Pneumologia Pediátrica do HIJG

5 - Pneumologista Pediátrica pelo Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES-UFBA). Atuante no Hospital Universitário da UFSC e no HIJG.

6 - Pneumologista Pediátrico pela Escola Paulista de Medicina de São Paulo. Presidente do Grupo Brasileiro de Estudos da Fibrose Cística

RESUMO:

A fibrose cística (FC) é uma doença genética de herança autossômica recessiva com acometimento multissistêmico, que tem como um dos pilares no tratamento o sequenciamento genético. O objetivo deste trabalho foi qualificar e quantificar as mutações mais frequentes em um centro de referência de FC de Santa Catarina. O estudo foi transversal, observacional, descritivo e analítico. Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de FC, que haviam sido atendidos no hospital de referência no período entre janeiro de 2004 e junho de 2020. Totalizaram 169 pacientes, sendo que 11 pacientes (6,5%) não obtiveram mutações detectadas durante o acompanhamento neste hospital. Outros 4 pacientes (2,36%) tiveram diagnóstico recente de FC e até o momento da coleta de dados ainda aguardavam resultado de sequenciamento do gene CFTR. Onze indivíduos (6,5%) tiveram mutação em apenas 1 alelo detectada. No total foram encontradas 39 diferentes variantes do gene CFTR, sendo que 72,1% possuíam a mutação F508del. A identificação e classificação das variantes é crucial para a otimização terapêutica, para correto aconselhamento genético dos familiares, para permitir a organização do banco de dados e, futuramente, permitir o acesso ao tratamento integral da FC.

Palavras-chaves: Fibrose Cística; genótipo; mapeamento genético; mutação

ABSTRACT:

Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease of autosomal recessive inheritance with multisystemic involvement, which has genetic sequencing as one of the pillars in its treatment. The aim of this work is to qualify and quantify the most frequent mutations in a CF reference center in the state of Santa Catarina. The study was cross-sectional, observational, descriptive and analytical. Patients diagnosed with CF who were seen at the

referral hospital between January 2004 and June 2020 were included. There were a total of 169 patients, being 11 patients (6.5%) with no mutations detected during follow-up in this hospital. Another 4 patients (2.36%) had a recent diagnosis of CF and until the time of data collection they were still waiting for the result of the CFTR gene sequencing. 11 individuals (6.5%) had mutations in only 1 allele detected. In total, 39 different variants of the CFTR gene were found, with 72.1% patients presenting the F508del mutation. The identification and classification of variants is crucial for therapeutic optimization, for correct genetic counseling for family members, to allow the organization of the database and, in the future, to allow access to comprehensive CF treatment.

Keywords: Cystic Fibrosis; genotype; chromosome mapping; mutation

1. INTRODUÇÃO:

A fibrose cística (FC) é uma doença genética de herança autossômica recessiva com acometimento multissistêmico, sendo a maioria em pacientes de origem caucasiana (KEREM et al., 1989). O gene da FC está localizado no braço longo do cromossomo 7 e codifica uma proteína denominada CFTR (cystic fibrosis conductance regulator) (RIODAN et al., 1989).

A doença é caracterizada pelo aumento da concentração de cloreto no suor e a viscosidade anormal das secreções respiratórias (BRUNORO et al., 2011). Estas alterações se evidenciam em órgãos do aparelho respiratório, gastrointestinal, reprodutor, entre outros. Os achados clínicos consistem em tosse crônica, pneumonias recorrentes, dificuldade em ganho de peso e absorção de nutrientes, além de pancreatite, bronquiectasias, íleo meconial e infertilidade (HODSON, 2007).

Até o presente momento, desde a primeira descrição em 1989, foram identificadas mais de 2090 mutações que podem interferir no funcionamento da CFTR (Cystic fibrosis mutation Database, 2020). A mutação mais prevalente ocorre por uma deleção de um resíduo de fenilalanina na posição 508 (p.Phe508del, ou F508del), sendo a incidência variável de acordo com as regiões e etnias (BOBADILLA et al., 2002).

A alta complexidade desta doença e do tratamento proposto faz com que seja necessária a implementação de equipes especializadas em atendimento aos pacientes com FC, conhecidos como Centros de Referência. O estado de Santa Catarina (SC) apresenta um Centro de Referência Estadual Pediátrico para FC, localizado em Florianópolis.

A gravidade da doença é multifatorial, entre os aspectos que podemos destacar, são os fatores ambientais, genes modificadores em regiões associadas e classes das mutações no gene CFTR (COUTINHO et al., 2013). Quanto às classes das mutações, uma das classificações é a funcional, sendo divididas em: Classe I (interferência na síntese proteica); Classe II (variantes que resultam na ausência da proteína CFTR na membrana citoplasmática, pois erros no processamento resultam em degradação do retículo endoplasmático); Classe III (variantes que comprometem o local regulador da proteína);

Classe IV (variantes que causam redução na condução do íon cloreto pelo canal CFTR e do tempo em que o canal permanece aberto); Classe V (redução quantitativa das proteínas CFTR na membrana plasmática, embora estas proteínas sejam funcionais) e Classe VI (variantes que desencadeiam redução na estabilidade da proteína, que é degradada rapidamente quando encontrada na membrana plasmática) (The CFTR mutations database, The CFTR gene, 2020).

Em vista da complexidade e da incidência considerável desta patologia no estado de SC (1 para cada 8.779 nascidos vivos) (HONORIO et al., 2006), é de suma importância a investigação e o tratamento adequado desta doença. Este artigo se faz importante para qualificar e quantificar as mutações mais frequentes em um centro de referência de FC, tendo como consequência a correta classificação da mutação e a maior possibilidade para tratamento genótipo-específico.

2. MATERIAL E MÉTODOS:

Foi realizado estudo transversal, observacional, descritivo e analítico. O estudo ocorreu em um hospital referência para o manejo dos pacientes pediátricos com FC no estado de SC. Atualmente, a instituição faz o seguimento de mais de 100 destes pacientes.

Os pacientes foram encaminhados para o hospital pelo Serviço de Triagem Neonatal ou pelo sistema de regulação ambulatorial para confirmação diagnóstica.

A equipe multidisciplinar para atendimento de FC é composta por profissionais de nutrição, psicologia, fisioterapia, serviço social, enfermagem e especialidades médicas como pneumologia, gastroenterologia, endocrinologia e genética. O hospital também é composto de unidade de terapia intensiva pediátrica, unidade de terapia intensiva neonatal, centro cirúrgico, além de diversas especialidades médicas.

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de FC, que haviam sido atendidos no hospital de referência no período entre Janeiro de 2004 e Junho de 2020, todos os pacientes tinham menos de 15 anos de idade quando atendidos.

Os pacientes com FC foram provenientes de encaminhamento do Serviço de Triagem Neonatal, devido a uma ou duas amostras do exame de Tripsina Imunorreativa alterada ($>60\text{mg/dl}$), sendo posteriormente submetidos a consultas médicas e teste do suor, com análise de condutividade e coulometria no suor, com confirmação do diagnóstico de FC. Também foram encaminhados de outras instituições, já com diagnóstico confirmado, ou suspeita diagnóstica. Não foi excluído nenhum paciente do estudo.

A coleta de dados foi realizada entre maio e junho de 2020, utilizando os dados contidos no Registro Brasileiro de Fibrose Cística e informações dos prontuários dos pacientes. Os prontuários foram acessados na instituição em que os pacientes foram

atendidos, na cidade de Florianópolis. Os pesquisadores elaboraram um banco de dados usando o programa Microsoft Excel 2007 e codificaram as variáveis, se comprometendo à codificação da identidade dos pacientes e manutenção do sigilo médico.

As variáveis da pesquisa foram as mutações encontradas através da análise genética. A análise genética havia sido feita através de pesquisa de mutação F508del, análise das 36 mutações mais frequentes e/ou sequenciamento do gene CFTR, sendo que todos os pacientes diagnosticados após 2018 foram submetidos ao sequenciamento do gene CFTR. As mutações encontradas, também foram classificadas de acordo com a Classe Funcional I, II, III, IV, V ou VI, conforme literatura vigente (The CFTR mutations database, The CFTR gene, 2020).

A partir dos dados coletados, foi realizada análise estatística de percentual em relação ao total de pacientes estudados, através do software Microsoft Excel 2007.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da instituição proponente. Os pesquisadores instituíram os cuidados necessários para minimizar todos os riscos relativos à violação ou quebra do sigilo dos dados envolvendo pesquisa clínica com seres humanos conforme previsto na Resolução 466/2012 CNS/MS, gerando para seus participantes o mínimo de riscos possíveis. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da instituição, sob o protocolo CEP: 44/2018. CAAE: 98848718.7.0000.5361.

3. RESULTADOS:

Foram incluídos 169 pacientes, sendo que 11 pacientes (6,5%) não obtiveram mutações detectadas durante o acompanhamento neste hospital. Outros 4 pacientes (2,36%) tiveram diagnóstico recente de FC e até o momento da coleta de dados ainda aguardavam resultado de sequenciamento do gene CFTR. Em 11 indivíduos (6,5%) foi detectada mutação em apenas 1 alelo. No total foram encontradas 39 diferentes variantes do gene CFTR.

A mutação mais frequente foi F508del, presente em 122 (72,1%) dos indivíduos, sendo que 60 (35,5% do total dos estudados) apresentavam a mutação em homozigose e 62 (36,6%) em heterozigose. A Classe de mutação mais associada com os pacientes heterozigotos para F508del foi a Classe 1, presente em 23 pacientes, seguida da Classe 2 em 9 pacientes. Outros 8 pacientes apresentavam associação F508del e mutação classe 4, 2 pacientes F508del / classe 3 e 2 pacientes F508del / classe 5.

A segunda mutação mais prevalente foi G542X (Classe 1), presente em 20 (11,83%) pacientes, sendo que 15 pacientes (8,87%) apresentavam a mutação em

heterozigose e 5 (2,9%) em homozigose.

A terceira mutação mais frequente foi R334W (Classe 4), presente em 11 (6,5%) pacientes, seguida de R1162X (Classe 1) em 7 (4,14%).

Tabela 1. Mutações de pacientes com diagnóstico de Fibrose Cística de serviço de referência pediátrico em Santa Catarina.

Variante	Número de pacientes (%)	Classe Funcional
F508del	122 (72,1%)	2
G542X	20 (11,83%)	1
R334W	11 (6,5%)	4
R1162X	7 (4,14%)	1
S4X	5 (2,95%)	1
1812-1G->A	5 (2,95%)	1
1717-1G->A	5 (2,95%)	1
3120+1G->A	5 (2,95%)	1
N1303K	5 (2,95%)	2
2184delA	4 (2,36%)	1
G85E	4 (2,36%)	2
CFTRdele2,3	3 (1,77%)	1
2183AA->G	3 (1,77%)	1
621+1G->T	2 (1,18%)	1
A559T	2 (1,18%)	2
2789+5G->A	2 (1,18%)	5
E92X	2 (1,18%)	ind*
3132delTG	1 (0,591%)	1
R553X	1 (0,591%)	1
711+1G->T	1 (0,591%)	1
R1066C	1 (0,591%)	2
N130K	1 (0,591%)	2
I507del	1 (0,591%)	2
G551D	1 (0,591%)	3
S549R	1 (0,591%)	3
R347H	1 (0,591%)	3
P205S	1 (0,591%)	4
M1V	1 (0,591%)	ind*
c.1317T>G	1 (0,591%)	ind*
Chr7:117.227.792 G>A intron 1pbexon	1 (0,591%)	ind*
c.3G>A	1 (0,591%)	ind*
185+1G->T	1 (0,591%)	ind*
R1158X	1 (0,591%)	ind*
c.2879_2882delCTAT	1 (0,591%)	ind*
991del5	1 (0,591%)	ind*
Q220X	1 (0,591%)	ind*
c.3746G>A	1 (0,591%)	ind*
2991del32	1 (0,591%)	ind*

*ind = classe indeterminada

Fonte: Base de dados de pesquisa realizada no hospital infantil de referência pediátrico, no estado de Santa Catarina, incluindo pacientes atendidos entre janeiro 2004 e junho 2020.

Considerando o genótipo dos pacientes, a associação de mutações em heterozigose mais frequente foi F508del / R554W em 7 pacientes (4,14%), seguida de F508del / N1303K em 5 (2,9%) e F508del / G542X também em 5 (2,9%). O quarto genótipo em heterozigose mais comum foi F508del / R1162X em 4 indivíduos (2,36%).

Analisando as classes de mutações, a maioria dos pacientes (127 pacientes = 75,14%) possuía ao menos 1 mutação classe 2, sendo que 58 possuíam apenas 1 alelo classe 2 e 69 possuíam os 2 alelos desta classe. A segunda classe mais comumente encontrada foi a Classe 1, presente em 51 pacientes (30,17%), sendo que 33 possuíam apenas 1 alelo desta classe e 18 possuíam ambos os alelos. Já as mutações classe 3, foram encontradas exclusivamente em combinação com outras classes, em 3 pacientes apenas (1,77%). O mesmo ocorreu na Classe 4, encontrada em 12 pacientes (7,1%) e a classe 5 (2 pacientes, 1,18%)

4. DISCUSSÃO

O diagnóstico e tratamento da FC sempre foi desafiador, sendo que com o desenvolvimento de novas tecnologias, tornou-se possível a realização do sequenciamento genético e, conseqüentemente, a identificação dos genótipos da doença. Assim, a determinação genotípica se consolidou como um dos pilares para a compreensão da fisiopatologia da FC, permitindo novos alvos terapêuticos voltados à causa base.

Neste estudo, houve uma alta taxa de detecção das variantes do gene CFTR, com 93,5% dos pacientes com pelo menos uma variante detectada, sendo que 6,5% dos indivíduos tiveram apenas um alelo identificado. É importante ressaltar, que a grande maioria dos alelos não identificados ocorreu em pacientes com atendimento antes de 2018, quando não eram submetidos ao sequenciamento genético.

A variante do gene CFTR mais prevalente neste estudo foi F508del, o que está de acordo com a literatura, sendo mundialmente a mutação mais comum (CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSIS CONSORTIUM, 1994), variando de 24,5% na Turquia (EUROPEAN WORKING GROUP ON CF GENETICS, 1990), até 100% de prevalência em locais da Dinamarca (SCHWARTZ et al., 1995). Entretanto, os valores encontrados em SC possuíram prevalência percentual superior ao estado de São Paulo (SP), Brasil e a mundial (72,1% versus 56,3%, 48,7% e 69,7% respectivamente) (PEREIRA et al., 2019). A maior frequência desta mutação neste estudo pode estar relacionada à maior concentração de caucasianos em SC em relação aos outros estados do país, visto que F508del é

característico desta etnia, chegando a prevalências de até 80% em alguns países da Europa Oriental (CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSIS CONSORTIUM, 1990) e sendo 6 vezes mais frequente na população brasileira de descendência européia comparada à descendência africana (RASKIN et al., 2003).

A variante não F508del mais encontrada neste estudo foi G542X, estando de acordo com o descrito mundialmente (RASKIN et al., 2003), porém com maior prevalência do que a encontrada em SP, Brasil e no mundo (11,83% versus 7,62%, 4,32% e 2,54% respectivamente) (PEREIRA et al., 2019), o que pode ser justificado pela descendência da população do local, tendo em vista que G542X é mais comum nas regiões mediterrâneas da Europa e África (BOBADILLA et al., 2002).

A terceira mutação mais identificada foi R334W, em 6,5% dos pacientes, consideravelmente acima dos valores encontrados em SP (2,64%), Brasil (1,22%) e mundo (0,3%), sendo uma variante característica da Espanha (PEREIRA et al., 2019; GASPARINI et al., 1991).

Outra variante mais prevalente em SC foi R1162X (4,14%), em comparação com SP (2,64%), Brasil (1,11%) e mundo (0,458%), também condizente com as origens étnicas do local, visto que R1162X é muito comum em italianos (PEREIRA et al., 2019; BANCELLS, 1997).

Além disso, há reflexo do impacto da descendência latina no genótipo dos pacientes catarinenses, visto que G85E foi encontrada em 2,36% dos pacientes, sendo uma mutação muito frequente no Equador (8,9%) e em outros países da América Latina como Uruguai (3,95%) e Argentina (2,26%) (PÉREZ et al., 2007). Com valores superiores à média de SP, Brasil e mundo (0,59%, 0,97% e 0,43% respectivamente) (PEREIRA et al., 2019).

Apesar da baixa prevalência de afrodescendentes na região Sul do país, foi encontrada maior taxa de 3120+1G->A, uma mutação característica de afrodescendentes que residem na América, sendo inclusive a mutação não F508del mais característica desta população (BOBADILLA et al., 2002). Houve 2,95% de prevalência de 3120+1G->A nesta amostra de SC, em comparação a SP (0,88%), Brasil (1,19%) e mundo (0,353%), o que demonstra a miscigenação existente na região (PEREIRA et al., 2019).

Outras variantes mais frequentemente encontradas em SC do que em SP, Brasil e mundo foram 1717-1G->A (2,95% versus 0,14 – 0,88%), 1812-1G->A (2,95% versus 0,023 – 0,59%), S4X (2,95% versus 0,01 – 0,59%), 2184delA (2,36% versus 0,18 – 0,59%), 621+1G->T (1,18% versus 0,29 – 0,93%) e 2789+5G->A (1,18% versus 0,14 – 0,72%) (PEREIRA et al., 2019).

Estes padrões de mutações encontradas no atual estudo são compatíveis com o padrão de mutações da costa leste da América do Sul, o qual tipicamente tem maior relação com a colonização Européia, com variantes relacionadas à população Portuguesa, Espanhola e Judia (BOBADILLA et al., 2002).

Entretanto, observa-se que a variação genotípica encontrada em SC foi menor do que o previamente descrito em SP, visto que em estudo com a mesma quantidade de pacientes (169), foram identificadas 63 variantes, em comparação às 49 variantes em SC. Uma hipótese para este achado é a inclusão de pacientes com consanguinidade no atual estudo, o que não ocorreu na amostra de SP (PEREIRA et al., 2019).

Considerando as classes de mutações, houve prevalência de classe 2 (75,14%) e 1 (30,17%), similarmente ao que ocorre na Europa (valores de 87% e 16% respectivamente). Associada à baixa frequência de variantes de classe 3 (1,77%), 4 (7,1%), 5 (1,18%) e 6 (0%), condizente com a literatura, sendo que a prevalência de classes 3 e 5 foram menores do que as Européias (aproximadamente 4% e 3% respectivamente), porém com maiores taxas de classe 4 (3,5%) (DE BOECK et al., 2014). Deve-se considerar, também, que pacientes com manifestações leves de FC, muitas vezes encontradas em mutações de classe 3, são subdiagnosticados, principalmente em países subdesenvolvidos como o Brasil, podendo resultar em taxas falsamente baixas desta classe.

É importante ressaltar que a identificação genética dos pacientes com FC é essencial atualmente, devido à possibilidade de novos tratamentos, com a correção, potencialização e estabilização da proteína CFTR e consequente mudança na qualidade de vida e melhora importante no tratamento dos pacientes. Além disso, é fundamental para o planejamento em saúde pública, possibilitando a quantificação do impacto econômico por paciente ao ano.

O tratamento convencional da FC é complexo e envolve monitorização da função pulmonar, otimização nutricional, clearance da via aérea e controle infeccioso. Atualmente, novas medicações permitiram agir diretamente no defeito do CFTR, resultando em uma melhora clínica importante. Este tratamento é baseado no genótipo da doença e até o momento existem quatro medicações aprovadas pelo Food and Drug Administration. O Kalydeco (Ivacaftor) é um potencializador utilizado para pacientes com mutações específicas de Classe 3. O Orkambi (Lumacaftor associado a Ivacaftor) é um agente corretor associado a potencializador do CFTR, indicado para mutações F508del em homozigose. O Symdeko (Tezacaftor associado a Ivacaftor), agente corretor associado a potencializador, é indicado também para F508del em homozigose, além de pacientes que

possuem determinadas mutações responsivas a este. Mais recentemente, houve o desenvolvimento do Trikafta (Elexacaftor associado a Tezacaftor e Ivacaftor), uma medicação tríplice que possui ainda melhor eficácia na correção e potencialização do CFTR, sendo indicada para a grande maioria dos pacientes; os que possuem pelo menos um alelo F508del (FDA-Approved Drugs, 2020).

Nos catarinenses com FC atendidos neste hospital de referência, por exemplo, considerando as mutações encontradas, 123 (72,7%) poderiam se beneficiar de pelo menos uma destas medicações: 60 poderiam utilizar Orkambi, Symdeko ou Trikafta, 2 poderiam utilizar Symdeko ou Trikafta, 2 poderiam utilizar Kalydeco ou Trikafta, 1 poderia utilizar só o Kalydeco e outros 58 somente o Trikafta.

Assim, a identificação e classificação das variantes é crucial para a otimização terapêutica, para correto aconselhamento genético dos familiares, para permitir a organização do banco de dados e, futuramente, proporcionar o acesso ao tratamento integral da FC. Este estudo, portanto, contribuiu para melhorar os conhecimentos relativos à FC no estado de SC, possibilitando inclusive a elaboração de um painel genético específico para as mutações mais frequentes do estado, permitindo maior detecção dos pacientes, com menores custos.

5. REFERÊNCIAS

BANCELLS, C.; RAMO, S.C. **Biomed CF mutation analysis consortium. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations.** Hum Mutat.v.10, p. 135-154, 1997.

BOBADILLA, J.L. et al. **Cystic Fibrosis: A Worldwide Analysis of CFTR Mutations--Correlation With Incidence Data and Application to Screening.** Hum Mutat. v. 19, n. 6, p. 575-606, 2002.

BOBADILLA, J.L. et al.**Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening.** Hum Mutat, v. 19, n. 6, p. 575-606, 2002.

BRUNORO, G.V.F. et al. **Cystic fibrosis Δ f508 mutation screening in Brazilian women with altered fertility.** Mol Biol Rep, v. 38, p. 4343-4346, 2011.

COUTINHO, C.A. de A.C. et al. **Mutações no gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator em um centro de referência para a fibrose cística.** São Paulo: **J. Bras. Pneumol.**,v. 39, n. 5, Out. 2013. Bimestral.

CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSIS CONSORTIUM (CFGAC). **Population variation of common cystic fibrosis mutations.** Hum Mutat. v. 4, p.167-177,1994.

CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSIS CONSORTIUM. **Worldwide survey of the delta F508 mutation.** Am J Hum Genet. v. 47, p. 354-359, 1990.

Cystic Fibrosis Mutation Database. Disponível em: www.genet.sickkids.on.ca. Acesso em: 01 jun. 2020.

DE BOECK, K. et al. **The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis.** Journal of Cystic Fibrosis. v. 13, n. 4, p. 403–409, 2014.

EUROPEAN WORKING GROUP ON CF GENETICS. **Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and its associated haplotypes.** Hum Genet. v. 85, p. 436-445, 1990.

FDA-Approved Drugs. Disponível em: www.accessdata.fda.gov. Acesso em 01 jun. 2020.

GASPARINI, P. et al. **The search of southern European cystic fibrosis mutations: identification of two new mutations, four variants, and intron sequences.** Genomics. v. 10, p. 193-200, 1991.

HODSON, M.; GEDDES, D.; BUSH, A. **Cystic Fibrosis:** 3.ed. Londres: Editora Hodder Arnold, 2007.

HONÓRIO, L.F.O. et al. **Avaliação da triagem neonatal para fibrose cística no Estado de Santa Catarina.** J. bras. pneumol., Brasília, v. 32, Supl.1, p. 1-16, 2006.

KEREM, B. et al. **Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis.** Science, v. 245, p.1073-1080, 1989.

PEREIRA, S.V. et al. **Novel, rare and common pathogenic variants in the CFTR gene screened by high-throughput sequencing technology and predicted by in silico tools.** Scientific Reports.v. 9, n. 1, p. 6234, 2019

PÉREZ, M. M. et al. **CFTR Gene Analysis in Latin American CF Patients: Heterogeneous Origin and Distribution of Mutations Across the Continent.** J Cyst Fibros. v. 6, n. 3, p. 194-208, 2007.

RASKIN, S. et al. **High Allelic Heterogeneity Between Afro-Brazilians and Euro-Brazilians Impacts Cystic Fibrosis Genetic Testing.** Genetic Testing. v. 7, n. 3, p. 213-218, 2003.

RASKIN, S. et al. **Incidence of Cystic Fibrosis in Five Different States of Brazil as Determined by Screening of p.F508del, Mutation at the CFTR Gene in Newborns and Patients.** J Cyst Fibros. v. 7, n. 1, p. 15-22, 2008.

RIORDAN, J.R. et al. **Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA.** Science, v 245, p. 1066-1072, 1989.

SCHWARTZ, M. et al. **High incidence of cystic fibrosis on the Faroe Islands: a molecular and genealogical study.** Hum Genet. v. 95, p. 703-706, 1995.

The CFTR mutations database, The CFTR gene. Disponível em: www.umd.be/CFTR. Acesso em: 01 Jun. 2020.

***Autor para correspondência:**

Gabriela Peceguini Mathias

Email: gabiipm@gmail.com

Hospital Infantil Joana de Gusmão

R. Rui Barbosa, 152 - Agronômica, Florianópolis - SC, CEP: 88025-301

Recebido: 25/06/2020 Aceite: 17/08/2020

GENE *cftr* e FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Cftr GENE AND CYSTIC FIBROSIS: A LITERATURE REVIEW

Letícia de Souza PEREIRA^{1*}, Jheinniffer Thaís Souza SILVA², Clarissa Dal Molin dos SANTOS², Tania Cristian Dias da Silva HAMU³, Lucieli Boschetti VINHAL⁴, Flávio Monteiro AYRES⁵

1 - Discente do Programa de Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde; Universidade Estadual de Goiás (UEG); Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia – GO;

2 - Discente do Curso de Fisioterapia; Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia – GO;

3 - Doutora em Ciências da Saúde; Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia – GO.

4 - Fisioterapeuta, Mestre em Terapia Intensiva; Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia – GO.

5 - Doutor em Ciências Médicas e Dentais; Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia – GO.

RESUMO:

A Fibrose Cística é uma doença autossômica recessiva, causada por uma alteração no gene *cftr*, que é responsável pela produção da proteína CFTR, responsável pelo transporte de Cl⁻ na membrana celular. O objetivo desta revisão visa descrever os aspectos estruturais do gene *cftr*, considerando-se que a compreensão do gene relacionado com a etiologia da FC é importante para discutir as repercussões clínicas da doença. Foi realizado o levantamento bibliográfico em três bases de dados: PubMed, LILACS e MEDLINE e as buscas nos bancos genômicos NCBI, HGNC e Ensembl. Os artigos encontrados descrevem a estrutura e morfologia do gene *cftr* e a associação dos éxons com os respectivos domínios codificados na proteína CFTR, evidenciando em como as alterações no gene repercutem na fisiopatologia da Fibrose Cística.

Palavras-chave: gene *cftr*, estrutura do gene *cftr*.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis is autosomal recessive disease, with etiology is caused by a change in the *cftr* gene, which is responsible for the production of the CFTR protein, consequently for transporting Cl⁻ in the cell membrane. The purpose of this review is to compile the available data regarding the structural aspects of the *cftr* gene relating to the protein defect in CF. A bibliographic survey was conducted in three databases: PubMed, LILACS e MEDLINE. The articles found describes the structure and morphology of the *cftr* gene and the relation between the exons and the respective domains encoded in the CFTR protein, bring light for how changes in the gene affects the physiology of Cystic Fibrosis.

Keywords: *cftr* gene, *cftr* gene structure.

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença grave, autossômica recessiva, com alta incidência em populações de origem caucasiana. Segundo a Fundação Americana de FC, mais de 30.000 pessoas vivem com a doença nos Estados Unidos e mais de 70.000 no

mundo, sendo que 1.000 novos casos são diagnosticados por ano. Mais da metade da população com FC vive 18 anos ou mais e os avanços nas últimas décadas possibilitaram o aumento da sobrevida (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2019).

Os relatos da doença datam do século XVIII e XIX com descrições no folclore europeu sobre crianças com suor salgado (RIBEIRO, RIBEIRO, RIBEIRO, 2002). “Infeliz da criança que, quando beijada na fronte, apresenta sabor salgado. Ela está fadada a morrer precocemente” essa frase é citada como umas das referências às crianças que morriam precocemente (FIRMINDA, MARQUES, COSTA, 2011). Relatos de crianças com doença de íleo meconial, doenças celíacas com alterações pancreáticas e disfunções pulmonares continuaram sendo descritas, entretanto apenas em 1938 Dorothy Andersen, após um estudo minucioso de análise clínica e anatomopatológicas, descreveu cientificamente a doença (RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2002; FIRMINDA, MARQUES, COSTA, 2011; FARRELL et al., 2017).

Na década de 40, a denominação “Mucoviscidose” foi proposta a partir das descrições sobre as secreções espessas e bloqueio dos ductos (QUINTON, 1999). Em 1946, apresentaram-se as primeiras evidências de que a doença era genética e seguia um padrão de herança autossômica recessiva (ANDERSEN, HODGES, 1946). Em 1959, Gibson & Cooke desenvolveram o teste do suor que é utilizado até os dias de hoje para o diagnóstico de FC (GIBSON, COOKE, 1959). A pesquisa sobre os fundamentos bioquímicos da fibrose cística progrediu mais lentamente que os trabalhos clínicos, mas o ritmo se intensificou na primeira metade da década de 1980, descrevendo a relação entre as concentrações de cloro, sódio e os tecidos (QUINTON, 1999).

À medida que as pesquisas bioquímicas progrediram, ocorreu em 1989 a descoberta do gene responsável pela FC no cromossomo 7q31.2. O gene foi isolado por clonagem posicional usando as técnicas de “*chromosome walking*” e “*chromosome jumping*” (ROMMENS et al., 1989). Esse avanço permitiu o maior detalhamento do conhecimento da doença em relação aos canais de cloro defeituosos, bem como das respectivas sequências de aminoácidos presentes nos domínios da proteína ancorada na membrana celular. Nesse contexto, o gene e a proteína foram denominados *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), do inglês Reguladora de Condutância Transmembrana de Fibrose Cística (GOETZINGER, 2017).

Considerando-se que a compreensão do gene relacionado com a etiologia da FC é importante para discutir as repercussões clínicas da doença, a presente revisão visa descrever os aspectos estruturais do gene *cfr*.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é uma Revisão de Literatura para o levantamento de dados sobre os aspectos estruturais do gene *cfr*. Para as buscas de dados, os descritores utilizados foram: “Regulador de Condutância Transmembrana - *cfr*”, “estrutura do gene *cfr*”, “fibrose cística” e “cystic fibrosis”, “*gene cfr*”, “*struture gene cfr*”. Os idiomas para seleção das referências foram o inglês, o português e o espanhol. As bases de dados utilizadas para a busca foram: PubMed, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciência da Saúde), MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde e Biomédica). Não houve delimitação de tempo para seleção dos artigos. Os artigos encontrados nas plataformas escolhidas somaram 1.418 artigos, dos quais 24 deles retratavam de fato, a estrutura do gene *cfr*.

Os dados genômicos foram buscados nos bancos: National Center for Biotechnology Information - NCBI (ncbi.nlm.nih.gov) a partir do gene codificado pelo número: 1.080; Hugo Gene Nomenclature Committee - HGNC (genenames.org), com número de identificação HGNC:1884; e Ensembl (ensembl.org), com número de identificação do gene ENSG0000001626. As buscas foram restritas ao gene *cfr* em humanos.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

Os genes são constituídos por uma sequência de ácidos nucleicos que codificam um produto final podendo ser RNA ou polipeptídio (JOAQUIM; CHARBEL, 2010). A estrutura de um gene é didaticamente dividida em regiões transcritas e não transcritas, sendo que as regiões não transcritas constituem as regiões promotoras do gene, que determinarão os mecânicos regulatórios. Enquanto as regiões transcritas são constituídas pela sequência de DNA codificante e pelo silenciador (KLUG et al., 2010). O *cfr* é um gene grande que abrange 250 quilobases (Kb) de DNA genômico que encompassam 27 éxons. O DNA complementar (cDNA) contém 4.560 pares de nucleotídeos, codificando uma glicoproteína final com 1.480 aminoácidos (VOGEL, MOTUSLSKY, 2000).

A região promotora, ou região reguladora, é uma sequência de DNA que o aparato de transcrição reconhece e à qual se liga para determinar o ponto de início da transcrição. Em eucariotos, a região promotora é dividida em promotor regulador e promotor cerne (KANEHISA; GOTO, 2000). Funcionalmente, a região reguladora reconhece o gene a ser

transcrito, enquanto o cerne se presta sequencialmente à ligação do complexo transcricional. Cada uma das regiões promotoras é modulada por fatores específicos de transcrição, que podem ativar ou reprimir a transcrição do gene. Variações nas sequências de nucleotídeos dos promotores são comumente encontradas como, por exemplo, as repetições dos dinucleotídeos de Citosina-Fosfato-Guanina ou ilhas CpG (PANDEY; MANN, 2000).

As regiões ricas em ilhas CpG são sequências podem se ser encontradas próximas aos sítios de início de transcrição de alguns genes e são suscetíveis a reações de metilação catalisadas por enzimas DNA metiltransferases (DNMT). Esse mecanismo epigenético é responsável por uma via de regulação do silenciamento da expressão gênica (GREENBERG, BOURC'HIS, 2019). LEWANDOWSKA et al., (2010) analisaram a metilação da região promotora de *cfr*, com um total de 58 dinucleotídeos CpG em uma região *upstream* e *downstream* de aproximadamente 1,7 kb. Com exceção do dinucleotídeo hipermetilável GC na posição -1.512, outros dinucleotídeos GC não foram metilados nas posições mais proximais do promotor. Por esses dados, a região promotora do gene *cfr*, mesmo quando inativa, geralmente não é metilada. Além das regiões hipermetiláveis ricas em ilhas CpG, outras modificações na arquitetura da cromatina são associadas com a ativação ou inativação dos promotores. Por isso, uma combinação de modificações epigenéticas contribui para os múltiplos mecanismos reguladores do promotor do gene *cfr* (BLACKLEDGE et al., 2007).

O *cfr* foi um dos primeiros genes com evidência de elementos reguladores externos ao promotor. Nesse caso, um elemento regulador de 10kb foi identificado no primeiro íntron do gene, sendo que essa estrutura de elemento regulador também descritas em outros genes (NUTHALL et al., 1999; ROWNTREE et al., 2001). Embora necessário para direcionar os níveis basais de expressão gênica, o promotor do *cfr* é relativamente fraco e parece não ter elementos de controle específicos do tecido (OTT et al., 2009).

Um outro aspecto peculiar da sequência regulatória do *cfr* é a conhecida ausência de TATA *box* e de qualquer descrição de CAT *box* (GGCCAATCT), duas sequências de consenso *upstream* comumente descritas em eucariotos (SWAHN; HARRIS, 2019). Por outro lado, os sítios de início da transcrição do gene *cfr*, ou sítios potencialmente com essa finalidade, foram identificados em três locais de ligação putativos para o fator de transcrição Sp1 (GGGCGG). Porém, vários locais de ligação em potencial para o fator de transcrição Ap1 (GGAGTCAG) são controversos na literatura (SMITH, 1996 ; KAHRE, 2004). A região promotora do *cfr* contém também um importante elemento de ação *cis* na posição -632. O

somatório de elementos de ação *cis* do gene devem atuar de forma cooperada para regular o início e a velocidade da transcrição, catalisada pela enzima RNA polimerase II (TUCKER; DAVID; CHRISTOPHER, 1992).

A regulação da expressão do gene *cftr* é complexa e envolve a interação de vários fatores e elementos reguladores diferentes. O gene *cftr* é flanqueado no lado de 5' pelo ASZ1 (repetição de anquirina, SAM e zíper básico de leucina) e 3' pela Proteína de Ligação à Cortactina 2 - CTTNBP2. A expressão do gene acontece principalmente pelo ancoramento da proteína CFTR na membrana apical de células epiteliais especializadas do intestino, tecidos reprodutivos, glândulas e vias aéreas (TERLIZZI et al., 2018). A CFTR faz parte da superfamília de transportadores ABC (*ATP-binding cassette*, do inglês *cassete* ligante de ATP) e tem função relacionada ao transporte de íons cloro. Conforme descrito na Figura 1, mutações do gene *cftr* podem interromper o papel fisiológico da proteína CFTR desde o controle da transcrição até o ancoramento estável da proteína na membrana celular (OATES, SCHECHTER, 2016).

Figura 1: Defeitos nas etapas de ação da proteína

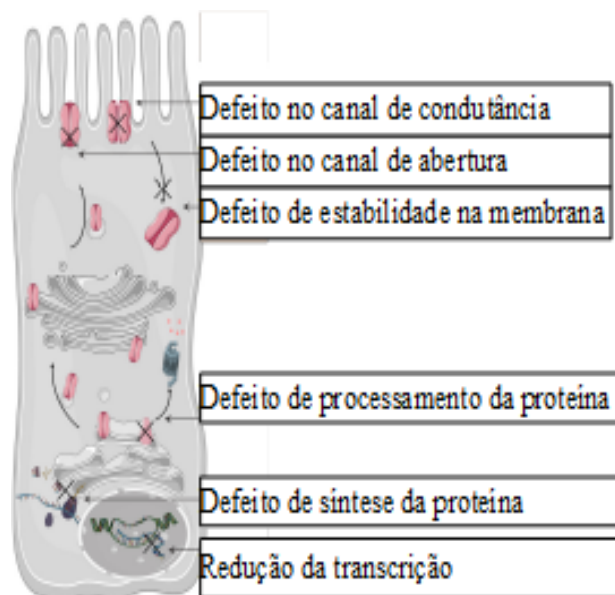


Figura modificada de: PRANKE et al, 2019.

Quanto à região transcrita do *cftr*, os 27 exons apresentam tamanhos que variam de 38 pb (exon 6a) a 723 pb (exon 13), com média de 200 pb. Enquanto os 26 íntrons variam de 1,1 Kb (intron 6a) a 40 Kb (intron 3) (MCCARTHY; ANN, 2005; STREIT, 2003). A região gênica com maior impacto na limitação funcional da proteína CFTR é o éxon 10

por ser o sítio com o maior acúmulo de mutações não-sinônimas, como ilustrado na Figura 2 (KUHN; FAUCZ, 2005). Adicionalmente, erros podem ocorrer no corte entre exons e introns ou na ligação entre os exons durante o processamento do pré-mRNA. Por exemplo, uma baixa eficiência no processamento pode resultar na deleção do transcrito do exon 9 e, consequente, expressão de um severo fenótipo da FC (DELANEY et al., 1994).

Figura 2: representação da associação entre o mRNA processado e os domínios funcionais da proteína CFTR.

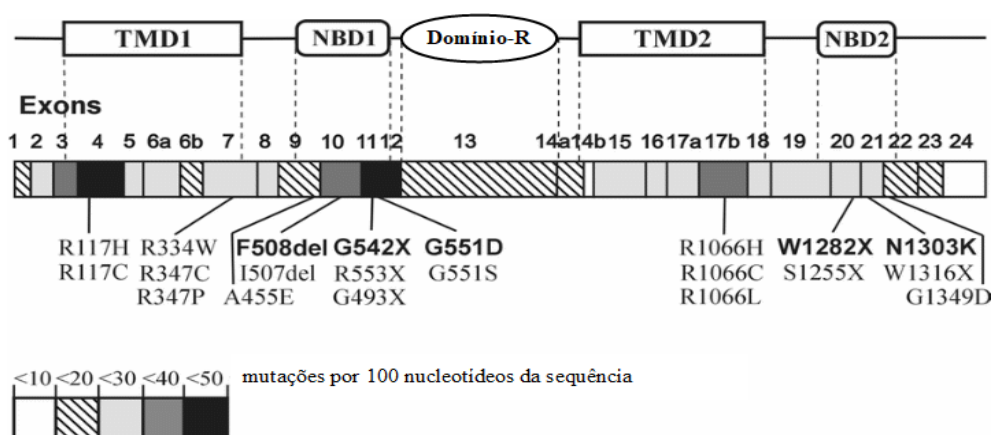


Figura modificada de KAHRE, 2004.

Enquanto o exon 1 tem função regulatória, os demais 26 exons codificam a sequência de aminoácidos constituintes da proteína CFTR (NUTHALL et al., 1999; ROWNTREE et al., 2001). Parte desses exons codifica sequências de aminoácidos que se organizam sob conformação terciária e/ou quaternária específica para a estabilização de domínios estreitamente relacionados com a função da proteína (Tabela 1), sendo esses domínios intercalados por regiões de ligação flexíveis (BERG et al., 2014). Os exons do *cftr* codificam: os Domínios Transmembranares 1 e 2 (TMD1 e TMD2), os Domínios Ligantes de Nucleotídeos 1 e 2 (NBD1 e NBD2), além de um Domínio Regulador (Domínio R).

Após as sequências que transcrevem os domínios funcionais da proteína, o gene se encerra com uma terceira e última região estrutural que cumpre a função de término da transcrição. Apesar da sequência nucleotídica do DNA demarcar onde a transcrição deve ser finalizada, o sinal funcional de término da transcrição reside no RNA recém-sintetizado. Por isso, a transcrição do gene só termina após a região de término ter sido copiada para o RNA (PIERCE, 2011). O término da transcrição, entretanto, é um tema preterido em relação à regulação da transcrição em 5' UTR. Erros no término da transcrição podem

acarretar em inclusão de cistrons adicionais, codificantes de proteínas disfuncionais (PROUDFOOT, 2016). Devido aos dados sobre a região de término da transcrição no *cftr* permanecem escassos, os dados aqui apresentados representam apenas a estrutura geral dos genes.

Tabela 1: Associação do éxon com o domínio codificado na proteína CFTR.

Identificação do Éxon	Domínio Codificado	Função do Domínio
3 a 7	TMD1	Formação do poro do canal de cloro;
9 a 12	NBD1	Abertura do Canal
13 a 14a	Domínio R	Fosforilação para ativação da proteína
14a a 18	TMD2	Formação do poro do canal de cloro;
19 a 23	NBD2	Fechamento do Canal

Adaptado de: ZIELENSKI ; TSUI, 1995.

Embora tenham se passado 20 anos desde a identificação do *cftr*, os mecanismos reguladores desse gene não foram totalmente elucidados. É provável que muitos mecanismos estejam envolvidos na diferenciação do tecido e regulação específica temporal exibida por esse gene. As razões para esse lento progresso incluem a escassez de tipos de células primárias apropriadas para avaliar a expressão de *cftr* e os desafios técnicos que surgem nas análises globais de grandes genes que são regulados por múltiplos elementos de ação *cis* interativas (TABCHARANI et al., 1991; VANKEERBERGHEN; CUPPENS; CASSIMAN, 2002).

4. CONCLUSÃO

Os artigos que descrevem a estrutura e morfologia do gene *cftr* foram publicados predominantemente na década de 1990. Mesmo com a posterior execução de estudos robustos, muitas lacunas permanecem por serem elucidadas, em especial quanto aos aspectos da fisiologia molecular do *cftr*. Não obstante, a presente revisão descreve os aspectos estruturais desse gene, incluindo o marco regulatório para início e fim da transcrição. Os demais elementos do gene, com as respectivas correlações entre exons e domínios proteicos funcionais, também foram apresentados. Em conjunto, esses dados

embasam a compreensão de como alterações no gene *cftr* repercutem na fisiopatologia da Fibrose Cística.

5. AGRADECIMENTOS

As críticas e os comentários da Professora Thais Cidália Vieira Gigonzac contribuíram valiosamente para o amadurecimento deste manuscrito. O PPGCAPS/UEG foi contemplado com fomento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES (Processo Nº 88887.121795/2016.1).

6. REFERÊNCIAS

ANDERSEN, D. H.; HODGES, R. G. Celiac syndrome: V. Genetics of Cystic Fibrosis of the Pancreas With a Consideration of Etiology. **The American Journal of Diseases of Children**. v.72, n. 1, p.62–80, 1946.

BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L.; GATTO JÚNIOR, G. **Bioquímica**. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2014.

BLACKLEDGE, N. P.; CARTER, E. J; EVANS, J. R.; LAWSON, V.; ROWNTREE, R. K.; HARRIS, A. CFTR mediates insulator function at the CFTR locus. **Biochemical Journal**. v. 408, n. 2, p. 267-275, 2007.

DELANEY, S. J.; KOOPMAN, P.; LOVELOCK, P. K., WAINWRIGHT, B. J. Alternative splicing of the first nucleotide binding fold of CFTR in mouse testes is associated with specific stages of spermatogenesis. **Genomics**. v. 20, n. 3, p. 517-18, 1994.

FARRELL, P. M.; WHITE, T. B.; DERICHES, N.; CASTELLANI, C.; ROSENSTEIN, B. J. Cystic Fibrosis Diagnostic Challenges over 4 Decades: Historical Perspectives and Lessons Learned. **Journal of Pediatrics**, v. 181, p. S16–S26, 2017.

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

GIBSON, L. E.; COOKE, R. E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. **Pediatrics**. n. 23, p. 545-9, 1959.

GOETZINGER, K. R. Cystic Fibrosis. **Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care: Second Edition**, p. 579- 581.e1, 2017.

JOAQUIM, L. M.; CHARBEL, N. H. A genética em transformação: crise e revisão do conceito de gene. **Scientiae Studia**. v. 8, n. 1, p. 93-128, 2010.

KAHRE, T. **Cystic fibrosis in Estonia**. 2004. Dissertation – Department of Biotechnology, Institute of Molecular and Cell Biology, University of Tartu, Estonia.

KANEHISA, M.; GOTO, S. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. **Nucleic acids research**. v. 28, n. 1, p. 27-30, 2000.

KLUG, W. S.; CUMMINGS, M. R.; SPENCER, C.A.; PALLADINO, M. A. **Conceitos de genética**. Artmed Editora. 2010.

KUHN, A.; FAUCZ, F. R. Análise da variabilidade genética do éxon 10 do gene CFTR. **Estudos de Biologia**. v. 27, n. 58, p. 11-19, 2005.

LEWANDOWSKA, M. A.; COSTA, F. F.; BISCHOF, J. M.; WILLIAMS, S. H.; SOARES, M. B.; HARRIS, A. Multiple mechanisms influence regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene promoter. **American journal of respiratory cell and molecular biology**. v. 43, n. 3, p. 334-41, 2010.

MAXIM, V. C.; GREENBERG, M. V. C.; BOURC'HIS, D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. **Nature Reviews**. v. 20, p. 590-607, 2019.

MCCARTHY, V. A.; ANN, H. The CFTR gene and regulation of its expression. **Pediatric Pulmonology**. v. 40, n. 1, p. 1-8, 2005.

NUTHALL, H. N.; MOULIN, D. S.; HUXLEY, C.; HARRIS, A. Analysis of DNase-I-hypersensitive sites at the 3' end of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (CFTR). **Biochemical Journal**. v. 341, n. 3, p. 601–611, 1999.

OATES, G. R.; SCHECHTER, M. S. Socioeconomic status and health outcomes: cystic fibrosis as a model. **Expert Review of Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 967–977, 2016.

OTT, C. J.; BLACKLEDGE, N. P.; LEIR, S.H.; HARRIS, A. Novel regulatory mechanisms for the CFTR gene. **Biochemical Society Transactions**. v. 37, n. 4, p. 843–848, 2009.

PANDEY, A.; MANN, M. Proteomics to study genes and genomes. **Nature**. v. 405, n. 6788, p. 837-846, 2000.

PIERCE, B. A. **Genética: Um Enfoque Conceitual**. 3ª Ed. Editora Guanabara Koogan, 2011.

PRANKE, I.; GOLEC, A.; HINZPETER, A.; EDELMAN, A.; SERMET-GAUDELUS, I. Emerging Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. From Gene Editing to Personalized Medicine. **Frontiers in Pharmacology**. v.10, 2019.

PROUDFOOT, N. J. Transcriptional termination in mammals: Stopping the RNA polymerase II juggernaut. **Science**. v.352, n. 6291, 2016.

QUINTON, P. M. Physiological basis of cystic fibrosis: A historical perspective. **Physiological Reviews**, v. 79, n. 1 SUPPL. 1, 1999.

RIBEIRO, J. D.; RIBEIRO, M. Â. G. d. O.; RIBEIRO, A. F. Controvérsias na fibrose cística - Do pediatra ao especialista. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. SUPPL. 2, p. 171–186, 2002.

ROMMENS, J. M.; IANNUZZI, M. C.; KEREM, B.; DRUMM, M. L.; MELMER, G.; DEAN, M.; ROZMAHEL, R.; COLE, J. L.; KENNEDY, D.; HIDAKA, N.; MARTHA ZSIGA, M.; BUCHWALD, M.; JOHN R. RIORDAN, J. R.; TSUI, L.; COLLINS, F. S. Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. **Obstetrical and Gynecological Survey**, v. 245, n. 3, p. 174–175, 1989.

ROWNTREE, R. K.; VASSAUX, G.; MCDOWELL, T.L.; HOWE, S.; MCGUIGAN, A.; PHYLACTIDES, M.; HUXLEY, C.; HARRIS, A. An element in intron 1 of the CFTR gene augments intestinal expression in vivo. **Human Molecular Genetics**. v. 10, p. 1455–64, 2001.

SMITH, N. A. A regulatory element in Intron 1 of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 271, n. 17, p. 9947–54, 1996.

STREIT, C. **Estudos moleculares em pacientes com fibrose cística do sul do Brasil**. 2003. Tese (Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica) - Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

SWAHN, H.; HARRIS, A. Cell-selective regulation of CFTR gene expression: relevance to gene editing therapeutics. **Genes**. n. 10, p. 235-48, 2019.

TABCHARANI, J. A.; CHANG, X. B.; RIORDAN, J. R.; HANRAHAN, J. W. Phosphorylation-regulated Cl⁻ channel in CHO cells stably expressing the cystic fibrosis gene. **Nature**. v. 352, n. 6336, p. 628-631, 1991.

TERLIZZI, V.; LUCARELLI, M.; SALVATORE, D.; ANGIONI, A.; BISOGNO, A.; BRAGGION, C.; BUZZETTI, R.; CARNOVALE, V.; CASCIARO, R.; CASTALDO, G.; CIRILLI, N.; COLLURA, M.; COLOMBO, C.; DI LULLO, A. M.; ELCE, A.; LUCIDI, V.; MADARENA, E.; PADOAN, R.; QUATTRUCCI, S.; RAIA, V.; SEIA, M.; TERMINI, L.; ZARRILLI, F. Clinical expression of cystic fibrosis in a large cohort of Italian siblings. **BMC pulmonary medicine**. v.18, n.1, 2018.

TUCKER, S. J.; DAVID, T.; CHRISTOPHER, F. H. Identification and developmental expression of the *Xenopus laevis* cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. **Human molecular genetics**. v. 1, n. 2, p. 77-82, 1992.

VANKEERBERGHEN, A.; CUPPENS, H.; CASSIMAN, J. J. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. **Journal of Cystic Fibrosis**. v.1, n. 1, 2002.

VOGEL, F.; MOTULSKY, A. G. **Genética Humana: Problemas e Abordagens**. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2000.

ZIELENSKI, J.; TSUI, L. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. **The Annual Review of Genetics**. v. 29, p. 777-807, 1995.

***Autor para correspondência:**

Letícia de Souza PEREIRA

Email: fisioterapeutaleticia@hotmail.com

Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia – GO;

**Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas – Henrique Santillo, BR 153, nº. 3105,
Caixa Postal 109, CEP 75.132-903, Anápolis/Goiás.**

Recebido: 25/08/2020 Aceite: 18/08/2020

AVANÇOS E NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS DA FIBROSE CÍSTICA

ADVANCES AND NEW THERAPEUTIC PERSPECTIVES FOR CYSTIC FIBROSIS

Danielle Portella Ferreira^{1*}, Nayara Cristina dos Santos Oliveira¹

1 - Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO:

A fibrose cística é uma doença genética hereditária caracterizada por uma mutação no gene *CFTR* e pela disfunção da sua proteína correspondente, assim como pelo acometimento multissistêmico. O tratamento que anteriormente visava a redução dos sintomas e complicações decorrentes da doença, hoje vem sendo proposto novas abordagens terapêuticas, como as que atuam diretamente na proteína CFTR defeituosa ou de reparo pontual do gene mutado. Este estudo traz uma revisão crítica, com o objetivo discutir as novas opções de tratamento para fibrose cística e os seus desafios de implementação, além das perspectivas acerca da terapia gênica.

PALAVRAS CHAVES: Fibrose Cística; CFTR; Terapia Gênica.

ABSTRACT:

Cystic fibrosis is a hereditary genetic disease caused by a mutation in the CFTR gene and the dysfunction of its corresponding protein, and by the multisystemic commitment. The treatment that mainly targeted the symptoms associated with this progressive disease, new therapies provide a substantial improvement over previous treatments, such as the functional correction of the defective CFTR or in the single-gene defect. This study brings a critical review about the new treatment options for cystic fibrosis and the implementation challenges, addition the perspectives on gene therapy.

KEYWORDS: Cystic Fibrosis; CFTR; Gene Therapy.

1. INTRODUÇÃO

Os pacientes diagnosticados com Fibrose Cística (FC) apresentam uma mutação no gene que codifica um regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), responsável por regular o canal de cloreto presente em muitas células epiteliais e no sangue. As mutações causadas nesse gene desencadeiam o desequilíbrio no transporte de íons, como cloro, sódio e água, causando disfunções como infecção e inflamação pulmonar crônica, obstrução gastrointestinal, infertilidade masculina, insuficiência hepática e pancreática (ATHANAZIO et al., 2017; BOUCHER, 2002).

O diagnóstico clínico se baseia nos sintomas respiratórios crônicos, pneumonias recorrentes e sinais de insuficiência pancreática exócrina. Enquanto o laboratorial consiste

no doseamento da tripsina imunorreativa, que é realizado após o nascimento (preferencialmente do 2º ao 6º dia) através do teste do pezinho, assim como pelo teste do suor que verifica a concentração de eletrólitos ou então pelo teste genético à nível molecular (SANTOS et al., 2005).

Quanto mais precoce for o diagnóstico, melhor será o prognóstico do paciente, pois possibilita a intervenção preventiva das complicações. Dados nacionais apontam que a fibrose cística afeta 1 a cada 10 mil brasileiros e em 2017 havia cerca de seis mil pacientes com essa doença (REBRAFC, 2017). Apesar de ainda não ter cura, nas últimas décadas, diversos avanços no diagnóstico e tratamento da FC mudaram radicalmente o prognóstico, com aumento significativo da sobrevida e qualidade de vida (ATHANAZIO et al., 2017).

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão crítica com o objetivo de discutir as novas opções de tratamento para fibrose cística e as perspectivas acerca da terapia gênica. A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, LILACS, PUBMED e SciELO. Foram selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos, de 2010 a 2020, em língua inglesa ou portuguesa, localizados pelos descritores: fibrose cística, CFTR e terapia gênica. A localização dos termos e a estratégia de busca foram baseados nos descritores em ciências da saúde (DeCS).

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ASPECTOS GENÉTICOS E FISIOPATOLÓGICOS

Por se tratar de uma doença genética e com padrão de herança autossômica recessiva, os pais portadores (heterozigotos, assintomáticos ou não) possuem 25% de chance de transmitir o gene mutado aos seus filhos, em cada gestação (CYSTIC FIBROSIS GENOTYPE-PHENOTYPE CONSORTIUM, 1993). Em 1989, o gene *CFTR* foi identificado pela primeira vez no braço longo do cromossomo 7 (KEREM et al., 1989), responsável por codificar uma proteína com 1480 aminoácidos, a qual forma uma estrutura modular composta por duas porções que transpõem a membrana e revestem o canal, e por dois domínios citoplasmáticos de ligação de nucleotídeos que se ligam ao ATP, além de um domínio regulatório no interior da célula dependente de AMPc (DEVLIN et al., 2002).

O *CFTR* é expresso em células epiteliais de tecidos com funções exócrina, como por exemplo, pele, pulmão, pâncreas, glândulas sudoríparas, fígado, intestino grosso, testículo, ductos deferentes e biliares (O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009; ROSA et al., 2008). Nas glândulas sudoríparas esta deficiência do canal de cloro acarreta uma elevação das concentrações de cloreto e sódio no suor. Nas vias aéreas ocorre uma redução da secreção do cloro e uma elevação da reabsorção do sódio e água, levando a desidratação da mucosa de revestimento das células epiteliais, diminuição da ação mucociliar e obstrução das vias aéreas, devido ao muco espesso (ROBBINS et al., 2005). A perda da função pancreática é progressiva, cerca de 90% dos pacientes com FC apresentam insuficiência pancreática exócrina. O bloqueio dos canalículos pancreáticos por tampões mucosos dificulta a liberação das enzimas para o duodeno, acarretando má digestão, dificuldade de absorção de gorduras, proteínas e carboidratos, causando diarreia crônica, distensão abdominal, deficiência de vitaminas lipossolúveis, baixo ganho de peso e desnutrição (CASTELLANI; ASSAEL, 2017; ROSA et al., 2008).

Desde a identificação do *CFTR*, já foram identificadas 2.090 mutações ("Cystic Fibrosis Mutation Database", 2020), sendo que a maior parte delas envolve a alteração de apenas uma das bases de nucleotídeo do DNA. Cerca de 200 mutações foram caracterizadas em termos de risco de doença. Essa grande quantidade de mutações desencadeia uma diversidade de fenótipos clínicos, além disso outros fatores genéticos, celulares, ambientais que ainda são desconhecidos podem influenciar no curso da doença e na resposta de cada paciente ao tratamento (DE BOECK; AMARAL, 2016). No entanto, a mutação mais frequente, é causada pela deleção de três nucleotídeos no gene, acarretando a ausência de um único aminoácido, a fenilalanina, na posição 508 da proteína *CFTR*. Essa mutação, conhecida como F508del, não permite que a proteína afetada se enrole e se insira corretamente na membrana plasmática (COONEY; MCCRAY; SINN, 2018).

As mutações são classificadas de acordo com as alterações que produzem na função ou na expressão da proteína, conforme ilustrado na figura 1. As mutações de classe I não tem produção da proteína. As mutações de classe II codificam uma proteína estruturalmente anormal, que não atinge a superfície celular, a mutação mais comum na FC, F508del, pertence a esse grupo. A mutação de classe III atinge a superfície celular, mas os canais ficam fechados. As mutações de classe IV causam uma diminuição na condutância iônica através do canal. As mutações de classe V possuem pouca *CFTR* na superfície celular, tendo sua função reduzida. Mutações de classe VI são proteínas menos

estáveis e com vida média reduzida (QUINTANA-GALLEGO; DELGADO-PECELLÍN; CALERO ACUÑA, 2014).

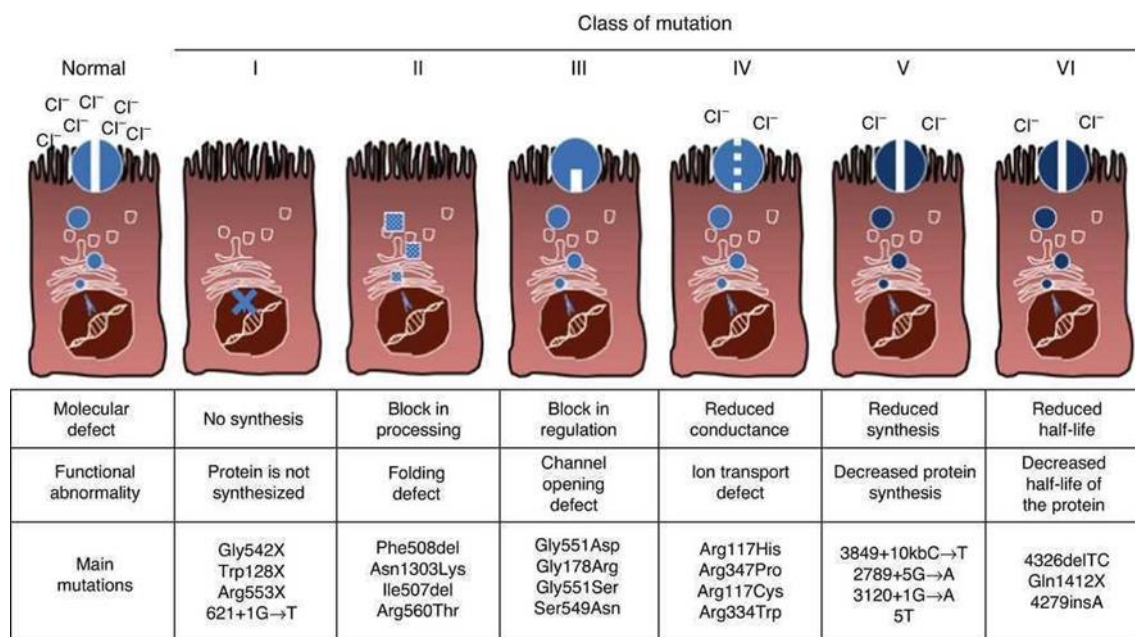


Figura 1: classes de mutações do CFTR. Categorias de mutações CFTR com mutações, resultando em: nenhuma síntese (classe I), processamento defeituoso (classe II), regulação bloqueada (classe III), condutância deficiente (classe IV), quantidade de proteína CFTR reduzida (classe V), proteína com menor tempo de vida (classe VI). Fonte:(QUINTANA-GALLEGO; DELGADO-PECELLÍN; CALERO ACUÑA, 2014)

3.2 – TRATAMENTO

O tratamento da FC é extremamente complexo e por toda a vida do paciente. O direcionamento é feito com o intuito de reduzir os sintomas e as complicações decorrentes da doença, por isso baseia-se na prevenção das infecções respiratórias, na otimização da função pulmonar, no tratamento da insuficiência pancreática, na promoção e na conservação de um estado nutricional adequado (ROSA et al., 2008).

As diretrizes terapêuticas estão descritas no Protocolo Clínico para Tratamento (PCDT) da FC, regulamentado por meio da Portaria Conjunta N°08, de 15 de agosto de 2017. Os PCDT são os documentos oficiais do sistema único de saúde (SUS) para estabelecer os critérios para o diagnóstico e tratamento de uma doença ou agravo à saúde. A elaboração e atualização dos PCDT são baseadas em evidências científicas e analisa os

critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas (BRASIL., 2017).

Para o tratamento da insuficiência pancreática exócrina é preconizado o uso das enzimas pancreáticas para facilitar a digestão e absorção das dietas ricas em gorduras e do uso de vitaminas lipossolúveis, a fim de manter um bom estado nutricional. Para fluidificar o escarro e promover a hidratação de superfície das vias aéreas usa-se nebulização com solução salina hipertônica concomitantemente com a alfadornase que atua clivando a molécula do DNA que constitui o escarro, promovendo assim um sinergismo e a melhora da obstrução crônica das vias aéreas. Os antibióticos são utilizados como profilaxia e tratamento das infecções pulmonares, baseado na colonização bacteriana presente no paciente. Enquanto os broncodilatadores são utilizados para melhorar o fluxo respiratório e facilitar o mecanismo de depuração do muco nas vias aéreas (CASTRO; FIRMIDA, 2011).

A doença pulmonar é a manifestação mais importante na FC, sendo o principal fator da morbidade e mortalidade (MAUCH et al., 2016). A maioria dos pacientes a desenvolvem de forma progressiva, obstruindo as vias aéreas pela presença do muco espesso, da infecção bacteriana e da inflamação, por isso se faz necessário o desenvolvimento de terapias mucolíticas, anti-inflamatórias e anti-infecciosas, principalmente para os pacientes em estágios mais avançados (BELL et al., 2020). Com o diagnóstico sendo realizado mais precocemente e com a ampliação do tratamento, principalmente quando realizado em centros de referência, o prognóstico da FC mudou radicalmente, nas últimas décadas se observou um aumento significativo da expectativa e da qualidade de vida dos pacientes (ATHANAZIO et al., 2017).

3.2.1 - Tratamento com moduladores da cfr

A descoberta do *CFTR* no final de 1980 permitiu o desenvolvimento de pesquisas mais direcionadas para o regulador de condutância transmembrana, e assim melhorasse a compreensão da fisiopatologia e das relações entre genótipo-fenótipo da FC. Tais avanços foram impulsionados pelo crescente aperfeiçoamento na área da engenharia genética, que auxiliaram na classificação das mutações e no desenvolvimento de terapias direcionadas aos defeitos produzidos pelo gene mutado (BELL et al., 2020).

Os moduladores da CFTR atuam na causa da doença e não apenas nos sintomas, são direcionados para algumas mutações específicas do gene. As novas drogas

moduladoras atuam na função da proteína CFTR defeituosa produzida pelo CFTR na FC, agindo como potencializadores, quando aumentam a expressão da proteína da membrana plasmática de classe III, IV e V, ou como corretores quando interferem no processamento proteico e resultam no aumento da expressão da proteína na superfície apical das células de classes I e II (ATHANAZIO et al., 2017).

Esses moduladores da CFTR têm como um dos objetivos bloquear uma série de eventos que levam à doença pulmonar progressiva, o efeito desses medicamentos duram enquanto estiverem no organismo, geralmente com duração de 12 horas, ou conforme prescrito pela equipe de atendimento. Além disso, nenhuma dessas terapias moduladoras da CFTR é eficaz a ponto de ser usada como tratamento independente, todas precisam do apoio dos outros tratamentos convencionais (BELL et al., 2020). Até o momento existem quatro moduladores da CFTR disponíveis: Ivacaftor (Kalydeco®), Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®), Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko®) e Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor (Trikafta™). Todos são específicos para determinadas mutações, conforme descrito a seguir.

O Ivacaftor (Kalydeco®) foi o primeiro medicamento modulador da proteína CFTR a obter registro de comercialização. Nos Estados Unidos, Canadá e União Europeia foi aprovado em 2012, enquanto no Brasil só em 2018 recebeu aprovação pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (BRASIL, 2018a). Esse medicamento é classificado como um potencializador, pois se liga à CFTR defeituosa que se encontra na superfície celular, sendo responsável por abrir o canal de cloreto e mantê-lo aberto. Tal ação permite que o cloreto flua e regule a quantidade de água na superfície celular, as secreções mais fluidas amenizam os sintomas da doença. Dentre os benefícios estão a redução dos níveis de cloreto no suor, melhora do VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo), diminuição das exacerbações pulmonares, ganho ponderal e melhora da qualidade de vida. Como efeito adverso foram descritos: cefaleia, tosse, infecção do trato respiratório superior, congestão nasal, dor abdominal, diarreia, náuseas e tonturas (DAVIES et al., 2013; RAMSEY et al., 2011).

Inicialmente o Ivacaftor foi estudado em pacientes com a mutação G551D (classe III), mas seu uso também foi aprovado para outras mutações como: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R e R117H22. Antes do início do tratamento, tais mutações são confirmadas por meio de testes genéticos e o seu uso é indicado para pacientes com idade igual ou superior a dois anos (COHEN-CYMBERKNOH; SHOSEYOV; KEREM, 2011). Como o Ivacaftor provou que a terapia de pequenas

moléculas que interfere no defeito molecular era possível, os pacientes foram atraídos a participar de novos ensaios clínicos com outros moduladores da CFTR, e assim outros medicamentos passaram a ser aprovados (BELL et al. 2020).

A associação Ivacaftor/Lumacaftor (Orkambi ®) é uma terapia combinada (potencializador/corretor) desenvolvida para pacientes com as duas cópias da mutação F508del, os quais geralmente desenvolvem a forma mais grave da doença, pois eles possuem pouca ou nenhuma proteína CFTR em suas células. O Lumacaftor ajuda a proteína CFTR a ficar no formato correto, ao mantê-la na superfície celular por mais tempo. Como a maior parte das proteínas CFTR não conseguem uma abertura suficiente que permita o fluxo dos íons de cloreto, o Ivacaftor foi adicionado com o objetivo de agir como um potencializador e permitir que o acesso permaneça aberto, assim o cloreto flui de forma adequada (BOYLE et al., 2014).

O Orkambi ® demonstrou uma redução na ocorrência de exacerbações pulmonares, com uma pequena melhora no VEF1 e na função pulmonar, assim como diminuiu o número de internações e foi observado melhorias nas avaliações nutricionais em pacientes homozigotos, mas sem efeitos significativos para os heterozigotos compostos por outras mutações conjugadas ao F508del. Os efeitos adversos encontrados foram: náusea, diarreia, erupção cutânea, cansaço e sintomas comuns a um estado gripal. (BOYLE et al., 2014). Apesar desse medicamento ter sido aprovado pela ANVISA em 2018 (BRASIL., 2018b), foi submetido para avaliação junto com o medicamento Kalydeco® a CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias) no final de 2019 e ainda está em análise, por isso não estão disponíveis no SUS (CONITEC., 2020).

A associação Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko®) possui um corretor que age da mesma maneira que o lumacaftor, porém aparentemente com menos efeitos colaterais e menos interações medicamentosas. Pode ser usado por pessoas com 6 anos ou mais, homozigotas para a mutação F508del e heterozigotos para a variante F508del, em combinação com uma das 26 mutações específicas que responda aos ingredientes ativos do Symdeko®. Nos ensaios clínicos foi observado aumento no VEF1, diminuição das exacerbações pulmonares e melhoria do índice de massa corporal. Foram encontrados os seguintes efeitos adversos: cefaleia, náusea, tontura e congestão nasal (TAYLOR-COUSAR et al., 2017). O registro de aprovação pela ANVISA saiu em janeiro de 2020 e atualmente pode ser comercializado no Brasil (ANVISA., 2020).

A associação Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor é uma terapia combinada com 3 moduladores de CFTR. O elexacaftor e o tezacaftor são corretores de CFTR, eles auxiliam

a proteína CFTR defeituosa, para que ela possa se mover e se fixar na superfície celular. Uma vez que a proteína CFTR atinge a superfície celular, o ivacaftor facilita a abertura do canal para que o cloreto e o sódio fluam normalmente pela célula. (MIDDLETON et al., 2019). Os efeitos adversos mais observados nos ensaios clínicos foram: dor de cabeça, diarreia, infecção do trato respiratório superior e erupção cutânea (RIDLEY; CONDREN, 2020).

Após 20 anos de desenvolvimento a associação Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor (Trikafta™) foi aprovada pela agência reguladora de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*), no dia 21/10/19, para pacientes com fibrose cística maiores de 12 anos, que tenham pelo menos uma mutação F508del (FDA, 2019). No Brasil ainda não é comercializado por necessitar da aprovação da ANVISA, após a realização de uma forte campanha organizada pelas associações de apoio a FC nas mídias sociais, o fabricante *Vertex Pharmaceuticals* se comprometeu em solicitar o registro do Trikafta™ a ANVISA no primeiro semestre de 2021. (UNIDOS PELA VIDA, 2020)

O Trikafta™ foi desenvolvido para aumentar a quantidade e a função da proteína CFTR F508del na superfície celular. Os pacientes que fizeram uso deste medicamento apresentaram melhora nos sintomas respiratórios, redução do nível de sal no suor, além de melhora no estado nutricional. Inclusive a eficácia demonstrada em ensaios clínicos supera as terapias atualmente disponíveis relacionadas à função pulmonar, redução do cloreto no suor e redução das exacerbações pulmonares. (MIDDLETON et al., 2019; RIDLEY; CONDREN, 2020). Atualmente um ensaio clínico de fase 3 está sendo realizado para avaliar a segurança, tolerabilidade, eficácia e efeitos biológicos do Trikafta™ em crianças de 6 a 11 anos, a fim de melhorar e preservar a função pulmonar desde o início da vida (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, 2020).

3.3 - Desafios para inserção das novas tecnologias no sus

O aumento dos gastos públicos, no Brasil, deve-se, em parte, à incorporação de novas tecnologias ao SUS, que podem ser definidas como medicamentos, vacinas, produtos, procedimentos e sistemas desenvolvidos para resolver algum problema de saúde e melhorar a qualidade de saúde. (SOUZA; SOUZA; LISBOA, 2018). Antes de ser incluído e distribuído pelo SUS o medicamento tem que passar por uma série de avaliações que demandam muito tempo.

Para o fornecimento de um medicamento no Brasil é necessário obter registro junto à Anvisa, para validação dos dados de qualidade, eficácia e segurança, com as respectivas responsabilidades do fabricante, além do monitoramento pós-comercialização (Farmacovigilância). A Anvisa é uma autoridade de referência que está alinhada com outras agências internacionais, fortalecendo os padrões regulatórios, para que todos os medicamentos tenham qualidade, segurança e eficácia (NISHIOKA; SÁ, 2006).

Após o registro pela ANVISA, é necessário passar pela câmara de regulação de mercados de medicamentos (CMED – Lei nº 10.742/2003), que é uma câmara interministerial, responsável pela regulação econômica do mercado de medicamentos no Brasil cujo trabalho executivo é realizado pela Anvisa. A CMED estabelece limites para preços dos medicamentos, adota regras que estimulam a concorrência no setor, monitora e fiscaliza a comercialização (DIAS; SANTOS; PINTO, 2019). A aprovação do medicamento para comercialização pela ANVISA garante apenas que o produto possa ser adquirido para compra no país. No entanto, isso não quer dizer que será disponibilizado de forma gratuita e universal aos pacientes.

Para que seja disponibilizado pelo SUS é necessário que seja avaliado e aprovado pela CONITEC, órgão responsável pela avaliação de novas tecnologias em saúde e incorporação no SUS, que tem a função de assessorar o ministério da saúde não só na inclusão de novos medicamentos, mas também na produção de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (CAETANO et al., 2017). Tal processo de padronização e de inclusão requer análises técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis, acompanhadas por estudos de impacto orçamentário, recomendando a incorporação ao SUS de medicamentos eficazes, seguros e com melhor custo-efetividade do que as alternativas já oferecidas (BRASIL., 2018c).

O processo de incorporação de tecnologias no sistema de saúde é permeado pelo interesse de vários grupos, como: profissionais de saúde, serviços de saúde, instituições financiadoras, produtores das tecnologias, políticos, associações de pacientes, entre outros que podem influenciar a tomada de decisão dos órgãos competentes (SCHEFFER, 2008). Como até o momento nenhum modulador da CFTR foi aprovado pela CONITEC, eles não são fornecidos pelo SUS, o que restringe o acesso aos pacientes com maior poder aquisitivo, dado o alto custo desses medicamentos.

Alguns países discutem a incorporação de uma nova tecnologia no campo doutrinário do direito (MACHADO et al., 2011). No Brasil, devido ao processo moroso de aprovação pelos órgãos competentes, muitas vezes o acesso a determinados

medicamentos é viabilizado somente através da judicialização. Observa-se inclusive que o fato de um medicamento possuir um número elevado de demandas judiciais pode influenciar indiretamente no seu processo de incorporação ao SUS (SOUZA; SOUZA; LISBOA, 2018).

Frente ao alto custo dos moduladores da CFTR, o tratamento somente deve ser prescrito baseado no genótipo do *CFTR* a fim de se ter êxito no tratamento, pois a resposta é personalizada ao indivíduo. Além disso, o governo e a indústria farmacêutica devem priorizar parcerias que discutam os custos e os benefícios das terapias disponíveis, assim como os profissionais de saúde, os pacientes, os familiares, as organizações não governamentais e os pesquisadores devem discutir sobre a implementação de políticas públicas de acesso e adesão ao tratamento, visando ao mesmo tempo uma terapia eficaz e com custos reduzidos, já que são tratamento de longo prazo (MARSON, 2020).

3.4 - Perspectivas da terapia gênica para a fibrose cística

Concebe-se por terapia gênica a possibilidade de restaurar a função de um gene, através da inserção de cópias de genes em células específicas do paciente, como alternativa para o tratamento de doenças causada por mutações herdadas ou adquiridas ao longo da vida (GINTER, 2000). O método mais utilizado é o DNA recombinante, que por clonagem molecular isola e propaga fragmentos do gene de interesse por meio de vetores, que pode ser de origem plasmidial, nanoestruturado ou viral, sendo o último mais eficiente (MISRA, 2013).

Desde a descoberta do gene que causa a fibrose cística (KEREM et al., 1989), essa tem se tornado um alvo terapêutico de muitas pesquisas a fim de se desenvolver um sistema de transferência gênica viável, como o vírus adeno-associado (AAV), o adenovírus e as formulações de lipossomas não virais, mas até o momento não alcançaram os avanços clínicos esperados que esta abordagem oferece (COONEY; MCCRAY; SINN, 2018; GRIESENBACH; PYTEL; ALTON, 2015). Desde o primeiro ensaio clínico em pacientes com FC (ZABNER et al., 1993), muitos outros foram aplicados sem conseguir uma cura eficaz; limitando-se a poucos benefícios clínicos. Um que conseguiu estabilizar a função pulmonar dos pacientes de forma segura e eficaz, contudo de efeito modesto, foi um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, placebo-controlado de 12 meses, no qual administraram nove doses de um complexo não-viral do gene *CFTR* via lipossomas catiônicos (ALTON et al., 2015). Como também, já foram realizados ensaios pré-clínicos e clínicos direcionados na

administração de vetor viral e não-viral, os quais apresentaram pequenos avanços, e ainda são necessários agentes de transferência genética mais potentes (ALTON et al., 2017; GUGGINO; CEBOTARU, 2017; KLINK et al., 2004).

Dentre os desafios da terapia gênica está em produzir vetores com baixa citotoxicidade e imunogenicidade. Pois, o vetor além de ser eficiente na liberação do gene, precisa produzir uma quantidade suficiente para que possa ser disponibilizado em grande escala no organismo sem que gere reações alérgicas ou processos inflamatórios. Já que na maior parte dos casos, espera-se que as funções normais sejam restabelecidas ao corrigir as deficiências ou os efeitos nocivos, e o vetor passe a expressar o gene por toda a vida do paciente (GARDLÍK et al., 2005; MISRA et al., 2013). Contudo, quando há necessidade de administrações contínuas devido a renovação das células-alvo, das defesas sistêmicas e locais nas vias aéreas, pode levar a formação de anticorpos neutralizantes. Outra opção, com menor resposta imunológica, seria os vetores não virais, no entanto alguns estudos apontam que possuem menor eficiência de transdução (BOYD., 2006; SUEBLINVONG et al., 2007).

Tais tecnologias tem-se revelado consideravelmente mais difícil do que inicialmente se esperava, para o tratamento da FC. Embora exista pontos fortes e fracos em vetores virais e não virais, o maior desafio está em desenvolver vetores capazes de transpor a barreira mucociliar que reveste as vias aéreas do pulmão, o que torna a transferência genética mais ineficaz nesse tecido comparado aos outros (HART E HARRISON, 2017). Existe uma série de barreiras que inicialmente evoluíram para nos proteger de vírus, bactérias e outras partículas inaladas, como as extracelulares representadas pelo muco, a depuração mucociliar e as proteínas glicocálice, as quais cumprem a sua função inicial e limitam o acesso dos agentes de transferência genética às células pulmonares. Além disso, existe a resposta imune humoral e celular dirigidas contra o agente de transferência genética ou produto transgênico, as quais por sua vez limitam a expressão gênica. Estes tornam-se obstáculos significativos na eficiência da terapia gênica, especialmente para os vetores não virais (GRIESENBACH, DAVIES, ALTON, 2016; MAULE, AROSIO, CERESETO, 2020).

Entretanto, com a descoberta das células-tronco embrionárias humanas e das células-tronco pluripotentes induzidas (em inglês, *induced Pluripotent Stem Cells* - iPSCs), novos modelos in vitro foram desenvolvidos a fim de se estudar a regeneração tecidual e a modulação das doenças (THOMSON et al., 1998; TAKAHASHI E YAMANAKA, 2006). As iPSCs, em especial, com qualidades notavelmente semelhantes às células estaminais

embrionárias criou-se uma nova e valiosa fonte de células pluripotentes para a descoberta de medicamentos, de terapia celular e pesquisa básica. Embora a diferenciação dos iPSC exija desafios técnicos, a sua derivação para um epitélio de via aérea já foi relatada, tornando as iPSC uma fonte ilimitada de células (WONG et al., 2005; FIRTH et al., 2014; MOU et al., 2012). Este sistema, quando usado em conjunto com a cultura de células organoides (MCCAULEY et al., 2017), oferece a possibilidade de se obter um modelo para FC que pode ser específico para o paciente, carregando raras mutações de *CFTR*.

Com os recentes avanços da engenharia genética, são propostas novas perspectivas de aplicação da terapia gênica para a FC. Como por exemplo as tecnologias baseadas na edição genômica que exploram a função de nucleases programáveis para reparar mutações pontuais no genoma, pelo o uso das nucleases dedo de zinco (em inglês, *zinc finger nucleases*, ZFNs), meganucleases, da TALE nucleases (em inglês, *transcription activator-like effector nucleases*) e da Cas9 presente no sistema CRISPR (em inglês, *clusteres regularly interspaced short palindromic repeats - associated 9*) (HOTTA e YAMANAKA, 2015). Isto representa um verdadeiro avanço em relação à integração convencional mediado por vetores retrovirais associados a mutagênese insercional, silenciamento epigenético e os níveis de expressão alterados impulsionados por um promotor exógeno (BUSHMAN, 2007; ROBERTSON et al., 1995; ICHISE et al., 2014).

Embora essas estratégias de edição sejam incipientes, são até o momento a melhor ferramenta de reparo de mutações pontuais. Os primeiros a utilizarem as ZFNs como ferramenta de correção do gene *CFTR*, foi o grupo do pesquisador Harrison, em 2012, ao aplicarem em células derivadas de um paciente com a mutação homozigota do DF508 (LEE et al., 2012). Outros trabalhos, direcionados para o *CFTR*, também utilizaram essa abordagem de edição gênica de forma precisa e eficiente em células tronco pluripotentes induzidas ou iPSCs através da aplicação das nucleases ZFN (CRANE et al., 2015), TALEN (MERKERT et al., 2017; SUZUKI et al., 2016) ou CRISPR-Cas9 (FIRTH et al., 2015). Outro grupo desenvolveu uma abordagem integrativa *in vitro* e conseguiu restabelecer a expressão endógena do *CFTR* na linhagem celular CFBE41o-, por meio da inserção de um super-exon (do 11 ao 27) via as nucleases dedo de zinco em células previamente tratadas com um agente desmetilador (BEDNARSKI et al., 2016).

Modelos experimentais que se assemelham ao fenótipo, patogênese e sintomas da FC são cruciais para o estabelecimento e avaliação das estratégias terapêuticas. A tecnologia de edição do genoma e os avanços com o CRISPR-Cas9 apresentam soluções a terapia gênica e a produção de medicamentos (ROSEN et al., 2018; SEMANIAKOU et

al., 2019). Claramente, estamos bem distantes da realidade de aplicar a terapia gênica em pacientes com fibrose cística, mas essas pesquisas além de se mostrarem promissoras, tem conseguido remanejar os obstáculos e desafios existentes. Por outro lado, ainda há muito trabalho a ser feito em modelos experimentais, celulares e animais, essenciais para os avanços na pesquisa translacional. Entretanto esses estudos são fundamentais para explorar todas as questões que permeiam essas abordagens, além de enriquecer a compreensão da doença e direcionar tratamentos futuros mais eficazes.

4- CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sobrevida dos pacientes com FC aumentou significativamente devido à instituição de melhores regimes terapêuticos. Com o desenvolvimento dos moduladores de CFTR, o tratamento não se limita a controlar os sintomas, sendo agora possível atuar na causa molecular da doença, o gene defeituoso. No Brasil os moduladores de CFTR tem um longo caminho a percorrer antes de serem incluídos nos protocolos clínicos para tratamento da FC, iniciando pela aprovação de comercialização pela Anvisa, depois pela avaliação da câmara de regulação de mercados de medicamentos e para estar disponível gratuitamente no SUS o medicamento deve ser aprovado também pela CONITEC. Atualmente os moduladores da CFTR aprovados pela Anvisa são: Ivacaftor, e as associações Ivacaftor/Lumacaftor e Tezacaftor/Ivacaftor, mas nenhum possui aprovação da CONITEC, restringindo o uso dessa classe de medicamentos.

Apesar de todos desafios, seja de ordem financeira ou técnica, tanto a tecnologia de edição de genômica quanto a terapia com células-tronco representam um grande avanço para o tratamento direcionado de doenças com alta letalidade e morbidade, como a fibrose cística. Pois a possibilidade de corrigir mutações específicas permitirá uma maior exploração da influência dos modificadores genéticos sobre o fenótipo da doença. E talvez um dia seja possível alcançar os anseios iniciais de restaurar a expressão correta do *CFTR* em pacientes acometidos pela doença.

5- REFERÊNCIAS

ALTON, E. W. F. W. et al. Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. **The Lancet. Respiratory Medicine**, v. 3, n. 9, p. 684–691, set. 2015.

ALTON, E. W. F. W. et al. Preparation for a first-in-man lentivirus trial in patients with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 72, n. 2, p. 137–147, 2017.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (**ANVISA**). Registro nº 1382300030011 - Symdeko. Disponível em: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisald=1382300030011>. Acesso em 05/06/2020

ATHANAZIO, R. A. et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 219–245, jun. 2017.

BELL, S. C. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 1, p. 65–124, jan. 2020.

BEDNARSKI, C.; TOMCZAK, K.; HÖVEL, B.V.; WEBER, W.M.; CATHOMEN, T. TARGETED. Integration of a super-exon into the CFTR locus leads to functional correction of a cystic fibrosis cell line model. **PLoS ONE**, 11, 1–15, 2016.

BOUCHER, R. C. An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, n. 11, p. 1359–1371, 5 dez. 2002.

BOYD, A. Gene and stem cell therapy. **Prog Respir Res**, 34:221-9, 2006.

BOYLE, M. P. et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. **The Lancet. Respiratory Medicine**, v. 2, n. 7, p. 527–538, jul. 2014.

CAETANO, R. et al. Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, 2012 a junho de 2016. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 2513–2525, ago. 2017.

BRASIL. **Ministério da saúde**. PORTARIA CONJUNTA Nº 08, DE AGOSTO DE 2017. Aprova os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática. Brasília, 2017.

BRASIL. **DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO**. Resolução-re nº 2.417, de 30 de agosto de 2018. Deferimento de registro de medicamento novo: IVACAFITOR (KALYDECO). Publicado em: 03/09/2018. Edição: 170 | Seção: 1 – Suplemento, p. 28, 2018a.

BRASIL. **DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO**. Resolução-re nº 1.956, de 19 de julho de 2018. Deferimento do registro de medicamento novo. IVACAFITOR + LUMACAFITOR (ORKAMBI). Publicado em: 23 de julho de 2018 Nº 140 suplemento página 51, 2018b

BRASIL. **Ministério da saúde**. NOTA TÉCNICA Nº 1862/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS. SEI/MS – 3712134.07/05/2018, Brasília, 2018c.

BUSHMAN, F.D. Retroviral integration and human gene therapy. **J. Clin. Investig.**, 117, 1–4, 2007.

CASTELLANI, C.; ASSAEL, B. M. Cystic fibrosis: a clinical view. **Cellular and molecular life sciences: CMLS**, v. 74, n. 1, p. 129–140, 2017.

CASTRO, M. C. DE; FIRMIDA, M. DE C. O Tratamento na Fibrose Cística e suas Complicações. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 4, 2011.

COHEN-CYMBERKNOH, M.; SHOSEYOV, D.; KEREM, E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 183, n. 11, p. 1463–1471, 1 jun. 2011.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (**CONITEC**). Tecnologias demandadas. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/tecnologias-em-avaliacao-demandas-por-status> Acesso: 24/06/2020

COONEY, A. L.; MCCRAY, P. B.; SINN, P. L. Cystic Fibrosis Gene Therapy: Looking Back, Looking Forward. **Genes**, v. 9, n. 11, 7 nov. 2018.

CRANE, A.M.; KRAMER, P.; BUI, J.H.; CHUNG, W.J.; LI, X.S.; GONZALEZ-GARAY, M.L.; HAWKINS, F.; LIAO, W.; MORA, D.; CHOI, S.; et al. Targeted correction and restored

function of the CFTR gene in cystic fibrosis induced pluripotent stem cells. **Stem Cell Rep**, 4, 569–577, 2015.

CYSTIC FIBROSIS GENOTYPE-PHENOTYPE CONSORTIUM. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 18, p. 1308–1313, 28,1993.

Cystic Fibrosis Mutation Database. Disponível em: <<http://www.genet.sickkids.on.ca/>>. Acesso em: 19 jun. 2020.

DAVIES, J. C. et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, n. 11, p. 1219–1225, 1 jun, 2013.

DEVLIN, T.M. **Manual de bioquímica com correlações clínicas**. 5. ed. São Paulo: Edgard Blucher, p.968, 2002.

DE BOECK, K.; AMARAL, M. D. Progress in therapies for cystic fibrosis. **The Lancet. Respiratory Medicine**, v. 4, n. 8, p. 662–674, 2016.

DIAS, L. L. DOS S.; SANTOS, M. A. B. DOS; PINTO, C. D. B. S. Regulação contemporânea de preços de medicamentos no Brasil - uma análise crítica. **Saúde em Debate**, v. 43, p. 543–558, 5 ago. 2019.

Food and Drug Administration (**FDA**). Approves new breakthrough therapy for cystic fibrosis. Disponível em: < <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-breakthrough-therapy-cystic-fibrosis>>. Acesso em: 21/06/2020

FIRTH, A.L.; DARGITZ, C.T.; QUALLS, S.J.; MENON, T.; WRIGHT, R.; SINGER, O.; et al. Generation of multiciliated cells in functional airway epithelia from human induced pluripotent stem cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 111(17):E1723–E30, 2014.

FIRTH, A.L.; MENON, T.; PARKER, G.S.; QUALLS, S.J.; LEWIS, B.M.; KE, E.; DARGITZ,

C.T.; WRIGHT, R.; KHANNA, A.; GAGE, F.H.; et al. Functional Gene Correction for Cystic Fibrosis in Lung Epithelial Cells Generated From Patient iPSCs. **Cell Rep**, 12, 1385–1390, 2015.

GINTER, E. K. [Gene therapy of hereditary diseases]. **Voprosy Meditsinskoi Khimii**, v. 46, n. 3, p. 265–278, jun. 2000.

GRIESENBACH, U.; PYTEL, K. M.; ALTON, E. W. F. W. Cystic Fibrosis Gene Therapy in the UK and Elsewhere. **Human Gene Therapy**, v. 26, n. 5, p. 266–275, 1 maio 2015.

GRIESENBACH, U.; DAVIES, J.C.; ALTON, E. Cystic fibrosis gene therapy: a mutation-independent treatment. **Curr Opin Pulm Med**, 22:602–9, 2016.

GUGGINO, W. B.; CEBOTARU, L. AAV gene therapy for cystic fibrosis: current barriers and recent developments. **Expert opinion on biological therapy**, v. 17, n. 10, p. 1265–1273, out. 2017.

HOTTA, A.; YAMANAKA, S. From Genomics to Gene Therapy: Induced Pluripotent Stem Cells Meet Genome Editing. **Annu Rev Genet**, v. 49, p. 47-70, 2015. ISSN 1545-2948 (Electronic) 0066-4197 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407033> >

ICHISE, H.; ICHISE, T.; SASANUMA, H.; YOSHIDA, N. The Cd6 gene as a permissive locus for targeted transgenesis in the mouse. **Genesis**, 52, 440–450, 2014.

KEREM, B. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. **Science (New York, N.Y.)**, v. 245, n. 4922, p. 1073–1080, 8 set. 1989.

KLINK, D. et al. Gene delivery systems--gene therapy vectors for cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society**, v. 3 Suppl 2, p. 203–212, ago. 2004.

LEE, C.M.; FLYNN, R.; HOLLYWOOD, J.A.; SCALLAN, M.F.; HARRISON, P.T. Correction of the Df508 mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene by

zinc-finger nuclease homology-directed repair. **Biores**. Open Access, 1, 99–103, 2012.

MACHADO, M. A. DE Á. et al. Judicialization of access to medicines in Minas Gerais state, Southeastern Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 3, p. 590–598, jun. 2011.

MARSON, F.A.L. Custo da medicina de precisão em um centro de referência para o tratamento de fibrose cística. **J Bras Pneumol**, 46(2):e20190308, 2020.

MAUCH, R. M. et al. Associação dos parâmetros de crescimento e nutricionais com função pulmonar na fibrose cística: revisão da literatura. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, n. 4, p. 503–509, dez. 2016.

MCCAULEY, K.B.; HAWKINS, F.; SERRA, M.; THOMAS, D.C.; JACOB, A.; KOTTON DN. Efficient Derivation of Functional Human Airway Epithelium from Pluripotent Stem Cells via Temporal Regulation of Wnt Signaling. **Cell Stem Cell**, 20(6):844.2017.

MERKERT, S.; BEDNARSKI, C.; GÖHRING, G.; CATHOMEN, T.; MARTIN, U. Generation of a gene-corrected isogenic control iPSC line from cystic fibrosis patient-specific iPSCs homozygous for p.Phe508del mutation mediated by TALENs and ssODN. **Stem Cell Res**, 23, 95–97, 2017.

MIDDLETON, P. G. et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 19, p. 1809–1819, 07, 2019.

MISRA, S. Human gene therapy: a brief overview of the genetic revolution. **The Journal of the Association of Physicians of India**, v. 61, n. 2, p. 127–133, fev. 2013.

MOU, H.M.; ZHAO, R.; SHERWOOD, R.; AHFELDT, T.; LAPEY, A.; WAIN, J.; et al. Generation of Multipotent Lung and Airway Progenitors from Mouse ESCs and Patient-Specific Cystic Fibrosis iPSCs. **Cell Stem Cell**. 10(4):385–97, 2012

NISHIOKA, S. DE A.; SÁ, P. F. G. DE. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a

pesquisa clínica no Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 1, p. 60–62, fev. 2006.

O’SULLIVAN, B. P.; FREEDMAN, S. D. Cystic fibrosis. **Lancet (London, England)**, v. 373, n. 9678, p. 1891–1904, 30 maio 2009.

QUINTANA-GALLEGO, E.; DELGADO-PECELLÍN, I.; CALERO ACUÑA, C. CFTR Protein Repair Therapy in Cystic Fibrosis. **Archivos de Bronconeumología (English Edition)**, v. 50, n. 4, p. 146–150, 1 abr. 2014.

RAMSEY, B. W. et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 18, p. 1663–1672, 3 nov. 2011.

Registro Brasileiro de Fibrose Cística (**REBRAFC**), 2016. Disponível em: <<http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2018/10/Registro2016.pdf>> Acesso em: 21/06/2020

RIDLEY, K.; CONDREN, M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT**, v. 25, n. 3, p. 192–197, 2020.

ROSA, F. R. et al. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Revista de Nutrição**, v. 21, n. 6, p. 725–737, dez. 2008.

ROBERTSON, G.; GARRICK, D.; WU, W.; KEARNS, M.; MARTIN, D.; WHITELAW, E. Position-dependent variegation of globin transgene expression in mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 92, 5371–5375, 1995.

ROBBINS, S.; COTRAN, R. S; KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; **Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 513-514; 517, 2005.

ROSEN, B.H.; CHANSON, M.; GAWENIS, L.R.; LIU, J.; SOFOLUWE, A.; ZOSO, A.; ENGELHARDT, J.F. Animal and model systems for studying cystic fibrosis. **J. Cyst. Fibros.** 17, S28–S34, 2018.

SANTOS, G. P. C. et al. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 3, p. 240–244, jun. 2005.

SCHEFFER, M. C. **Aids, tecnologia e acesso sustentável a medicamentos: a incorporação dos anti-retrovirais no Sistema Único de Saúde**. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 25 abr. 2008.

SEMANIAKOU, A.; CROLL, R.P.; CHAPPE, V. Animal models in the pathophysiology of cystic fibrosis. **Front. Pharmacol.** 9, 1–16, 2019

SOUZA, K. A. DE O.; SOUZA, L. E. P. F. DE; LISBOA, E. S. Ações judiciais e incorporação de medicamentos ao SUS: a atuação da Conitec. **Saúde em Debate**, v. 42, n. 119, p. 837–848, out. 2018.

SUZUKI, S.; SARGENT, R.G.; ILLEK, B.; FISCHER, H.; ESMAEILI-SHANDIZ, A.; YEZZI, M.J.; LEE, A.; YANG, Y.; KIM, S.; RENZ, P.; et al. TALENs facilitate single-step seamless SDF correction of F508del CFTR in airway epithelial submucosal gland cell-derived CF-iPSCs. **Mol. Ther. Nucl. Acids**, 5, e273, 2016.

TAYLOR-COUSAR, J. L. et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 21, p. 2013–2023, 23 2017.

TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. **Cell**. 126(4):663–76, 2006.

THOMSON, J.A; ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SHAPIRO, S.S; WAKNITZ, M.A.; SWIERGIEL, J.J.; MARSHALL, V.S.; et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. **Science**.282(5391):1145–7, 1998.

UNIDOS PELA VIDA - **INSTITUTO BRASILEIRO DE ATENÇÃO À FIBROSE CÍSTICA**. Disponível em: <https://unidospelavida.org.br/pordentrodoprocessotrikafta/>. Acesso em: 24/06/2020.

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED. **A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age.** [s.l.] clinicaltrials.gov, 25 fev. 2020. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691779>>. Acesso em: 18 jun. 2020.

ZABNER, J. et al. Adenovirus-mediated gene transfer transiently corrects the chloride transport defect in nasal epithelia of patients with cystic fibrosis. **Cell**, v. 75, n. 2, p. 207–216, 22 out. 1993.

WONG, A.P.; CHIN, S.; XIA, S.; GARNER, J.; BEAR, C.E.; ROSSANT, J. Efficient generation of functional CFTR-expressing airway epithelial cells from human pluripotent stem cells. **Nature Protocols**. 10(3), 2015.

***Autor para correspondência:**

Danielle Portella Ferreira

E-mail para correspondência: daniportellaf@gmail.com

Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz

Av. Rui Barbosa, 716 - Flamengo, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 22250-020

Recebido: 25/06/2020 Aceite: 18/08/2020

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Ana Karolyny Cardoso dos Santos¹, Thamires da Silva Copeski¹, Claudia Tosato²,
Alessandra Straioto Salomão², Vera Lúcia dos Santos Alves³, Renata Calhes
Franco^{4*}

1 - Graduandos em Fisioterapia pela Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), campus Mogi das Cruzes.

2 - Fisioterapeutas Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

3 - Pós doutora e orientadora do Programa de Mestrado Profissional Ciências e Tecnologia da Universidade Mogi das Cruzes e do Programa de Pesquisa em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

4 - Doutora em Ciências da Reabilitação. Professora do Centro Universitário das Américas (FAM)

Resumo:

A fibrose cística trata-se de uma doença genética que gera ausência parcial ou total da proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), que possui importante ação em diversos sistemas, gerando uma série de desconfortos e complicações na saúde do paciente, este estudo avaliou o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes portadores de fibrose cística e tomou-se conhecimento do que já se existe na literatura quanto a QV dos mesmos, e conclui-se que nossos resultados não diferem do que já é conhecido, portadores de FC possuem uma boa qualidade de vida desde que obtenham acompanhamento regular de uma equipe multidisciplinar envolvendo equipe médica, fisioterapêutica respiratória, nutricionista e psicólogos.

Palavras-chave: Fibrose cística; qualidade de vida; adolescentes.

ABSTRACT:

Cystic fibrosis is a genetic disease that generates partial or total absence of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator protein (CFTR), which has important actions in several systems, generating a series of discomforts and complications in the patient's health, this study calculate of impacted by the disease on the quality of life of patients with cystic fibrosis, and confirmed with what exists in the literature and was aware of those who already exist in the literature regarding their QOL, and concluded that our results do not differ from what is already known, CF patients have a good quality of life provided they obtain regular monitoring by a multidisciplinary team, involving medical staff, respiratory physiotherapists, nutritionists and psychologists.

Keywords: Cystic fibrosis; quality of life; teenagers.

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose cística (FC) é uma doença genética crônica e progressiva, denominada também de mucoviscidose. É presente desde o nascimento, entretanto, a manifestação

evidente ocorre no período da infância, sendo dificultoso o diagnóstico nos primeiros dias de vida do lactente portador. Há pouca incidência, mas com o aumento das pesquisas em relação a doenças genéticas, cresce o número de estudos voltados para FC. (CIAMPO *et al*, 2015).

De acordo com Firmida e Lopes (2011), a FC afeta cerca de 70.000 pessoas em todo o mundo, e sua aparição mais frequente se encontra na população caucasiana. No Brasil, apud Raskin (1993), estimou-se que a incidência de FC seja de 1 em cada 7.358 nascidos vivos. Este estudo incluiu cinco estados do país (RS, SC, PR, SP e MG) e apresentou grande variação de incidência entre eles pelo grau de miscigenação das diferentes regiões estudadas. O Rio Grande do Sul apresentou a maior estimativa (1 caso de FC em cada 1.587 nascidos vivos), enquanto a menor foi a de São Paulo com 1 caso em cada 32.258.

A fibrose cística gera comprometimentos severos em todos os sistemas corpóreos, e é predominantemente caracterizada por afetar o sistema respiratório e gastrointestinal. É importante salientar que cada paciente possui suas particularidades em decorrência da mesma, o que permite a elaboração de estudos onde foram possíveis quantificar o impacto na qualidade de vida (QV) dos portadores da doença (SANTOS *et al*, 2004).

Segundo o Ministério da Saúde (2012, p. 29) a QV é abordada de acordo com o conceito adotado, dependendo do interesse: Qualidade de vida, grau de satisfação das necessidades da vida humana como alimentação, acesso à água potável, habitação, trabalho, educação, saúde, lazer e elementos materiais – que tem como referências noções subjetivas de conforto, bem-estar e realização individual e coletiva.

Um estudo realizado por Bredemeier J *et al* (2007) discute a percepção de qualidade de vida de pessoas com fibrose cística relatando a necessidade de adequação dos instrumentos de medida. Um dos métodos utilizados foi o questionário SF-36 que teve o objetivo de mensurar a QV considerando principalmente a capacidade funcional dos pacientes. O autor aborda, que além de aspectos avaliados pela escala, os pacientes declararam algumas outras questões que segundo eles, interferem em sua QV, o que chama atenção para a importância de considerar cada paciente em seu individual e que confirma a existente abordagem variável do conceito de qualidade de vida por cada um.

Apesar de haver grande valorização na área da saúde visando o aumento da perspectiva de vida além da percepção e busca por controle de sintomas e mortalidade, a abordagem do conceito pode variar entre autores. De modo geral, o conceito de qualidade de vida ainda é abordado de diferentes formas e o nosso estudo tem como objetivo analisar QV de portadores de fibrose cística cujo questionamento tem sido cada vez mais abordado

em estudos tanto nas ciências biológicas humanas quanto na psicossociais.

2. METODOLOGIA DE PESQUISA

Nossa pesquisa compreende um estudo observacional por meio de relatos de casos sobre a percepção da qualidade de vida de três pacientes com fibrose cística sendo nossa discussão embasados em uma revisão sistematizada sobre o assunto. O presente estudo obedece às Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, formuladas pelo Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, estabelecidas em outubro de 1996 e atualizadas na resolução 466 em 2012, no Brasil. Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 13926619.1.0000.5497).

As mensurações antropométricas de peso foram realizadas através da utilização de uma balança digital portátil e estatura por meio de uma fita métrica. A função pulmonar foi mensurada através de um espirômetro digital *OneFlow SOFT 1.4* da marca Clement Clarke Internacional e a força muscular periférica através do teste de 1 repetição máxima (1RM) do músculo quadríceps em uma cadeira extensora. Para calcular o índice de massa corporal (IMC) das pacientes, o peso em quilogramas foi dividido pela altura em metros elevada ao quadrado ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m]}^2$) de acordo com a abordagem de Andrade *et al* (2018), e posteriormente foram tabelados conforme mostra abaixo.

Tabela 1- Classificação IMC de acordo com a OMS.

Baixo peso > 18,5	Peso adequado $\geq 18,5$ e < 25	Sobre peso ≥ 25 e < 30	Obesidade > 30
-------------------	----------------------------------	-----------------------------	----------------

Classificação baseada em valores da OMS: **IMC em adultos** (2017).

Os dados da qualidade de vida foram mensurados por meio da escala padronizada *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL™ 4.0) cujo instrumento possui versões de acordo com as idades dos entrevistados, sendo: de 5 a 7, 8 a 12 e 13 a 18 anos. Os participantes foram avaliados pelo mesmo pesquisador designado e todas as avaliações foram realizadas com data e horário agendados.

Os resultados dos formulários do PedsQL™4.0 foram preenchidos manualmente e os dados foram posteriormente tabulados no software de planilhas *Microsoft Excel*. O procedimento foi realizado conforme instruções provenientes do próprio questionário onde é feito a substituição dos valores da seguinte forma:

Tabela 2: Classificação de resultados do PedsQL™ 4.0

Frequência	Valor correspondente	Valor substituição
Nunca	0	100
Quase nunca	1	75
Algumas vezes	2	50
Frequentemente	3	25
Quase sempre	4	0

Conforme observado na tabela acima, a afirmativa ‘nunca’ proveniente do questionário foi convertida para o número de maior valor (100) na tabulação dos resultados, ou seja, quanto maior o número de respostas do paciente como ‘nunca’ maior o valor acumulado. Após a tabulação das respostas com os valores de substituição, foi realizado o cálculo de média de cada aspecto proveniente dos resultados obtidos, conforme pede o padrão do 1, 2 e 3 que é representado na tabela 3 dos nossos resultados.

Para o embasamento teórico da nossa pesquisa realizamos uma revisão sistematizada de artigos que apresentavam como foco de estudo a qualidade de vida em pacientes com fibrose cística. Para descrição da correlação da QV sobre a FC realizamos a nossa busca em bancos de dados com o embasamento teórico por meio da estratégia pico, que é um acrônimo (palavra formada pela inicial de cada um dos segmentos sucessivos) para paciente, intervenção, comparação e resultado, que é fundamental para a prática baseada em evidências, e portanto, imprescindível para a tomada de decisão clínica. (SANTOS *et al*, 2007):

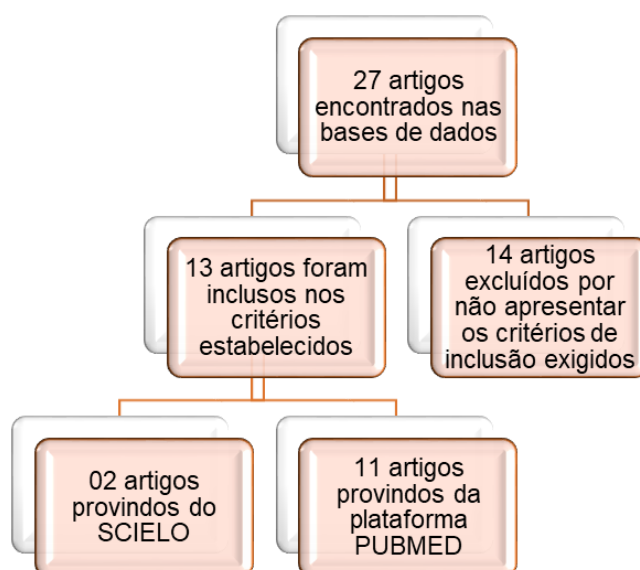
Tabela 3: estratégia PICO para realização da revisão sistematizada

P	Paciente com fibrose cística
I	Melhora da qualidade de vida
C	Questionários sobre qualidade de vida
O	Impacto da qualidade de vida frente ao distúrbio da fibrose cística

Na revisão sistematizada, foi realizado uma busca textual de artigos nas plataformas de pesquisas científicas *Science Direct*, *Scielo* (*Scientific Electronic Library Online* - Biblioteca Eletrônica Científica Online), *Scholar Google*, e *Pubmed*, com as seguintes palavras chaves consultadas no registro de terminologia dos descritores em ciências da saúde DECS: *Quality of Life* (QVRS; HRQOL - Qualidade de vida), *Cystic Fibrosis* (fibrose cística), *Child* (criança) e *Adolescent* (adolescente). Os artigos selecionados de 1999 a 2019, nos idiomas inglês e português. Foi realizado uma análise inicial com base no título e resumo para que abordassem os temas de qualidade de vida em com fibrose cística e que descrevessem as avaliações e resultados obtidos.

Foi considerado como requisito de inclusão todo estudo com pacientes portadores de fibrose cística, na faixa etária aproximada da média de idade da nossa amostra, cujo um dos objetivos foram a avaliação da qualidade de vida desta população. Foram excluídos estudos que se limitassem ao público adulto e não fosse relevante para o estudo, bem como estudos cuja os pacientes apresentavam alguma outra patologia além da fibrose cística e estudos que embora incluíssem pacientes da mesma faixa etária e aplicasse escala de avaliação da qualidade de vida o foco não era analisar o resultado dos pacientes, podendo ser avaliações de escalas como por exemplo.

Nessa revisão sistematizada observacional de caso controle foram selecionados 27 artigos de estudos ao total, dos quais 14 foram excluídos por não atender os critérios de inclusão estabelecidos anteriormente e 13 foram participantes da revisão. O fluxograma abaixo representa detalhadamente essa questão, bem como as plataformas utilizadas para a pesquisa e escolha de tais artigos:



3. RESULTADOS E ANÁLISE

A tabela 4 demonstra os resultados obtidos de cada paciente referente às medidas antropométricas juntamente com as demais avaliações realizadas no ato do colhimento (idade, peso, altura, IMC, 1RM, SPO2 e CVF%).

Tabela 4: Dados gerais e medidas antropométricas

PACIENTE	IDADE	PESO	ALTURA	IMC	1RM	SPO2	CVF % PREDITO
1	16	53	1,60	20	28	75%	75%
2	13	42,5	1,64	15,80	21	97%	73%
3	10	41	1,48	18,72	25	94%	70%

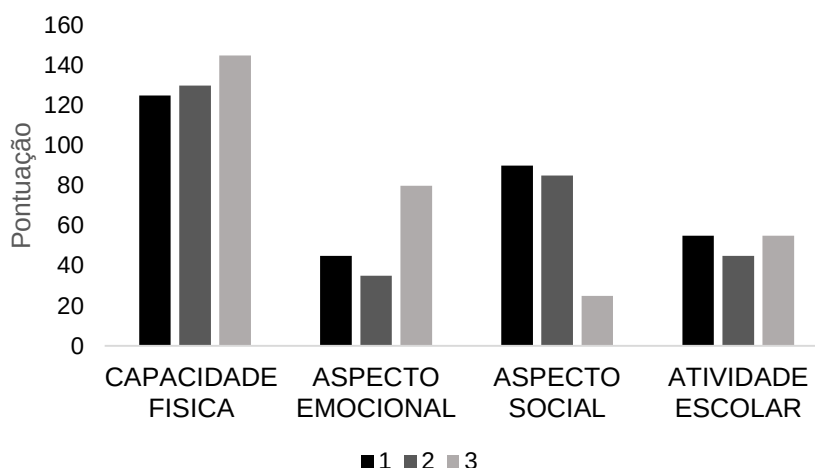
A tabela 5 representa os resultados provindo dos formulários PedsQL™ 4.0 aplicados para os pacientes que participaram do estudo, contendo todos os aspectos, resultados e média respectivamente.

Tabela 5: Resultado do PedsQL™ 4.0

Aspectos	Resultados	Média
Capacidade Física		133,33
1	125	
2	130	
3	145	
Aspecto emocional		53,33
1	45	
2	35	
3	80	
Aspecto social		66,67
1	90	
2	85	
3	25	
Atividade escolar		51,67
1	55	
2	45	
3	55	

Enquanto o gráfico 1, expõe a QV obtida em cada domínio do PedsQL™ 4.0.

Gráfico 1: Pontuação por domínio da QV de cada paciente de acordo com o questionário PedsQL™.



Fonte: própria

A tabela 6 demonstra dados provindo de todas as capacidades individualizadas na versão 13 a 18 anos do PedsQL™. Já a tabela 7, demonstra os resultados da paciente 3, que utilizou a versão 8 a 12 anos devido a proporcionalidade à sua idade.

Tabela 6: Resultado de capacidades individuais da QV de paciente 1 e 2 por PedsQL™ versão 13 a 18.

PACIENTE	CAPACIDADE FÍSICA	ASPECTO EMOCIONAL	ASPECTO SOCIAL	ATIVIDADE ESCOLAR
1	125	45	90	55
2	130	35	85	45

Tabela 7: Resultado de capacidades individuais da QV de paciente 3 por PedsQL™ versão 8 a 12.

PACIENTE	SAÚDE E ATIVIDADES	CONVIVÊNCIA COM OUTRAS PESSOAS	SOBRE A ESCOLA	SOBRE SENTIMENTOS
3	145	80	25	55

Em relação a especificidade nos domínios, a tabela 9 faz um comparativo dos dados que foram obtidos do aspecto emocional e físico de cada paciente avaliado mediante o resultado colhido.

Tabela 8: Dados relativos aos domínios emocional e físico presentes no estudo realizado

Paciente	DOMÍNIOS	
	Emocional	Físico
1	45	125
2	35	130
3	55	145

Em relação a tabela 4, faz-se possível observar que a paciente 1 apresentou o maior valor na resposta ventilatória e na elevação de peso, já a paciente 2 apresentou valores intermediários de ventilação quando comparada as demais e seu resultado da força muscular não foi intermediária. Tal resultado pode ser correlacionado ao baixo IMC onde a mesma se encaixa na classificação de baixo peso. Por conta disso, quando relacionado o valor da paciente 3 que obteve menor valor na CVF, podemos dizer que a força muscular está proporcional, entretanto é classificada como intermedia quando comparado aos demais pacientes, considerando que a 2 obteve menor valor de kg por sugestões que possam ser referentes ao IMC, se não houvesse esta condição, provavelmente seria proporcional ao valor intermédio de ventilação.

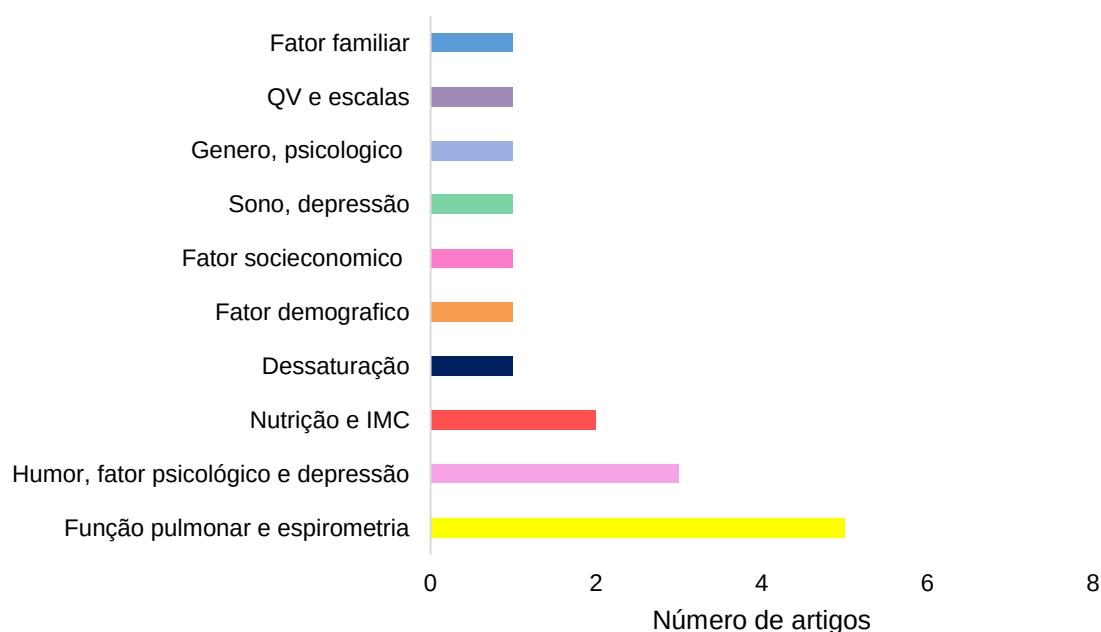
Ainda se baseando em dados de tabela 4 e 5 e com o gráfico 1 podemos visualizar que a paciente 1 obteve a pontuação mais elevada no domínio emocional cuja foi proporcional a melhor resposta de volume expiratório e em relação ao aspecto físico apresentou uma pontuação mais baixa. Em relatos, a mesma informou não realizar atividades físicas e não participar da educação física na escola. As pacientes 2 e 3 obtiveram valores respectivos, onde domínios emocionais acompanham resultados ventilatórios. Estas, alegaram participar das aulas de educação física na escola, onde praticam handball e futebol e a participante 3 praticava atividades físicas durante brincadeiras, como corrida além das aulas. A paciente 2 seguiu conforme esperado, a pontuação de QV no domínio capacidade física foi intermediária assim como sua ventilação, e a paciente 3 em comparação com ademais obteve melhor nível de Q.V no aspecto

capacidade física, que é justificável pelo hábito ativo e estar sempre praticando atividades físicas.

Em relação aos resultados da revisão sistematizada realizada, podemos observar que a maior parte dos artigos que avaliaram a QV dos pacientes com a fibrose cística relataram bons scores (SZYNDLER *et al*, 2005; THOMAS *et al*, 2006; ARRINGTON-SANDERS *et al*, 2006; RIEKERT *et al*, 2007; GOLDBECK *et al*, 2007; QUITTENER *et al*, 2010; COHEN *et al*, 2011; YOUNG *et al*, 2011; SHOFF *et al*, 2013; VANDELEUR *et al*, 2017; SILVA *et al*, 2018; GANCZ *et al*, 2018; TOMASZES *et al*, 2018).

O gráfico 2 abrange os fatores que foram discutidos e encontrados na revisão sistematizada. O tema mais abordado juntamente a QV foi a função pulmonar. THOMAS *et al* (2006) abordou três temas em seu estudo, sendo função pulmonar, fator demográfico e fator psicológico/ depressão, já Goldbeck Lutz *et al* (2007) abordou dois temas (QV e escalas, função pulmonar) e Szyndler *et al* (2005), também dois tópicos (função pulmonar e fator familiar). Os demais artigos se limitaram à um assunto (GANCZ *et al*, 2018; ARRINGTON-SANDERS *et al*, 2006; SHOFF *et al*, 2013; VANDELEUR *et al*, 2017; SILVA *et al*, 2018; QUITTENER *et al*, 2010; COHEN *et al*, 2011; YOUNG *et al*, 2011; TOMASZES *et al*, 2018 e RIEKERT *et al*, 2007).

Gráfico 2 – Fatores abordados nos estudos selecionados na revisão sistematizada.



4. DISCUSSÃO

Em relação à função pulmonar, Goldbeck *et al* (2007) relata que condições sociais de vida e a exacerbação pulmonar apresentam impacto na QV de portadores de FC e Thomas *et al* (2006) cita em seu estudo que os piores scores de QV em pacientes FC correlacionou-se com piores resultados de função pulmonar. Como confirmação, O estudo de Riekert *et al* (2007) aponta os scores de QV que foram proporcionais decrescente conforme a piora da função pulmonar e sintomas depressivos. Já Gancz *et al* (2018), correlacionou os parâmetros clínicos com a QV que apesar do Volume Expiratório Forçado num segundo (FEV) ser mediano com 61% (grau moderado de doença pulmonar obstrutiva), a QV ainda permaneceu satisfatória com um valor de 70%.

Em nosso estudo, apesar do N de pacientes ser menor quando em comparação aos pacientes dos autores citados acima, foi observado uma média de 39,6% do FEV e uma QV satisfatória em geral.

Tomaszes *et al* (2018) revela em seu estudo com 96 pacientes que as pontuações mais altas de QV foram no domínio físico, enquanto as mais baixas foram com preocupações futuras. Os sintomas de ansiedade foram mais frequentes do que os depressivos, e há evidências sobre os picos de ansiedade ocorrerem durante a intensificação e progressão da doença, entretanto o estudo não descreve o método utilizado para definir presença da ansiedade e descarte da hipótese de depressão.

Podemos observar a concordância, uma vez que nossos dados também demonstrou as maiores pontuações no domínio físico, já nossas menores pontuações foram em aspectos emocionais (média de 38,8) que podemos vincular este com a abrangência inclusive de preocupações com diversas questões. Também obtemos menores pontuações no aspecto de atividades escolares (média de 41,6).

Thomas *et al* (2006) avaliou a QV de pacientes FC utilizando as escalas PedsQL™ e CFQ e realizou comparações entre os públicos-alvo, demonstrando que crianças de 8 a 12 anos obtiveram menores scores nos domínios psicossocial, social, emocional e escolar quando em comparação as demais faixas etárias. Também pontuaram a maioria das mulheres participantes do estudo de todas as faixas etárias em geral alcançaram um valor significativamente menor no aspecto emocional. Riekert *et al* (2007) verificou que a QV de pacientes com fibrose cística em seu estudo foi proporcional decrescente de acordo com o aumento de sintomas depressivos, e sua pesquisa correlacionou a QV a estes sintomas utilizando as escalas CFQ e *Beck Depression Inventory*. Seus resultados demonstraram a

presença de sintomas depressivos em 30% dos 76 participantes avaliados, onde desses 30%, apenas 13% encontravam-se sob tratamentos psicológicos.

Cohen *et al* (2011) em seu estudo com 75 pacientes observou uma boa QV, entretanto expõe a questão de que adultos e adolescentes relatam insatisfação em relação ao tratamento quando em comparação às crianças entre 6 e 14 anos. Essa questão pode ser explicada devido ao fato de as crianças apresentarem geralmente um menor índice de ansiedade e fatores deprimentes, ocasionando assim um maior otimismo nesta faixa etária. Já os adultos, se associam a sintomas de ansiedade e depressão que acabam influenciando em um quesito de pontuações menores nos relatos e termos de QV, tornando-se fatores de risco para pobre aderência ao tratamento, aumento da morbidade e dos cuidados com saúde em enfermidades crônicas. O autor ainda ressalta que a ansiedade e depressão em cuidadores de pacientes FC devem ser levadas em conta com novos estudos científicos sobre o assunto.

Nosso estudo se corrobora com o estudo de Cohen *et al* (2011) pois, conforme a tabela 6 apresentada, observamos que ambas pacientes são visíveis baixas pontuações no domínio emocional quando em comparação com o físico. A média obtida no aspecto emocional das duas pacientes jovens (>13 anos) foi de 40, enquanto a única paciente criança avaliada (<12 anos) apresentou uma pontuação de 55 na capacidade “sobre sentimentos”.

No estudo de Szyndler *et al* (2005) as relações entre QV e funcionamento familiar, psicopatologia individual e otimismo em fibrose cística são abordados. Como medida, utilizaram o CFQ para avaliar QV, o *Family Environment Scale* (3ª edição) para avaliar o funcionamento familiar e o *Symptom Checklist – 90* para psicopatologia. Em vista disso, observaram que portadores de FC possuem uma QV satisfatória e que as relações familiares, conflitos e expressividade tem impacto significativo no psicológico dos jovens uma vez que menores níveis de estresse familiar, disponibilidade dos pais e a integração tem relação positiva a melhores resultados na saúde. No estudo, os pacientes com piores escores em QV obtinham mais conflitos familiares. O diagnóstico precoce da doença pode auxiliar para que ocorra baixas taxas de psicopatologia, bem como o apoio psicossocial e os adequados cuidados da multidisciplinariedade na área da saúde podem contribuir para a boa QV. Ainda citam que estudos devem ser feitos para sanar questões como a questão a falta de otimismo ser um fator a levar maior risco de psicopatologia ou depressão em FC. O estudo demonstra que o grau de otimismo, apesar do prognóstico da doença, pode ser fundamental para um bom funcionamento psicológico

O estudo de Arrington-Sanders *et al* (2006) aponta que existem diferenças de gênero em relação a QV de adolescentes do sexo masculino e feminino com FC, e sugere que mais estudos devem ser feitos para estabelecer as causas dessa diferença, bem como possíveis intervenções para a melhora da mesma. No decorrer do estudo, especula-se ser possível que essas diferenças sejam baseadas na percepção da saúde e não no estado de saúde real, pois os piores scores de QV no domínio psicológico parte de mulheres, estes podem afetar a terapia e devem ser considerados. Outros aspectos como construção social, habilidade, autoconstrução, auto eficácia, formação de identidade e apoio social também participam de percepções gerais de saúde entre ambos os sexos. Ele ainda cita o fator da expectativa de vida ser menor em mulheres portadoras de FC do que em homens e sugere-se que sejam realizados novos estudos com amostras maiores.

Vandeleur *et al* (2017) em seu estudo com 142 pacientes avaliou a associação entre QV, depressão e qualidade do sono em FC. Nesta pesquisa, houve dois grupos aos quais 87 pacientes tinham o diagnóstico de FC e 55 indivíduos participaram do estudo como grupo controle. Os pesquisadores utilizaram duas escalas para mensurar QV, consistindo no CFQ-R (*Revised*) para FC e a PedsQL™ para o grupo controle. Em ambos grupos houve a relação dos resultados provindo das escalas com a qualidade do sono. Houve a percepção de que os pacientes que apresentaram distúrbios do sono foram os mesmos com os piores scores de depressão, tanto em crianças quanto em adultos. Já a presença de depressão em adolescentes não teve correlação com o sono ou sonolência e estabelecia ligação com a função pulmonar.

Em geral, o nosso estudo não utilizou de escalas que permitissem a quantificação especificamente de sintomas relacionados a ansiedade e depressão, entretanto os resultados apontam que o domínio emocional foi um dos scores mais baixos, perdendo apenas para o domínio atividade escolar por pouca diferença. Nosso estudo também não correlaciona os resultados da qualidade de vida a qualidade de sono, e limitou-se coincidentemente apenas ao público feminino, não sendo possível realizar possíveis comparativos em relação ao gênero. Embora a literatura aponte a influência da família sob o aspecto emocional e social dos pacientes, o presente estudo não abordou essa questão.

Shoff *et al* (2013) expõe que embora diversos estudos comparem a capacidade pulmonar e física à QV, o estado nutricional também está fortemente ligado. Seu estudo abrangeu 95 pacientes e seus resultados apresentaram-se proporcionais quanto a QV, função pulmonar, física e estado nutricional (IMC) sendo todos portanto satisfatórios. Em relação ao mesmo tema de investigação, Silva *et al* (2018) demonstra que a desnutrição

energético-proteica contribui para um impacto negativo da doença sobre o domínio peso e imagem corporal avaliados pelo CFQ e portanto, um impacto negativo também na QV, que traz consigo consequências na aparência física (retardo no crescimento, dificuldade de ganho de peso e atraso no desenvolvimento puberal), indicando então uma correlação positiva entre IMC e o domínio “imagem corporal” em crianças e adolescentes com FC. Na análise dos resultados de Silva *et al* (2018), os pacientes foram divididos em grupos de acordo com a raça e observou-se que indivíduos negros e pardos obtiveram menores scores em imagem corporal (média de 46,28) quando em comparação com indivíduos brancos (72,65) e houve uma queda na QV de acordo com o amadurecimento dos pacientes. O estudo ainda cita a necessidade de otimizar, priorizar e inserir no SUS estratégias para acompanhamento e correção de deficiências nutricionais e para o ganho de massa muscular em indivíduos com FC, juntamente com a participação da equipe multiprofissional, incluindo nutricionistas, fisioterapeutas e educadores físicos que atuam nessas áreas.

Embora o nosso estudo não tenha se aprofundado no quesito nutricional das pacientes, de acordo com os resultados colhidos foi possível observar uma menor carga de quadríceps pelo teste de 1RM na paciente que apresentou o IMC abaixo do adequado para sua idade (paciente 2) quando em comparação as demais avaliadas cuja estavam com o IMC normal. Apesar dessa observação ser evidenciada, a força muscular não se apresentou afetada de modo exacerbado. Ele também não aborda uma escala que tenha um trecho reservado exclusivamente para a imagem pessoal, e, portanto, nossas comparações baseiam-se nos dados gerais obtidos.

Troosters *et al* (2009) investigou a prevalência de fraqueza muscular em 64 adultos com FC e em 20 pacientes grupo controle. Ele observou que a fraqueza muscular de quadríceps estava presente em 56% dos pacientes e estava correlacionada com a distância de caminhada de 6 minutos. A intolerância ao exercício também foi predominante nos pacientes avaliados com fibrose cística. Destacaram a consequência da inatividade física que contribui para a intolerância ao exercício. Em nosso estudo, todas as pacientes avaliadas relataram praticar atividades físicas semanais, o que justifica os bons resultados no teste avaliativo 1RM, mesmo que não obtivemos grupo controle para o comparativo.

No estudo de Hussey *et al* (2002) cuja média de idade dos pacientes foi de $13,03 \pm 4,66$, o objetivo foi avaliar a força muscular periférica de flexores e extensores do joelho e flexores e extensores do ombro em portadores de fibrose cística com um dinamômetro isocinético. Para sua pesquisa, participaram 13 indivíduos portadores da patologia e 13

indivíduos como grupo controle. Em vista dos resultados, verificou-se que as crianças portadoras de FC apresentaram diminuição da força muscular periférica em alguns grupos musculares quando comparadas ao grupo controle, além disso, houve correlação entre IMC e a força muscular extensora do joelho e flexora do ombro, bem como a correlação de VEF1 com a força muscular extensora do joelho. O estudo cita também que a diferença entre os grupos (controle e de pacientes com FC) foi menor do que a diferença sugerida pelos autores no qual consultaram, este estudo é do ano de 2002 e as referências utilizadas pelo mesmo são por volta dos anos 1993 a 2000, portanto, sugere-se que ao longo dos anos a evolução dos tratamentos proporciona melhora dos pacientes e consequentemente melhora nos resultados clínicos.

Em seu estudo, Elkin *et al* (2000) testou a força isométrica e isocinética do quadríceps utilizando um dinamômetro isocinético e uma cadeira de ensaio de força em 25 adultos portadores de FC e 25 indivíduos grupo controle. Em relação aos resultados encontrados, foi observado que tanto a força muscular como a massa muscular (do corpo total e perna) foram diminuídos no grupo com fibrose cística. Ele ainda relata que essa fraqueza em portadores de FC se deve a uma menor massa muscular e não a uma menor capacidade de geração de força do músculo. Sendo também um estudo limitado ao público adulto, o nosso foco é na saúde de crianças e adolescentes, porém ainda sim realizando um comparativo, a menor força muscular obtida no teste 1RM foi da paciente que obteve IMC um pouco abaixo de seu peso o que também foi visto pelo autor.

Young *et al* (2011) em seu estudo teve o objetivo de avaliar o impacto da dessaturação noturna de oxigênio na qualidade de vida em pacientes com idade ≥ 18 anos portadores de fibrose cística. Conforme os resultados obtidos, essa avaliação foi associada à uma diminuição de QV. Mediante a isso, podemos discutir a importância de mais estudos sobre essa questão em pacientes pediátricos e possíveis intervenções para ofertar melhor QV aos pacientes.

Durante a avaliação das pacientes, nenhuma alegava sofrer com sintomas respiratórios e sensações de falta de ar. Sugerimos novos estudos com avaliação quantitativa que é imprescindível para que seja possível uma comparação fidedigna.

Thomas *et al* (2006) realizou uma comparação entre pacientes com FC dos países Estados Unidos da América e a Austrália, onde foi apontado uma maior QV na Austrália e este resultado foi justificado por esse país existir a triagem neonatal desde 1985, onde é possível diagnosticar precocemente a FC.

Nossos resultados compreendem pacientes nascidos no século XXI, essas medidas diagnósticas precoces foram bem estabelecidas em geral, portanto, a QV satisfatória obtida como resultado pode ser justificada ao fato da evolução em medidas de tratamento e a contribuição por diagnóstico precoce.

Quittener *et al* (2010) em seu estudo com 2102 adultos, 930 adolescentes e 1719 crianças demonstra que a questão socioeconômica e minoritária pode afetar a QV de FC ao longo da vida, dado que baixos níveis socioeconômicos foram associados a escores mais baixos para crianças, pais e adultos na maioria dos domínios do CFQ.

No nosso estudo, não foram levantados fatores socioeconômicos das famílias das pacientes. As mesmas obtinham atendimento gratuito no ambulatório de pediatria da UMC e também em hospitais de referência como a Santa Casa de São Paulo, visto que, para a obtenção de atendimento gratuito é necessário uma série de processos burocráticos e aguardo em filas de espera até que se obtenham as consultas, onde período sem atendimento pode se tornar muito prejudicial aos pacientes. Em um público com fatores socioeconômicos elevados é mais difícil a falta de um atendimento inicial, pois não dependem do aguardo de atendimentos públicos.

Goldbeck *et al* (2007) em seu estudo com pacientes acima de 15 anos objetivou verificar a viabilidade de avaliações repetidas de QV na rotina clínica por profissionais da saúde durante o período de 18 meses a cada teste de função pulmonar. Para a avaliação da QV, utilizaram o questionário *Questions on Life Satisfaction* (FLZ^M) realizando assim perguntas sobre satisfação geral com a vida, saúde e com aspectos da vida específico da FC a fim de refletir a perspectiva subjetiva do paciente e seus resultados sugeriram que as avaliações repetidas na rotina clínica são viáveis e úteis para reconhecer a adaptação individual do paciente.

Em nosso estudo, realizou-se apenas uma única avaliação com o questionário, porém acreditamos que essa medida proposta por Goldbeck *et al* (2007) pode ser eficiente, principalmente na transição da adolescência para a vida adulta, e sugerimos novos estudos em relação à aplicação e resultados, pois não há muitas evidências de acompanhamento dos pacientes por um determinado período e as medidas devem ser previamente estabelecidas para amenizar a queda da QV em pacientes FC.

Em vista disso, a QV de FC deve ser vista e tratada de forma multidisciplinar, investigando assim essa correlação entre aspectos emocionais, depressão e ansiedade, bem como outros tópicos como avaliações de distúrbios do sono, diferenças entre sexos na QV de FC, ambiente familiar, dessaturação noturna de oxigênio e estado nutricional. Além

do mais, possíveis medidas e estratégias de ação devem ser implementadas visando o bem-estar global de nossos pacientes.

5. CONCLUSÃO

Obtivemos boa pontuação por meio da PedsQL na qualidade de vida dos pacientes avaliados. Foram observados maiores scores de QV no domínio físico e os menores scores na atividade escolar e no aspecto emocional respectivamente. Todas pacientes se encontravam clinicamente estáveis e em acompanhamento multidisciplinar.

Na revisão sistematizada, podemos observar predominância de estudos aos quais demonstraram pontuações médias a ótimas nas escalas utilizadas para avaliação de QV.

Sintomas de ansiedade e depressão relatados nos estudos foram observados na nossa avaliação, o que sugere uma correlação direta com os aspectos emocionais que a adolescência pode gerar.

6. REFERÊNCIAS

ANDRADE, R. C. *et al.* Comparação da força muscular respiratória, qualidade de vida e capacidade funcional entre adolescentes com fibrose cística com diferentes perfis bacteriológicos. **Fisioter. Pesqui.**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 143-150, 2018.

ARRINGTON-SANDERS *et al.* *Gender differences in health-related quality of life of adolescents with cystic fibrosis.* **Health and Quality of Life Outcomes**, 4:5, 2006.

Brasil. **Ministério da Saúde**. Secretaria-Executiva. Secretaria de Vigilância em Saúde. Glossário temático: promoção da saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Vigilância em Saúde. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BREDEMEIER, J.; GOMES, B. W.; Percepção de qualidade de vida de pessoas com fibrose cística: um estudo sobre a adequação dos instrumentos de medida. **Rev. Psiquiatr.** Rio Grande do Sul, Porto Alegre, v.29, n. 1, p. 35-43, 2007.

COHEN, M. A. *et al.* Avaliação da qualidade de vida de pacientes com fibrose cística por

meio do *Cystic Fibrosis Questionnaire*. **J. bras. Pneumol.**, São Paulo, v. 37, n. 2, p. 184-192, 2011.

DEL CIAMPO, I. R. L. *et al.* Manifestações precoces da fibrose cística em paciente prematuro com íleo meconial complexo ao nascimento. **Rev. Paul. Pediatr.** v.33 n.2 p.241-245, 2015.

ELKIN, L. S.; WILLIAMS, L.; MOORE, M.; HODSON, E. M.; RUTHERFORD, M. O. *Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis*. **Clinical Science**. v. 99, n. 4, p. 309-314, 2000.

FIRMIDA, M. C; MARQUES, B. L; COSTA C. H. Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, 10 (4): 12-22, 2011.

GANCZ, D. W. *et al.* *Quality of life amongst adolescents and young adults with cystic fibrosis: correlations with clinical outcomes*. **Clinics**. São Paulo, v. 73, e427, 2018.

GOLDBECK, L. *et al.* *Monitoring quality of life in outpatients with cystic fibrosis: Feasibility and longitudinal results*. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 6, 171–178, 2007.

HUSSEY, J. *et al.* *Peripheral Muscle Strength in Young Males with Cystic Fibrosis*. **J Cyst Fibros**. Sep;1 (3) :116-21, 2002.

QUITTENER, L. A. *et al.* *Impact of Socioeconomic Status, Race, and Ethnicity on Quality of Life in Patients With Cystic Fibrosis in the United States*. **Chest**, 137 (3): 642–650, 2010.

RIEKERT, A. K. *et al.* *The Association Between Depression, Lung Function, and Health-Related Quality of Life Among Adults With Cystic Fibrosis*. **Chest**, 132 (1): 231-7, 2007.

SANTOS, C. M. C. *et al.* A estratégia do PICO para a construção de perguntas de pesquisa e busca de evidências. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, p. 508-511, junho de 2007.

SANTOS, S. L. *et al.* Análise crítica dos escores de avaliação de gravidade da fibrose

cística: estado da arte. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 286-298, 2004.

SHOFF, M. S. *et al.* Nutritional status is associated with health-related quality of life in children with cystic fibrosis aged 9–19 years. **J Cyst Fibros**, 2013, 746–753.

SILVA, L. A. *et al.* Quality of life of children and adolescents with cystic fibrosis: the importance of body image and the impact of nutritional status, age and race/skin color on patients' and caregivers' perceptions. **Demetra: Food, Nutrition & Health**, v. 13, 2018.

SZYNDLER, E. J. *et al.* Psychological and family functioning and quality of life in adolescents with cystic fibrosis. **J Cyst Fibros**, 2005, 135 – 144.

THOMAS, C. *et al.* Quality-Of-Life in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis Managed in Both Regional Outreach and Cystic Fibrosis Center Settings in Queensland. **J Pediatr**, 2006; 148:508-16.

TOMASZES, L. *et al.* Evaluation of quality of life predictors in adolescents and young adults with cystic fibrosis. **Heart Lung**, v. 48, 159-165, 2018.

TROOSTERS, T. *et al.* Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. **Eur Respir J**. 33:99–106, 2009.

VANDELEUR, M. *et al.* Quality of life and mood in children with cystic fibrosis: Associations with sleep quality. **Journal of Cystic Fibrosis**, 17 (6): 811-820, 2017.

YOUNG, C. A. *et al.* The Impact of Nocturnal Oxygen Desaturation on Quality Of Life In Cystic Fibrosis *Journal of Cystic Fibrosis*. **J Cyst Fibros**, 2011.

Autor para correspondência:

Renata Calhes Franco

E-mail para correspondência: franco.renata@terra.com.br

Centro Universitário das Américas (FAM)

Av. Joaquim Bôer, 733 - Jardim Luciane, Americana - SP, CEP:13477-360

Recebido: 25/06/2020 Aceito: 17/08/2020

TRANSIÇÃO DE CUIDADOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTE COM FIBROSE CÍSTICA: UM CONSTRUCTO COLETIVO DO CUIDADO

TRANSITION OF CARE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A COLLECTIVE CONSTRUCT OF CARE

**Allamanda Lemos Graça dos Santos¹, Katty Anne Carvalho Marins^{1*}, Antília
Januária Martins¹**

1 - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. IFF – Fiocruz

RESUMO:

A expectativa de vida de crianças e adolescentes com doenças crônicas e raras tem aumentado consideravelmente. A Fibrose Cística é uma doença crônica e rara, de origem genética, autossômica, progressiva, multissistêmica e sem cura, que exige um acompanhamento de saúde multidisciplinar contínuo. A transição de cuidados consiste no processo elaborado conjuntamente entre os sujeitos envolvidos, isto é, crianças, adolescentes, familiares e profissionais de saúde, capaz de assegurar a coordenação e continuidade do cuidado. Esse processo se materializa na elaboração de um plano de transição individualizado e singular para um serviço de saúde de adulto, desenvolvido ao longo de todo o acompanhamento no centro de referência pediátrico, de modo que os sujeitos com Fibrose Cística sejam protagonistas desse processo. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre transição de cuidados em crianças e adolescente com Fibrose Cística. As bases de dados consultadas foram a SciELO no mês de setembro de 2019 e julho de 2020 e a Biblioteca Virtual em Saúde em julho de 2020. Foram encontrados 4 artigos que versavam sobre o tema. Consideramos a importância da construção de um plano de transição de cuidados, alinhado desde o diagnóstico, constructo coletivo presente na infância com FC, perpassando a adolescência, até o momento da transferência a vida adulta. Um plano de transição que seja interdisciplinar e interinstitucional, protagonizado pelas pessoas com FC, suas famílias e pelos serviços de saúde.

Palavras Chaves: transição de cuidados, crianças, adolescentes, fibrose cística.

ABSTRACT:

The life expectancy of children and adolescents with chronic and rare diseases has been considerably increased. Cystic Fibrosis is a chronic and rare disease, of genetic, autosomal, progressive, multisystemic and without cure, which requires a continuous multidisciplinary health monitoring. The care transition consists of a process elaborated jointly between the subjects involved, that is, children, adolescents, family members and health professionals, capable to ensure coordination and continuity of care. This process materializes in the elaboration of an individualized and unique transition plan for an adult health service, developed throughout the monitoring at the pediatric reference center, so that individuals with Cystic Fibrosis are the protagonists of this process. This study deals with a bibliographic review carried out based on SciELO in the month of September 2019 and July 2020 at the Virtual Health Library in July 2020. We consider the importance of building a care transition

plan, tacked from the diagnosis, the collective construct present in childhood with CF, going through adolescence, until the moment of transference to adult life. A transition plan that is interdisciplinary and interinstitutional, led by people with CF, their families and health services.

Keywords: care transition, children, adolescents, cystic fibrosis.

1. INTRODUÇÃO

O presente artigo parte de uma revisão bibliográfica para refletir sobre o processo de transição de cuidados de crianças e adolescentes com Fibrose Cística.

A Fibrose Cística (FC), conforme Antunes (2000) é uma doença grave, de origem genética, autossômica, progressiva, multissistêmica e sem cura, que acomete, principalmente, o sistema respiratório e gastrointestinal.

O termo transição de cuidados passou a ser reconhecido a partir de 1980, dado o aumento da expectativa de vida de crianças e adolescente com condições de saúde crônicas. Essas crianças, adolescentes e suas famílias cotidianamente vivenciam diversos desafios quanto o acesso à saúde e a melhoria de qualidade de vida.

Dentre os desafios supracitados, destaca-se a reorganização da dinâmica familiar, a fim de suprir as intensas demandas do tratamento em saúde, o que se soma as necessidades de acesso aos insumos, tecnologias de saúde e os impactos no processo de socialização.

O processo de transição de cuidados consiste na elaboração conjunta de um plano individualizado de cuidados, a partir da participação de todos os sujeitos envolvidos na dinâmica de cuidados, isto é, crianças, adolescentes, familiares e profissionais de saúde.

O processo em questão favorece uma transferência programada e planejada de adolescentes com condições de saúde crônicas dos serviços de atenção pediátricos para os serviços de adultos. Assim, objetiva-se assegurar a coordenação e continuidade do cuidado por meio de um plano de transição individualizado e singular, desenvolvido ao longo de todo o acompanhamento no Centro de Referência Pediátrico, de modo que as crianças e adolescentes com Fibrose Cística se tornem protagonistas nesse processo.

Segundo Moreira et al (2017, p.08), “existe uma preocupação legítima na transição do cuidado, por representar um momento crítico para a garantia da manutenção e da qualidade da assistência, sendo a comunicação um elemento chave neste processo”.

Desse modo, é relevante a reflexão sobre o processo de transição de cuidados e sua influência no exercício da autonomia e protagonismo das crianças e adolescentes com FC, no que tange ao cuidado e tratamento. Assim como, no desencadear das relações sociais,

frente a sua condição de saúde que interfere na construção gradativa da autonomia desde o momento do diagnóstico, sendo constructo possível a uma vida adulta.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um trabalho baseado no referencial da pesquisa bibliográfica, que consiste no exame da literatura científica para levantamento e análise do que já se produziu sobre determinado tema (Marconi e Lakatos, 2008). Primeiramente foi feita uma revisão bibliográfica na base de dados SciELO no mês de setembro de 2019 e em julho de 2020. Com o objetivo de ampliar a busca foi realizado um levantamento na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) em julho de 2020. Em ambos os levantamentos se utilizou os descritores “transição de cuidados”, “crianças”, “adolescentes” e “Fibrose Cística”.

Num primeiro momento realizou-se a pesquisa apenas com o descritor “Fibrose Cística”, onde foram encontrados 233 artigos. Logo após, foram utilizados os descritores “Fibrose Cística” e “crianças”, sendo encontrados 42 artigos. Pesquisou-se também “Fibrose Cística” e “criança ou adolescente”, dispondo esse de 76 artigos. E, por fim, com o objetivo de refinar a pesquisa, utilizou-se os descritores “Fibrose Cística” e “criança ou adolescente” e “cuidado transicional ou transição de cuidados”, os quais possibilitaram o encontro de 02 artigos, os quais possuem recorte temporal a partir de 1980. Esta mesma pesquisa refeita em julho de 2020 não encontrou resultados além dos supracitados.

Quanto à busca realizada na BVS em julho de 2020, utilizando-se as mesmas palavras-chave e os filtros Fibrose Cística / Qualidade de Vida / Autocuidado/ Educação em Saúde/ Assistência Integral à Saúde com o recorte temporal de 2010 a 2020. Foram encontrados 4 artigos, destes, um já constava no levantamento feito na SciELO. Outros 2 falavam sobre estratégias para construção do cuidado e um sobre a percepção das crianças com FC sobre seus corpos não sendo considerado, pois não tinha conexão com o tema desse estudo. Portanto, foram incluídos os 2 trabalhos sobre as estratégias de cuidado, totalizando 4 artigos encontrados entre as duas bases de dados.

Quadro 1 – Caracterização do Acervo

Título e autor do estudo	Intervenções de enfermagem no monitoramento de adolescentes com fibrose cística: uma revisão de literatura. Reisinho e Gomes (2016)
Metodologia	Revisão de literatura
Objetivos	Buscar intervenções de enfermagem que enfoquem a melhoria da qualidade de vida e a promoção do autocuidado em adolescentes que sofrem de fibrose cística.
Resultados	As intervenções de enfermagem para adolescentes com fibrose cística e seus familiares foram identificadas e organizadas conforme o papel dos enfermeiros, isto é, cuidador, coordenador, conselheiro, pesquisador, treinador e parceiro assistencial.
Conclusões	As intervenções de enfermagem visam estimular o adolescente ao longo do processo terapêutico, envolvendo no processo a família e a rede de apoio. Os profissionais de saúde devem ser capazes de identificar as demandas específicas dos pacientes com doenças crônicas e suas famílias, visando alcançar uma melhor compreensão e adaptação ao processo de transição entre a saúde e a doença.
Título e Autor do estudo	O processo de socialização de crianças e adolescentes com fibrose cística: subsídios para o cuidado de enfermagem. Pizzignacco e Lima (2006)
Metodologia	Qualitativo, exploratório e descritivo
Objetivos	Conhecer o dia-a-dia da criança e do adolescente com Fibrose Cística (FC), a partir de suas próprias vivências, bem como identificar situações que possam interferir nesse cotidiano.
Resultados	Os resultados evidenciam as repercussões da Fibrose Cística no processo de socialização desses pacientes, salientando a importância dos profissionais de saúde conhecerem essas demandas e incorporarem-nas ao plano de cuidados, visando a intervenções efetivas que promovam o crescimento e o desenvolvimento infanto-juvenil.
Conclusões	Considera-se que a relação desses pacientes com os ambientes de socialização e a família é prejudicada não pela doença em si, mas pela falta de estratégias de enfrentamento positivas.
Título e autor do estudo	Papel do enfermeiro na assistência a pacientes pediátricos e adolescentes com fibrose cística no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Laurent et.al (2011)
Metodologia	Relato de experiência
Objetivos	Propiciar visibilidade às ações de cuidados de enfermagem direcionados à criança e adolescente com FC e suas famílias realizadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)
Conclusões	O enfermeiro intervém nas dimensões biopsicossociais. As intervenções realizadas nesta assistência pretendem a aceitação da doença, a melhora clínica do paciente, o controle dos sintomas, o conhecimento da doença e do regime terapêutico, o comportamento de adesão ao tratamento e a participação e apoio do familiar no cuidado.
Título e autor do estudo	Lola tinha uma coisa: construção de um livro educativo para crianças com fibrose cística Pizzignacco et al (2012)
Metodologia	Descritivo
Objetivos	Auxiliar profissionais de saúde e familiares a contarem para crianças menores de 5 anos sobre seu diagnóstico de Fibrose Cística.
Conclusões	As autoras consideram a importância da articulação entre teoria e prática, a interdisciplinaridade e a criatividade como elementos essenciais para o planejamento e implementação de cuidados inovadores às condições crônicas, especialmente aquelas ocorridas na infância.

Fonte: Dados provenientes de pesquisa realizada na base de dados Scielo e BVS.

Dentre os artigos encontrados, observa-se que a coordenação do cuidado é atribuída a figura do profissional de enfermagem, onde este encarrega-se pelo acompanhamento do processo de autocuidado na dimensão biopsicossocial. Os artigos citam a importância da equipe multiprofissional nestas dimensões, contudo, a organização do cuidado e articulação com a família e o paciente fica principalmente ao encargo da enfermagem.

Ao analisar os artigos, tornou-se perceptível a importância de trabalhar com os pacientes com Fibrose Cística e suas famílias questões acerca das demandas que emergem nos períodos de transições dos distintos ciclos da vida, de maneira que se estimule não apenas o cuidado em saúde, mas questões da vida enquanto sujeitos sociais que transitam em diversos espaços de socialização.

2.1 A Vivência da Infância e Adolescência com Fibrose Cística

A infância e adolescência são constituídas como fases em que os sujeitos se encontram em pleno desenvolvimento físico e mental, demandando proteção diferenciada e integral.

A OMS considera criança toda pessoa na faixa etária de zero até completar 10 anos, enquanto o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA) considera criança toda pessoa de 0 a 12 anos incompletos. A OMS define a adolescência entre 10 e 19 anos, enquanto o ECA, a faixa etária de 12 a 18 anos de idade.

Segundo Schultz e Barros (2011), a infância é compreendida entre o nascimento e a puberdade, possui modos específicos de sentimentos, ações e comportamentos que podem ser observados de maneira a se considerar as diferenças culturais e a troca de conhecimentos que se estabelecem entre crianças, adolescentes e adultos.

A adolescência, período da vida humana entre a puberdade e a vida adulta, vem do latim *adolescens*, *adolescere*. De acordo com Santos (2019) é um período que há flutuação entre dependência e independência de fatores externos e internos, bem como um período de contradições entre as próprias ações e sentimentos frente ao meio social e familiar.

Eisenstein, (2005, p.01) compreende a adolescência por um

período de transição entre a infância e a vida adulta, caracterizado pelos impulsos do desenvolvimento físico, mental, sexual e social e pelos esforços do indivíduo em alcançar os objetivos relacionados às expectativas culturais da sociedade em que

vive. A adolescência se inicia com as mudanças corporais da puberdade e termina quando o indivíduo consolida seu crescimento e sua personalidade, obtendo progressivamente sua independência, além da integração em seu grupo social.

Além disso Eisenstein, pontua ser momento em que ocorre a construção de uma nova identidade, distinta da identidade construída na infância, devido as mudanças que ocorrem neste novo ciclo da vida (Apud Aberastury,1981).

Santos (2019), também referencia que devido às diferentes características de variabilidade e diversidade dos parâmetros biológicos e psicossociais que acometem os adolescentes nesse período, a definição cronológica não se torna o critério mais apropriado para estudos clínicos, antropológicos e populacionais (Apud Eisenstein, 1999).

A adolescência se constitui como um período de enormes descobertas, mudanças físicas, psicológicas e sociais na vida dos sujeitos. É o momento, no qual surgem diversas questões relacionadas às expectativas para o futuro, a aceitação entre os pares no ciclo de convivência, as responsabilidades aumentam, assim como a demanda por autonomia, o que pode gerar diversos questionamentos e sentimento de insegurança.

Quando se fala em crianças e adolescentes com condições de saúde crônicas e raras, estas mudanças e questionamentos se tornam mais intensos decorrentes dos inúmeros desafios que perpassam seus cotidianos dado o processo de desenvolvimento biopsicossocial esperado a fase da vida, paralela a uma dinâmica ininterrupta de tratamento e cuidados em saúde.

Outrossim, em consequência da complexidade da condição de saúde, as crianças e adolescentes com FC necessitam do acesso aos insumos, tecnologias em saúde, atendimento multidisciplinar e intersetorial, benefícios socioassistenciais, redes de proteção primária e secundária, fundamentais à promoção da saúde e qualidade de vida.

De acordo com Aguiar et al. (2016), em um estudo qualitativo com pacientes com FC no Centro de Referência da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), os adolescentes participantes do estudo relataram perdas relacionadas à condição de saúde, como a interrupção da vida cotidiana, mudanças na rotina diária e o sentimento de incompetência e fracasso. Além disso, os adolescentes, também, relataram a perda de liberdade associada a complexa rotina de tratamento.

A adesão ao tratamento em saúde que a FC requer impacta diretamente na organização familiar do sujeito, devido à necessidade de reestruturar a dinâmica da vida cotidiana. Logo, o tratamento precisa assumir o lugar de parte da vida, não como único sentido do existir.

A presença da condição de saúde requer um cuidado constante e, em geral, a responsabilidade por este cuidado recai sobre a figura materna. A convivência diária com a condição de saúde crônica e rara aumenta o conhecimento da mulher/mãe/cuidadora sobre a situação do filho, desenvolvendo uma visão atenta em relação aos aspectos clínicos e emocionais apresentados pela criança, assim como, passa a conhecer suas reações e necessidades (Costa et al., 2010).

Para Costa et al. (2010), o envolvimento familiar no cuidado exige atualmente uma participação ampliada do grupo familiar, considerando que a mulher/mãe atua em diversos setores da sociedade, inclusive como provedora financeira do grupo familiar. A ela são conferidas, na maioria das vezes, as responsabilidades integrais do cuidado, abdicando da sua inserção nas esferas da reprodução das relações sociais em função do gerenciar do cuidado de sua criança/adolescente.

Logo, é perceptível que o rearranjo na dinâmica familiar para dar conta do tratamento em saúde acarreta impactos nos espaços de socialização, na dinâmica econômica do grupo familiar, na sobrecarga da mulher/mãe, nos estigmas sociais e, sobremaneira, na construção e aquiescência do diagnóstico e autocuidado daqueles que vivenciam em seus corpos a condição de saúde, isto é, as crianças e adolescentes com FC.

2.2 O processo de transição de cuidados

O quantitativo de crianças e adolescentes com condições de saúde crônicas e raras que chegam à idade adulta é significativo em âmbito mundial. De acordo com Nóbrega et al. (2017), na sociedade norte-americana cerca de 14% da população tem uma doença crônica, e 9,6% duas ou mais. Essa expansão implica refletir acerca das necessidades biopsicossociais que esses sujeitos demandam a uma boa qualidade de vida na infância e adolescência, bem como no trânsito para a vida adulta.

Segundo a OMS, qualidade de vida define-se pela “percepção do indivíduo enquanto sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores, nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (OMS, 1998, p. 28).

Moreira et al (2014), em uma revisão bibliográfica, aponta a necessidade de ampliar a discussão acerca das condições de saúde crônicas, dada a transição epidemiológica da população brasileira. Pois, o avanço dos recursos tecnológicos para diagnóstico e

tratamento sucede o aumento da sobrevida da população infanto-juvenil com condições crônicas complexas de saúde.

Deste modo, o aumento da expectativa de vida envolvendo crianças e adolescentes com condições de saúde crônicas e raras expressa a necessidade da viabilização de estratégias de cuidado que reflitam acerca das especificidades e singularidades que essa condição apresenta.

Campbell et al (2016) descreve que de 1982 a 2007 a proporção de pessoas com FC que chegam à idade adulta aumentou de 27% para 56% (Apud Cystic Fibrosis Trust, 2008). Presume-se que, crianças nascidas com FC nos dias de hoje consigam chegar aos 50 anos de idade (Apud Dodge, 2007).

O Registro Brasileiro de Fibrose Cística (2016), também expressa um aumento significativo na expectativa de vida em pessoas com FC, e relata que atualmente existem 4.654 brasileiros com FC, destes, 8,2% têm idade entre 25 a 30 anos.

Segundo Santos (2011), as condições de desenvolvimento científico e socioeconômico do país, bem como o diagnóstico precoce e o tratamento adequado em saúde, influenciam diretamente na expectativa de vida das pessoas com FC.

Campbell et al. (2016) reitera que a adolescência é uma época em que os comportamentos de adultos estão emergindo no cotidiano desses sujeitos. O que influencia no processo de promoção da saúde a partir da inserção no autogerenciamento do respectivo tratamento. Assim, torna-se crucial dinamizar um plano de transição de cuidados dos Centros de Referência pediátricos para os de adultos, capaz de ser desenvolvido pelo adolescente com FC, sua família e os profissionais de saúde de ambos serviços.

Ao refletir acerca da transição de cuidados, é importante subsumir, brevemente, o conceito de cuidado em saúde. Por cuidado em saúde, considera-se uma relação intersubjetiva que se estabelece continuamente a partir das necessidades do uso de tecnologias leves, leve-duras e duras, propiciando espaço de escuta, acolhimento, vínculo, interações, negociações, a partir do diálogo horizontal entre usuários, profissionais e instituições (Fiocruz, 2019).

Cecílio (2011), apresenta importantes contribuições, ao refletir quanto às dimensões da gestão do cuidado em saúde, a partir do provimento das tecnologias de saúde, de acordo com a singularidade de cada sujeito em diferentes momentos da vida, observando o bem-estar, segurança e autonomia para seguir uma vida produtiva e feliz.

A pessoa com FC precisa ser reconhecida como protagonista da gestão do seu cuidado, expresso na importância do “cuidar de si, no sentido de que cada um de nós pode

ou tem a potência de produzir um modo singular de andar na vida, fazendo da vida uma obra de arte” (Cecílio, 2011, p.589).

Para Cecílio (2011), a gestão do cuidado constitui-se de cinco dimensões: individual, familiar, profissional, organizacional, sistêmica e societária. Todas essas dimensões, estão conectadas, posto serem corresponsáveis à produção do cuidado integral em saúde.

Bandeira et al (2017) destaca o termo transição de cuidados como a necessidade de prestar cuidados em saúde entre os ciclos da adolescência e da vida adulta, o qual foi reconhecido a partir da década de 1980, decorrente do aumento no quantitativo de adolescentes com condições de saúde crônicas e raras que chegaram à vida adulta.

O processo de transição de cuidados consiste na preparação do paciente e de sua família por meio da educação em saúde e da construção de um plano de cuidados individualizado desenvolvido a longo prazo. Este processo possibilita centrar a pessoa com FC como protagonista singular do seu tratamento em saúde e de sua vida social, coordenando a continuidade do cuidado em saúde (Bandeira, 2017).

O estímulo à cogestão do cuidado em saúde pode contribuir para uma adesão promissora ao tratamento quando o adolescente com FC for de fato transferido para o Centro de Referência de Adultos. Posto que, vale considerar essa transferência dos cuidados, como um elemento constituinte do processo de transição. Do contrário, “reconhece-se que uma transição desadequada compromete a adesão às consultas e à terapêutica, incluindo [aumento] a taxa de hospitalização e cuidados intensivos” (Bandeira, 2017, p.98).

Considerando as especificidades dessa condição de saúde, as Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da FC refere que “a passagem do adolescente para um Centro de Adultos é desafiante, e há evidências de que programas de transição otimizam o processo de transferência” (Athanzio, R. et al, 2017, p.220).

O desafio está em promover um processo de transição que estimule o protagonismo e a autonomia dos sujeitos com FC frente às diferenças macroestruturais, de prestação de serviços e de progressão do adoecimento, considerando a indispensabilidade e o rigor que o tratamento em saúde requer.

Desta forma, consideramos ser a transferência de cuidados uma etapa do processo de transição. Ou seja, não pode ser compreendido como um evento isolado, mas uma das etapas que compõem um processo de construção coletiva.

Patience et al. (2019) destaca a existência de efeitos adversos associados à falta

de intervenções estruturadas nas transições de cuidados, tais como: complicações médicas, limitações na saúde e bem-estar, problemas com a adesão ao tratamento e medicamentos, descontinuidade do tratamento, insatisfação do paciente, uso recorrente de serviços de emergência e internações, acarretando no aumento dos custos de atendimento e impactos negativos na qualidade de vida das pessoas com FC.

Cabe ainda considerar o papel dos pais sobre o tratamento/cuidado em saúde como um elemento que pode dificultar, de certo modo, o processo de transição de cuidados pelo fato de encontrarem dificuldades em estimular a independência dos filhos acerca dos próprios cuidados em saúde, talvez por não mensurar que a vida adulta há de chegar. Além disso, somam-se os fatores referenciados as vulnerabilidades sociais, advindas com a condição de saúde, a baixa escolaridade, ausência de interlocução com o centro de adultos e fatores psicossociais associados (Patience et al., 2019).

Nos Estados Unidos o termo transição de cuidados é bastante discutido, inclusive, em 2002, foi publicada uma declaração de consenso entre a American Academy of pediatrics (AAP), a American Academy of Family Physicians (AAFP) e a American College of Physicians (ACP) – American Society of Internal Medicine, acerca da relevância de viabilizar e apoiar o processo de transição de adolescentes com condições crônicas e raras de saúde para os desafios da idade adulta.

O Health Care Transition (HCT), de acordo com um relatório clínico produzido em 2002 pela AAP, em anuência da AAFP e ACP, o preparo para a transição inclui o planejamento para quando de fato ocorrer o momento da transferência de cuidados.

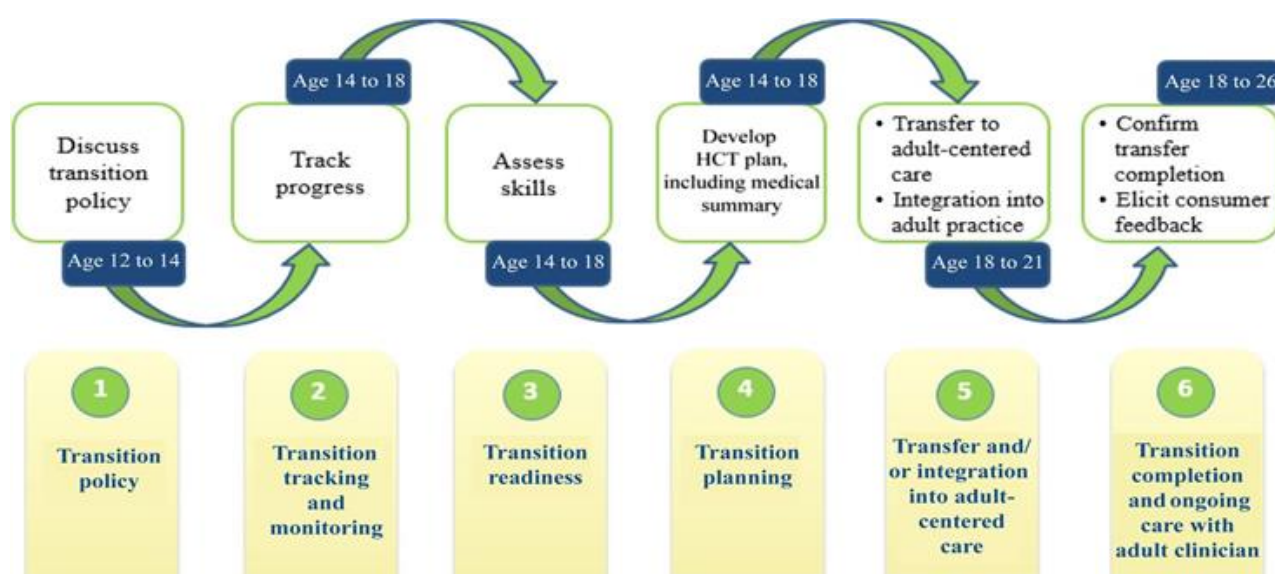
Assim, baseia-se nos seguintes princípios:

- 1.Importância do foco na força, centrado em jovens e / ou jovens adultos;
- 2.Ênfase na autodeterminação, autogestão e envolvimento da família e / ou do cuidador;
- 3.Reconhecimento de diferenças e complexidades individuais;
- 4.Reconhecimento de vulnerabilidades e necessidade de uma abordagem de saúde da população distinta para jovens e adultos jovens;
- 5.Necessidade de preparação precoce e contínua, incluindo a integração em um modelo de atendimento adulto;
- 6.Importância da prestação de contas compartilhada, comunicação eficaz e coordenação dos cuidados entre médicos e sistemas pediátricos e adultos;
- 7.Reconhecimento das influências de crenças e atitudes culturais, bem como do status socioeconômico;
- 8.Ênfase na obtenção de equidade em saúde e eliminação de disparidades; e

9.Necessidade de pais e cuidadores para apoiar jovens e adultos jovens na construção de conhecimentos sobre sua própria saúde e habilidades na tomada de decisões e no uso de cuidados de saúde.

O HCT, ainda indica seis elementos essenciais para um processo de transição, adaptáveis às diferentes realidades que compartilhem como objetivo um processo de transição de cuidados gradativo e possivelmente seguro. Tais elementos são subdivididos de acordo com a faixa etária para cada etapa do processo, conforme ilustração a seguir:

Figura 2. Cronograma para a introdução dos Seis elementos principais nas práticas pediátricas.



Fonte: Patience et al. (2018, p. 5)

A figura acima apresenta os elementos que são subdivididos da seguinte forma: discussão acerca da política de transição, acompanhamento do progresso (12 a 14 anos), avaliação das habilidades, desenvolvimento de um plano de transição de cuidados individualizado incluindo resumo médico (14 a 18 anos), transferência para o centro de adultos, incluindo a integração na prática adulta (18 a 21 anos), confirmação da conclusão da transferência e feedback do prestador e usuário (18 a 26 anos).

A AAP (2002) também aponta aspectos indispensáveis a serem desenvolvidos no processo de transição de cuidado, cuja articulação é estabelecida entre a pessoa com FC, os seus familiares e os profissionais de saúde dos serviços pediátricos e adultos.

O primeiro aspecto retrata acerca da articulação entre a pessoa com FC, a sua

família e os profissionais de saúde, objetivando traçar os pontos a serem trabalhados no processo de transição, de acordo com a faixa etária e incluindo a esfera das relações sociais, como os estudos, profissionalização, independência, dentre outros aspectos. Além disso, é apontado a importância desses pontos serem revalidados regularmente.

O segundo aspecto retrata a dinamicidade e a longitudinalidade do processo. Observa a importância do estabelecimento de metas possíveis de serem alcançadas, sempre estimulando a cogerção, levando em consideração os aspectos subjetivos, culturais e organizacionais que advêm do cotidiano dos sujeitos envolvidos no processo

O terceiro aspecto traduz-se na implementação do plano, por meio de ações socioeducativas e atividades que envolvam todos os atores do processo, sobretudo, os adolescentes com FC. Viabilizando, assim, o empoderamento e independência no autocuidado, através de ações simples, como agendar consultas, conversar com os profissionais de saúde e conhecer os medicamentos que utiliza.

O quarto e último aspecto descreve sobre a importância da produção de um documento que permita reavaliar a movimentação contínua de informações, o qual deve incluir três componentes: o plano de transição, listas de verificações longitudinais que apresentem as dificuldades e habilidades recorrentes no processo, bem como um resumo médico “portátil” contendo os dados médicos e sociais, capaz de subsidiar a intervenção da equipe de saúde do centro de adultos, quando chegar o momento da transferência.

Outro exemplo interessante é o Centro de Desenvolvimento Humano e Deficiência (CHDD) da Universidade de Washington (2012), o qual dispõe de um Projeto de Transição para a Saúde do Adolescente. O CHDD considera que a transição de saúde/ transição de cuidados é constituído como um amplo processo e quanto mais cedo os adolescentes e as suas famílias forem preparados, maior será a possibilidade de sucesso no trânsito entre a adolescência e a vida adulta. Consequentemente, poderá possibilitar a melhor adesão do tratamento em saúde quando ocorrer a transferência para o serviço de saúde de adultos.

Destacam-se, portanto, o desenvolvimento de habilidades, o estímulo à independência do adolescente como sujeito e sua família, a educação em saúde e o vínculo com profissionais de saúde, além do reconhecimento dos novos desafios que serão encontrados na vida adulta.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Refletir acerca do processo de transição de cuidados em pacientes com FC se faz

necessário à medida que essa população adentra a vida adulta e novos desafios são postos a promoção destes enquanto sujeitos sociais e protagonistas de sua história.

A Política Nacional de Humanização (PNH) em um dos seus princípios destaca por protagonismo, corresponsabilidade e autonomia “o reconhecimento de cada pessoa como legítima cidadã de direitos, a valorização e o incentivo de sua atuação na produção de saúde.” (Brasil, 2013, p. 7).

Desse modo, a transição de cuidados é um elemento primordial para o processo de cuidado de crianças e adolescentes com FC, dado o promover do protagonismo, da autonomia e o reconhecimento enquanto sujeitos sociais em pleno desenvolvimento e potencialidades.

A importância do atendimento multiprofissional e interdisciplinar implicado a assegurar a transição gradativa de crianças e adolescentes com FC perpassa pela identificação já na infância e adolescência, da necessidade de estimular e potencializar o protagonismo, a exemplo do estímulo ao autocuidado, pois esses sujeitos necessitam a todo tempo transitar em novos caminhos, seja no cuidado e tratamento da condição de saúde, seja nas demandas advindas da vida social.

Na realidade brasileira, observamos um debate em construção, cujas reflexões acerca da transição de cuidados como um processo, necessita envolver em protagonismo da (o) criança/adolescente com FC, familiares e profissionais de saúde de ambos os centros de referência (pediátricos e adultos).

No entanto, compreende-se a existência de inúmeros desafios, desde estruturais aos intersubjetivos. Perpassam questionamentos, tais como: Qual o momento de referenciar o tratamento para o centro de referência de adultos? Há condições estruturais de acolhimento no centro de adultos em igualdade de demanda? Como organizar a transferência dos adolescentes com FC? Trata-se apenas de uma transferência ou transição?

Esses questionamentos precisam ser respondidos de forma reflexiva, coletiva e contextualizada a cada realidade sócio territorial e, em paralelo, contemplando as necessidades da própria pessoa com FC, familiares/ cuidadores, os profissionais de saúde, bem como pesquisadores e associações da sociedade civil.

A transição de cuidados como um processo constitui-se numa ferramenta potencialmente capaz de atenuar sofrimentos e promover a autonomia. É uma ferramenta que possibilita fomentar a articulação das dimensões da gestão do cuidado em saúde, tornando as crianças e adolescentes com FC atores sociais frente a condição de saúde que

vivenciam e experienciam cotidianamente.

Considerando os apontamentos para um processo de transição de cuidados gradativo e contínuo, na centralidade das demandas do adolescente com FC, torna-se perceptível apreender a possibilidade de ofertar cuidados de saúde ininterruptos, coordenados e favoráveis ao seu desenvolvimento biopsicossocial.

Desse modo, a transição de cuidados é um elemento primordial para o processo de cuidado de crianças e adolescentes com FC, dado o promover do protagonismo, da autonomia e o reconhecimento enquanto sujeitos sociais em pleno desenvolvimento e potencialidade.

Em termos de contribuição para o amplo debate, apontamos a importância da construção de um plano de transição de cuidados, alinhavado desde o diagnóstico, constructo coletivo presente na infância com FC, perpassando a adolescência, até o momento da transferência a vida adulta. Um plano de transição que seja interdisciplinar e interinstitucional, protagonizado pelas pessoas com FC, suas famílias e pelos serviços de saúde.

4. REFERÊNCIAS

ABERASTURY, Arminda. Adolescência normal, por Arminda Aberastury e Mauricio Knobel. Trad. de Suzana Maria Garagoray Bailve. Porto Alegre, Artes Médicas, 1981.

American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics*. 2002;110(6 Pt 2):1304-1306. PMID: 12456949. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12456949/>. Acessado em: 14 de jul.2020

Aguiar, Kátia CA; Nucci, Nely AG; Marson, Fernando AL; Hortêncio, Tais DR; Ribeiro, Antônio F; Ribeiro, José D. Viver com fibrose cística: a visão pessoal do adolescente brasileiro. *Psicologia em Estudo*, vol. 21, núm. 2, abril-jun, 2016, pp. 211-222. Universidade Estadual de Maringá. Maringá, Brasil

ANTUNES, Evandro Thomsen. IN: NETO, Noberto Luwwig (Org.). *Fibrose Cística: enfoque multidisciplinar*. 2. ed. Florianópolis: Secretária de Estado de Saúde, 2009. p. 25-42

ATHANAZIO, Rodrigo Abensur et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. J. bras. pneumol. São Paulo, v. 43, n. 3, p. 219-245, junho 2017. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132017000300219&lng=en&nrm=iso>. Acessado em: 14 Ju 2020. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>.

BANDEIRA, Teresa; MOREIRA, Suzana; FERREIRA, Rosário; FERNANDES, Ricardo M. Transição de Cuidados de adolescentes para os Serviços de Adultos. Acta Pediatric Port 2017; 48: 98-101. DOI: <https://doi.org/10.25754/pjp.2017.11767>

BRASIL. Lei n. 8069, 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e das outras providências. Diário Oficial da União de 16 de julho de 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Humanização. Brasília, Ministério da Saúde, 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança: orientações para implementação / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, et al. Transition of care for adolescents from pediatric services to adult health services. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD009794. Published 2016 Abr 29. Doi: 10.1002/14651858.CD009794.pub2

Cecílio, Luiz Carlos Oliveira. Apontamentos teóricos-conceituais sobre processos avaliativos considerando as múltiplas dimensões da gestão do cuidado em saúde. Interface, Comunicação Saúde Educação, v.15, n.37, p.589-99, abr./jun.2011.

COSTA, Anne Shirley Menezes et al. Vivências de familiares de crianças e adolescentes com fibrose cística. Rev. bras. crescimento desenvolv. hum., São Paulo, v. 20, n. 2, p. 217-227, ago. 2010. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12822010000200005&lng=pt&nrm=iso>. Acessado em 22 nov. 2019.

Dicionário da Educação Profissional em Saúde. Todos os direitos reservados. Fundação

Oswaldo Cruz. Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio. © 2009

Eisenstein E. Adolescência: definições, conceitos e critérios. *Adolesc Saude*. 2005;2(2):6-7. Disponível em: http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe_artigo.asp?id=167. Acessado em 14 jul.2020.

Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). Brasil,2016. Disponível em: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2016.pdf. Acessado em 14 jul.2020.

MARCONI MA, LAKATOS EM. Metodologia do trabalho científico: procedimentos básicos, pesquisa bibliográfica, projeto e relatório publicações e trabalhos científicos. 7ª ed. São Paulo: Atlas; 2008.

MOREIRA, Martha Cristina Nunes; et al. Recomendações para uma linha de cuidados para crianças e adolescentes com condições crônicas complexas de saúde.IN: Caderno de Saúde Pública. Rio de Janeiro, V.33, n.11. vol. 33, nov. 2017.

Nóbrega VM, Silva MEA, Fernandes LTB, Viera CS, Reichert APS, Collet N. Chronic disease in childhood and adolescence: continuity of care in the Health Care Network. *Rev Esc Enferm USP*. 2017; 51:e03226. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2016042503226> Acessado em: 10 jul 2020

OMS. Promoción de la salud: glosario. Ginebra: OMS, 1998.

Patience H. White, W. Carl Cooley, Transitions Clinical Report Authoring Group, American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians and American College of Physicians. Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home. *Pediatrics* November 2018, 142 (5) e20182587; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2587> Acessado em: 10 jul 2020

SANTOS LFM. As representações sociais da fibrose cística em pacientes adultos. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto UERJ*, out./nov. 2011; 10(4): 149-53.

Santos, Jeferson do Nascimento. A percepção do profissional de saúde acerca do protagonismo do adolescente com Fibrose Cística. Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Multiprofissional em Saúde da Criança e do Adolescente Cronicamente Adoecidos do Instituto de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Rio de Janeiro, 2019.

Schultz, Elisa Stroberg & Barros, Solange de Moraes. A concepção de infância ao longo da história do Brasil contemporâneo. Ponta Grossa: Revista de Ciências Jurídicas. 3(2), p. 137-147. Ponta Grossa, 2011.

Universidade de Washington, Projeto de Transição para a Saúde do Adolescente (<http://depts.washington.edu/healthtr>). Acervo Teórico (Pesquisa Bibliográfica em bases de dados)

Laurent, Maria do Carmo da Rocha; Durant, Daiane; Abarno, Clarissa Pitrez. Rev. HCPA & Fac. Med. Univ. Fed. Rio Gd. do Sul; 31(2): 233-237, 2011. Artigo em Português | LILACS | ID: biblio-834388

Pizzignacco Tainá Maués Pelúcio, Lima Regina Aparecida Garcia de. Socialization of children and adolescents with cystic fibrosis: support for nursing care. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. 2006 Aug; 14(4): 569-577. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>? Acessado em: 18 fev 2020

PIZZIGNACCO, Tainá Maués Pelúcio et al. Lola tinha uma coisa: construção de um livro educativo para crianças com fibrose cística. Acta paul. enferm., São Paulo, v.25, n.2, p. 319-322, 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-1002012000200026&lng=en&nrm=iso>. Acessado em: 10 Jul 2020.

Reisinho Maria da Conceição Marinho Sousa Ribeiro Oliveira, Gomes Bárbara Pereira. Nursing interventions in monitoring the adolescent with Cystic Fibrosis: a literature review. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. 2016; 24: e2845. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>? Acessado: 18 fev 2020

Autor para correspondência:

Katty Anne Carvalho Marins

E-mail de correspondência: katty.marins@iff.fiocruz.br

**Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. IFF –Fiocruz
Av. Rui Barbosa, 716 - Flamengo, Rio de Janeiro/RJ, CEP: 22250-020**

Recebido: 25/06/2020 Aceito: 17/08/2020

AValiação LONGITUDINAL DA FORça MUSCULAR DE MEMBROS SUPERIORES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

LONGITUDINAL ASSESSMENT OF UPPER LIMB MUSCLE STRENGTH IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

**Rebeca Ferreira Costa¹, Rafaella Lima Ferreira Costa¹, Christine Pereira Gonçalves²,
Saint Clair dos Santos Gomes Junior³, Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves³,
Nelbe Nesi Santana^{4*}**

1 - Fisioterapeuta Residente do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

2 - Fisioterapeuta do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

3 - Docente do Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

4 - Coordenadora do Ambulatório de Fisioterapia Respiratória do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva e multissistêmica. A limitação nas atividades de vida diária pode ocasionar perda de massa muscular esquelética periférica, associada à diminuição progressiva da força muscular. O objetivo deste estudo foi avaliar a força muscular de crianças e adolescentes acometidos pela FC. Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva realizado em um centro de referência no Rio de Janeiro. Os pacientes foram acompanhados ao longo de 3 anos. Foram registradas as variáveis sexo, idade e tipo de mutação genética. A colonização bacteriana foi analisada através do exame do escarro. Para avaliar o estado nutricional, foram utilizados o índice de massa corporal para a idade e a estatura para a idade. O comprometimento da função pulmonar foi avaliado através do percentual do valor previsto alcançado do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). A força muscular foi avaliada através da força de preensão manual (FPM), mensurada com o dinamômetro e foram seguidas as normas da *American Society of Hand Therapist*. Foram avaliados 20 pacientes, com idade média de 11,77±2,80, sendo 40% do sexo masculino. A mutação genética mais encontrada foi a F508del e 40% da amostra era colonizada por *Pseudomonas aeruginosa*. A média do VEF₁ foi de 79,70±19,03% do valor previsto. A FPM, obteve média de 79,29±18,24% do valor predito. Ao longo de 3 anos, não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis observadas. Porém, as variáveis apresentaram tendência à queda. Foi possível observar que a FPM, além de ter apresentado valores próximos da normalidade, não obteve diferenças estatisticamente significativas ao longo do período estudado. Na literatura ainda há poucos estudos abordando a força muscular periférica em pacientes com FC. Além disso, na maior parte das pesquisas existentes, a força muscular se apresenta significativamente menor.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrose cística, Força muscular, Dinamômetro, Força de preensão manual

ABSTRACT:

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive and multisystemic disease. The limitation in activities of daily living can cause loss of peripheral skeletal muscle mass, associated with a progressive decrease in muscle strength. The aim of this study was to assess the muscle strength of children and adolescents affected by CF. A retrospective cohort study was carried out at a reference center in Rio de Janeiro. Patients were followed up for 3 years. The variables sex, age and type of genetic mutation were recorded. Bacterial colonization was analyzed by examining sputum. To assess nutritional status, the body mass index for age and height for age were used. The impairment of pulmonary function was assessed through the percentage of the predicted value reached of the forced expiratory volume in the first second (FEV1). Muscle strength was assessed using handgrip strength (FPM), measured with a dynamometer and the American Society of Hand Therapist standards were followed. Twenty patients were evaluated, with an average age of 11.77 ± 2.80 , 40% of whom were male. The most common genetic mutation was F508del and 40% of the sample was colonized by *Pseudomonas aeruginosa*. The mean FEV1 was $79.70 \pm 19.03\%$ of the predicted value. The HGS obtained an average of $79.29 \pm 18.24\%$ of the predicted value. Over 3 years, there was no statistically significant difference between the observed variables. However, the variables showed a downward trend. It was possible to observe that the HGS, in addition to having values close to normal, did not obtain statistically significant differences during the studied period. There are still few studies in the literature addressing peripheral muscle strength in CF patients. In addition, in most existing research, muscle strength is significantly less.

KEY WORDS: Cystic fibrosis, Muscle strength, Dynamometer, Handgrip strength

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva e progressiva definida pela disfunção de uma proteína chamada *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), que é uma proteína reguladora da condutância transmembrana (ATHANAZIO *et al.*, 2017). Sua função principal é controlar o balanço entre íons e água nas células epiteliais, atuando como canal de cloro. A proteína está localizada na membrana apical das células epiteliais do sistema respiratório, do pâncreas exócrino, do fígado, dos ductos sudoríparos, entre outros locais. Assim, a doença afeta diversos sistemas (FIRMIDA; MARQUES; COSTA, 2011).

A função da CFTR é particularmente importante nos pulmões, onde sua alteração causa ressecamento da superfície que reveste as vias aéreas. Consequentemente não há remoção das bactérias e a infecção crônica resulta em acúmulo de secreção e intensa inflamação local (PERRY *et al.*, 2016).

Também conhecida como mucoviscidose, a FC apresenta mais de 1.000 mutações relatadas responsáveis por sua transmissão (SANTOS *et al.*, 2005). Uma de suas referências mais antigas se encontra em um dito folclórico do norte da Europa, onde era relatado que a criança cuja testa beijada apresentasse sabor salgado, estaria destinada a

uma morte precoce (CABELLO, 2011).

O excesso de cloro no suor dos indivíduos acometidos, foi relatado por Di`Santagnese e colaboradores em 1953. Essa descoberta foi o marco para o desenvolvimento do teste do suor, que é o padrão ouro no diagnóstico da FC. O método Gibson & Cooke (1959) é o mais utilizado e é realizado através de estímulo na face palmar do antebraço pela iontoforese com pilocarpina (FIRMIDA; MARQUES; COSTA, 2011). O diagnóstico é confirmado quando a quantidade de concentração de cloreto encontrada no suor é ≥ 60 mEq/mL (GONÇALVES *et al.*, 2019).

A prevalência da FC ao redor do mundo é de aproximadamente 1 para cada 2.800-3.500 nascidos vivos. No Brasil, estima-se que 1 a cada 10 mil nascidos vivos são acometidos pela doença. As mutações no CFTR atribuem um caráter multissistêmico à FC (ROSA *et al.*, 2018).

Suas manifestações clínicas incluem doença pulmonar crônica e degenerativa, insuficiência pancreática, íleo meconial, colonização pulmonar persistente, além da alta concentração de cloro no suor. Existem formas atípicas da FC, nas quais as manifestações são mais leves, podendo o indivíduo ser monossintomático e o teste do suor apresentar a concentração de cloro dentro da normalidade (REIS; DAMACENO, 1998).

Essa patologia está relacionada à degradação da função pulmonar, desnutrição e limitação progressiva das atividades físicas. A infecção do sistema respiratório sucedida pela colonização bacteriana resulta no maior comprometimento da função pulmonar. Quando isso acontece, a obstrução é agravada pelo processo infeccioso, consequentemente criando um ciclo vicioso. Ainda que a obstrução dê início ao processo fisiopatológico, a infecção respiratória crônica se torna o evento principal, resultando na redução da capacidade funcional e piora da função pulmonar (ANDRADE *et al.*, 2018).

A doença pulmonar obstrutiva é o principal fator que resulta na morbidade e mortalidade de indivíduos com FC. Ao nascimento, não há relato de anormalidade histopatológica do pulmão, porém com poucas semanas de vida, é possível ser observada a obstrução de vias aéreas periféricas, com acúmulo de secreção e sucessivo comprometimento de vias aéreas maiores. A impactação do muco, infecção crônica e inflamação ocasionam um ciclo de lesão dos tecidos que resulta em falência respiratória (MURAMATU; STIRBULOV; FORTE, 2013).

O envolvimento multissistêmico na FC, com comprometimento clínico progressivo, pode resultar em limitação nas atividades físicas e nas atividades de vida diária, com deterioração da qualidade de vida. Esta limitação pode ocasionar perda de massa muscular

esquelética periférica, associada à diminuição progressiva da força muscular. Além disso, a redução da capacidade ventilatória promove mudanças adaptativas na musculatura esquelética, assim contribuindo para a intolerância física ao exercício. Estudos recentes têm avaliado a força muscular de pacientes com FC e seus resultados confirmam que esses indivíduos apresentam força muscular e capacidade oxidativa do músculo esquelético reduzidos quando comparado a indivíduos sem a doença (ROVEDDER *et al.*, 2019).

Tendo em vista que o comprometimento dos músculos esqueléticos tem sido uma complicação relevante em indivíduos com FC, levando a limitações nas atividades de vida diária, redução da capacidade funcional e consequentemente à piora da qualidade de vida, o objetivo do presente estudo foi avaliar a força muscular de crianças e adolescentes acometidos pela FC.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva com abordagem quantitativa realizado em um centro de referência no Rio de Janeiro. Os indivíduos estudados foram acompanhados ao longo de 3 anos, no período entre 2016 e 2019. Foram incluídas 20 crianças e adolescentes de 8 a 18 anos, com diagnóstico de FC confirmado pelo teste do suor. Foram excluídas as crianças que não possuíam avaliações de seguimento nos anos estudados.

Foram registradas as variáveis sexo, idade e tipo de mutação genética (homozigoto para F508del, heterozigoto para F508del ou outras mutações). A colonização bacteriana foi analisada através do exame do escarro, no qual foi encontrada ou não a existência de *Staphylococcus aureus* (SA), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA) e complexo *Burkholderia cepacia* (CBC). Para avaliar o estado nutricional dos indivíduos, foram utilizados o índice de massa corporal para a idade (IMC/I) e a estatura para a idade (E/I).

O comprometimento da função pulmonar foi avaliado através do percentual do valor previsto alcançado do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). A classificação de gravidade de comprometimento pulmonar considerada foi: normal, quando VEF₁>80% do valor previsto; leve, quando VEF₁>70%; moderado, se VEF₁ entre 60% e 69%; moderadamente grave, se VEF₁ entre 50% e 59%; grave, se VEF₁ entre 35% e 49%; e muito grave, quando VEF₁<35% (PELLEGRINO *et al.*, 2005). A capacidade vital forçada (CVF) e o índice de Tiffeneau (VEF₁/CVF) também foram expressos como porcentagem do

valor previsto.

A força muscular foi avaliada através da força de preensão manual (FPM), mensurada com o dinamômetro Jamar®. Foram seguidas as normas da *American Society of Hand Therapist* (ASHT). Com o membro superior dominante, o paciente realizou a preensão máxima por 3 segundos e o valor utilizado foi a média de 3 medidas (*American Society of Hand Therapists*, 1992). O dinamômetro manual tem se mostrado confiável na mensuração da força muscular isométrica de crianças (ARIKAN *et al.*, 2015). A FPM foi ajustada através da equação de predição e o valor registrado na tabela foi o valor percentual do predito segundo a fórmula (SARTORIO *et al.*, 2002).

A tabulação dos dados obtidos foi realizada através do programa Microsoft Excel. Em seguida, os dados foram transferidos para o software SPSS 13.0 e foi feita a análise estatística através do teste de Wilcoxon. As variáveis contínuas foram retratadas através da média e desvio-padrão e as categóricas, do valor absoluto e seu percentual na amostra. A diferença entre os resultados foi considerada estatisticamente significativa quando $p \leq 0,05$.

Quanto aos aspectos éticos, não houve discriminação dos indivíduos. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres humanos da Instituição pelo nºCAAE 52272115.0.0000.5269 e parecer número 2.133.819. Todos os participantes assinaram o termo de assentimento e os seus responsáveis, o termo de assentimento livre e esclarecido.

3. RESULTADOS

A amostra do presente estudo foi composta por 20 crianças e adolescentes com FC, os quais cumpriram os critérios de inclusão. A média de idade dos indivíduos foi de $11,77 \pm 2,80$ e entre eles, 40% eram do sexo masculino. A mutação genética mais encontrada foi a F508del em pelo menos 1 alelo. Em relação a colonização bacteriana, 40% da amostra era colonizada por PA e apenas 30% era negativa para as bactérias estudadas.

As médias das variáveis VEF₁ e CVF, obtidas através da prova de função pulmonar, foram de $79,70 \pm 19,03\%$ e $90,95 \pm 15,36\%$ do valor previsto, respectivamente. A relação entre elas (VEF₁/CVF) foi de $81,65 \pm 9,63$. Logo, a espirometria apresentou valores próximos da normalidade. No que diz respeito às variáveis nutricionais, pode-se observar risco nutricional segundo o IMC/I, Porém, a amostra apresentou uma estatura para a idade (E/I) adequada. A FPM, com sua média de $79,29 \pm 18,24\%$ do valor predito, apresentou valores

próximos da normalidade. A características clínicas dos indivíduos incluídos no estudo está representada na tabela 1.

Tabela 1. Caracterização dos pacientes incluídos no estudo.

Variável	Total (n = 20)
Sexo masculino (%)	40
Idade (anos)	11,77±2,80
Mutação genética (%)	
F508del/F508del	25
F508del/outra	45
Outra/outra	30
Colonização bacteriana (%)	
Negativados	30
SA	10
PA	40
MRSA	5
CBC	15
VEF ₁ (% do previsto)	79,70±19,03
CVF (% do previsto)	90,95±15,36
VEF ₁ /CVF (% do previsto)	81,65±9,63
% FPM	79,29±18,24
E/I	29,79±23,42
IMC/I	39,30±24,25

SA: *Staphylococcus aureus*; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; CBC: complexo *Burkholderia cepacia*; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; FPM: força de preensão manual; E/I: estatura para a idade; IMC/I: índice de massa corporal para a idade.

Ao longo de 3 anos, não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis observadas (tabela 2). Porém, as variáveis apresentaram tendência à queda, com exceção da VEF₁/CVF.

Tabela 2. Características clínicas, nutricionais e funcionais no período estudado

Variáveis	2016	2017	2018	2019
%VEF ₁	79,70±19,03	79,30±18,30	78,15±16,86	74,80±19,12
% CVF	90,95±15,36	91,45±13,61	89,95±12,39	86,95±13,93
% VEF ₁ /CVF	81,65±9,63	82,00±11,96	82,60±10,18	81,95±11,37
E/I	29,79±23,42	27,69±23,17	27,18±23,04	26,10±23,71
IMC/I	39,30±24,25	38,62±24,98	36,16±24,67	36,18±24,84
% FPM	79,29±18,24	79,15±15,81	80,60±18,86	79,01±15,34

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; E/I: estatura para a idade; IMC/I: índice de massa corporal para a idade; FPM: força de preensão manual.

Através da tabela 3, é possível observar que embora a diferença entre as variáveis não tenha sido estatisticamente significativa, ao longo do período estudado houve um comportamento de redução de parâmetros. Esse fato torna-se evidente principalmente na última coluna, em que há comparação entre as variáveis do primeiro ano da avaliação com as do último ano.

Tabela 3. Variação das características clínicas, nutricionais e funcionais no período estudado.

Variáveis	2016 - 2017	2017 - 2018	2018 - 2019	2016 - 2019
%VEF ₁	- 0,40±10,99	- 1,15±8,22	- 3,35±7,74	- 4,90±11,65
% CVF	0,50±8,57	- 1,50±8,45	- 3,00±5,37	- 4,00±10,37
%VEF ₁ /CVF	2,30±14,22	0,60±4,73	- 0,65±4,57	2,25±12,99
E/I	- 2,10±9,60	- 0,52±9,25	- 1,08±11,53	- 3,69±16,59
IMC/I	- 0,68±15,92	- 2,47±13,03	0,03±11,98	- 3,12±16,37
% FPM	- 0,15±14,96	1,46±11,24	- 1,59±15,62	- 0,28±19,59

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; E/I: estatura para a idade; IMC/I: índice de massa corporal para a idade; FPM: força de preensão manual.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a força muscular de crianças e adolescentes com FC. Através dos resultados obtidos, foi possível observar que a FPM, além de ter apresentado valores próximos da normalidade, não obteve diferenças estatisticamente significativas ao longo do período estudado.

O comprometimento dos músculos esqueléticos é uma complicação relevante em doenças respiratórias crônicas e tem sido reconhecido como característico na FC. Há evidências de uma anormalidade muscular específica na doença e que pode aumentar a suscetibilidade do músculo a estímulos inflamatórios, promovendo um catabolismo muscular. Além disso, a resposta inflamatória sistêmica ao exercício é excessiva nos indivíduos acometidos. As manifestações agudas podem aumentar o nível de inflamação sistêmica e também estão associadas à redução na atividade física diária com risco de disfunção muscular (WIEBOLDT *et al.*, 2012).

Com o passar dos anos, o desenvolvimento de complicações musculoesqueléticas secundárias, como a disfunção muscular, se tornou uma preocupação importante para essa população. Diversos fatores como a perda de massa muscular, estado nutricional ruim, inflamação sistêmica, uso contínuo de corticosteróides e níveis baixos de atividade física, podem contribuir para o desenvolvimento de disfunção muscular em pacientes com FC (SHEPPARD *et al.*, 2019).

Em seu estudo, Ozipek *et al.* (2020) utilizaram a dinamometria para avaliar a força muscular de crianças com FC e bronquiectasia não relacionada à FC. Através de um dinamômetro digital, os pesquisadores mensuraram a força muscular periférica. Em seus resultados, registraram que a força muscular dos abdutores de ombro, flexores de cotovelo, extensores de quadril e extensores de joelho de crianças com FC estava significativamente menor em comparação a de crianças e adolescentes com desenvolvimento típico. Os resultados não corroboram com o nosso estudo, no qual foram encontrados valores normais de força muscular.

Troosters *et al.* (2009) realizaram um estudo com o objetivo de investigar a prevalência da fraqueza muscular e a influência da inatividade física na FC e sua relação com a tolerância ao exercício e com a força muscular. Foram avaliadas a força muscular periférica e respiratória e a tolerância ao exercício de 64 adultos com FC. A FPM foi mensurada através de um dinamômetro manual hidráulico. Além disso, também foi avaliada a força muscular isométrica do quadríceps. Nos resultados, foi observada fraqueza

muscular do quadríceps e FPM abaixo do limite do normal em 56% dos pacientes em comparação ao grupo controle. Porém, a força da musculatura respiratória estava normal nesses indivíduos. Em relação a força muscular periférica, esses resultados também se contrapõem aos encontrados no nosso estudo.

No estudo de Arikan *et al.* (2015), foram avaliadas a força da musculatura respiratória e periférica, a capacidade funcional, as atividades de vida diária e a aptidão física de indivíduos com FC. Em relação à força muscular periférica, foram calculados a porcentagem dos valores esperados de acordo com a idade. As porcentagens da força dos músculos quadríceps e abdutores de ombro estavam significativamente menores em comparação a indivíduos saudáveis. Esta pesquisa também encontrou resultados que se opõem aos do nosso estudo.

O objetivo do estudo de Rovedder *et al.* (2019) foi avaliar a associação da força muscular periférica com a função pulmonar e a capacidade funcional de adolescentes e adultos com FC. Em seu estudo, foi avaliada a força da musculatura flexora de cotovelo e extensora de joelho através do teste de uma repetição máxima. Também foi realizada a espirometria, a fim de avaliar a função pulmonar; e o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), para a capacidade funcional. Os pacientes com maior força muscular de membros inferiores percorreram uma distância maior no TC6M. Além disso, o declínio da função pulmonar foi associado à diminuição da força muscular dos membros superiores e membros inferiores nesses indivíduos. Assim, os resultados indicam que a força muscular periférica de pacientes com FC está associada à função pulmonar e à capacidade funcional. O estudo concluiu que a avaliação da força muscular periférica pode ser utilizada como uma forma de estimar uma melhor ou pior capacidade física e funcional nesses indivíduos. No nosso estudo foram encontrados valores em média normais tanto para a força muscular, quanto para a espirometria. O fato dessas variáveis estarem relacionadas entre si, indicaria o motivo de tanto uma como a outra estarem próximas da normalidade.

Na literatura ainda há poucos estudos abordando a força muscular periférica em pacientes com FC. Além disso, na maior parte das pesquisas existentes, a força muscular se apresenta significativamente menor quando comparada à de indivíduos normais. Visto que no presente estudo, ao longo do período de acompanhamento, os pacientes obtiveram a força muscular com valores próximos da normalidade, seria importante a realização de novas pesquisas analisando esse parâmetro e quais seus fatores influenciadores, para desta forma buscar meios e elaborar tratamentos visando manter a força muscular o mais próximo possível da normalidade.

Entre as limitações do presente estudo, destaca-se o pequeno tamanho amostral e a ausência de um grupo controle. Além disso, a quantidade reduzida de pesquisas abordando o tema dificulta a busca por valores de referência. Pode-se destacar como ponto positivo o fato da pesquisa ter sido realizada em um centro de referência no tratamento da doença.

5. CONCLUSÃO

Neste estudo foi possível observar que a FPM, além de ter apresentado valores próximos da normalidade, não obteve diferenças estatisticamente significativas ao longo do período estudado. Dados que possibilitem a comparação da força muscular de indivíduos acometidos pela doença com os padrões de normalidade, podem auxiliar a elaboração de tratamentos visando a melhora da funcionalidade, independência e qualidade de vida desses indivíduos.

6. REFERÊNCIAS

American Society of Hand Therapists: Clinical Assessment Recommendations. 2nd Edition, 1992. p. 41-45.

ANDRADE, Rafaela Cerqueira et al. Comparação da força muscular respiratória, qualidade de vida e capacidade funcional entre adolescentes com fibrose cística com diferentes perfis bacteriológicos. **Fisioter. Pesqui.**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 143-150, June 2018.

ARIKAN, Hulya et al. A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. **Rev. Dev. Disabil.**, v. 45-46, p. 147-156, Oct-Nov 2015.

ATHANAZIO, Rodrigo Abensur et al . Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 219-245, June 2017.

CABELLO, Griselda M. K. Avanços da genética na fibrose cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**. Rio de Janeiro, v. 10, p. 36-45, 2011.

FIRMIDA, Mônica de; MARQUES, Bruna Leite; COSTA, Cláudia Henrique. Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**, Rio de Janeiro, v. 10, p. 46-58, 2011.

GONCALVES, Aline Cristina 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. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 95, n. 4, p. 443-450, Aug. 2019.

MURAMATU, Lucia Harumi; STIRBULOV, Roberto; FORTE, Wilma Carvalho Neves. Características funcionais pulmonares e uso de broncodilatador em pacientes com fibrose cística. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 48-55, Feb. 2013.

OZIPEK, Melike et al. Deviations of body functions and structure, activity limitations, and participation restrictions of the International Classification of Functioning, Disability, and Health model in children with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 5, p. 1-10, 2020.

PELLEGRINO, R. et al. Interpretative Strategies for Lung Function Tests. **Eur. Respir. J.**, v. 26, n. 5, p. 948-968, 2005.

PERRY, Luke A., PENNY-DIMRI, Jahan C., ASLAM, Aisha A., Lee, Tim W.R., SOUTHERN, Kevin W. Topical cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene replacement for cystic fibrosis-related lung disease. **Cochrane Database of Syst. Rev.** n. 6, Jun. 2016.

REIS, Francisco J.C.; DAMACENO, Neiva. Fibrose Cística. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 74, Supl. 1, S76-S94, 1998.

ROSA, Katiana Murieli da et al. Características genéticas e fenotípicas de crianças e adolescentes com fibrose cística no Sul do Brasil. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 44, n. 6, p. 498-504, Dec. 2018.

ROVEDDER, Paula Maria Edit et al. Peripheral muscle strength is associated with lung function and functional capacity in patients with cystic fibrosis. **Physiother. Res. Int.**, v. 24, n. 3, Jul. 2019.

SANTOS, Grégor P. Chermikoski et al. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 81, n. 3, p. 240-244, June 2005.

SARTORIO, A.; LAFORTUNA, C.L.; POGLIAGHI, S.; TRECATE, L. The impact of gender, body dimension and body composition on hand-grip strength in healthy children. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 25, n. 5, p. 431-435, 2002.

SHEPPARD, Emily et al. Functional Tests of Leg Muscle Strength and Power in Adults With Cystic Fibrosis. **Resp. Care**, v. 64, n. 1, p. 40-47, 2019.

TROOSTERS, T. Best al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. **Eur. Respir. J.**, v. 33, n. 1, p. 99-106, 2009.

WIEBOLDT, Jason et al. Effect of acute exacerbations on skeletal muscle strength and physical activity. **J Cyst Fibros.**, v. 11, n. 3, p. 209-15, 2012.

***Autor para correspondência:**

Nelbe Nesi Santana

Email: nelbenesi@iff.fiocruz.br

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

Av. Rui Barbosa, 716 - Flamengo, Rio de Janeiro - RJ, 22250-020

Recebido: 25/06/2020 Aceito: 17/08/2020

ANÁLISE DA QUALIDADE DA ADESÃO AO TRATAMENTO EM ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA NO BRASIL

ANALYSIS OF THE QUALITY OF ADHESION TO TREATMENT IN ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS IN BRAZIL

Verônica Del Gragnano Stasiak Bednarczuk de Oliveira^{1*}, Vinícius Bednarczuk de Oliveira²

1 - Psicóloga, Especialista em Análise do Comportamento, Diretora Geral e Fundadora do Unidos pela Vida – Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística, Curitiba, PR, Brasil

2 - Farmacêutico, Doutor em Ciências Farmacêuticas, Docente do Centro Universitário Internacional Uninter, Gestor Científico do Unidos pela Vida, Curitiba, PR, Brasil

RESUMO:

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética, autossômica e recessiva, que afeta em torno de 4 mil pessoas no Brasil. Por conta do defeito genético, o paciente apresenta uma secreção mais espessa que o normal no organismo, impactando a sua eliminação através das glândulas exócrinas como pulmão e pâncreas. Por este motivo, o paciente apresenta graves sintomas como pneumonia de repetição, desnutrição, diarreia e tosse crônica. A FC ainda não tem cura e, por conta disto, o paciente precisa fazer o tratamento sintomático diariamente. No entanto, sabe-se que, por ser complexo e oneroso, muitos pacientes não apresentam correta adesão ao tratamento, impactando diretamente na sobrevida e na qualidade de vida dos mesmos. O estudo foi realizado com 17 pacientes maiores de 18 anos no Brasil através de um questionário pré-estruturado, onde foram analisadas quais as dificuldades encontradas para a não adesão ao tratamento, os fatores críticos considerados foram o tempo destinado à rotina diária terapêutica e os custos gastos com o tratamento, outros fatores como diagnóstico tardio, conhecimento sobre a patologia e sua gravidade, convivência em sociedade, esquecimento, quais os benefícios da adesão e a falta de compreensão sobre a forma de uso dos medicamentos, sendo o farmacêutico um dos profissionais importantes neste processo, onde o paciente possa receber a orientação adequada sobre o uso correto, armazenamento adequado e a importância de cada etapa do tratamento para melhora da qualidade de vida e sobrevida do paciente.

Palavras-chave: mucoviscidose, doença crônica, assistência farmacêutica

ABSTRACT:

Cystic Fibrosis (CF) is a genetic, autosomal and recessive disease that affects around 4,000 people in Brazil. Because of the genetic defect, the patient has a thicker than normal secretion in the body, impacting its elimination through exocrine glands such as the lung and pancreas. For this reason, the patient has severe symptoms such as recurrent pneumonia, malnutrition, diarrhea and chronic cough. CF has yet to be cured and, on account of this, the patient needs to receive symptomatic treatment daily. However, it is known that, because it is complex and costly, many patients do not present correct treatment adherence, directly impacting their survival and quality of life. The study was performed with 17 patients over 18 years of age in Brazil through a pre-structured questionnaire, which

analyzed the difficulties encountered for non-adherence to treatment, the critical factors considered were the time allocated to the daily therapeutic routine and the costs treatment costs, other factors such as late diagnosis, knowledge about the pathology and its severity, coexistence in society, forgetfulness, the benefits of adherence and the lack of understanding about the use of medicines, the pharmacist being one of the important professionals in this process, where the patient can receive adequate guidance on correct use, adequate storage and the importance of each step of treatment to improve the patient's quality of life and survival.

Keywords: mucoviscidosis, chronic disease, pharmaceutical care

1. INTRODUÇÃO:

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética, de caráter autossômico recessivo, crônica e possui diferentes manifestações clínicas, variando de acordo com a mutação genética apresentada pelo paciente, entre outros fatores como a idade em que o diagnóstico aconteceu. É considerada uma doença complexa, progressiva e pode levar a óbito, dependendo do tempo de diagnóstico, gravidade da manifestação e, inclusive, de acordo com a qualidade da adesão ao tratamento (SANTOS et al., 2005; DALCIN et al., 2008).

Apesar das manifestações clínicas poderem se apresentar de maneira variada em cada paciente, a maioria dos casos é caracterizado por sintomas como concentrações elevadas de eletrólitos no suor (suor mais salgado que o normal), doença pulmonar progressiva (tosse crônica, excesso de secreção pulmonar, infecções de repetição), problemas na motilidade intestinal (diarreia), disfunção pancreática exócrina, doença hepática e infertilidade masculina (DALCIN et al., 2008).

O diagnóstico da FC pode ser realizado na fase infantil ou adulta, sendo mais frequente na infância. Em recém-nascidos, pode ser identificada através da triagem neonatal, cuja fase III, que identifica a Fibrose Cística (além de outras doenças) foi implantada no ano de 2001 no Paraná, onde o teste começou a ser realizado através do conhecido “teste do pezinho” que pode detectar até seis doenças incluindo a FC (RIBEIRO et al., 2002). Tanto nos recém-nascidos que tiveram dois resultados positivos do teste do pezinho, quanto em crianças, jovens e adultos, FC pode ser confirmada, através do teste do suor considerado padrão ouro para o diagnóstico da doença. É possível também verificar a existência da FC através de exames genéticos, que podem identificar duas mutações nos genes da CFTR, acompanhados do histórico familiar do paciente (FEITEN et al., 2016).

Por ser uma doença de manifestação multissistêmica, o tratamento é multidisciplinar, sendo necessário o envolvimento de profissionais de várias áreas da saúde e medicamentos de alto custo (SILVA, FONSECA e VALLE, 2017). Devido aos diferentes

tipos de sintomas e variação na severidade da doença, o tratamento requer o acompanhamento de uma equipe especializada para auxiliar o paciente, a terapia consiste na remoção das secreções das vias aéreas com fisioterapia e mucolíticos, o uso de antibióticos para prevenção e tratamento de infecções, a prescrição de suplementos energéticos, dietas hiperlipídicas e hiperprotéicas, bem como a suplementação de minerais e vitaminas lipossolúveis para manutenção do estado nutricional (ATHANAZIO et al., 2015).

A adesão ao tratamento em doenças crônicas costuma apresentar de baixa a média adesão, devido à demanda uma disciplina regular e rigorosa (HORTENCIO et al., 2015), pois, a rotina completa de tratamento pode levar até três horas diárias para a realização. A Organização Mundial da Saúde (OMS) conceitua a adesão a tratamentos crônicos como grau de comprometimento do paciente com a ingestão da medicação, seguimento da dieta, mudanças no estilo de vida e concorda com as recomendações de prescritas por um profissional de saúde (LOSS, ALVES e BUENO, 2016).

Sendo o tratamento sintomático necessário para melhorar a qualidade de vida do paciente e aumentar sua sobrevida, sabendo-se que isto se dá através da correta adesão ao tratamento, verificou-se a necessidade de esclarecer quais são as principais dificuldades encontradas para adesão ao tratamento da FC em pacientes adultos, visando demonstrar os benefícios do tratamento adequado. Diante deste contexto, o objetivo do presente estudo é identificar a qualidade da adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com Fibrose Cística acima de 18 anos no Brasil.

2. METODOLOGIA

O presente estudo se deu por meio de uma pesquisa bibliográfica, utilizando-se dos Google Acadêmico e SciELO para pesquisa de artigos em português e inglês, abrangendo os de relevância sobre o tema Fibrose Cística nos anos entre 2008 a 2018, com ênfase na adesão ao tratamento da patologia, através de palavras chaves como fibrose cística, dados sobre pacientes brasileiros, diagnóstico, tratamento medicamentoso e adesão ao tratamento.

Foi elaborado um questionário e a coleta dos dados foi realizada através da internet, com pacientes portadores da patologia, maiores de 18 anos e em tratamento no Brasil. Foram entrevistados 17 pacientes. Para o desenvolvimento do estudo, foram respeitados os procedimentos éticos exigidos pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, com aprovação pelo Comitê de Ética pelo

numero 2.817.025.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No quadro 1 estão presentes os dados socioeconômicos dos 17 entrevistados da pesquisa.

QUADRO 1 – Dados socioeconômicos dos participantes da pesquisa

SEXO	%
Feminino	56
Masculino	44
FAIXA ETÁRIA	%
18 a 25 anos	31
26 a 30 anos	31
31 a 35 anos	19
36 a 40 anos	13
41 a 45 anos	6
ESTADO	%
Centro-oeste	11,76
Nordeste	11,76
Sudeste	47,04
Sul	23,56
Portugal	5,88
ESTADO CIVIL	%
Casado(a)	25
Divorciado(a)	6
Solteiro(a)	50
União Estável	19
FORMAÇÃO	%
Ensino Médio	44
Ensino Superior	56
VOCÊ TRABALHA?	%
Não trabalho	31
Sim	38
Sou autônomo	19
Trabalho em casa (faço home office)	13
RENDA FAMILIAR	%
1 a 2 salários mínimos	38
3 a 4 salários mínimos	38
5 ou mais salários mínimos	25
IDADE DO DIAGNÓSTICO (Em anos)	%
0 a 5	56
6 a 15	12
Acima de 15 anos	32

Os pacientes do presente estudo relataram que fatores críticos que podem dificultar a adesão ao tratamento é o tempo que precisa ser destinado para a realização da rotina de tratamentos e os custos gastos, uma vez que parte deste tratamento não é fornecido gratuitamente pelo governo. Ressalta-se que o tratamento base para a FC (enzimas digestivas e mucolítico inalatório) é fornecido gratuitamente pelo SUS, garantido por Protocolo Clínico de Diretriz Terapêutica (PCDT). Há estados que possuem protocolos estaduais e, por sua vez, disponibilizam mais medicamentos. Outros estados, infelizmente não conseguem comprar e dispensar toda a medicação, impactando diretamente na qualidade do tratamento dos pacientes. Segundo Sawicki et. al. (2009) o tempo médio gasto na rotina diária de terapia foi de 108 minutos para realização de nebulização, fisioterapia respiratória e realização de exercícios físicos, resultados semelhantes aos encontrados nesta pesquisa.

No presente estudo foi observado que 56% dos pacientes foram diagnosticados com idade entre 0 a 5 anos, outros 12% com idade entre 6 a 15 anos e 32% foram diagnosticados com idade acima dos 15 anos. Um dos motivos do diagnóstico tardio provavelmente se deve a data da implantação da fase III nos estados, o Paraná sendo o pioneiro iniciou em 2001, porém em São Paulo a implantação ocorreu apenas em 2009, como a pesquisa ocorreu com pacientes de todo o Brasil, a data de implantação da fase III pode estar correlacionada com os diagnósticos tardios. Além da fase III vale ressaltar que existe exames que podem dar falso-positivo e falso-negativo, desta forma, o resultado do exame juntamente com o diagnóstico clínico auxilia em novos diagnósticos.

Para pacientes de patologias crônicas como a FC, a rotina de tratamento começa logo após o diagnóstico, onde inicia-se o tratamento de sintomas visando melhorar a qualidade de vida do paciente. Porém, a rotina de tratamento pode variar de acordo com o quadro clínico e a gravidade das manifestações. O esquema de tratamento é de alta complexidade, pois o número de medicamentos utilizados pelo paciente tende a ser alto, e é composto mucolíticos, broncodilatadores, antibióticos, corticosteroides, enzimas pancreáticas e suplementos vitamínicos, além de serem necessárias também dietas hipercalóricas específicas, sessões de fisioterapia respiratória e a prática de exercícios físicos diariamente.

As vias de administração dos diversos medicamentos podem variar entre via oral, inalatória, intramuscular e intravenosa, podendo levar até três horas diárias para a realização da rotina, havendo também uma sequência específica para o uso de cada

fármaco, fazendo com que o paciente precise ter uma disciplina todos os dias para que seja assegurada a efetividade da terapia (COSTA et al., 2015).

Outros fatores também podem levar a não adesão do tratamento como a falta de conhecimento sobre a patologia e sua gravidade, convivência em sociedade, tempo diário destinado ao tratamento, razões psicológicas e a avaliação dos benefícios com a adesão (LOSS, ALVES e BUENO, 2016).

Na maioria dos casos, a Fisioterapia Respiratória (FR) deve ser incorporada logo após o diagnóstico da Fibrose Cística, sendo elaborada a rotina de acordo com as manifestações clínicas do paciente. A FR possui diversas técnicas fisioterapêuticas que devem ser supervisionadas pelo fisioterapeuta, e ser realizadas periodicamente, conforme a necessidade do tratamento (BONFIM, 2016).

Além dos problemas pulmonares, os pacientes podem apresentar insuficiência pancreática exócrina, sendo necessário o uso de enzimas pancreáticas antes das refeições para que haja a digestão de proteínas, carboidratos e triglicerídeos (DALCIN et al., 2008). A adesão às enzimas pancreáticas relatadas no presente estudo foi considerada baixa, devido a falta de acesso à medicação pela farmácia sediada pelo governo para fornecimento gratuito, e a aquisição em estabelecimentos particulares possui um alto custo, resultado este divergente ao observado por Bonfim (2016), onde para este tratamento foi observado uma elevada taxa de adesão.

Além dos resultados discutidos acima, o esquecimento, a falta de compreensão da forma de uso das medicações, vergonha de realizar a rotina no convívio com a sociedade, a não obtenção de melhoras significativas dos sintomas e condições financeira foram citados no presente estudo, que também foi encontrado em outras pesquisas, como a encontrada por Dziuban et al (2010) onde a perda ou esquecimento da medicação está entre umas das barreiras para aderir o tratamento, e por Bonfim (2016) relacionou em seu estudo que devido as condições socioeconômicas desfavoráveis e a falta de acesso à medicação gratuita foi o mais citado pelos pacientes, elevando as dificuldades dos pacientes a aderirem a rotina de tratamento.

Percebe-se que a não adesão necessária pode resultar na progressão da doença, internações mais frequentes, prescrições de medicamentos mais potentes e tóxicos e em alguns casos desnecessários, e falência do tratamento (LOSS, ALVES e BUENO, 2016). Sendo assim, é notável a importância da adesão total a rotina terapêutica para a obtenção de melhora na qualidade de vida do paciente.

4. CONCLUSÃO

A Fibrose Cística por ser uma doença crônica e apresenta diferentes quadros clínicos, exige o paciente uma rotina intensa em alguns casos, onde a não adesão ao tratamento é um problema que interfere negativamente na qualidade de vida do paciente, uma vez que sua eficácia é diminuída. A causa da baixa adesão pode ser multifatorial, devido aos planos terapêuticos complexos, aspectos socioeconômicos, uso prolongado da medicação, falta de conhecimento sobre os benefícios que o tratamento oferece como a melhor qualidade de vida e maior sobrevida. Por fim, sugere-se que os profissionais da saúde, em especial os farmacêuticos que atendem pacientes com FC, compreendam a importância de cada etapa do tratamento para que, por sua vez, possam orientar adequadamente os pacientes e seus familiares sobre o uso correto das medicações, armazenamento, além de reforçar a importância de cada um deles, e da adesão ao tratamento como um todo, para a melhora na qualidade de vida e no aumento da sobrevida de quem tem a doença.

5. REFERÊNCIAS

ATHANAZIO, Rodrigo Abensur et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.

BONFIM, B. S. Avaliação da adesão ao tratamento da Fibrose Cística entre crianças e adolescentes de um centro de assistência multidisciplinar. Monografia, Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2016.

COSTA, André Nathan et al. Falta de adesão ao tratamento em pacientes submetidos a Transplante pulmonar: uma questão de vida ou morte. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 41, n. 1, p. 95-97, 2015.

DALCIN, Paulo de Tarso Roth et al. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 34, n. 2, p. 107-117, 2008.

FEITEN, Taiane dos Santos et al. Adesão à terapia inalatória de crianças e adolescentes com fibrose cística. *Jornal brasileiro de pneumologia*. Brasília, DF, 2016.

HORTENCIO, Taís Daiene Russo et al. Fatores que afetam o crescimento e estado nutricional de pacientes com fibrose cística com idade inferior a 10 anos e que não foram submetidos à triagem neonatal. Revista Paulista de Pediatria, v. 33, n. 1, p. 3-11, 2015.

LOSS, Gabriel Schneider; ALVES, Stella Pegoraro; BUENO, Denise. Itinerário terapêutico de pacientes pediátricos fibrocísticos. Revista brasileira de farmácia, 2016.

MOCELIN, Helena et al. Triagem neonatal para fibrose cística no SUS no Rio Grande do Sul. Boletim Científico de Pediatria-Vol, v. 6, n. 1, 2017.

RIBEIRO, Jose Dirceu et al. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. Jornal de Pediatria, 2002.

SANTOS, Grégor P. Chermikoski et al. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. J Pediatr (Rio J), v. 81, n. 3, p. 240-4, 2005.

SILVA, Emanuelle Xavier; DA FONSECA, Racíbia Aparecida; VALLE, Norma Sueli Braga. Importância da Triagem Neonatal: Revisão Bibliográfica Acerca do Papel do Enfermeiro no Acompanhamento de Crianças Portadoras de Fibrose Cística em Nível Ambulatorial. REMAS-Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde, v. 7, n. 3, p. 1-23, 2017.

***Autor para correspondência:**

Verônica Del Gragnano Stasiak Bednarczuk de Oliveira

e-mail: veronica@unidospelavida.org.br

Unidos pela Vida – Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística, Curitiba, PR, Brasil

Av. Winston Churchill, 2370 - Pinheirinho, Curitiba - PR, 81150-050

Recebido: 25/06/2020 Aceito: 17/08/2020

LAÇOS FAMILIARES INTERROMPIDOS NA FIBROSE CÍSTICA: O IMPACTO DA SEPARAÇÃO DOS PAIS NO TRATAMENTO DE ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

FAMILY TIES INTERRUPTED IN CYSTIC FIBROSIS: THE IMPACT OF PARENTAL SEPARATION ON THE TREATMENT OF ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Tainá Fiabani¹

1 - Psicóloga. Mestranda do curso de Psicologia da IMED PASSO FUNDO – RIO GRANDE DO SUL

RESUMO

O presente artigo aborda o impacto da separação dos pais no tratamento dos filhos adolescentes portadores da fibrose cística. A Fibrose Cística é uma doença grave e sem cura, demandando de cuidados especiais da família. O tratamento exige cuidados especiais, sobretudo, na administração dos medicamentos e sessões de fisioterapia, fato que demanda a atenção, quase que exclusiva, de um membro da família, sendo que esta tarefa geralmente é assumida pela mãe. O impacto da notícia que um filho precisa de atenção diferenciada gera conflitos no seio familiar, agravados quando um dos cônjuges se sente desfavorecido em virtude de outro cônjuge dar maior atenção a pessoa doente. Este trabalho buscou compreender o tensionamento familiar e as consequências no tratamento do adolescente portador de Fibrose Cística buscando na literatura especializada informações sobre como a separação do casal afeta, entre outras coisas, o tratamento do portador de Fibrose Cística. Também ocorre o contrário, ou seja, ao saber da gravidade da doença a família une-se e ajuda o paciente a superar as dificuldades decorrentes da doença. Para compreender a dinâmica por trás da descoberta e tratamento da Fibrose Cística, mais pesquisas devem ser realizadas, visto que, a literatura publicada no Brasil é escassa sobre o assunto.

Palavras-chave: Fibrose Cística. Família. Separação. Tratamento.

Abstract

This article addresses the impact of parental separation on the treatment of adolescent children with cystic fibrosis. Cystic fibrosis is a serious disease with no cure, requiring special care from the family. Treatment requires special care, especially in the administration of medications and physiotherapy sessions, a fact that demands the attention, almost exclusively, of a family member, and this task is usually assumed by the mother. The impact of the news that a child needs differentiated attention generates conflicts within the family, compounded when one of the spouses feels disadvantaged due to the other spouse paying more attention to the sick person. This work sought to understand the family tension and the consequences in the treatment of adolescents with cystic fibrosis, looking in the specialized literature for information about how the separation of the couple affects, among other things, the treatment of cystic fibrosis patients. The opposite also occurs, that is, when the family learns about the severity of the disease, they come together and help the patient to overcome the difficulties resulting from the disease. To understand the dynamics behind the discovery and treatment of cystic fibrosis, more research must be carried out, since the literature published in Brazil is scarce on the subject.

Keywords: Cystic fibrosis. Family. Separation. Treatment.

1. INTRODUÇÃO

Este artigo versa sobre as consequências da separação dos pais no tratamento de adolescentes portadores de Fibrose Cística. Para tanto foram utilizados estudos publicados, referentes à doença. Não se pretende esgotar o assunto, mas iniciar uma discussão sobre tais efeitos, sendo este trabalho ponto de partida para estudos posteriores. A estrutura deste artigo inicia com a conceituação sobre Fibrose Cística, tratamento, as consequências psicossociais e a relação doença/família.

Doenças genéticas acometem muitos indivíduos no mundo inteiro. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (SIMERS, 2017), existem oito mil tipos de doenças genéticas que acometem os indivíduos em todas as idades. Em especial aquelas da infância, como a Fibrose Cística, uma doença genética grave e que não possui cura. Ao longo dos anos, ocorreram avanços a respeito do tratamento e a manutenção da doença, proporcionando bem-estar e maior tempo de vida aos pacientes.

Dentre as consequências que a Fibrose Cística pode causar, algumas atingem a família. As famílias com filhos portadores de Fibrose Cística têm sua rotina modificada. Os doentes precisam de atenção especial desde a alimentação ao uso de medicamentos. Normalmente, a mãe abdica de suas funções profissionais e domésticas para dedicar-se ao tratamento do(s) filho(os) com Fibrose Cística. Verifica-se tensão entre os membros da família, sobretudo, o casal, visto que, um dos cônjuges dedicará maior tempo ao filho em detrimento a relação com o outro.

O atrito entre os cônjuges, muitas vezes, resulta no afastamento da figura paterna da relação. Geralmente a separação ocorre com a saída do pai de casa e a mãe passa a ter as funções de responsável pelo lar e cuidadora do paciente. Em famílias sem a presença de doentes, a separação causa algum tipo de trauma, no caso de famílias com filhos acometidos de Fibrose Cística o trauma é maior, visto que o adolescente em questão terá que suportar o afastamento do pai e também, restrições impostas pela doença.

São raros os estudos neste sentido, porém, empiricamente, observa-se que há um considerável número de doentes com Fibrose Cística cuidados pela mãe. Por algum motivo relacionado à doença, pode ocorrer o afastamento da figura paterna do núcleo familiar e, conseqüentemente, do convívio com o filho. Os doentes com Fibrose Cística necessitam além do tratamento clínico constante, também de apoio psicológico e afetivo dos familiares, para que haja maior adesão ao tratamento. De acordo com as autoras Afonso e Mitre (2013), em uma pesquisa realizada com pais de pacientes de Fibrose Cística do Estado do

Rio de Janeiro:

Quando o casal estava separado não havia qualquer ajuda ou interesse dos parceiros. Nos casais que permaneciam juntos os homens não conseguiam ter uma relação afetiva com as crianças ou com as esposas, deixando um vazio emocional que sobrecarrega as mulheres e acrescenta aos sofrimentos já existentes o medo de perder seus parceiros. (AFONSO; MITRE, *apud*, SANTOS, 2003).

A partir da literatura consultada, a pesquisa tem como objetivo, avaliar o impacto da separação dos pais no tratamento dos adolescentes portadores de Fibrose Cística e identificar se há mudanças comportamentais ou não dos mesmos no cuidado com a sua saúde.

2. METODOLOGIA

Para a escrita dos resultados deste artigo foi utilizada revisão de literatura do tipo narrativa. Nesta revisão foram utilizadas fontes tanto eletrônicas quanto bibliográficas. O site Google Acadêmico foi utilizado para triagem inicial de artigos, assim como, sites do governo, psicologia e saúde. Além disso, a leitura de livros, matérias e notícias fizeram parte da revisão.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A doença: Fibrose Cística

A Fibrose Cística é uma doença que não possui um diagnóstico imediato, podendo ser confundida com outras doenças do trato respiratório, como a asma. Os sistemas respiratório e gastrointestinal são os mais afetados pela doença e servem como base para o início do diagnóstico diferencial na Fibrose Cística (CASTRO; FIRMIDA, 2011).

Segundo a Associação Brasileira de Assistência a Mucoviscidose (ABRAM), "a Fibrose Cística é uma doença genética, crônica, que afeta principalmente os pulmões, pâncreas e o sistema digestivo". A Fibrose Cística é uma doença grave e que não possui cura (DAMIÃO; ÂNGELO, 2011) Esta doença, "atinge cerca de 70 mil pessoas em todo mundo, e é a doença genética grave mais comum da infância" (ABRAM, 2017). No Brasil, para cada 6.902 nascidos, um apresenta a doença. Ao total, desde a descoberta do gene da doença em 1989, foram descritas aproximadamente 1.500 mutações.

As autoras Pizzigmacco, Melo e Lima (2011), constataram em seus estudos que há uma predominância maior da Fibrose Cística nos sujeitos da raça branca, de descendência europeia. Em virtude da concentração de imigrantes, italianos, alemães e poloneses, a região sul do País é o local onde há maior concentração de descendentes destas etnias. Deste modo, o Rio Grande do Sul é o estado com o maior índice de prevalência da doença, estimando-se a proporção de 1:1.600, dado próximo ao encontrado em países europeus, de 1:2000. (PIZZIGMACCO; MELO; LIMA, 2011).

O diagnóstico precoce na Fibrose Cística é fundamental. Quanto mais cedo for descoberto, menores são os prejuízos à saúde do portador. Os pais podem identificar os sintomas da doença, visto que os mesmos aparecem nas primeiras semanas de vida como: episódios de tosse, aparecimento de cristais de sal sobre a testa e o suor da pele bastante salgado, características comuns da Fibrose Cística (VALENTIM, 2008, p. 44). O diagnóstico clínico da Fibrose Cística geralmente ocorre aos três anos de idade. Cerca de 61% das crianças diagnosticadas apresentavam sintomas permanentes do trato respiratório e digestivo. A descoberta precoce da doença elevou a estimativa de vida para cerca de 96% logo no primeiro ano de tratamento. (REIS *et al.*, 2000).

Os estudos apresentados demonstraram a importância que o diagnóstico precoce possui para a melhora na qualidade de vida dos pacientes, visto que, na década de 1980, 1990, o teste do pezinho, hoje considerado essencial no descobrimento da doença, era pouco utilizado. Dentre os primeiros testes utilizados para o diagnóstico da Fibrose Cística, o “teste do suor” era considerado o principal e mais eficaz para a descoberta da doença, método este, ainda bastante usado pelos médicos, que, aliados aos sintomas da doença apresentados pela criança, auxiliam no diagnóstico definitivo (VALENTIM, 2008, p. 50).

O teste do suor é realizado com filtro de papel, este filtro é distribuído sobre o corpo da criança, provocando a transpiração para a coleta do material. O teste do pezinho, assim como demais testes, geralmente era custeado pela família. Devido ao relativo ‘desconhecimento’ da doença, falta de recursos financeiros dos pais para investigar e diagnóstico tardio, levaram muitas crianças ao óbito. Acredita-se que o material utilizado para os testes não era disponibilizado pelo sistema público de saúde, por conta disso, poucas famílias tinham acesso a esse material (VALENTIM, 2008, p. 50).

Atualmente a triagem neonatal está se tornando uma ferramenta fundamental para o diagnóstico precoce da Fibrose Cística. O objetivo principal da triagem neonatal é de reduzir o número de mortes de recém-nascidos decorrentes da doença. Acredita-se que o diagnóstico precoce resultante desta abordagem contribua significativamente para a

eficácia do tratamento e consequentemente proporcionar maior qualidade de vida para este sujeito (ROSA *et al.*, 2009, p. 93).

3.2 O tratamento da Fibrose Cística e as consequências psicossociais

O tratamento da Fibrose Cística é realizado através de uma equipe multidisciplinar: pneumologia, fisioterapia, nutrição e psicologia. De acordo com o Instituto Unidos Pela Vida (Acesso em 24 de maio de 2017), existem cerca de 12 centros de referência e assistência ao portador da Fibrose Cística distribuídos pelo Brasil. O acesso ao tratamento é oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e os medicamentos utilizados por esses pacientes, em grande maioria importados, são fornecidos pelo Governo Federal, e distribuídos na rede pública de saúde.

Mesmo sendo obrigação do Estado fornecer medicamentos para estes pacientes, nas últimas três décadas, ocorreram períodos de falta de remédios. Este fato causou aflição aos pais que protestaram pelo direito à vida dos seus filhos.¹ A negligência do Estado também gera tensão nos familiares, pois os pais se sentem impotentes diante da doença do filho. Mesmo com o fornecimento gratuitamente dos medicamentos pelo Sistema Único de Saúde, existem outros remédios, como os antibióticos, que são adquiridos pela família, fato que demanda significativo custo financeiro. Segundo pesquisa realizada pelas autoras Pais e Menezes (2010), a exigência do tratamento medicamentoso para a realização de um tratamento específico possui grande impacto na situação econômica da família.

Segundo pesquisa realizada pelas autoras Afonso e Mitre (2013), constataram que as famílias com portadores de Fibrose Cística, enfrentam diversas dificuldades devido ao mau funcionamento do serviço público de saúde, caracterizando um descaso tanto com o paciente quanto com a própria família. O atraso para o atendimento, segundo a pesquisa, colaborou para a demora no diagnóstico e posteriormente no avanço da doença (AFONSO; MITRE, 2013).

A descoberta da doença Fibrose Cística é algo impactante para as famílias, ocasionando sentimentos negativos e positivos a respeito da doença. Segundo a pesquisa,

¹ Ver: Portadores de fibrose cística protestam por falta de medicamentos em Santa Catarina. In: <<http://horadesantacatarina.clicrbs.com.br/sc/geral/noticia/2016/07/portadores-de-fibrose-cistica-protestam-por-falta-de-medicamentos-em-santa-catarina-6945607.html>>. Acesso em 17-11-2017; Grupo protesta contra falta de remédios para tratamento da fibrose cística. In: <http://www.jornalnh.com.br/_conteudo/2016/10/noticias/regiao/2011989-grupo-protesta-contrafalta-de-remedios-para-tratamento-da-fibrose-cistica.html>. Acesso em 17-11-2017.

ocorre nas famílias, um duplo sentimento, ao mesmo tempo em que se sentem aliviadas por possuírem o diagnóstico, acabam se desesperando, ao saber das consequências da doença. (AFONSO; MITRE 2013).

As consequências da Fibrose Cística podem variar de acordo com o grau de empenho do paciente e a família com o tratamento. Quanto maior é a adesão ao tratamento, menores são os efeitos. Os portadores desta doença sofrem com infecções recorrentes, sobretudo, pulmonares; dificuldade para ganhar peso e altura; imunidade do organismo extremamente baixa; complicações do aparelho digestivo. Consequentemente, faz-se necessário internações periódicas, ingestão de coquetéis de remédios e antibióticos, fisioterapias respiratórias diárias, incerteza de bem-estar, havendo altos e baixos, em relação ao estado de saúde. Segundo as autoras Tavares, Carvalho e Pelloso (2010), “pelo fato da Fibrose Cística ser uma doença que acomete vários órgãos, ela requer um cuidado complexo e contínuo e uma atenção em tempo integral, visando uma evolução clínica estável”.

Considerando-se o somatório das consequências geradas pela doença, a criança com Fibrose Cística tem a rotina diferente das outras crianças saudáveis. Apesar de possuírem ambas as mesmas tarefas no dia-a-dia, como brincar, ir para a escola, a criança doente enfrenta uma série de obstáculos. São deveres com o tratamento que devem ser cumpridos diariamente. Isso gera na criança e na sua família situações de estresse. A criança fica estressada pela própria enfermidade, por sentir-se limitada em algumas funções e pela pressão sofrida da equipe médica que trata da doença. (CASTRO; PICCININNI, 2003).

Segundo os autores Castro e Piccininni (2003), existe o estresse ocasionado dos pais para a criança, de acordo com as características individuais de cada um e a maneira como veem e enfrentam a doença do filho. (CASTRO; PICCININNI, 2003). Alguns pais, no desejo de ver a melhora do filho, auxiliam o mesmo nas atividades diárias e dão apoio psicológico. Outros, não se importam com a gravidade da doença e não incentivam os filhos para aderir ao tratamento. Também há pais que cobram em excesso, causando estresse ao doente.

Existem também as consequências emocionais decorrentes da Fibrose Cística, tais como: dar-se conta de que é 'diferente' dos outros, considerado-se mais frágil que as demais pessoas; possui uma maior dependência dos pais e familiares para viver; depende de remédios para o controle da doença. Nos pais de filhos com Fibrose Cística, a incerteza do futuro é constante, pois um dia nunca será igual ao outro. Também é difícil planejar o

amanhã e há pais que abdicam para viver a vida do filho (AFONSO; MITRE, 2013).

Os portadores de Fibrose Cística necessitam de internações frequentes, consultas ao médico, havendo a probabilidade, em algum momento, de intervenções cirúrgicas. Os pacientes são acompanhados pelos pais, na maioria das vezes, a figura materna, considerada, segundo a pesquisa, a principal cuidadora nesses períodos de tratamento intenso (AFONSO; MITRE, 2013). Considerando o grau de comprometimento da doença, a possibilidade de haver a morte do filho em decorrência da Fibrose Cística, não passa despercebida. Apesar de ser um assunto bastante delicado de tratar, o medo da morte é algo inevitável de não pensar. (AFONSO; MITRE, 2013)

Quanto mais precoce é descoberta a doença, mais expectativa de vida o paciente irá obter. Questões já citadas como a morte, geram muito medo e insegurança entre os pais, e que podem ocasionar desentendimentos entre o casal. Segundo a pesquisa, os casais que apresentavam abalos na relação, principalmente a mãe, buscavam conforto emocional juntando-se a outras mães no momento da consulta com o objetivo de trocar informações e experiências acerca da doença. (AFONSO; MITRE 2013).

O diagnóstico da Fibrose Cística gera um grande impacto na vida dos pais e familiares. No período da infância, os pais são considerados os principais responsáveis por todo o cuidado que envolve a doença, tais como as fisioterapias respiratórias, a alimentação, que necessita de suplementos e ingestão de alimentos hipercalóricos, medicamentos, internações e as consultas que ocorrem trimestralmente (OLIVEIRA *et al.*, 2004).

Quando a criança é pequena, o cuidado e a rotina são intensos. A Fibrose Cística, comparada a outras doenças, é pouco conhecida. Seus sintomas são diferentes das outras doenças do trato respiratório e por vários motivos há maior tensão dos pais e da família. Cada passo da criança deve ser acompanhado de perto e visto com um olhar diferenciado, pois a criança fibrocística é diferente das demais crianças, tanto na aparência física como nas funções biológicas do organismo. De acordo com a pesquisa realizada pelas autoras, Tavares, Carvalho e Pelloso, (2010), devido ao convívio diário com a doença, as mães principalmente, desenvolveram em si, um olhar “diferente” para as reações e as necessidades, tanto emocionais como clínicas dos filhos.

Dentre todas as doenças, a doença crônica é a enfermidade que mais afeta a família e o indivíduo. Portanto é necessário que haja neste ambiente, uma série de adaptações, que variam de acordo com a progressão da doença e a forma como o sujeito a enxerga. (PAIS; MENEZES 2010). Sintomas como a dor, desânimo, dificuldade na

realização de atividades, depressão, e o uso constante de medicamentos, são comuns para quem sofre com algum tipo de doença crônica. Isso significa que, pacientes com doenças crônicas são mais vulneráveis que pessoas comuns, por conta disso necessitam de constantes adaptações. (PAIS; MENEZES 2010).

Segundo as autoras Rocha, Moreira Oliveira (2004), a adolescência em pacientes portadores de Fibrose Cística, possui peculiaridades que são decorrentes da própria enfermidade que os acometem. “A adolescência pode ser um período frustrante e difícil para o jovem saudável, sendo ainda mais complicado para os jovens portadores de doença crônica. Com o aumento da sobrevida destes pacientes, estes têm mais tempo para sofrer as perdas e limitações que a doença acarreta” (ROCHA; MOREIRA; OLIVEIRA, 2004). Além do que, neste período de transição da infância para a adolescência, aspectos em relação ao tratamento também sofrem alterações, a maioria delas negativamente,

Em função da doença faz-se necessária uma rotina rígida de tratamento, a qual pode ser dificultada com a entrada na adolescência. Neste período, muitos pacientes portadores de Fibrose Cística começam a rebelar-se contra o tratamento, tendo relutância em participar dos regimes rigorosos de fisioterapia e de um compromisso clínico regular. (ROCHA; MOREIRA; OLIVEIRA, 2004).

O início da adolescência, é o período em que se descobre novas experiências de vida e consequentemente ganha-se mais responsabilidades. Na Fibrose Cística, a adolescência pode ser considerada o período mais crítico da doença, porque ao mesmo tempo em que a responsabilidade em relação ao tratamento, aos cuidados com a doença aumenta, podem surgir o sentimento de se perceber como diferente de pares, os quais podem repercutir de forma negativa no tratamento, surgindo riscos de interrupção do tratamento medicamentoso ou administração inadequada. Além disto dado o fato da fisioterapia respiratória ser uma atividade dispendiosa de tempo, por ocuparem em torno de duas horas diárias, duas a três vezes ao dia, adolescentes podem sentir como se tivessem seu tempo “roubado”, favorecendo o abandono do tratamento, o que pode trazer prejuízos à saúde, que na maioria dos casos, são irrecuperáveis. (OLIVEIRA *et al.*, 2004).

Além da fisioterapia, pode ainda surgir a necessidade de internações que variam de uma a duas vezes ao ano com duração aproximadamente de 14 dias. Em alguns casos tais procedimentos podem ser realizados distante da cidade de origem, ocasionando estresse, perdas, angústia e tristeza, nos pacientes e familiares, tanto para aqueles que estão longe, mas principalmente para o familiar responsável pelo cuidado durante a

internação. Esses acontecimentos associados a convivência diária com a doença, tornam estes adolescentes distintos de seus pares, são sujeitos que compreendem a dimensão da doença, mas que ao mesmo tempo, sentem-se limitados e que gostariam de fazer tudo que pessoas da mesma idade fazem. (OLIVEIRA et al., 2004).

A adolescência segundo as autoras Rocha, Moreira e Oliveira (2004), pode ser considerado um período crítico em relação ao tratamento, e suas implicações, mas significa o início da vida adulta, a busca pela independência em relação a família e ao tratamento. É importante que a família junto com o adolescente proporcione de maneira parcial a autonomia do filho, preparando-o para o futuro. (ROCHA; MOREIRA; OLIVEIRA, 2004).

3.3 A doença e a família

De acordo com as autoras, Tavares, Carvalho e Pelloso (2010), para as famílias que recebem o diagnóstico de Fibrose Cística, o “grande” impacto está relacionado ao desconhecido, por ser uma doença grave e sem cura. O fato de que a doença é grave e não possui cura, é algo muito mais significativo do que a doença em si. São muitas informações novas, cuidados especiais que os pais acreditam não serem capazes de realizar, sentindo-se impotentes em relação a doença do filho. (TAVARES; CARVALHO; PELLOSO, 2010).

Desde o início do tratamento a mãe é quem assume todo o papel do cuidado, devido a isso a notícia do diagnóstico é ainda mais impactante para a mãe, pois existe a elaboração do luto, do filho que foi desejado, e ao mesmo tempo a aceitação do filho real. É importante que haja este processo de luto para que a mãe junto da família consiga compreender a doença e enfrentar melhor o tratamento. (TAVARES; CARVALHO; PELLOSO, 2010).

Um estudo realizado no Centro de Referência a Pacientes com Fibrose Cística de Pernambuco revelou aspectos importantes sobre a família e o impacto que o diagnóstico causa aos cuidadores.

A constatação da presença de uma doença letal predispõe ao aparecimento de transferência de culpa, abandono dos filhos, sobrecarga de tarefas, dificuldades financeiras, aspectos relatados pelas mães e o único cuidador do sexo masculino. (COSTA et al., 2010).

O estudo mostrou que a maioria dos cuidadores é do sexo feminino. Entre todos

os entrevistados, foi citado um único homem. Além das preocupações diárias que a doença traz à família, as mães sobrecarregam-se no ato de cuidar. A doença é vista como algo pesado de suportar. Ou seja, mesmo que a família se dedique ao portador de Fibrose Cística, ainda é a mãe a principal cuidadora, e responsável pelo filho (COSTA *et al.*, 2010).

O apoio de familiares e amigos próximos é muito importante na vida do indivíduo com alguma enfermidade, especialmente durante o período da adolescência. Redes de apoio, constituída por familiares, amigos e colegas de turma podem contribuir significativamente na continuidade do tratamento. Pesquisa publicada em 2011 revelou que do total de 34 adolescentes entrevistados, mais da metade (52%), mantinham amizades muito próximas, ou seja, recebiam apoio da rede de amigos, além da família, fato bastante significativo, que fortalece o bem-estar do sujeito e contribui na adesão ao tratamento (BARKER *et al.*, 2011).

Os portadores de Fibrose Cística demandam acompanhamento diário, principalmente cuidados com alimentação, fisioterapia respiratória e administração correta de medicamentos. A família sente a mudança da rotina porque o relaxamento de qualquer uma das atividades acima citadas pode comprometer a saúde do membro com Fibrose. De acordo com as autoras Luz, Carvalho e Silva (2011), a família do doente pode passar por diversas alterações, como a mudança de rotina, a adaptação da rotina da família, baseado no tratamento, disponibilidade de tempo integral para o cuidado, geralmente atribuído a um dos pais. Também ocorre aumento dos gastos e sobrecarrega aquele que é o provedor econômico da casa. Na maioria das vezes, o pai fica com esta função e a mãe se dedica ao filho doente. Muitas vezes, a mãe é obrigada a deixar de trabalhar fora de casa.

A família passa a lidar com alguns conflitos que surgem, tais como: o desconhecimento da doença, conviver com preconceitos advindos da sociedade e da própria família, sentir culpa por ter um filho doente, insegurança para gerar mais filhos, problemas financeiros, carência afetiva entre o casal, que podem abalar a relação conjugal. Esses conflitos geralmente ocorrem em virtude do desconhecimento da doença por parte dos pais. No momento que os pais se interam da doença, os conflitos tendem a diminuir (LUZ; CARVALHO; SILVA, 2011).

Quando diagnosticada a doença, é comum a família mobilizar-se em busca de informações sobre o tratamento, consequências, internações, experiências de outros familiares, que possam diminuir o impacto e tensão inicial causada pela descoberta da enfermidade. Neste momento, as associações/organizações de assistência aos portadores e familiares, uma rede de apoio a fim de suprir com as necessidades por eles apontadas

(emocionais, econômicas e sociais) são importantes. O diagnóstico da Fibrose Cística significa algo novo e diferente. Por se tratar de uma doença pouco conhecida, é cercada de muitos mitos. Muitas vezes, a família acaba isolando-se do convívio social, para se dedicar totalmente aos cuidados com o sujeito doente. (LUZ; CARVALHO; SILVA, 2011).

Para algumas famílias, o diagnóstico é impactante, devastador, visto que se trata de uma doença grave e que não possui cura. (DAMIÃO; ANGELO, 2001). Isso ocorre, devido à complexidade da doença, suas instabilidades e a necessidade de um membro dedicar-se ao cuidado de forma integral, pois a Fibrose Cística pode se apresentar de diversas maneiras, variando entre moderado a grave. Quando compromete as funções do organismo de forma severa, há necessidade de cuidado permanente porque o avanço sobre o sujeito é constante, ocasionando diversas sequelas. (DAMIÃO; ANGELO, 2011)

Segundo as autoras Damião e Ângelo (2001)

Cuidar da criança com doença crônica é uma experiência muito difícil para a família, ainda mais quando a doença tem um prognóstico fechado e baixa expectativa de vida. Notávamos ao atender as famílias, que para algumas delas, cuidar da criança era muito penoso e triste. Parecia que a família já estava elaborando o luto, mesmo antes da morte da criança. Outras famílias, no entanto, enfrentavam a doença, davam suporte para a criança, parecendo mais estruturadas. (DAMIÃO; ANGELO, 2001, p. 66).

As autoras Afonso e Mitre (2013), analisaram pesquisa realizada com mulheres cuidadoras de pessoas com Fibrose Cística. Constataram que a partir do surgimento da doença, a família passou a viver de um modo diferente. As mães separadas relataram que não tinham nenhum tipo de ajuda dos ex-cônjuges. Os casais entrevistados estavam com o relacionamento conjugal abalado devido ao excesso de cuidados exigido pelo portador da doença (AFONSO; MITRE, 2013). Percebe-se pelas informações das autoras, que a mãe ficou com a missão de cuidar o filho doente.

Os autores Patterson, Hamiltos e Warwick também escreveram sobre instabilidade familiar a partir do convívio com portadores de Fibrose Cística. Para os pais, a experiência do cuidado, podem envolver sentimentos como ansiedade, culpa e desamparo, e ainda a ocorrência de depressão, problemas no relacionamento conjugal e sexuais (PATTERSON; HAMILTOS; WARWICK, 1990). As famílias entrevistadas que participaram do estudo realizado com o objetivo de investigar qual o impacto da doença no relacionamento familiar, também apontaram que as crianças apresentavam sintomas como, ansiedade

generalizada, depressão e excesso de dependência dos pais. Eram desobedientes em relação ao tratamento, preocupavam-se com a possibilidade da morte e tornaram-se sujeitos antissociais (PATTERSON; HAMILTOS; WARWICK, 1990).

Todas as famílias (72) participantes da pesquisa realizada por Patterson, Hamiltos e Warwick (1990), especialmente aquelas que possuem o diagnóstico da Fibrose Cística, passaram ao menos, por uma crise familiar, consequência do envolvimento diário com o doente. O mesmo estudo revelou alguns aspectos positivos quando o casal viveu em harmonia e predominou a afetividade. Houve melhora da função pulmonar, ganho de peso e altura dos filhos com Fibrose Cística. Também melhorou a inserção social e a autoestima nos pacientes (PATTERSON; HAMILTOS; WARWICK, 1990).

É compreensível haver períodos de estresse dentro da família com membro acometido de Fibrose Cística. Situações como adaptação ao tratamento, cuidados, preocupações com a doença alteram o funcionamento familiar. É importante na Fibrose Cística que os pais tenham equilíbrio emocional para dar suporte adequado ao doente. A necessidade da divisão de tarefas em relação aos cuidados é fundamental, para não sobrecarregar um dos dois. (PATTERSON; HAMILTOS; WARWICK, 1990).

Dentro deste contexto, quando a figura materna se torna responsável por todo o cuidado com o doente, o excesso de cuidados e proteção dispensadas à criança, podem enfraquecer as demais relações dentro da família (TAVARES; CARVALHO; PELLOSO, 2010). A figura paterna por sua vez, é pouco envolvente dentro dessa rotina de cuidado. Geralmente, o homem é o único provedor do sustento da família, o que justifica sua ausência na participação nos cuidados e no tratamento. (TAVARES; CARVALHO; PELLOSO, 2010).

Quando a mulher assume o cuidado com o tratamento da criança portadora de Fibrose Cística, muitas vezes elas acabam deixando de lado os afazeres domésticos e funções conjugais. Este fato impede que outros familiares compartilhem da tarefa e não permite que outras pessoas tomem conta do cuidado e tratamento. (TAVARES; CARVALHO; PELLOSO, 2010). Para essas mulheres, a prioridade em suas vidas é dedicar-se exclusivamente a cuidar do filho doente, esquecendo-se da sua vida profissional e afetiva (FURTADO; LIMA, 2003).

O indivíduo doente necessita se sentir seguro, em um ambiente em que pode contar com a ajuda de toda a sua família, seus pais, irmãos, não somente dos cuidados da mãe, desse modo, a vida familiar torna-se mais saudável. Um ambiente em que a falta de um dos pais, não pode ser suprida através do outro da mesma maneira. (TAVARES; CARVALHO; PELLOSO, 2010).

O processo de separação afeta milhares de famílias no mundo todo. É um período em que ocorre diversos conflitos e reorganizações familiares. Este processo que envolve a família é visto por cada sujeito de maneira diferente, a partir de suas crenças e significados (SCHABBEL, 2005).

A separação pode ser tanto negativa como positiva para os filhos com Fibrose Cística. É mais comum que os filhos reajam de forma negativa, na maioria das vezes, atribuindo a si mesmo a culpa pela separação dos pais. Em outros casos, a separação torna-se a única alternativa para a resolução de conflitos, ocasionando sensação de alívio, para os envolvidos (VILLAS BOAS; BOLSONI-SILVA, 2009).

Em um estudo realizado com adolescentes de pais separados, constatou que dos 10 entrevistados, apenas um vivia sob a guarda paterna. Na maioria das famílias que passam pelo processo de separação, quem se retira do lar é o homem. Geralmente, a saída do pai do âmbito familiar é vista pelos filhos como impactante. (SOUZA, 2000). As mudanças mais significativas segundo este estudo, ocorreram após a separação, como sentimentos de confusão, a angústia associada às transformações na rotina de vida, pouca previsibilidade ambiental e mudanças nos relacionamentos. As mudanças de vida foram caracterizadas como, a mudança de moradia e de cidade, nos padrões econômicos da família, mudança de escola e a mudança relacionada a figura materna devido a sua inserção no mercado de trabalho, que antes não existia. (SOUZA, 2000).

3.4 O impacto da separação dos pais no tratamento da Fibrose Cística

A separação dos pais impacta de alguma forma em famílias com todas as pessoas sadias. É provável que as consequências sejam maiores em lares de filhos com Fibrose Cística. Possuir um filho doente na família causa estresse e tensão principalmente entre o casal. A doença crônica na família causa mudanças, segundo as autoras, Silva, Silva, Collet e Moura (2010):

A família apresenta-se como um sistema composto de vínculos afetivos, sociais e econômicos, os quais compõem uma dinâmica específica. Tal dinâmica é passível de mudanças em diversos momentos da vida desses membros, exigindo dos mesmos estratégias capazes de reequilibrar situações momentâneas. (SILVA *et al.*, 2010).

As mudanças no âmbito familiar alteram a rotina, o convívio e, conseqüentemente,

o tratamento do portador de Fibrose Cística. Os desentendimentos se acentuam no momento em que a criança necessita de maior atenção por causa da doença, sobrecarregando o papel do cuidador. (SILVA *et al.*, 2010). Os períodos de internações também acentuam os conflitos e aumentam a tensão entre o casal. De acordo com a pesquisa realizada pelas autoras Afonso e Mitre (2003), “a mãe abre mão de outras atividades e papéis para atender seu filho, acarretando, com isso, certas dificuldades no relacionamento intra e extrafamiliar. Sua vida particular pode acabar sendo prejudicada em detrimento do filho doente”.

Entre as mudanças que ocorrem com a descoberta da doença crônica, a condição financeira é bastante significativa para a família, pois o tratamento, o deslocamento para as consultas e as internações que são recorrentes, dependem muito da condição dos cuidadores. Segundo a pesquisa realizada pelas autoras Silva, Silva, e demais colaboradores (2010), a questão financeira tem grande importância dentro da família, gerando uma reorganização nos gastos e muitas vezes, sobrepondo os cuidadores de trabalho.

Para a maioria dos pais o sentimento de culpa é muito grande, pois acreditam serem culpados pela doença do filho, acabando por vezes fazendo muito mais que o necessário pelo filho. A maior parte dos pais se sentem impotentes em relação a doença, muitas vezes perdendo a esperança em si mesmos. Todos esses sentimentos de impotência e incapacidade ultrapassam a relação de pais e filhos, invadindo a vida conjugal dos pais, gerando muitos conflitos em torno desses sentimentos.

Alguns casais conseguem por vezes unir forças e enfrentar a doença do filho até o fim, em outros casos, os pais acabam se separando, geralmente todo o cuidado fica sob a responsabilidade da figura materna, ocasionando numa sobrecarga de responsabilidades, tanto com o filho, quanto com a própria vida. Segundo as autoras Furtado e Lima (2003),

Uma das mudanças decorrentes da doença crônica no núcleo familiar refere-se ao trabalho das mães fora de casa, no caso das mães. A mulher, que divide os papéis de mãe e trabalhadora, tem seu lado maternal e cuidador revelado de maneira intensa, quando se trata de doença no âmbito familiar. Nesses casos, ela deixa o trabalho fora de casa para segundo ou até mesmo para último plano, ao se defrontar com a necessidade de cuidar de um filho doente. (FURTADO; LIMA, 2003).

Como podemos ver, existem vários fatores que podem influenciar na separação do casal. A Fibrose Cística é uma doença que inicialmente mobiliza bastante as famílias. A

família passa por inúmeras adaptações, assim como o casal também passa por mudanças na relação, alguns casais unem forças e lutam juntos e encaram a doença de uma forma menos drástica, e outros casais acabam rompendo devido a problemas financeiros e ausência de suporte emocional, devido à complexidade da doença.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo primeiro desta pesquisa era de avaliar o impacto da separação dos pais no tratamento de adolescentes portadores de Fibrose Cística. A motivação surgiu a partir de constatação empírica que a maioria dos pacientes acometidos desta doença são acompanhados pelas mães nas consultas de rotina, internações e exames. Raramente os pais se fazem presentes nestes momentos.

São raros os estudos sobre este tema, pois a inserção do psicólogo nas equipes médicas que atende os portadores de Fibrose Cística é recente. A própria doença é uma descoberta recente, com pouco mais de três décadas, no caso do Rio Grande do Sul. No início, a equipe era composta de pneumologista, nutricionista e fisioterapeuta. O acompanhamento psicológico ocorria no momento das internações, como apoio ao doente e familiares. Neste sentido, encontramos maior número de pesquisas sobre a doença, medicamentos, técnicas de fisioterapia e transplantes. O comportamento familiar e do paciente é pouco estudado.

A Fibrose Cística é uma doença congênita, grave, progressiva, sem cura, que afeta vários órgãos, principalmente o pulmão, fígado, pâncreas e rins. Quando diagnosticado precocemente, o portador de Fibrose Cística tem maior qualidade de vida, pois há como atenuar os efeitos da doença. Ou seja, se identificada nos primeiros dias de vida da criança, o tratamento médico reduz os quadros infecciosos, a desnutrição, baixa imunidade, desenvolvimento disforme do fígado.

Por ser uma doença complexa, sem cura e que demanda atendimento domiciliar, como fisioterapia respiratória, um ou mais membros da família precisa assumir esta tarefa. Geralmente a mãe se dedica aos cuidados rotineiros, normais a qualquer criança, e incorpora na sua rotina, administração correta de remédios, fisoterapias diárias, acompanhamento das refeições e gerenciamento dos suplementos alimentares. Também se soma a estas funções, o apoio psicológico, muito importante para a criança doente.

A chegada de um membro doente na família causa tensões, visto que, todos passam a conviver com a dor e a incerteza para sempre. Não há previsões para

internações, nem certeza se haverá medicamentos regularmente, também é incerto o valor financeiro a ser gasto com o tratamento. Este tensionamento pode afetar a vida do casal. Um dos cônjuges passa a conviver mais a doença do filho, em detrimento da vida conjugal.

A bibliografia consultada apontou o tencionamento dos casais com o diagnóstico indicador de Fibrose Cística. Também apontou para separações dos casais, mas observou que muitos casais se unem para enfrentar a doença juntos. Necessitamos de mais pesquisas e uso de outros métodos para confirmar se a doença influencia mais ou menos na separação dos pais.

As pesquisas também apontam que a saída do pai do núcleo familiar ocasiona duas coisas: a família fica sem rumo por um tempo, mas o cônjuge que permanece, logo assume as duas funções - cuidador e provedor da casa. Outra situação é de alívio, pois a saída do cônjuge também representa o fim dos conflitos diários, como discussões, sentimentos de culpa e outras complicações.

Neste artigo objetivamos analisar o impacto da separação dos pais no tratamento dos filhos com Fibrose Cística. Primeiramente ressaltamos que o portador de Fibrose Cística precisa aderir ao tratamento, ou seja, precisa se dedicar e auxiliar-se para que as terapias sejam exitosas. Quando um paciente com Fibrose Cística não adere ao tratamento, há certo relaxamento das atividades que são primordiais para evitar infecções, perda de peso e desnutrição.

Aceitar a doença, sobretudo, saber que não há cura, é uma tarefa difícil para o doente com Fibrose Cística. Ao chegar à adolescência, os problemas aumentam, pois, o adolescente tem dificuldade para aceitar as mudanças do seu corpo, tem maior entendimento da vida, começa a projetar o futuro, enfim, a adolescência é uma fase complexa na vida de cada um. É difícil imaginar o que se passa com o portador de Fibrose Cística, pois as projeções sobre o futuro são incertas. Às vezes, sente-se rejeitado pelos colegas. Muitas vezes, não consegue participar de todas as programações dos seus colegas sem doença.

Como é a reação de um adolescente com Fibrose Cística quando ocorre a separação dos pais? É difícil responder. Cada caso é um caso. Os autores citados neste artigo deixam sem resposta esta pergunta. Apenas apontam que há certo desconforto do portador de Fibrose Cística, como poderia acontecer com qualquer outro filho que convive com a separação dos pais.

A não presença de um dos pais pode interferir na adesão do doente com Fibrose Cística ao tratamento. O 'vazio' no ninho pode desmotivar o paciente a não fazer as

atividades rotineiras recomendadas pelo médico. A saída do pai da casa também pode sobrecarregar a mãe, que, por necessitar trabalhar fora para fornecer o alimento à família, abdica de parte das atividades de fisioterapia, não observa a alimentação e uso de antibióticos, afetando o doente. Neste caso, a saída do pai interfere de forma indireta, pois obriga a mãe a exercer mais uma atividade.

Concluimos que, de alguma forma, a separação dos pais afeta o tratamento do filho com Fibrose Cística. Todo o doente precisa de apoio familiar, muito mais o portador de uma doença sem cura. Neste sentido, a saída de um dos cônjuges afeta o doente, seja na ausência, apoio financeiro, apoio psicológico. Necessitamos de mais pesquisas para afirmar de forma definitiva.

Os doentes com Fibrose Cística têm a rotina diária muito intensa. Geralmente precisam fazer duas ou mais sessões de fisioterapia, que duram em média uma hora. A cada refeição ingerem comprimidos, tomam antibióticos, suplementos alimentares, necessitam de nebulização. Sem o acompanhamento de um adulto, fica difícil cumprir esta rotina. Quando um dos cônjuges sai de casa, há a possibilidade de algum item do tratamento diário ser esquecido.

Quanto ao apoio psicológico, os pais são fundamentais para dar segurança à criança, ajudar a superar os medos, incentivá-los a continuar o tratamento. É provável que os doentes com Fibrose Cística se sintam culpados pela separação dos pais e sofram ainda mais. Resumindo, toda pessoa que tem algum tipo de dificuldade quanto à saúde, precisa de apoio, pois tendem a fragilizar-se emocionalmente.

5. REFERÊNCIAS

AFONSO, M. R. M. A. Notícias difíceis: sentidos atribuídos por familiares de crianças com fibrose cística. *Ciência & Saúde Coletiva*, 18(9): 2605-2613, 2013.

CASTRO, K. E. Depressão em crianças com doenças crônicas. *Aletheia*, núm. 17-18, enero-diciembre, 2003, p. 31-39 Universidade Luterana do Brasil Canoas.

CASTRO, K. E. PICCININI, A. C. Implicações da doença orgânica crônica na infância para as relações familiares: algumas questões teóricas. *Psicologia: reflexão e crítica*, 2002, 15(3): 625-635.

COSTA, M. S. A. et al. vivências de familiares de crianças e adolescentes com fibrose cística. *Rev, bras: crescimento e desenvolvimento hum.* 2010; 20(2): 217-227.

DAMIÃO, E. ANGELO, M. A experiência da família ao conviver com a doença crônica da criança. *Rev Esc Enf USP*, v.35, n.1, p. 66-71, mar. 2001.

FURTADO, M. R. M. A. O cotidiano da família com filhos portadores de fibrose cística: subsídios para a enfermagem pediátrica. *Rev Latino-am Enfermagem* 2003; janeiro-fevereiro; 11(1):66-73.

JOAN M. et al. The impact of family functioning on health changes in children with cystic fibrosis. *Sot. & i. Mcd Vol.3 1.n. 2.* p. 159-164. 1990. *Printed in Great Britain.* All rights reserved.

LUZ, G. et al. O significado de uma organização de apoio aos portadores e familiares de fibrose cística na perspectiva das famílias. *Texto Contexto Enferm*, Florianópolis, 2011; Jan-Mar; 20(1): 127-34.

LUZ, GEISA. et al. A intersubjetividade no contexto da família de pessoas com fibrose cística. *Rev Bras Enferm*, Brasília 2012 mar-abr; 65(2): 251-6.

MELLO, D. MOREIRA, M. A hospitalização e o adoecimento pela perspectiva de crianças e jovens portadores de fibrose cística e osteogênese imperfeita. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(2):453-461, Rio de Janeiro, 2010.

OLIVEIRA, V. Et al. Comunicação do diagnóstico: implicações no tratamento de adolescentes doentes crônicos. *Psicologia em Estudo*, Maringá, v. 9, n. 1, p. 9-17. 2004.

PAIS, C. S. M. I. A experiência de vida de crianças e jovens com doença crônica e suas famílias: o papel das associações de apoio no seu empoderamento. *Educação, Sociedade & Culturas*, n 30, 2010, 131-144.

PIZZIGNACCO, T. MELLO, D. LIMA, R. A experiência da doença na fibrose cística: caminhos para o cuidado integral. *Rev Esc Enferm USP* 2011; 45(3):638-44.

ROCHA, M. MOREIRA, M. OLIVEIRA, Z, V. Adolescência em pacientes portadores de fibrose cística. *Aletheia*, n 20, Canoas, jun/dez 2004; p, 27-36.

Santa Catarina. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência da Rede de Serviços Próprios. Hospital Infantil Joana de Gusmão. **Fibrose cística enfoque multidisciplinar** / Secretaria de Estado da Saúde; Coordenação geral Norberto Ludwig Neto. - Florianópolis, 2008.

SCHABEL, C. Relações familiares na separação conjugal: contribuições da mediação. *Psicologia: Teoria e Prática* – 2005; p, 13-20.

SILVA, S.A.M, *et al.* Cotidiano da família no enfrentamento da condição crônica na infância. *Acta Paul Enferm* 2010;23(3):359-65.

SOUZA, R. Depois que Papai e Mamãe se Separaram: um Relato dos Filhos. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* Set-Dez 2000; Vol. 16 n. 3, p. 203-211.

TAVARES, K. CARVALHO, M. PELLOSO, S. O que é ser mãe de uma criança com fibrose cística. *Rev Gaúcha Enferm* Porto Alegre 2010; dez; 31(4):723-9.

***Autor para correspondência:**

Tainá Fiabani

E-mail: tainafiabani@gmail.com

IMED Passo Fundo – Rio Grande do Sul

Rua Gen. Prestes Guimarães, 304 - Vila Rrodrigues, Passo Fundo – RS – CEP: 99070-220

Recebido: 25/06/2020 Aceito: 17/08/2020

MARCHA NA FIBROSE CÍSTICA: ANÁLISE DE DOIS PACIENTES

GAIT IN CYSTIC FIBROSIS: ANALYSIS OF TWO PATIENTS

João Marcelo Araujo Vieira^{1*}, Bianca Alves Vagueira¹, Claudia Tosato², Alessandra S. Salomão², Vera Lúcia dos Santos Alves³, Renata Calhes Franco⁴

1 - Graduandos em Fisioterapia pela Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), campus Villa-Lobos.

2 - Fisioterapeutas Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

3 - Pós doutora e orientadora do Programa de Mestrado Profissional Ciências e Tecnologia da Universidade Mogi das Cruzes e do Programa de Pesquisa em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

4 - Doutora em Ciências da Reabilitação. Professora do Centro Universitário das Américas (FAM)

RESUMO:

A fibrose cística trata-se de uma doença que gera comprometimentos, predominantemente, no sistema respiratório e gastrointestinal, estes, podem repercutir em todos os outros sistemas incluindo o musculoesquelético, que pode afetar o ciclo de marcha normal. O g-sensor portátil é capaz de analisar a cinemática da marcha e o Timed up and Go (TUG), é um teste prático utilizado como instrumento de avaliação da mobilidade funcional. O objetivo deste estudo foi avaliar as principais alterações na marcha decorrentes da fibrose cística na população jovem que frequenta um Ambulatório de fisioterapia. Trata-se de um estudo do tipo observacional de série de casos com amostra por conveniência, composta por 2 adolescentes com fibrose cística. Os resultados da análise cinemática demonstraram alteração em ambas pacientes quanto à fase de apoio e cadência da marcha, porém, os resultados do TUG *test* não demonstraram alteração quanto a mobilidade funcional e as mesmas conseguiram executar todas as fases do teste. As pacientes da amostra do estudo apresentaram alterações no ciclo da marcha sem o comprometimento da funcionalidade. São necessários mais estudos com uma maior amostra e que levem em consideração a associação de outras variáveis biológicas sobre a marcha.

Palavras-chave: Fibrose Cística; Análise da Marcha; Adolescentes.

ABSTRACT:

Cystic fibrosis is a disease that generates impairments, predominantly, in the respiratory and gastrointestinal systems, these can affect every other system, including the musculoskeletal one, which can affect the normal gait cycle. The portable g-sensor is capable of analyzing gait cycles and the Timed up and Go (TUG) is a practical test used as an instrument for assessing functional mobility. The objective of this study was to evaluate the main changes in gait resulting from cystic fibrosis in the young population attending an physiotherapy clinic. This is an observational case series study with a convenience sample, composed of 2 adolescents with cystic fibrosis. The results showed changes in both patients regarding the stance phase and gait cadence, however, changes were not demonstrated in regards of functional mobility, and both patients were able to perform all phases of the test. The patients in the study sample showed changes in the gait cycle without compromising functionality. Further studies are needed with a larger sample also taking into account the association of other biological variables upon gait.

Keywords: Cystic Fibrosis; Gait Analysis; Adolescents.

1.INTRODUÇÃO

A Fibrose cística (FC) é uma doença genética crônica e progressiva, denominada também de mucoviscidose. É presente desde o nascimento, entretanto, a manifestação evidente ocorre no período da infância sendo dificultoso o diagnóstico nos primeiros dias de vida do lactente portador. A elaboração de protocolos aplicados a portadores da patologia com a participação multidisciplinar de profissionais da saúde, agrega conhecimentos mais aprofundados sobre a FC (CIAMPO *et al.*, 2015; NETO, 2009).

ROVEDDER *et al.* (2019) e ZIEGLER *et al.* (2007) citam que o envolvimento e comprometimento de vários sistemas na FC, pode resultar na limitação da atividade física e uma redução nas atividades de vida diária (AVD), impactando diretamente na deterioração da qualidade de vida. A redução da capacidade ventilatória promove mudanças de adaptação em massa do musculoesquelético, contribuindo assim para a intolerância ao exercício físico. Como resultado, há o enfraquecimento muscular não relacionado diretamente à incapacidade, mas a ausência de atividades, afetando ainda mais na perda de força.

Quanto a sua fisiopatologia, a FC caracteriza-se por ser uma doença genética autossômica- recessiva, causada por uma mutação no braço longo do cromossomo 7 nos locus q31, da proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), responsável por regular o transporte de íons nas membranas das glândulas exócrinas. A CFTR funciona como um canal de cloreto regulado, por isso também é chamada de canal de cloro, que é sintetizada no núcleo, sua maturação é realizada em organelas citoplasmáticas, que se localizam na membrana apical das células. (FIRMIDA *et al.*, 2011)

A intervenção clínica e terapêutica precoce ajuda a retardar a progressão das lesões pulmonares (característica clínica mais impactante dentre as sequelas desta patologia), melhora o prognóstico e aumenta a sobrevida do paciente (RIBEIRO *et al.*, 2002). As medidas utilizadas se dividem entre tratamentos de manutenção ou contínuos e de agudização ou exacerbação e incluem fisioterapia, antibióticos, mucolíticos, broncodilatadores, anti-inflamatórios, suporte nutricional e oxigenoterapia (CASTRO *et al.*, 2011).

Dentre os profissionais da saúde que atuam diretamente com estes pacientes, o fisioterapeuta tem um destaque crucial na reabilitação pulmonar oferecendo terapêutica baseada em técnicas da Fisioterapia Respiratória (FR). Nas últimas décadas, a atuação do fisioterapeuta se expandiu favoravelmente, intervindo em diversos aspectos importantes na reabilitação dos pacientes com fibrose cística, tais como avaliação da força muscular

respiratória, da função pulmonar e do condicionamento físico, educação sobre a doença, seus tratamentos e intervenção por meio de manobras de higiene brônquica, exercícios respiratórios, reabilitação pulmonar, cinesioterapia, reeducação postural dentre outros (GOMIDE *et al.*, 2007).

Patologias crônicas que impactam o sistema cardiorrespiratório podem levar à alterações

musculoesqueléticas e tendem a modificar a marcha por causa da fraqueza muscular, dor e amplitude de movimento que podem ser alteradas com a evolução da doença.

Um estudo de Lahousse *et al.* (2015), relatou que alterações na marcha são comumente observadas na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e pacientes com maior limitação de fluxo ventilatório associado à fraqueza muscular estariam relacionados à piores resultados quanto a avaliação do ciclo da marcha. Em especial, na fibrose cística, as alterações no sistema gastrointestinal quanto à absorção nutricional também podem acrescentar ao impacto negativo sobre o sistema muscular (DELUZIO *et al.*, 2007).

Na Fibrose cística, o comprometimento de vários sistemas pode resultar na limitação da atividade física e atividades de vida diária (AVD), impactando de maneira negativa na qualidade de vida destes pacientes. A adaptação da massa musculoesquelética com uma intolerância ao exercício físico pode gerar alterações na locomoção destes pacientes. A ineficácia dessa habilidade gera uma preocupação em profissionais da área de reabilitação, no que diz respeito ao desempenho funcional e social de indivíduos com alterações da marcha. Conhecer possíveis alterações de marcha na população de pacientes com fibrose cística poderá direcionar à novas propostas de intervenções, visando uma melhora ou manutenção da qualidade de vida desta população.

Existem diversos estudos clínicos onde a tecnologia do g-sensor, ou simplesmente acelerômetro, é considerada um dos métodos mais precisos para mensurar a quantidade e qualidade de deslocamento humano, utilizada mais comumente na reabilitação neurológica e desportiva. Recentemente tem se observado a aplicação desta tecnologia em outras áreas de pesquisa. No estudo de Elmesmari *et al.* (2017), a tecnologia é destinada à avaliação dos níveis de atividade e sedentarismo em jovens com doenças crônicas, o que inclui dois pacientes com fibrose cística.

Ainda, a mobilidade funcional também tem sido investigada nesse cenário. Segundo Cesar *et al.*, (2015), a mobilidade funcional compreende a capacidade em atividades como a locomoção, agachar-se/ajoelhar-se, subir escadas, entre outras, que refletem disfunções criadas por condições crônicas. O Timed Up and Go (TUG), por ser um

teste simples e de realização rápida tem sido utilizado na área da pediatria para analisar a mobilidade funcional de crianças e adolescentes, sendo esses valores de grande importância para melhorar a análise de pacientes com atrasos motores e alterações no desenvolvimento, como pode ser o caso de pacientes com FC (NICOLINI-PANISSON 2012).

Desta forma, a análise da marcha é um eficiente instrumento usado para quantificação dos efeitos de uma terapia ou intervenção de pacientes (SCHÖLLHORN *et al.*, 2002; ROMEI *et al.*, 2004). Esta análise é realizada para medir respostas biomecânicas das alterações que afetam direta ou indiretamente o sistema musculoesquelético (SCHUTTE *et al.*, 2000).

Dito isso, no presente momento, na literatura encontram-se escassas evidências quanto à avaliação do ciclo da marcha de pacientes com FC, fazendo com que o presente estudo seja um dos primeiros a abordar o tema.

2. OBJETIVOS

Realizar uma investigação avaliativa da cinemática e funcionalidade da marcha em pacientes com fibrose cística, através do teste Timed up and Go e walk teste, quantificados pelo G-Sensor portátil.

3. METODOLOGIA

O presente estudo obedece às Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, formuladas pelo Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, estabelecidas em outubro de 1996 e atualizadas na resolução 466 em 2012, no Brasil. Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 13926619.1.0000.5497).

Refere-se a um estudo observacional de séries de casos onde a amostra foi selecionada por conveniência dos pacientes que estavam em acompanhamento fisioterapêutico em um ambulatório de fisioterapia, entre os meses de agosto a outubro de 2019. Fizeram parte da pesquisa duas adolescentes com idades de 15 e 17 anos com diagnóstico de fibrose cística em estabilidade clínica.

Todos os responsáveis obtiveram o devido conhecimento sobre todas as etapas da pesquisa e concordaram com a participação do menor através da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, onde declararam ter ciência de que o procedimento

a qual seus filhos foram submetidos é voluntário, gratuito e experimental, foi solicitado ainda, às adolescentes a assinatura do termo de assentimento.

Após a aquisição da autorização, foram realizadas as avaliações e mensurações referentes às medidas antropométricas (peso e altura, em seguida foi realizado o cálculo do índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m]}^2$), ausculta pulmonar e avaliação de marcha.

Os participantes foram avaliados pelo mesmo pesquisador designado e todas as avaliações foram realizadas com data e horário agendados. Para a análise da cinemática e funcionalidade da marcha foi utilizado, respectivamente, como método de avaliação o walk teste e o teste Timed Up and Go (TUG), através do instrumento de avaliação G-Sensor®, BTS Bioengineering S.p.A., Itália, que é um sistema wireless de sensores inerciais para análise do movimento humano.

O G-Sensor portátil apresenta sensores que são controlados por uma unidade de registro de dados (até 16 elementos) por uma comunicação de rádio do tipo ZigBee. Cada sensor possui 62mm × 36mm x 16mm de dimensões, um peso de 60g, e é composto por um acelerômetro de três eixos (escala máxima de $\pm 6g$), um giroscópio de 3 eixos (escala completa $\pm 300^\circ/s$) e um magnetômetro de 3 eixos (escala completa ± 6 Gauss). Este dispositivo é calibrado com a aceleração da gravidade imediatamente após a fabricação. Para este trabalho foi utilizado apenas um dispositivo que coletou os dados a uma frequência de amostragem de 50Hz. Os dados do sensor inercial foram transmitidos via Bluetooth para um computador e processados usando software próprio (BTS G-STUDIO, versão: 2.6.12.0), que fornece automaticamente os parâmetros de marcha de um padrão de normalidade já avaliado previamente, formando desta maneira o Walk teste (GALLI *et al.*, 2015). Os parâmetros coletados foram primeiramente tabulados no programa Excel 2016 para posterior análise.

O Timed Up and Go (TUG), é um teste prático amplamente utilizado como instrumento de avaliação da mobilidade funcional e do equilíbrio dinâmico. Esse teste quantifica em segundos a mobilidade funcional através do tempo que o indivíduo realiza a tarefa, ou seja, em quantos segundos ele se levanta de uma cadeira padronizada com apoio e braços, caminha três metros, vira, volta rumo à cadeira e senta novamente (GALLI *et al.*, 2015). O tempo é mensurado em segundos.

4. RESULTADOS

Foram avaliadas duas adolescentes com fibrose cística: paciente A e paciente B, suas características gerais são apresentadas na tabela 1, a análise cinemática de cada paciente é demonstrada nas tabelas 2 à 5, já os resultados do teste funcional estão dispostos nas tabelas de 6 à 9.

Tabela 1–Características gerais das pacientes.

	Paciente A	Paciente B
Sexo	Feminino	Feminino
Idade (anos)	15	17
Peso (kg)	41	53
Altura (cm)	164	160
IMC	15,2	20,7

Abreviações:IMC: Índice de massa corpórea.

Nas tabelas 2 e 3 podem ser verificados os dados referentes à análise cinemática (walk teste) da paciente A.

Tabela 2–Percentual de aproveitamento das fases da marcha da paciente A.

	Caminhada Esquerda (%)	Caminhada Direita (%)	Faixa de Norm. (%)
Fase de Apoio	58,2	56,3	57,0 - 61,0
Fase de Balanço	41,8	43,7	36,5 - 43,6
Fase de Apoio Duplo	6,5	9,3	7,2 - 13,4
Fase de Apoio Simples	42,7	40,4	36,3 - 41,4

Tabela 3—Parâmetros de deslocamento espaço-temporal da paciente A.

Parâmetros	Valor	Faixa de Norm. (%)	
Cadência (passos/min)	106,7	111,3 - 132,3	
Velocidade (m/s)	0,9	1,02 - 1,31	
	Valor Médio Esquerdo	Valor Médio Direito	
Compr. da passada (m)	1,08	1,09	1,06 - 1,21
Compr. do passo (% compr. do passo)	50,1	49,9	49,3 - 50,7

Segundo dados apresentados, a paciente A apresentou alterações unilaterais na caminhada direita quanto à fase de apoio e fase de balanço, e na caminhada esquerda, quanto à fase de apoio duplo e apoio simples. Assim como, alterações nos parâmetros de deslocamento: menor cadência (número de passos por minuto) e menor velocidade (metros percorridos por segundo), quando comparados à faixa de normalidade do g-sensor.

Os resultados provenientes da análise cinemática (walk teste) da paciente B podem ser visualizados nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4—Percentual de aproveitamento das fases da marcha da paciente B.

	Caminhada Esquerda (%)	Caminhada Direita (%)	Faixa de Norm. (%)
Fase de Apoio	61,5	57,6	57,0 - 61,0
Fase de Balanço	38,5	42,4	36,5 - 43,6
Fase de Apoio Duplo	9	11,4	7,2 - 13,4
Fase de Apoio Simples	40,3	36,1	36,3 - 41,4

Tabela 5—Parâmetros de deslocamento espaço-temporal da paciente *B*.

Parâmetros	Valor		Faixa de Norm. (%)
Cadência (passos/min)	96,5		111,3 - 132,3
Velocidade (m/s)	1,11		1,02 - 1,31
	Valor Médio Esquerdo	Valor Médio Direito	
Compr. da passada (m)	1,29	1,44	1,06 - 1,21
Compr. do passo (% compr. do passo)	46,1	53,9	49,3 - 50,7

Segundo dados apresentados, a paciente *B* apresentou alterações na caminhada direita quanto à fase de apoio simples, e na caminhada esquerda quanto à fase de apoio. Assim como alterações nos parâmetros de deslocamento: menor cadência (número de passos por minuto), maior comprimento da passada bilateralmente, e ainda, menor comprimento do passo à esquerda e maior comprimento do passo à direita, quando comparados à faixa de normalidade do g-sensor.

Nas tabelas 6 e 7 podem ser verificados os dados referentes à análise funcional de marcha da paciente *A*.

Tabela 6. Análise total paciente *A*.

Paciente <i>A</i>	
Duração da análise (s)	10.17
Habilidade de Mobilidade Funcional	Independente

Tabela 7. Descrição dos parâmetros das fases do teste da paciente A.

	Sentado para Levantar	Em pé para Sentar
Duração da Fase (s)	1.45	1.30
Aceleração Anterior-Posterior(m/s ²)	6.0	5.2
Aceleração Lateral (m/s ²)	2.8	3.9
Aceleração Vertical (m/s ²)	8.0	11.9
	Virada Média	Virada Final
Duração da Fase (s)	1.37	1.49
Velocidade Máxima de Rotação(°/s)	139.3	270.7
Velocidade Média de Rotação(°/s)	102.1	116.9

Como mostra a tabela 6, a paciente A apresenta independência na marcha e realizou o teste no tempo total de 10.17 segundos. A mesma conseguiu realizar todas as fases do teste, como mostram os valores descritos na tabela 7. Apesar de um IMC abaixo do considerado normal a paciente não apresentou alterações que prejudicassem seu desempenho no teste.

Nas tabelas 8 e 9 podem ser verificados os dados referentes à análise funcional de marcha da paciente B.

Tabela 8. Análise total paciente B.

	Paciente B
Duração da análise (s)	11.08
Habilidade de Mobilidade Funcional	Independente

Tabela 9. Descrição dos parâmetros das fases do teste da paciente *B*.

Descrição dos parâmetros	Sentado para Levantar	Em pé para Sentar
Duração da Fase (s)	1.57	1.30
Aceleração Anterior-Posterior(m/s ²)	3.2	2.7
Aceleração Lateral(m/s ²)	1.6	2.8
Aceleração Vertical(m/s ²)	4.8	8.2
	Virada Média	Virada Final
Duração da Fase (s)	1.65	1.59
Velocidade Máxima de Rotação(°/s)	153.0	259.0
Velocidade Média de Rotação(°/s)	104.6	103.7

A tabela 8 mostra o tempo total de duração do teste da paciente *B* que foi de 11.08 segundos e também possuía independência na marcha. Na tabela 9, são descritas as fases do teste, mostrando que a paciente em questão conseguiu realizar todas as etapas solicitadas.

De modo geral a paciente *A* apresentou tempo superior nas acelerações em relação a paciente *B*, mas no geral conseguiu realizar o teste em um tempo menor.

5. DISCUSSÃO

A fibrose cística trata-se de uma doença que gera comprometimentos em diversos sistemas do corpo humano, predominantemente caracterizada por afetar o sistema respiratório e gastrointestinal. Porém sendo importante salientar que cada paciente possui suas particularidades decorrentes da mesma (SANTOS *et al.*, 2004).

Entre as manifestações musculoesqueléticas que estão associadas à FC, alguns estudos citam menor massa óssea, doenças articulares, desde artrite episódica à osteoartropatia hipertrófica (joelhos, punhos e tornozelos são as articulações mais afetadas), dores inespecíficas e redução da força muscular, com início de apresentação sintomática na segunda década de vida, em média aos 17 anos de idade (BOTTON *et al.*, 2003).

Diversos estudos relataram evidências de comprometimento da função muscular esquelética de forma intrínseca, e isto, independentemente da função pulmonar e/ou volume de massa muscular em indivíduos com FC, demonstrando uma redução da força muscular generalizada, quando comparado a indivíduos sem a doença (ROSENTHAL et al., 2009; ERICKSON et al., 2015). O estudo de Selvadurai *et al.* (2013) demonstrou redução da força e potência da contração muscular em mulheres atletas com fibrose cística e aumento do gasto de energia em repouso e conclui que estas atletas do sexo feminino, quando comparadas a pessoas sem a doença, apresentam um metabolismo muscular disfuncional durante exercícios de alta intensidade. E ainda, Wells et al. (2011), conclui que existem evidências quanto a redução da função mitocondrial, metabolismo oxidativo e níveis de fosfocreatina no músculo do paciente com fibrose cística. Fatores estes, que associados aos comprometimentos ósseos e articulares, podem propiciar alterações da postura e do deslocamento em jovens e adultos com FC, impactando de forma negativa em sua qualidade de vida (PEREIRA *et al.*, 2012).

Para Taube W *et al.*, (2008), a estabilidade postural é a capacidade de manter o centro de massa dentro da base de apoio, parado e durante o movimento, no qual é o esforço combinado dos sistemas sensoriais, motores e biomecânicos. Sabe-se que as patologias que envolvem qualquer um desses sistemas acabam influenciando de maneira negativa o controle postural, como é o caso dos pacientes com FC, que podem apresentar deformidades da coluna vertebral. As pacientes do estudo não apresentavam alterações torácicas, sendo esse um fator positivo para realização de todas as fases do teste Timed Up and Go (TUG), uma vez que possuíam bom controle postural.

De acordo com o estudo realizado por Nicolini-Panisson *et al.*, (2012), os valores normativos da realização do teste funcional da marcha, em adolescentes sem patologias, possuem uma variação média de 3,21 a 6,7 segundos no TUG. Outro estudo realizado por Marchese *et al.*, (2012), avaliou 503 crianças e adolescentes com idade entre 10 e 21 anos saudáveis, e a média para as meninas acima de 12 anos ficou entre 3,13 - 9,09 segundos. Como podem apresentar alterações no sistema musculoesquelético, os pacientes com FC tendem a evoluir para uma diminuição na mobilidade funcional e qualidade da marcha. Porém, no presente estudo, a média do resultado das duas pacientes foi de 10,6 segundos, um tempo discretamente maior do que os parâmetros normativos dos estudos relatados, porém sem nenhuma intercorrência para a realização do mesmo, o que mostra um bom desempenho no teste, que foi realizado por completo.

Borowitz *et al.*, (2002), aponta que esses pacientes também estão mais vulneráveis

à desnutrição durante períodos de crescimento rápido, e deve ser propiciada uma atenção maior no primeiro ano de vida e no período peripuberal. Além disso, estes apresentam falha nutricional, pois não absorvem de maneira correta os nutrientes, fator que interfere diretamente no sistema musculoesquelético, e o paciente pode apresentar fraqueza e fragilidade o que pode ter impacto na deambulação desse paciente. Como apresentado na tabela 1, a paciente A apresentou IMC abaixo do normal, porém esse não foi um fator de impedimento para realização do teste, pois ela conseguiu executar todas as etapas necessárias.

Embora a sequência de eventos que geram a marcha humana seja repetitiva, ela também é diferente entre os indivíduos. A regularidade desses ciclos, contudo, permite o estabelecimento de critérios para a distinção entre padrões normais e patológicos (MANN *et al.*, 2008). Por isso, é importante uma investigação mais profunda no que diz respeito à mobilidade funcional desses pacientes, para que se possa ter uma intervenção adequada no tratamento e manter a funcionalidade da marcha.

Existem evidências quanto às doenças respiratórias crônicas e a correlação de seus sintomas e prognósticos com parâmetros de marcha, como demonstrado nos estudos sobre doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) de Iwakura *et al.* (2019), Yentes *et al.* (2016) e Lahousse *et al.* (2015), porém encontram-se poucos estudos quanto a isto na Fibrose Cística.

No presente estudo, os resultados das análises da cinemática da marcha através do walk teste, pelo G- sensor, quando comparados à faixa de normalidade do sensor, demonstraram alterações únicas para cada paciente em todos os parâmetros relacionados ao ciclo da marcha, porém, alterações na cadência e fase de apoio da marcha foram achados comuns às duas pacientes.

Em biomecânica, cadência é a relação de passos por minuto durante o ciclo da marcha (NORDIN *et al.*, 2014). Em ambas pacientes avaliadas, o valor encontrado para este parâmetro foi inferior à faixa de normalidade do g-sensor, situação que pode estar relacionada a fatores intrínsecos da musculatura esquelética ou nutricionais que geram impacto direto no desempenho muscular (ROSENTHAL *et al.*, 2009), sendo necessária uma análise mais abrangente das variáveis envolvidas. Lahousse *et al.* (2015), em seu estudo sobre marcha na DPOC, relata que nestes pacientes a cadência também é um valor alterado, este, sendo menor quando comparado ao grupo de controle sem a doença e justifica que essa alteração pode ser um mecanismo de adaptação em resposta à redução da resistência ao caminhar, devido ao menor aporte de oxigênio para os tecidos, assim,

uma lentidão da cadência diminui as necessidades de oxigênio para o membro inferior e permite uma caminhada de maiores distâncias para pessoas com comprometimentos pulmonares. Este resultado vai de acordo com o estudo de Iwakura *et al.* (2019), e este ainda, conclui que a análise dos parâmetros da marcha pode servir de grande auxílio para a prática clínica e investigação de distúrbios quanto à força muscular e capacidade de realizar atividades físicas.

Marcha é uma sequência repetitiva de movimentos dos membros inferiores que move o corpo para frente enquanto simultaneamente mantém a estabilidade no apoio (PERRY, 1992). A marcha humana normal é caracterizada por um ciclo que se inicia com o contato do calcanhar com o solo (fase de apoio) e termina quando o pé deixa o solo (fase de oscilação). Em situações normais, a fase de apoio constitui aproximadamente 60% do ciclo e a fase de oscilação, 40%. (AMADIO *et al.*, 1996).

A fase de apoio, que corresponde a 60% do ciclo da marcha, também se demonstrou alterada em ambas pacientes, esta, é o intervalo de tempo que o membro inferior se mantém em contato com o solo e sustenta o peso do corpo, possibilitando o avanço do membro contralateral (NORDIN *et al.*, 2014). Fatores intrínsecos osteoarticulares e da musculatura podem ser responsáveis por essa alteração, assim como dor e amplitude de movimento, que não foram avaliados pelo presente estudo. Esta fase ainda se subdivide em cinco outras fases: fase de toque do calcanhar, fase de apoio completo do pé, fase de apoio médio, fase de apoio terminal e fase de propulsão. Uma limitação analisada por esta pesquisa é a inexatidão do resultado quanto à precisão de qual destas subfases possuem legítimas alterações, o conhecimento deste fator pode se apresentar de grande aplicabilidade se necessária a reabilitação da marcha ou estudos adicionais. Outras limitações constatadas por esta pesquisa foram a escassez de estudos que abordam o tema, o tamanho da amostra e a carência quanto à variedade da mesma. São necessários mais estudos que avaliem uma maior amostra e leve em consideração a associação de outras variáveis biológicas, com o propósito de resultados mais precisos quanto às possíveis alterações na marcha decorrentes da fibrose cística.

6. CONCLUSÃO

Nosso estudo observou alterações na cinemática da marcha em pacientes com fibrose cística, evidenciando alterações na fase de apoio e na cadência em ambas as pacientes avaliadas, da mesma maneira que não foram encontrados resultados que

evidenciassem uma mobilidade funcional alterada nesse grupo de pacientes.

7. REFERÊNCIAS

AMADIO, A. C.; VECCHIA, E. D.; FERNANDES, E; *et al.* Fundamentos biomecânicos para a análise do movimento humano. [S.l: s.n.], 1996.

BOROWITZ, D.; BAKER, R.D.; STALLINGS, V. Relatório de consenso sobre nutrição de pacientes pediátricos com fibrose cística. **Jornal de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica**: setembro de 2002 - volume 35 - edição 35 - edição 24 - p 246-259.

BOTTON E.; SARAUX A.; LASELVE H.; JOUSSE S.; GOFF P.L. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. Service de rhumatologie, **Hôpital de la cavale blanche**, France, July 2003.

CASTRO M. C. S.; FIRMIDA M. C. O. Tratamento na fibrose cística e suas complicações. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, 2011.

CESAR, CIBELE COMINI et al. Capacidade funcional em idosos: analisando questões sobre mobilidade e atividades básicas e instrumentais da vida diária usando a Teoria da Resposta ao Item. Cafajeste. **Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 5, p. 931-945, maio de 2015.

CIAMPO L. R.; OLIVEIRA Q. T.; CIAMPO A. L; SAWAMURA R.; TORRES M. M.; AUGUSTIN E. A.; FERNANDES M. L. Manifestações precoces da fibrose cística em paciente prematuro com íleo meconial complexo ao nascimento. **Rev Paul Pediatr**. V.33 n.2 p.1-245, 2015.

DELUZIO, K.J.; ASTEPHEN, J.L. "Biomechanical features of gait waveform data associated with knee osteoarthritis an application of principal component analysis", **Gait and Posture**, v. 25, n.1, pp. 86-93. 2007.

ELMESMARI, R.; REILLY, J. J.; MARTIN, A.; PATON, J. Y. Accelerometer measured levels of moderate-to-vigorous intensity physical activity and sedentary time in children and

adolescents with chronic disease: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, 12(6). 2017.

ERICKSON, M. L.; SEIGLER N., *et al.* Skeletal Muscle Oxidative Capacity in Patients with Cystic Fibrosis. **ExpPhysiol**. 100:545–52. 2015,

FIRMIDA, M. C; MARQUES, B. L; COSTA C. H. Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**. 2011.

GALLI, M. *et al.* Timed Up and Go test and wearable inertial sensor: a new combining tool to assess change in subject with Parkinson's disease after automated mechanical peripheral stimulation treatment. **InternationalJournalofEngineeringandInnovative Technology**. 4(11):155-163. 2015.

GOMIDE L.B.; SILVA C. S.; MATHEUS J. P. C.; TORRES L. A. G. M. M. Atuação da fisioterapia respiratória em pacientes com fibrose cística: uma revisão da literatura, **Arq. Ciênc.saúde**; out/dez. 2007.

IWAKURA, M.; OKURA, K.; SHIBATAA, K.; *et al.* Gait characteristics and their associations with clinical outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Gait & Posture**, [s. l.], 11 ago. 2019.

LAHOUSSE, L.; VERLINDEN, V.; VAN DER GEEST, J. N. *et al.* Gait patterns in COPD: The Rotterdam Study. **EuropeanRespiratoryJournal**, [s. l.], ed. 46, p. 88-95, 2015.

MANN, L.; *et al.* A marcha humana: investigação com diferentes faixas etárias e patologias. **Motriz**, v. 14, n. 3, p. 346-353, 2009.

MARCHESE, V. G *et al.* Development of Reference Values for the Functional MobilityAssessment.**PediatricPhysicalTherapy**. v. 24, n.3, p 224-231, 2012.

NETO L. N. Fibrose cística enfoque multidisciplinar. Secretaria de Estado da Saúde. n.2 **Revisada e Ampliada**, 2009.

NICOLINI-PANISSON, R. D. Valores normativos para o teste Timed “Up& Go” em pediatria e validação para pacientes com síndrome de Down. 2012. 67 f. Dissertação (Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança) -**Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre. 2012.

NORDIN, M; FRANKEL, V. H. Biomecânica Básica do Sistema Musculoesquelético. 4. ed. [S. l.]: **GUANABARA KOOGAN**, 412 p, 2014.

PEREIRA, E. F; TEIXEIRA, C. S; SANTOS, A. Qualidade de vida: abordagens, conceitos e avaliação. **Universidade do Estado de Santa Catarina**. 2012.

PERRY, J. Gait Analysis, normal and pathological function, Thorofare, N. J, Slack. 1992.

RIBEIRO, J. D; RIBEIRO, M. Â. G. O; RIBEIRO, A. F. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. **Jornal Pediat**, Rio de Janeiro, RJ, Vol. 78, Supl.2, 2002.

ROMEI, M.; GALLI, M.; MOTTA, F. *et al.* “Use of the normalcy index for the evaluation of gait pathology”, **Gait and Posture**, v.19, p. 85-90, 2004.

ROSENTHAL M.; NARANG I.; EDWARDS L.; BUSH A. Non-invasive assessment of exercise performance in children with cystic fibrosis (CF) and non-cystic fibrosis bronchiectasis: is there a CF specific muscle defect? **Pediatr Pulmonol.**; 44:222–230. 2009.

ROVEDDER, P. M. E. *et al.* Peripheral muscle strength is associated with lung function and functional capacity in patients with cystic fibrosis. **Physiother Res Int.** e1771, 2019.

SANTOS, C. I. S. *et al.* Análise crítica dos escores de avaliação de gravidade da fibrose cística: estado da arte. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 286-298, 2004.

SELVADURAI, H. C. *et al.* Muscle Function and Resting Energy Expenditure in Female Athletes with Cystic Fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med**, [s. l.], v. 168, p. 1476–1480, 18 set. 2003.

SCHÖLLHORN, W. I.; NIGG, B. M.; STEFANYSHYN, D. J. *et al.* “Identification of individual

walking patterns using time discrete and time continuous data sets”, **Gait and Posture**, v.15, p.180-186. 2002.

SCHUTTE, L. M.; NARAYANAN, U.; STOUT, J. L.; SELBER, P.; GAGE, J. R. “An index for quantifying deviations from normal gait”, **Gait and Posture**, v. 11, p. 25-31. 2000.

TAUBE W, GRUBER M, GOLLHOFER A. Adaptações espinhais e supraespinhais associadas ao treinamento do equilíbrio e sua relevância funcional. **Acta physiologica (Oxf)**; 193 (2): 101-116.2008.

WELLS, G. D.; WILKES, D. L.; SCHNEIDERMAN, J. E.; RAYNER, T.; ELMI, M.; SELVADURAI, H.; COATES, A. L. Skeletal Muscle Metabolism in Cystic Fibrosis and Primary Ciliary Dyskinesia. **Pediatric Research**, 69(1), 40–45. 2011.

YENTES, J. M.; RENNARD, S. I.; SCHMID, K. K.; BLANKE, D.; STERGIOU, N. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Walk with Altered Step Time and Step Width Variability as Compared with Healthy Control Subjects. **Annals of the American Thoracic Society**, 14(6), 858–866. 2017.

ZIEGLER, B. *et al.* Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. **J. Bras. Pneumol.** Vol33 nº3. São Paulo. 2007.

***Autor para correspondência**

João Marcelo Araujo Vieira

E-mail para correspondência: joaomarcelo.98@hotmail.com

Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), campus Villa-Lobos.

Av. Dr. Cândido X. de Almeida e Souza, 200 - Centro Cívico, Mogi das Cruzes - SP, 08780-911

Recebido: 25/06/2020 Aceito: 17/08/2020

PERFIL NUTRICIONAL DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM FIBROSE CÍSTICA

NUTRITIONAL PROFILE OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS FROM A REFERENCE CENTER FOR CYSTIC FIBROSIS

**Brenda Xavier Martins¹, Mário Flávio Cardoso de Lima², Luciana Santos de Carvalho³, Bruna Pinheiro Bastos⁴, Bruna Costa Duarte⁵, Marta Cristina Duarte⁶,
Sheila Cristina Potente Dutra Luquetti⁷**

1 - Nutricionista, Especialista em Cuidado Humanizado da Criança e do Adolescente Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais -EBSERH

2 - Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora. Nutricionista da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares/ Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

3 - Mestre em Ciências da Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional pela Universidade Federal de Juiz de Fora. Fisioterapeuta da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares/Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

4 - Acadêmica de Nutrição da Universidade Federal de Juiz de Fora

5 - Acadêmica de Nutrição da Universidade Federal de Juiz de Fora

6 - Professora Associada IV de Pediatria do Departamento Materno Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora. Coordenadora do Centro de Referência em Fibrose Cística do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

7 - Prof. Adjunta do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Juiz de Fora

RESUMO:

Introdução: A Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva, que decorre de mutações na proteína reguladora da condutância transmembrana da FC. O estado nutricional está diretamente ligado ao prognóstico do paciente. **Objetivo:** Avaliar o perfil sociodemográfico e nutricional de fibrocísticos atendidos em um Centro de Referência em Fibrose Cística na cidade de Juiz de Fora/MG. **Método:** Foi realizado um levantamento da situação sociodemográfica através de um questionário com coleta de dados de prontuários e/ou direto com o paciente, avaliação antropométrica (peso, estatura, prega cutânea tricipital, circunferência muscular do braço e índices) e consumo alimentar dos pacientes através do questionário de frequência alimentar. **Resultado:** A maior parte dos fibrocísticos avaliados está com o estado nutricional adequado, mas também há alguns casos de desnutrição e sobrepeso. Menos da metade, apresentou depleção de tecido adiposo e muscular. Na avaliação do consumo alimentar, foi verificado que a grande parte dos pacientes extrapola as recomendações de energia e carboidrato, no entanto, possuem uma dieta hipoproteica e hipolipídica. **Conclusão:** É necessário um acompanhamento nutricional visando um plano alimentar com ênfase em melhoramento da qualidade da dieta destes indivíduos, a fim de atender adequadamente as recomendações específicas para esse grupo populacional. **Palavras chave:** Fibrose cística; estado nutricional.

ABSTRACT:

Introduction: Cystic Fibrosis (CF) is a autosomal recessive disease which stems from mutations on the CF transmembrane conductance regulator protein. The nutritional state is

directly connected to the patient prognostic. Objective: Evaluate the sociodemographic and nutritional profile of patients with CF attended at a reference center on Cystic Fibrosis of Minas Gerais. Method: A survey of the socio-demographic situation was performed through a questionnaire with data collection from medical records and / or direct with the patient, anthropometric evaluation (weight, height, triceps skin fold, arm muscle circumference and indexes) and patients' food intake through the food frequency questionnaire. Results: Most of the evaluated patients have adequate nutritional status, but there are also some cases of malnutrition and overweight. Less than half had fat and muscle depletion. In the assessment of food intake, it was found that most patients go beyond the recommendations of energy and carbohydrate however, they have a low protein and low fat diet. Conclusion: It is necessary a nutritional monitoring aiming at a dietary plan with emphasis on improving the quality of the diet of these individuals, in order to achieve the specific recommendations for this population group.

Key words: Cystic fibrosis; nutritional status.

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva, que decorre de mutações na proteína reguladora da condutância transmembrana da FC (CFTR- Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), afetando o canal de cloro, com consequente maior fluxo de sódio e água para dentro das células, ocasionando desidratação e aumento da viscosidade das secreções mucosas, principalmente dos sistemas respiratório, digestório e reprodutor, comprometendo o funcionamento destes (FIRMIDA et al., 2011 e LUBAMBA et al., 2012).

Em função das complicações que a FC promove, especialmente nos sistemas digestivo e respiratório, é relativamente alta a incidência de desnutrição, especialmente entre a população infantil. Por outro lado, o prejuízo no estado nutricional parece influenciar o curso e o prognóstico da doença, uma vez que contribui para piora da função pulmonar, agravamento do déficit de crescimento e desenvolvimento na criança, com consequente piora da qualidade de vida e aumento da mortalidade (CALVO-LERMA et al., 2017)

A perda calórica e de nutrientes está normalmente relacionada à má digestão, com consequente má absorção de proteínas, carboidratos, gorduras e alguns micronutrientes, em especial as vitaminas lipossolúveis em pacientes com insuficiência pancreática (ROSA et al., 2008). Além da má absorção, outros fatores como a infecção crônica e inflamação, perdas sanguíneas e ingestão inadequada podem comprometer o estado nutricional do fibrocístico (VON DRYGALSKI, BILLER 2008).

A avaliação dos hábitos e ingestão alimentar é de suma importância para a identificação de inadequações no padrão alimentar que precisam ser corrigidas, bem como para a quantificação da ingestão de nutrientes, com vista a auxiliar no ajuste da quantidade

das enzimas pancreáticas a serem prescritas para os pacientes com insuficiência pancreática, bem como para verificar se as necessidades nutricionais recomendadas estão sendo atendidas (SINAASAPPEL et al., 2002; ALICANDRO et al., 2014).

Desta forma, é imprescindível o acompanhamento nutricional das crianças afetadas pela FC, para que intervenções nutricionais possam ser implementadas precocemente e conjuntamente com a terapêutica clínica, a fim de evitar déficits nutricionais, promover qualidade de vida e melhorar o prognóstico da doença.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi caracterizar o perfil sociodemográfico e nutricional de fibrocísticos atendidos em um centro de referência em fibrose cística no município de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

2. MATERIAL E MÉTODO

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal e descritivo, onde foram avaliados lactentes e crianças (≥ 3 meses a 10 anos incompletos de idade), adolescentes (10 a 19 anos incompletos de idade) e adultos (≥ 19 anos idade), de ambos os sexos, diagnosticados com FC e que são atendidos no ambulatório de FC em um centro de referência em fibrose cística de Juiz de Fora, Minas Gerais. Este ambulatório conta com equipe multidisciplinar para atender os fibrocísticos, incluindo o nutricionista, médicos (pneumologistas, e gastroenterologistas), fisioterapeuta e educador físico.

A amostra deste estudo foi obtida de acordo com a demanda atendida no referido ambulatório. Foram avaliados 22 pacientes com diagnóstico de FC entre os meses de julho e outubro de 2017, sendo que foram incluídos no estudo os pacientes que concordaram em participar através da assinatura do Termo de Assentimento assinado pelo responsável da criança ou adolescente, e no caso de adultos pelo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (nº. 12027219.4.0000.5133).

Do total de 22 indivíduos, 5 são crianças menores de 5 anos, 10 são crianças entre 5 anos e 10 anos incompletos, 4 possuem idade entre 10 e 19 incompletos e 3 pessoas tinha idade maior ou igual à 19 anos.

Foram considerados inelegíveis para o estudo, os pacientes que apresentavam microcefalia, hipotireoidismo congênito, diabetes mellitus, hepatopatia crônica e os que

estavam em uso de terapia nutricional enteral por sonda ou ostomia.

2.2 Coleta dos dados

No dia da consulta no ambulatório, os pacientes e/ou responsáveis (no caso de crianças e adolescentes) identificados pelos dados do prontuário como elegíveis para participar do estudo, foram esclarecidos dos objetivos e procedimentos do estudo e foram convidados a participar do mesmo.

Os dados foram coletados por uma acadêmica do curso de Nutrição da UFJF sob a supervisão do Nutricionista da equipe do ambulatório. As informações acerca de parâmetros clínicos (método e idade do diagnóstico da FC, tipo de mutação genética se identificado, presença de infecção, colonização bacteriana pulmonar durante o período avaliado e uso e dosagem das enzimas pancreáticas) e sociodemográficos (data de nascimento, idade, sexo, renda e escolaridade) foram obtidas do Prontuário Médico e diretamente com o paciente quando necessário, e as informações relativas à função intestinal (frequência e número das evacuações, consistência das evacuações segundo a escala Bristol de forma fecal (LEWIS, HEATON, 1997), medidas antropométricas e consumo alimentar foram obtidas diretamente com o paciente ou responsável.

2.3 Avaliação antropométrica

Foram coletados os seguintes parâmetros antropométricos: peso corporal e comprimento/estatura. Tais medidas foram realizadas pela equipe de enfermagem do ambulatório e analisadas pelo nutricionista responsável. Para a avaliação foram utilizadas técnicas padronizadas estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO; 2007).

Através dessas medidas, o estado nutricional das crianças e adolescentes foi avaliado de acordo com o programa Anthro e Anthro Plus da OMS (WHO, 2007) em scores Z e/ou percentil para os índices peso para idade (P/I), estatura para idade (E/I), peso para estatura (P/E), Índice de massa corporal (IMC) para idade (IMC/I) e IMC (adultos). Para os pacientes adultos foi calculado o IMC. Para classificação do estado nutricional foi utilizado os pontos de corte definidos para os índices de crianças e adolescentes pela OMS [38] e para adulto, foi utilizado os pontos de corte do *Guideline* da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo – ESPEN (TURCK et al.,2016).

Foram avaliadas nas crianças maiores de 4 anos de idade, adolescentes e adultos a circunferência do braço (CB), dobra cutânea tricipital (DCT) e a circunferência muscular do braço (CMB). Foi utilizado para classificação os valores estabelecidos por FRISANCHO [12]. A CMB foi calculada a partir das medidas de CB e DCT pela fórmula: $CMB (cm) = CB (cm) - \pi \times [DCT (mm) / 10]$. Todas as medidas antropométricas foram realizadas por um nutricionista devidamente capacitado.

2.4 Avaliação do consumo alimentar

Foram obtidos diretamente com o paciente ou responsável (no caso das crianças). O consumo alimentar habitual foi avaliado através de uma frequência alimentar (QFA) quantitativa adaptada para este público (TAVARES, 2010; HINNING, 2010). Os pacientes e/ou responsáveis foram orientados através de recursos visuais, como fotos em tamanho real de alimentos e de utensílios ou o próprio utensílio (colheres de diferentes tamanhos, copos, pratos, xícaras), a fim de auxiliar na estimativa da quantidade de alimentos e das porções consumidas.

A ingestão de energia e macronutrientes foram analisadas em uma planilha do Excel a partir de dados das tabelas de composição de alimento (NEPAUNICAMP, 2011; PHILIPPI, 2013; PACHECO, 2011). Para o alimento que não constava nas tabelas, foi utilizado os dados rótulo do produto e adicionado ao programa. Para fins de análise, foram utilizados como base os valores preconizados para cada paciente de acordo com o recomendado pelo Institute of Medicine (IOM), com um ajuste nas recomendações de energia e macronutrientes, conforme preconizado pelo *guideline* da European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) para pacientes com FC (TURCK et al., 2016). Desta forma, foi feito acréscimo de 110% a 200% do valor calórico total (VCT) estimado, conforme o estado nutricional. Para macronutrientes foi adotado os seguintes valores de distribuição: 35-40% do VCT de lipídios, 40-45% do VCT de carboidratos e 20% do VCT de proteínas.

2.5 Análise estatística

A análise estatística foi feita utilizando o software SPSS® (versão 20.0; SPSS Inc.®, Chicago, IL, EUA). Foi realizada análise descritiva das variáveis de interesse com cálculo das frequências, medidas de tendência central e de dispersão, conforme o tipo de variável

a ser descrita.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram coletados dados referentes a 22 indivíduos, sendo 68,2% (n= 15) do gênero masculino e 31,8% (n=7) do gênero feminino. Todos os fibrocísticos avaliados tiveram o diagnóstico concluído, através de dois testes do suor positivos e do teste genético. Segundo os resultados dos testes genéticos, a maioria dos pacientes (72,7%, n=16) possui pelo menos uma mutação F508del, sendo que 27,3% (n= 6) são F508del homozigotos.

A proporção de fibrocísticos F508del homozigotos verificada no presente estudo foi semelhante à apresentada no Registro Brasileiro de Fibrose Cística, que obteve 26,5% casos com tal mutação (GBEFC, 2015). A mutação F508del (*deletion of Phenylalanine at 508*) é caracterizada por uma deleção de três pares de bases, citosina-timina-timina (CTT), que resulta na perda da fenilalanina na posição 508 da proteína (CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE, 2012). É a mutação mais comum na fibrose cística, sendo assim, era esperado o maior número de casos com a F508del. A presença de tal mutação está relacionada a manifestações clínicas mais severas da doença e com pior quadro do estado nutricional (SANTOS, 2013).

Na coleta de escarro expectorado, feita pela fisioterapeuta no dia da aplicação do questionário, foi possível verificar que 77,3% (n=17) dos entrevistados estavam com as vias aéreas colonizadas, sendo que as espécies mais prevalentes foram *Staphylococcus aureus* (47,1%), *Streptococcus maltophilia* associado à *Staphylococcus aureus* (23,5%) e *Pseudomonas aeruginosa* (11,8%). O aumento da viscosidade das secreções e a consequente dificuldade de drenagem levam à inflamação e à infecção que se tornam crônicas, com perda gradual da função pulmonar e evolução para insuficiência respiratória (ALVAREZ et al., 2004; CHMIEL, KONSTAN 2007). Vale ressaltar que o *Pseudomonas aeruginosa* é uma das principais causas de mortalidade e morbidade em pacientes com fibrose cística (FOLKESSON et al., 2012).

Devido à insuficiência pancreática, 91% (n= 20) dos fibrocísticos fazem uso de enzimas pancreáticas, tendo como mediana de dosagem usada o valor de 6679 UI/kg/dia (1819 UI/kg/dia- 14851 UI/kg/dia). De acordo com as recomendações, deve ser evitada uma reposição enzimática diária maior que 10.000 UI/kg, no entanto, pode ser necessário dose mais alta na infância, especialmente durante as fases de crescimento acelerado [21]. Dos indivíduos avaliados em uso de enzimas pancreáticas, 2 (9%) estão usando dosagem acima

do recomendado.

A maioria dos pacientes (68,2%) não apresentam doenças associadas à FC, porém 18,2% (n= 4) tiveram íleo meconial ao nascimento, sendo que este fato possui forte impacto no prognóstico do fibrocístico de acordo com sua complexidade e resolução do caso (SATHE; HOUWEN, 2017). A incidência do íleo meconial do presente estudo, se encontra dentro da faixa apresentada pelas Diretrizes Brasileiras de Fibrose Cística que é de 15-20% dos casos de FC (ATHANAZIO et al., 2017).

Em relação ao hábito intestinal, 95,5% dos entrevistados possuem hábito intestinal normal com frequência de evacuação maior ou igual a cinco vezes por semana, sendo que 51,8% (n= 18) apresentam consistência normal (tipos 3 e 4) segundo a escala de Bristol [8]. Como nenhum paciente apresentou alteração da consistência das fezes, principalmente dos tipos 5, 6 e 7 da escala de Bristol (LEWIS; HEATON, 1997), é possível que o uso de enzimas esteja adequado, já que um dos principais sintomas da insuficiência pancreática é a esteatorréia, que não foi evidenciada em nenhum dos indivíduos avaliados.

De acordo com a avaliação antropométrica, observa-se que entre os menores de 5 anos de idade, somente uma criança (20%) apresentou baixo peso para a idade, sem alterações nos demais indicadores. De modo geral, as crianças que estão na faixa etária entre 5 a menor de 10 anos de idade, foram as que apresentaram maior frequência de alterações de estado nutricional segundo os indicadores avaliados. Verifica-se que 20% das crianças apresentaram algum grau de inadequação (muito baixo e baixo peso) para o indicador P/I, 30% apresentaram comprometimento do crescimento segundo o indicador E/I e segundo o IMC/I, 10% apresentaram magreza e 20% sobrepeso. Entre os maiores de 10 anos e menores que 19 anos de idade, observou-se que 2 pacientes (50%) foram classificados com magreza e 1 (25%) com sobrepeso segundo o IMC/I. Entre os três adultos avaliados, somente 1 (33,3%) apresentou sobrepeso segundo o IMC (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação antropométrica dos fibrocísticos em tratamento no Ambulatório de Fibrose Cística em um Centro de Referência de Juiz de Fora, Minas Gerais.

Indicadores	0 a < 5 anos (n= 5)	5 a < 10 anos (n=10)	10 a < 19 anos (n= 4)	> 19 anos (n=3)
P/I				
Muito baixo	0	10% (1)	-	-
Baixo	20% (1)	10% (1)	-	-
Adequado	80% (4)	80% (8)	-	-
E/I				
Baixa	0	30% (3)	0	-
Adequada	100% (5)	70% (7)	100% (4)	-
P/E				
Eutrofia	100% (5)	-	-	-
IMC/I				
Magreza	0	10% (1)	50% (2)	-
Eutrofia	100% (5)	70% (7)	25% (1)	-
Sobrepeso	0	20% (2)	25% (1)	-
IMC				
Eutrofia	-	-	-	66,7% (2)
Sobrepeso	-	-	-	33,3% (1)

P/I: Peso para Idade

E/I: Estatura para Idade

P/E: Peso para Estatura

IMC/I: Índice de Massa Corporal para Idade

IMC: Índice de Massa Corporal

Diferentemente do evidenciado na literatura de que é alta a prevalência de desnutrição entre os fibrocísticos, no presente estudo não foi evidenciado muitos casos de desnutrição. Entretanto, não está estabelecido se a idade do indivíduo com FC influencia o estado nutricional, já que os dados na literatura são divergentes. No presente estudo, foi verificado que a faixa etária que apresentou maior comprometimento da E/I foi de 5 a 10

anos incompletos, e segundo o IMC/I, a incidência de magreza foi maior entre os de 10 a 19 anos incompletos.

PINTO et al. (2009) verificaram que a idade média de fibrocísticos com déficit nutricional era de 8,64 anos, sendo que este considerou como déficit nutricional qualquer parâmetro com escore-z menor que -1. Em outro trabalho, a média de idade de pacientes em risco ou desnutridos foi de 11,84 anos, segundo o IMC/I (ALLEN et al., 2003). No entanto, não foi verificada diferença significativa entre as idades avaliadas em ambos os estudos.

Sabe-se que a desnutrição tem impacto na qualidade de vida e prognóstico de indivíduos com FC, pois piora a função pulmonar, acarreta déficit de crescimento e desenvolvimento na criança e está relacionada com maiores índices de mortalidade (CALVO-LERMA ET AL., 2017). No entanto, foi encontrado sobrepeso em 4 indivíduos no presente estudo. Tem sido descrito o aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade em fibrocísticos (ENGELIN et al., 2014; ZOLIN et al., 2014). Apesar de muitas pessoas leigas e até mesmo profissionais da saúde achar que o sobrepeso é um fator protetor para essa população, o peso elevado não tem comprovação de benefícios para a doença, pois não melhora a função pulmonar e pode até sobrecarregá-la, piorando o quadro (TURCK et al., 2016). Além disso, pode colaborar para o surgimento de outras alterações metabólicas associadas ao excesso de peso, que podem se somar as complicações já existentes, contribuindo para pior prognóstico, menor sobrevida e qualidade de vida desses indivíduos.

Em relação à composição corporal, observa-se que entre os menores de 5 anos de idade, a única criança avaliada nessa faixa etária apresentou depleção de tecido adiposo e muscular. As crianças com idade entre 5 anos e 10 anos incompletos, foram novamente as que apresentaram maior frequência de alterações segundo os indicadores avaliados, sendo que 71,4% tiveram depleção de tecido adiposo e 57,1% depleção de massa muscular. Entre os maiores de 10 anos e menores que 19 anos de idade, observou-se taxa de depleção das reservas energéticas e proteicas similares a faixa etária anterior, na proporção de 66,6% e 33,3% respectivamente. No entanto, nesse grupo também foi evidenciado o excesso da reserva adiposa em 1 paciente, classificado com obesidade segundo a PCT. Entre os três adultos avaliados, apenas 1 indivíduo apresentou depleção de massa muscular, mas sem alteração de tecido adiposo. Entretanto a maioria (66,7%) apresentou obesidade segundo a PCT (Tabela 2).

Tabela 2. Indicadores de composição corporal dos fibrocísticos em tratamento no Ambulatório de Fibrose Cística em um Centro de Referência de Juiz de Fora, Minas Gerais.

Indicadores	0 a < 5 anos (n= 1)	5 a < 10 anos (n= 7)	10 a < 19 anos (n= 3)	> 19 anos (n= 3)
PCT				
Depleção	100% (1)	71,4% (5)	66,6% (2)	0
Eutrofia	0	14,3% (1)	0	33,3% (1)
Obesidade	0	14,3% (1)	33,3% (1)	66,7% (2)
CMB				
Depleção	100% (1)	57,1% (4)	33,3% (1)	33,3% (1)
Eutrofia	0	42,9% (3)	66,7% (2)	66,7% (2)

PCT: Prega Cutânea Tricipital

CMB: Circunferência Muscular do Braço

** Em alguns pacientes não foi possível realizar as medidas acima, por isso, o n amostral acima apresentado é menor do que o total de pacientes avaliados em todo este estudo.

A perda de tecido muscular e adiposo em fibrocísticos também foi encontrada em outros estudos, sendo que em estudo realizado em Porto Alegre, houve perda de 16,5% e 10,6%, respectivamente (SIMON, et al., 2009). Em um estudo na cidade de Florianópolis com 13 pacientes com idades entre 2 e 20 anos, 46,1% dos pacientes apresentaram depleção muscular, segundo CMB (FIATES et al., 2001). A depleção de tecido muscular está relacionada diretamente com mal prognóstico do paciente (TURCK et al., 2016), pois alguns autores sugerem que a depleção de massa muscular magra está associada a um quadro pulmonar mais grave (IONESCU et al., 2000; IONESCU et al., 2002; WELLS et al., 2008; MORICONI et al., 2006).

A análise da composição corporal é importante, pois estes pacientes apresentam estado crônico de estresse metabólico ligado a exacerbações pulmonares afetando o balanço energético e o metabolismo proteico, e comprometendo as reservas de gordura e principalmente a massa corporal proteica. Sendo assim, o acompanhamento da composição corporal deve ser realizado anualmente, para evitar a deterioração do estado nutricional (ATHANAZIO et al., 2017).

Para os indivíduos com FC é recomendado que a ingestão de energia seja ajustada

em 110% a 200% das necessidades de energia para população saudável de mesma idade e gênero, a fim de obter estado nutricional adequado, porém evitando a obesidade. Para macronutrientes, recomenda-se buscar o equilíbrio na oferta, sendo sugerido que da necessidade energética total, 35-40% devem prover de lipídios, 40-45% de carboidratos e 20% de proteínas (TURCK et al., 2016).

Considerando o valor calórico total (VCT) recomendado para fibrocísticos, apenas 31,8% (n= 7) dos avaliados alcançaram as recomendações energéticas, e 68,2% consumiram acima de 200% de energia recomendada pela EER (Tabela 3).

Os dados da distribuição de macronutrientes em relação ao VCT mostraram que a maioria dos pacientes (90,5%) não atingiu a recomendação para ingestão de lipídeos e mais de 80% não ingeriu quantidades suficientes de proteínas. Por outro lado, o carboidrato foi o macronutriente mais consumido, acima da recomendação por 95,5% dos pacientes (Tabela 3).

A inadequação do consumo energético em fibrocísticos requer cautela, pois, apesar das recomendações serem aumentadas devido às peculiaridades da doença, a literatura ressalta que o gasto energético em repouso (GER) desses indivíduos bem nutridos e com boa função pulmonar tem pouca alteração quando comparado a um indivíduo saudável [26]. No entanto, a variabilidade no GER tem associação com o tipo de mutação, podendo ser maior ou menor dependendo da genotipagem do paciente (ALLEN et al., 2003). A presença da mutação F508del já foi associada ao aumento do gasto energético (ALLEN et al., 2003). Como a maioria dos pacientes avaliados possui pelo menos uma mutação F508del e não foi encontrado um número elevado de pacientes desnutridos, possivelmente, a ingestão calórica superior à recomendação tenha sido um fator positivo para preservação do estado nutricional. Sendo assim, os fibrocísticos devem ser avaliados de forma individual para ser feito o ajuste adequado das suas necessidades diárias.

Tabela 3. Consumo de calorias e macronutrientes de 22 pacientes com fibrose cística

Variáveis	Resultados
VCT (calorias/dia) ^a	3323,8±1251,2
VCT (% da recomendação) ^b	
≥ 110% e ≤ 200% EER	31,8 (n= 7)
> 200% EER	68,2 (n= 15)
Carboidratos	
Gramas/dia ^c	516,4 (177,25 – 772,7)
%VCT ^c	56,1 (44,5 – 159)
≥ 40% e ≤ 45% do VCT ^b	4,5
> 45% do VCT ^b	95,5
Proteínas	
Gramas/dia ^c	136,1(15,6 – 300)
%VCT ^c	14,6 (7,9 – 26,1)
< 20% do VCT ^b	86,4
> 20% do VCT ^b	13,6
Lipídeos	
Gramas/dia ^c	105,03 (41,4 – 210,1)
%VCT ^c	30,1 (20,9 – 47,7)
< 30% do VCT ^b	90,5
30% a 40% do VCT ^b	4,5
> 40% do VCT ^b	4,5

VCT: Valor Calórico Total

Valores expressos em: ^a média ± dp; ^b n (%), ^c mediana, mínimo e máximo.

Ressalta-se que é importante analisar a quantidade e qualidade dos suplementos utilizados, já que 54,5% (n=12) fazem uso de suplementos nutricionais, e estes podem estar contribuindo tanto para ingestão calórica elevada, bem como para o alto teor de carboidrato da dieta, visto que grande parte destes suplementos comerciais possuem alta densidade

calórica e quantidade significativa de carboidrato.

A composição da dieta deve ser analisada e deve ser feitas orientações quanto à qualidade dos alimentos para tratar e prevenir a desnutrição, que já se encontra instalada em alguns pacientes, mesmo estes não possuindo ingestão calórica inferior ao recomendado. Além disso, foram identificados alguns indivíduos com excesso de peso, o que é tão prejudicial quanto a desnutrição na FC.

Os percentuais de macronutrientes encontrados no presente estudo estão fora do padrão recomendado para pessoas com FC, e possuem um desequilíbrio na distribuição dos macronutrientes da dieta. A ingestão de alimentos ricos em gordura e proteína poderia ser maior em detrimento dos carboidratos, como foi também evidenciado em outro estudo. O perfil de consumo alimentar encontrado, se difere em relação a outros trabalhos, já que nestes foram evidenciadas ingestão energética, lipídica e proteica adequadas (SIMON et al., 20069).

Em relação ao consumo de carboidrato, a ingestão elevada também foi observada em outro estudo, porém com casuística bem menor do que no presente trabalho, já que constataram que apenas 32% da amostra ingeriam acima do recomendado (AQUINO, 2013). Contudo, o valor superior da faixa recomendada para carboidrato em tal estudo era de 50% em relação ao VCT, sendo assim, o número de pacientes com consumo elevado de carboidratos talvez pudesse ter sido ainda maior se fosse considerado a recomendação dietética atual que é de 45% do VCT (AQUINO, 2013). Essa dieta hiperglicídica segue o comportamento alimentar da população brasileira. No entanto, mais estudos precisam ser realizados, para avaliar a qualidade do carboidrato consumido, ou seja, se há ingestão maior de carboidratos simples ou complexos.

O consumo excessivo de carboidrato deve ser evitado principalmente entre os que possuem função pulmonar deteriorada, pois, sabe-se que o carboidrato ingerido tem impacto na função pulmonar. Segundo as Diretrizes de Terapia Nutricional no Paciente com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), o aumento na oxidação de carboidratos, pode elevar a produção de dióxido de carbono (CO_2) e do quociente respiratório, levando ao aumento do trabalho respiratório e diminuição da eficiência respiratória, promovendo sintomas como dispneia e intolerância aos exercícios [29]. Ou seja, o alto consumo de carboidrato pode agravar a doença respiratória também do fibrocístico, já que em casos mais graves, a DPOC está presente (MILLA, 2007; MATEL, MILLA, 2009).

Estudo realizado verificou que a ingestão de lipídeos por 54,3% fibrocísticos foi

abaixo da quantidade recomendada (AQUINO, 2013). O consumo insuficiente de lipídeos é preocupante já que o estudo clássico de Corey et al., (1988), demonstrou que a sobrevida média dos pacientes era devido a melhor estado nutricional, decorrente do maior aporte de lipídeos. Além disso, alimentos fontes de lipídeos, também são ricos em vitaminas lipossolúveis e, sabe-se que indivíduos com FC têm alto risco de desenvolver deficiência dessas vitaminas por conta da insuficiência pancreática exócrina (ATHANAZIO et al., 2017).

Além do baixo consumo lipídico, no presente estudo foi observado baixo consumo proteico, sendo contrário à recomendação de uma dieta hipercalórica, com o objetivo de prevenir e tratar distúrbios nutricionais envolvidos na doença (ATHANAZIO et al., 2017). O consumo adequado de proteína é essencial para prevenir o aumento do *turnover* proteico, evitando a perda das reservas proteicas e déficit nutricional, principalmente nas crianças. Além disso, a infância é marcada pelo intenso crescimento e desenvolvimento, e nesta fase, o consumo energético e proteico adequado é de suma importância (ENGELN; COM; DEUTZ, 2014). Desta forma, a adequada ingestão proteica em fibrocísticos é necessária para a manutenção da massa muscular, que está diretamente relacionada com a função pulmonar.

4. CONCLUSÃO

Mais da metade dos fibrocísticos avaliados apresentam estado nutricional adequado, porém uma pequena parcela se encontra desnutrida ou com sobrepeso. Além disso, alguns indivíduos apresentam perda de tecido muscular e/ou adiposo. A maioria extrapola a recomendação energética e glicídica, além de não atingir o recomendado de proteína e lipídeo. Portanto, faz-se necessário um acompanhamento nutricional visando um plano alimentar com ênfase em melhoramento da qualidade da dieta destes indivíduos, a fim de atender adequadamente as recomendações específicas para esse grupo populacional, e contribuir para melhor prognóstico e qualidade de vida.

5. REFERÊNCIAS

ALICANDRO, G.; BISOGNO, A.; BATTEZZATI, A.; BIANCHI, M. L. et al. Recurrent pulmonary exacerbations are associated with low fat free mass and low bone mineral density in young adults with cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros., v. 13, n. 3, p. 328-334, 2014.

ALLEN, J. R.; MCCAULEY, J. C.; SELBY, A. M.; WATERS, D. L. et al. Differences in resting energy expenditure between male and female children with cystic fibrosis. *J Pediatr*, v. 142, n. 1, p. 15-19, 2003.

ALVAREZ, A. E.; RIBEIRO, A. F.; HESSEL, G.; BERTUZZO, C. S. et al. Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity. *J. Pediatr. (Rio J.)*, v. 80, n. 5, p. 371-379, 2004.

AQUINO, C. V. M. N. G. Associação do estado nutricional com perfil inflamatório e a prática do exercício físico de crianças e adolescentes com fibrose cística. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

ATHANAZIO, R. A.; SILVA FILHO, L. V. R. F.; VERGARA, A. A.; RIBEIRO, A. F. et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J. Bras. Pneumol.*, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.

CALVO-LERMA, J.; HULST, J. M.; ASSEICEIRA, I.; CLAES, I. et al. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *J. Cyst. Fibros.*, v. 16, n. 4, p. 510-518, 2017.

CHMIEL, J. F.; KONSTAN, M. W. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. *Clin. Chest. Med.*, v. 28, n. 2, p. 331-346, 2007.

COREY, M.; MCLAUGHLIN, F. J.; WILLIAMS, M.; LEVISON, H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J. Clin. Epidemiol.*, v. 41, n. 6, p. 583-591, 1988.

CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE. Statistics and data [Internet]. 2012. Disponível em: <http://www.genet.sickkids.on.ca/Home.html> (acesso em 01 de julho de 2017).

DE ONIS, M.; ONYANGO, A. W.; BORGHI, E.; SIYAM, A. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.*, v. 85,

n. 9, p. 660-667, 2007.

ENGELN, M. P.; COM, G.; DEUTZ, N. E. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, v. 17, n. 6, p. 515-520, 2014a.

ENGELN, M. P.; COM, G.; DEUTZ, N. E. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, v. 17, n. 6, p. 515-520, 2014b.

FIATES, G.M.; BARBOSA, E.; AULER, F.; FEITEN, S.F.; MIRANDA, F. Estado nutricional e ingestão alimentar de pessoas com fibrose cística. *Rev. Nutri.*, v. 14, n. 2, p. 95-101, 2001.

FIRMIDA, M. C.; MARQUES, B. L.; COSTA, C. H.; Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. *Rev do Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 10, n. 4, p. 12-22, 2011.

FOLKESSON, A.; JELSBK, L.; YANG, L.; JOHANSEN, H. K. et al. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis airway: an evolutionary perspective. *Nat. Rev. Microbiol.*, v. 10, n. 12, p. 841-851, 2012.

FRIED, M. D.; DURIE, P. R.; TSUI, L. C.; COREY, M. et al. The cystic fibrosis gene and resting energy expenditure. *J. Pediatr.*, v. 119, n. 6, p. 913-916, 1991.

FRISANCHO, A. R. Antropometric standarts for the assessment of growth and nutritional status. 1. ed. Ann Arbor: University of Michigan Press, 1990.

Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). Registro Brasileiro de Fibrose Cística. 2015.

HINNING, P. F. Construção de um questionário de frequência alimentar quantitativa para crianças de 7 a 10 anos. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, p. 139, 2010.

IONESCU, A. A.; NIXON, L. S.; EVANS, W. D.; STONE, M. D. et al. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 162,

n. 3 Pt. 1, p. 789-794, 2000.

IONESCU, A. A.; NIXON, L. S.; LUZIO, S.; LEWIS-JENKINS, V. et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 165, n. 4, p. 495-500, 2002.

LEWIS, S. J.; HEATON, K. W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand. J. Gastroenterol.*, v. 32, n. 9, p. 920-924, 1997.

LUBAMBA, B.; DHOOGHE, B.; NOEL, S.; LEAL, T. Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin. Biochem.*, v. 45, n. 15, p. 1132-1144, 2012.

MATEL, J. L.; MILLA, C. E. Nutrition in cystic fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, v. 30, n. 5, p. 579-586, 2009.

MILLA, C. E. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin. Chest. Med.*, v. 28, n. 2, p. 319-330, 2007.

MORICONI, N.; KRAENZLIN, M.; MULLER, B.; KELLER, U. et al. Body composition and adiponectin serum concentrations in adult patients with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 91, n. 4, p. 1586-1590, 2006.

NUNES, A. L. B.; PASÇO, M. J.; SOUSA, C. M.; BUZZINI, R. Diretrizes de Terapia Nutricional no Paciente com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Projeto Diretrizes. 2011.

Pacheco M. Tabela de Equivalentes, Medidas Caseiras e Composição Química Dos Alimentos. 2, ed: Rubio; 2011.

Philippi ST. Tabela de Composição de Alimentos. 4, ed: Manole; 2013.

PINTO, I. C.; SILVA, C. P.; BRITTO, M. C. Nutritional, clinical and socioeconomic profile of patients with cystic fibrosis treated at a referral center in northeastern Brazil. *J. Bras Pneumol*, v. 35, n. 2, p. 137-143, 2009.

ROSA, F.R.; DIAS, F.G.; NOBRE, L.N.; MORAIS, H.A.; Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. *Revista de Nutrição*, v. 21, n. 6, p. 725-737, 2008.

SANTOS, C. D. S. Estado nutricional e fatores dietéticos de pacientes com fibrose cística portadores da mutação Delta F508, Dissertação de mestrado - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2013.

SATHE, M.; HOUWEN, R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J. Cyst. Fibros.*, v. 16 Suppl. 2, p. S32-S39, 2017.

SIMON, M. I.; DREHMER, M.; MENNA-BARRETO, S. S. Association between nutritional status and dietary intake in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*, v. 35, n. 10, p. 966-972, 2009.

SINAASAPPEL, M.; STERN, M.; LITTLEWOOD, J.; WOLFE, S. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.*, v. 1, n. 2, p. 51-75, 2002.

Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 200934.

Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA – UNICAMP. - 4. ed. rev. e ampl. -- Campinas: NEPAUNICAMP, 2011.

TAVARES, L. F. Síndrome metabólica e consumo alimentar em adolescentes assistidos pelo Programa Médico de Família, Niterói - RJ, Brasil: Estudo Camélia. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, p. 158, 2010.

TURCK, D.; BRAEGGER, C. P.; COLOMBO, C.; DECLERCQ, D. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin. Nutr.*, v. 35, n. 3, p. 557-577, 2016.

VON DRYGALSKI, A.; BILLER, J. Anemia in cystic fibrosis: incidence, mechanisms, and association with pulmonary function and vitamin deficiency. *Nutr. Clin. Pract.*, v. 23, n. 5, p. 557-563, 2008.

WELLS, G. D.; HEALE, L.; SCHNEIDERMAN, J. E.; WILKES, D. L. et al. Assessment of body composition in pediatric patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, v. 43, n. 10, p. 1025-1032, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Child Growth Standards: methods and development: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age. Geneva, Switzerland: WHO; 2007.

ZOLIN, A.; MCKONE, E.; VAN RENS, J.; FOX, A.; IANSA, P.; PREFTITSI, A., et al. ECFSPR annual report 2010. Karup, Denmark: European Cystic Fibrosis Society, 2014.

***Autor para correspondência:**

Mário Flávio Cardoso de Lima Endereço

E-mail: marioflaviolima@gmail.com

Rua Santos Dumont, 730/707 Granbery; Juiz de Fora- MG; CEP: 36010-386

Recebido: 25/06/2020 Aceito: 17/08/2020

ADESÃO AO USO DE SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS POR CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

ADHERENCE TO THE USE OF NUTRITIONAL SUPPLEMENTS BY CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Lenyia Lopes Neri^{1*}; Rafaela Rodrigues Vieira¹

1 – Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva hereditária com risco de vida, que leva a alterações na função dos sistemas respiratório, digestório, hepatobiliar e reprodutivo. As alterações gastrointestinais e respiratórias estão muito relacionadas com prejuízos no estado nutricional. A ingestão ideal de energia é fundamental para a saúde desses pacientes. A necessidade energética em crianças com FC é 10 a 100% maior que a da população saudável de mesma idade, sexo e tamanho. Apesar da primeira recomendação para crianças com estado nutricional abaixo do ideal ser o uso de intervenções comportamentais para melhorar o ganho de peso, isso nem sempre é suficiente, podendo ser indicado o uso de suplementos nutricionais. O objetivo deste estudo foi avaliar a adesão ao uso de suplementos alimentares por crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no ambulatório de um hospital público pediátrico de nível terciário. Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo longitudinal com pacientes com Fibrose Cística que fizeram uso de suplementos nutricionais, distribuídos ambulatorialmente. Os dados foram retirados dos prontuários médicos e das fichas de controle de retirada de suplementos de FC, controladas pelas nutricionistas desse ambulatório. A taxa de adesão foi calculada baseada na diferença entre o número de retiradas de suplemento previstas e realizadas pelos pacientes, considerando-se que os pacientes que retornam mensalmente para receber suplementos são aqueles que estão utilizando conforme a prescrição nutricional. Foi avaliada a evolução do estado nutricional dos pacientes, com base na mudança do escore-z de IMC para a idade durante o acompanhamento. Foram calculadas medidas de tendência central e de frequência. O banco de dados foi feito e as análises foram realizadas com auxílio do Microsoft Excel 2010. A amostra foi composta por 70 pacientes que receberam suplementação, dos quais a maioria foi acompanhada por 1 ano. Com relação ao estado nutricional, 64,3% dos pacientes mostraram melhora ou manutenção da eutrofia, 24,3% apresentaram manutenção e 11,4% piora do estado nutricional. O escore-z de IMC para a idade diminuiu conforme a idade avança. A maioria (41,4%) dos pacientes apresentou alta adesão à suplementação, enquanto 24,3% aderiram moderadamente e 34,3% tiveram baixa adesão. A mediana de número de suplementos utilizados foi 2. O suplemento mais frequente foi do tipo oral líquido hipercalórico, seguido pelo módulo de lipídios (TCM). A maioria dos pacientes apresentou alta adesão à suplementação nutricional, bem como melhora do estado nutricional. A taxa adesão é diferente para cada faixa etária, mas não varia devido ao número de suplementos utilizados.

PALAVRAS CHAVE: Fibrose Cística; Adesão ao Tratamento; Suplementos Nutricionais

ABSTRACT:

Cystic Fibrosis (CF) is an inherited, life-threatening autosomal recessive disease that leads to changes in the function of the respiratory, digestive, hepatobiliary and reproductive systems. Gastrointestinal and respiratory changes are closely related to impaired nutritional status. Optimal energy intake is critical to the health of these patients. The energy requirement in children with CF is 10 to 100% greater than that of the healthy population of the same age, sex and size. Although the first recommendation for children with impaired nutritional status is the use of behavioral interventions to improve weight gain, this is not always sufficient, and the use of nutritional supplements may be indicated. The aim of this study was to assess adherence to the use of dietary supplements by children and adolescents with Cystic Fibrosis treated at the outpatient clinic of a tertiary pediatric public hospital. This is a longitudinal retrospective descriptive study with patients with Cystic Fibrosis who used nutritional supplements, distributed on an outpatient basis. The data were taken from medical records and from the CF supplement withdrawal control sheets, controlled by the nutritionists at this clinic. The adherence rate was calculated based on the difference between the number of supplement withdrawals planned and performed by the patients, considering that the patients who return monthly to receive supplements are those who are using it according to the nutritional prescription. The evolution of the patients' nutritional status was evaluated, based on the change in the BMI z-score for age during follow-up. Measures of central tendency and frequency were calculated. The database was made and the analyzes were performed with Microsoft Excel 2010. The sample consisted of 70 patients who received supplementation, most of whom were followed up for 1 year. Regarding nutritional status, 64.3% of patients showed improvement or maintenance of eutrophy, 24.3% showed maintenance and 11.4% worsened nutritional status. The z-score of BMI for age decreases as age advances. The majority (41.4%) of the patients had high adherence to supplementation, while 24.3% adhered moderately and 34.3% had low adherence. The median number of supplements used was 2. The most frequent supplement was the hypercaloric liquid oral type, followed by the lipid module (TCM). Most patients had high adherence to nutritional supplementation, as well as improved nutritional status. The adherence rate is different for each age group, but does not vary due to the number of supplements used.

Key words: Cystic Fibrosis; Treatment Adherence; Dietary Supplements

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva hereditária com risco de vida, que leva a alterações na função dos sistemas respiratório, digestório, hepatobiliar e reprodutivo. As alterações gastrointestinais acarretam prejuízos na digestão e absorção de macronutrientes, com risco aumentado para o desenvolvimento de desnutrição proteico-energética. Por outro lado, a condição respiratória, caracterizada por lesão pulmonar crônica e ocorrência frequente de infecções, tem relação com o estado nutricional desses pacientes, sendo que uma melhor nutrição pode levar ao melhor prognóstico (NERI; BERGAMASCHI; FILHO, 2019; TURCK et al, 2016). Portanto, é necessário suporte nutricional especializado (LUSMAN; SULLIVAN, 2016).

As metas nutricionais devem ser estabelecidas com base nas curvas de crescimento disponíveis para crianças saudáveis, com foco no Índice de Massa Corporal

(IMC) para a idade acima do percentil 50 (equivalente ao escore-z 0). Nos indivíduos com FC, o IMC adequado é difícil de se atingir e manter (LUSMAN; SULLIVAN, 2016; SULLIVAN; MASCARENHAS, 2017). Sendo assim, a ingestão ideal de energia é fundamental para a saúde desses pacientes. A necessidade energética em crianças com FC é 10 a 100% maior que a da população saudável de mesma idade, sexo e tamanho. (LUSMAN; SULLIVAN, 2016). Apesar da primeira recomendação para crianças com estado nutricional abaixo do ideal ser o uso de intervenções comportamentais para melhorar o ganho de peso (SULLIVAN; MASCARENHAS, 2017), isso nem sempre é suficiente. De acordo com o guideline ESPEN-ESPGHAN-ECFS para nutrição de pacientes com FC (TURCK et al, 2016), a suplementação oral, ou nutrição enteral via sonda como segunda opção, são recomendadas quando estado nutricional permanece em déficit, apesar dos esforços para incentivar uma maior ingestão alimentar.

A literatura conceitua adesão ao tratamento como o grau em que o comportamento de uma pessoa representado pelo seguimento de orientações, como o seguimento da dieta, corresponde e concorda com as recomendações de um profissional de saúde, podendo ser determinada por diversos fatores (GUSMÃO; JÚNIOR, 2006). O objetivo deste estudo foi avaliar a adesão ao uso de suplementos alimentares por crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no ambulatório de um hospital público pediátrico de nível terciário.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo longitudinal. Os pacientes estudados foram aqueles com Fibrose Cística que fizeram uso de suplementos nutricionais, distribuídos ambulatorialmente em um hospital público pediátrico de nível terciário em São Paulo. Os dados foram retirados dos prontuários médicos e das fichas de controle de retirada de suplementos de FC, controladas pelas nutricionistas do ambulatório. O período de acompanhamento foi entre o início de 2018 e o final de 2019, sendo que alguns pacientes foram acompanhados apenas por 1 ano, e outros por todo o período citado. Esse estudo foi aprovado pelo Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) (proc. 14697, nº de controle interno: 1612/60/2020).

Os critérios para indicação de recebimento de suplementação foram diagnóstico de fibrose cística, acompanhamento no ambulatório, presença de déficit ou dificuldade para manter ou recuperar o estado nutricional, ou caso as recomendações nutricionais não fossem atingidas apenas com a alimentação. Os suplementos disponíveis no serviço foram hipercalóricos líquidos ou em pó, com ou sem sacarose, além de módulos nutricionais e dietas hipercalóricas completas. A distribuição dos suplementos é padronizada para todo o

Estado de São Paulo para todos pacientes com fibrose cística, sendo que a prescrição é individualizada de acordo com as necessidades individuais e é feita pela equipe de Nutrição do Hospital.

A taxa de adesão foi calculada baseada na diferença entre o número de retiradas de suplemento previstas e realizadas pelos pacientes, considerando-se que os pacientes que retornam mensalmente para receber suplementos são aqueles que estão utilizando conforme a prescrição nutricional. Os dados de idade e tempo de diagnóstico foram obtidos ao final do período de acompanhamento. O número de medicamentos utilizados e o acometimento pancreático foram avaliados no início do acompanhamento. As demais variáveis foram número e tipo de suplementos utilizados, escore-z de IMC para a idade no início e final do acompanhamento, e número de internações no período estudado. O IMC para a idade foi classificado pelas curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

A adesão será classificada em baixa, quando menor ou igual a 50%, moderada, entre 50,1 e 74,9%, ou alta, quando maior ou igual a 75%. Esses valores foram determinados baseado em estudos de adesão a tratamentos medicamentosos (CASAROTTO et. al, 2006; BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012), adaptados à realidade dos pacientes atendidos nesse serviço.

A evolução do estado nutricional dos pacientes, com base na mudança do escore-z de IMC para a idade durante o acompanhamento, foi classificada em:

1. Piora, quando houve mudança da faixa de escore-z, tanto para excesso de peso quanto para déficit nutricional, ou quando pacientes que já iniciaram o estudo com déficit apresentaram diminuição do escore-z;
2. Manutenção, quando o paciente se manteve na mesma faixa de escore-z ao longo do estudo;
3. Melhora, quando os pacientes melhoraram a faixa de escore-z em que se encontravam (por exemplo, de magreza para eutrofia).

Dado que a manutenção do estado nutricional em pacientes com fibrose cística é um desafio (LUSMAN; SULLIVAN, 2016; SULLIVAN; MASCARENHAS, 2017), para as análises, serão agrupados os pacientes que mostrarem melhora do estado nutricional com aqueles que apresentarem manutenção da eutrofia. Sendo assim, haverá nova divisão dos grupos de evolução do estado nutricional em:

1. Piora;
2. Manutenção, no caso de pacientes que se mantiveram na mesma faixa de escore-z, entretanto numa condição de déficit nutricional;
3. Melhora ou manutenção da eutrofia.

Foram calculadas medidas de tendência central e de frequência. O banco de dados foi feito e as análises foram realizadas com auxílio do Microsoft Excel 2010.

3. RESULTADOS

A amostra foi composta por 70 pacientes que receberam suplementação, tanto por via oral quanto enteral, representando 32,4% dos 216 pacientes atendidos no ambulatório de FC no serviço estudado durante o período de acompanhamento. Desses, a maioria (67,1%) foi acompanhada por apenas 1 ano, e os demais ao longo dos 2 anos do estudo. A Tabela 1 apresenta a descrição da amostra estudada.

Tabela 1. Informações sobre a adesão à suplementação, número de suplementos utilizados e características dos pacientes com Fibrose Cística, nos anos de 2018 e 2019.

Variável	Mediana (mín. - máx.) n = 70
Idade (anos)	8 (<1 - 19)
Tempo de diagnóstico (anos)	7 (<1 - 19)
Número de retiradas de suplemento previstas	8 (2 - 21)
Número de retiradas de suplemento realizadas	5,5 (2 - 21)
Adesão à suplementação (%)	66,7 (12,5 - 100)
Número de suplementos utilizados	2 (1 - 4)
Número de medicamentos utilizados	5 (1 - 10)
Número de internações no período	0 (0 - 9)
Escore-z de IMC/I no início do acompanhamento	-1,0 (-4,6 - 1,27)
Escore-z de IMC/I no final do acompanhamento	-0,8 (-5,19 - 1,77)
Variável	Frequência (%) n = 70
Pancreato suficiente	
Sim	4,3
Não	95,7

IMC/I: Índice de Massa Corporal para a idade.

Com relação ao estado nutricional, 64,3% dos pacientes mostraram melhora ou manutenção da eutrofia, 24,3% apresentaram manutenção e 11,4% piora. Apenas 1 paciente classificado como piora do estado nutricional apresentou ganho de peso,

levando a alteração de eutrofia para sobrepeso. Os demais passaram para classificações mais baixas do que no início da pesquisa (por exemplo, de eutrofia para magreza).

Quando feita a divisão por faixa etária, os adolescentes foram os que mais aderiram à suplementação, seguidos pelos pacientes em idade pré-escolar, os quais foram os que mais apresentaram melhora do estado nutricional ou manutenção da eutrofia. Pode-se observar também que o escore-z de IMC para a idade diminui conforme a idade avança (Tabela 2).

Tabela 2. Informações sobre a adesão à suplementação, número de suplementos utilizados e características dos pacientes com Fibrose Cística, por grupo etário, nos anos de 2018 e 2019.

Variável	Mediana (mín. - máx.)			
	Lactente n = 5	Pré-escolar n = 17	Escolar n = 27	Adolescente n = 21
Tempo de diagnóstico (anos)	1 (<1 - 1)	3 (1 - 4)	8 (5 - 10)	12 (2 - 19)
Adesão à suplementação (%)	60 (33,3 - 85,7)	66,7 (33,3 - 100)	63,1 (12,5 - 100)	80 (25 - 100)
Número de suplementos utilizados	2 (1 - 2)	2 (1 - 3)	2 (1 - 4)	2 (1 - 4)
Número de medicamentos utilizados	3 (2 - 8)	4 (2 - 6)	5,5 (1 - 10)	6 (1 - 9)
Número de internações no período	1 (1 - 4)	1 (0 - 8)	0 (0 - 5)	0 (0 - 9)
Escore-z de IMC/I no início do acompanhamento	-1,4 (-2,91 - 0,44)	-0,3 (-1,87 - 1,27)	-0,8 (-3,23 - 0,97)	-1,4 (-4,6 - 0,41)
Escore-z de IMC/I no final do acompanhamento	-0,2 (-1,32 - 0,43)	0,1 (-1,94 - 1,17)	-0,8 (-3,05 - 0,74)	-1,3 (-5,19 - 0,61)
Variável	Frequência (%)			
	Lactente n = 5	Pré-escolar n = 17	Escolar n = 27	Adolescente n = 21
Pancreato suficiente				
Sim	0	0	3,7	9,5
Não	100	100	96,3	90,5
Evolução do estado nutricional				
Melhora/manutenção da eutrofia	80	82,3	66,7	42,9
Manutenção	20	11,8	18,5	42,9
Piora	0	5,9	14,8	14,2

IMC/I: Índice de Massa Corporal para a idade.

A maioria (41,4%) dos pacientes apresentou alta adesão à suplementação, enquanto 24,3% aderiram moderadamente e 34,3% tiveram baixa adesão. Para todos esses grupos, a mediana de número de suplementos utilizados foi igual a 2. De modo geral, o suplemento utilizado com mais frequência foi do tipo oral líquido hipercalórico, seguido pelo módulo de lipídios (TCM). A Figura 1 mostra a frequência de uso de cada tipo de suplemento pela amostra total, enquanto na Figura 2 essa distribuição está dividida de acordo com a classificação do nível de adesão. A dieta polimérica hipercalórica é oferecida sempre por via enteral, normalmente por gastrostomia, e o suplemento oral hipercalórico em pó pode ser utilizado tanto por via oral quanto enteral.

Figura 1. Frequência de uso de cada tipo de suplemento distribuído ambulatorialmente.

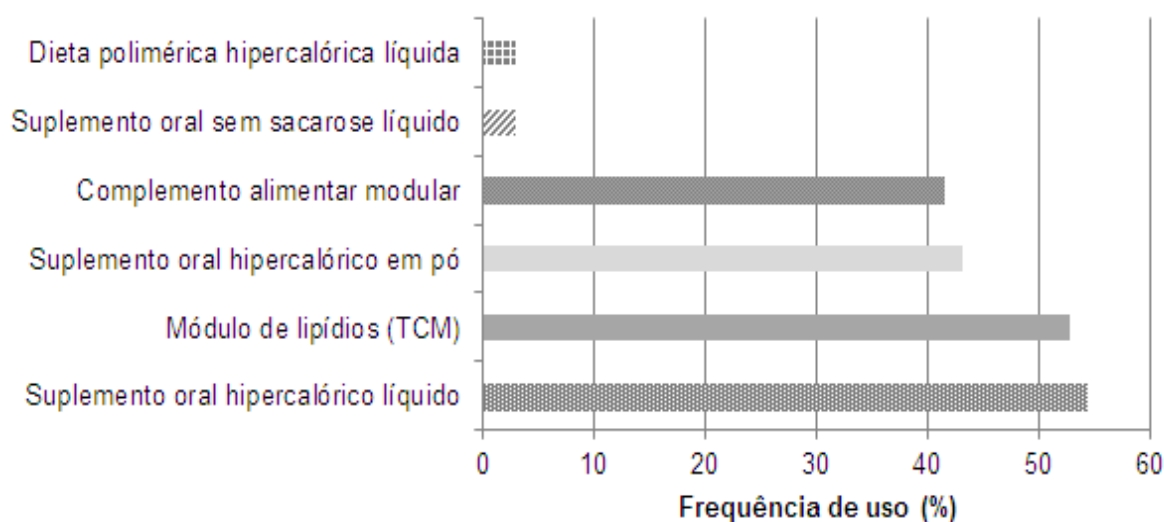
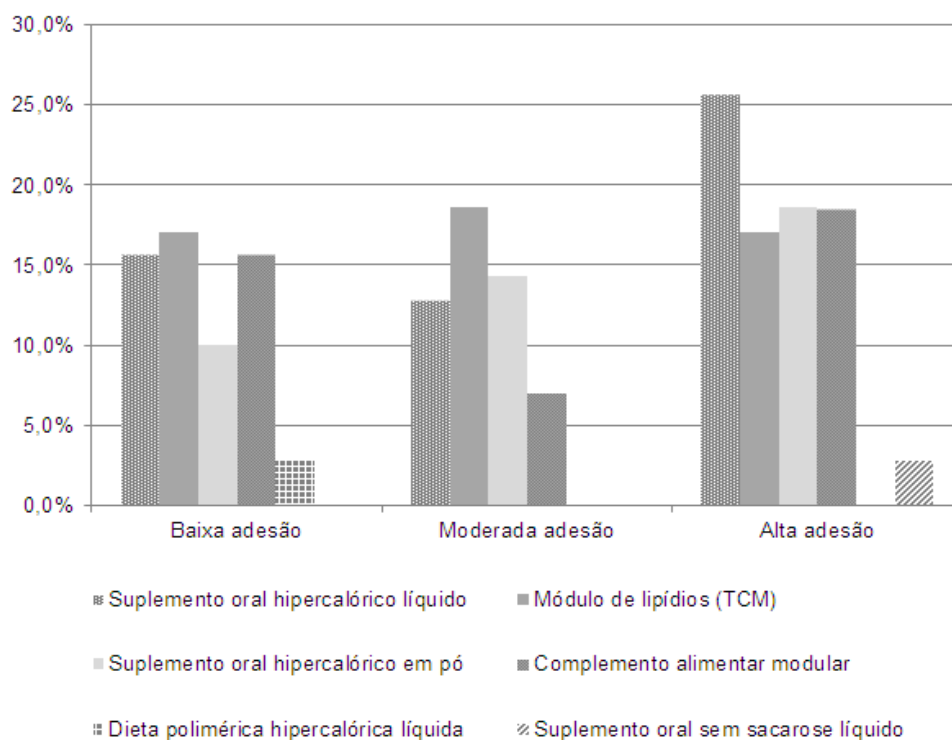
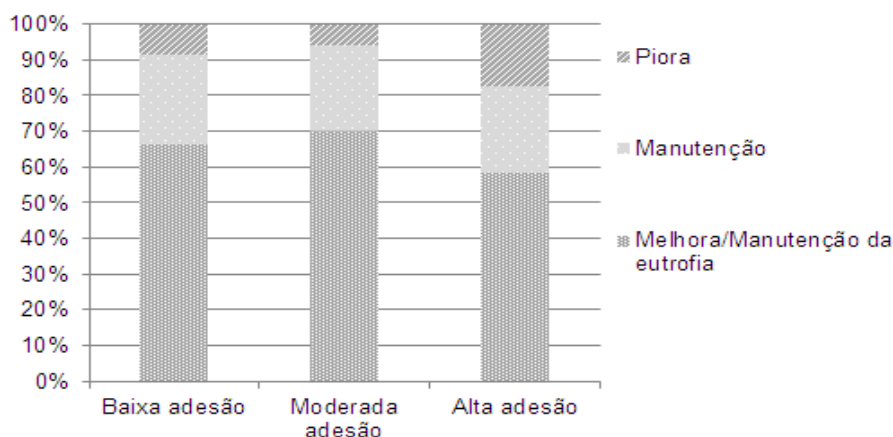


Figura 2. Frequência de uso de cada tipo de suplemento distribuído ambulatorialmente, segundo classificação de adesão à suplementação.



Os pacientes que mais apresentaram melhora ou manutenção da eutrofia foram os com moderada adesão à suplementação. A Figura 3 mostra a evolução do estado nutricional dos pacientes com Fibrose Cística estudados de acordo com a classificação do nível de adesão.

Figura 3. Evolução do estado nutricional dos pacientes com Fibrose Cística durante período estudado, segundo classificação de adesão à suplementação.



4. DISCUSSÃO

Nesse estudo, a maioria dos pacientes apresentou alta adesão à suplementação e, com relação ao estado nutricional, melhora ou manutenção da eutrofia. Foi possível observar que a taxa de adesão à suplementação varia de acordo com a faixa etária e evolução do estado nutricional.

Nossos achados são compatíveis com outro estudo com pacientes portadores de FC, onde a maior parte dos pacientes apresentou boa adesão à suplementação (HOMMEL et al, 2019). O uso de suplementos nutricional aumenta a ingestão de energia e o peso em pacientes desnutridos (TURCK et al, 2016). É importante ressaltar que a suplementação nutricional por si só não é suficiente para cessar as inadequações nutricionais, havendo necessidade de intervir no comportamento alimentar desses pacientes (SULLIVAN; MASCARENHAS, 2017). Nosso estudo também mostrou que, mesmo com acompanhamento nutricional e suplementação, muitos pacientes apresentaram piora do estado nutricional. A FC tem forte associação com déficit nutricional, tanto por fatores relacionados à mutação genética subjacente, quanto indiretamente, pela maior necessidade e perdas de energia, e menor ingestão de nutrientes e absorção (TURCK et al, 2016).

Cada paciente utilizou entre 1 e 4 tipos diferentes de suplementos. Destes, alguns foram ofertados por via oral e outros por via enteral. Para todos os grupos de taxa de adesão, a mediana de número de suplementos utilizados foi a mesma, mostrando que a adesão provavelmente não tem relação com a quantidade de suplementos recebidos. Na prática clínica, é observado que a grande variedade de formas e sabores disponíveis atualmente aumenta a probabilidade de encontrar um produto que agrade às preferências pessoais (TURCK et al, 2016). Em nosso estudo, os produtos mais utilizados foram o suplemento oral líquido hipercalórico e o módulo de lipídios. Suplementos simples e densos em energia são os mais palatáveis e, portanto, incentivam a adesão (DODGE; TURCK, 2006).

Os pacientes com baixa adesão à suplementação apresentaram menos piora e mais melhora do estado nutricional do que os com alta adesão. Acredita-se que quem estava com mais dificuldade em manter ou recuperar o estado nutricional foi quem mais aderiu à suplementação, por valorizar mais a necessidade da intervenção nutricional. O contrário também pode ser verdadeiro, supondo-se que conforme o estado nutricional das crianças se torna melhor, menos os seus cuidadores se interessam em retirar os suplementos

no ambulatório.

Estudos recentes mostram a importância da intervenção nutrição precoce para melhorar a saúde pulmonar e o prognóstico (LUSMAN; SULLIVAN, 2016; SULLIVAN; MASCARENHAS, 2017). Em nosso estudo, o número de pacientes menores de 2 anos que recebem suplemento seria maior se no serviço estivesse disponível para dispensação algum tipo de fórmula hipercalórica para lactentes.

Os escolares representaram a maior parte dos pacientes em uso de suplementação, e também foram os que mais apresentaram piora do estado nutricional. Os adolescentes foram o grupo com maior adesão à suplementação, porém também com grande taxa de piora do estado nutricional. Esses achados são compatíveis com a literatura (LUSMAN; SULLIVAN, 2016; NERI; BERGAMASCHI; FILHO, 2019), com relação à prevalência de crianças com estado nutricional inadequado, que tende a aumentar progressivamente com a idade. Além disso, à medida que a FC progride em crianças mais velhas, adolescentes e em adultos, uma ampla gama de complicações metabólicas causa déficits nutricionais, que comprometem ainda mais a qualidade de vida (TURCK et al, 2016).

Apenas uma pequena parte dos pacientes apresentaram um grande número de internações, sendo que a maioria deles não estiveram internados nenhuma vez durante o estudo. Normalmente, os pacientes que são internados com muita frequência passam por menos consultas ambulatoriais, sendo assistidos, na maior parte do tempo, pelo setor de internação do hospital. Sendo assim, a nossa amostra, composta por pacientes frequentes do ambulatório, não os contempla. Grande parte dos pacientes estudados apresenta insuficiência pancreática, todos esses fazendo reposição das enzimas pancreáticas. A função inadequada do pâncreas contribui para a desnutrição em pacientes com FC, por levar à absorção inadequada de nutrientes (TURCK et al, 2016).

Com relação às limitações do estudo, destaca-se a ausência de grande variedade de suplementos disponíveis para dispensação, o que pode prejudicar a adesão dos pacientes. Como ponto forte, destaca-se o fato do estudo ter sido desenvolvido em um centro de referência no atendimento a pacientes com FC. Adicionalmente, esse estudo identificou o padrão de adesão dos pacientes à suplementação, permitindo o planejamento de intervenções direcionadas a promover a adesão.

5. CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes apresentou alta adesão à suplementação nutricional, bem

como melhora do estado nutricional ou manutenção da eutrofia. A taxa adesão é diferente para cada faixa etária, mas não varia devido ao número de suplementos utilizados. Esse estudo possibilita o planejamento de intervenções para promover a maior adesão à suplementação.

6. REFERÊNCIAS

BEN, A. J.; NEUMANN, C. R.; MENGUE, S. S. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. *Revista de Saúde Pública, São Paulo*, v. 46, n. 2, p. 279-289, 2012.

CASAROTTO, F. C. et al. Adesão ao tratamento em pacientes com fibrose cística. In: XVIII Salão de Iniciação Científica, 2006. Porto Alegre, Anais.

DODGE, J. A.; TURCK, D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology, England*, v. 20, n. 3, p. 531-546, 2006.

GUSMÃO, J. L., JÚNIOR, D. M. Adesão ao tratamento - conceitos. *Revista Brasileira de Hipertensão, Rio de Janeiro*, v. 13, n. 1, p. 23-25, 2006.

HOMMEL, K. A. et. al. Adherence to Nutritional Supplementation in Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Nursing, United Kingdom*, v. 47, p. 18-22, 2019.

LUSMAN, S.; SULLIVAN, J. Nutrition and Growth in Cystic Fibrosis. *Pediatric Clinics of North America, United States*, v. 63, n. 4, p. 661-678, 2016.

NERI, L. C. L.; BERGAMASCHI, D. P.; FILHO, L. V. R. F. S. Evaluation of nutritional status in patients with Cystic Fibrosis according to age group. *Revista Paulista de Pediatria, São Paulo*, v. 37, n. 1, p. 58-64, 2019.

SULLIVAN, J. S.; MASCARENHAS, M. R. Nutrition: Prevention and management of nutritional failure in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis, Europe*, v. 16, n. 2, p. S87-S93, 2017.

TURCK, D. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition, United States*, v. 35, n. 3, p. 557-577, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Child Growth Standards Methods and development: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Geneva, 2006.

***Autor para correspondência:**

Lenyrcia de Cassya Lopes Neri

Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av. Dr. Enéas Carvalho de

Aguar, 647, São Paulo, SP, Brasil 05403-000

Recebido: 15/07/2020 Aceito: 18/08/2020

ASSOCIAÇÃO ENTRE O ESTADO NUTRICIONAL E FUNÇÃO PULMONAR DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

ASSOCIATION BETWEEN NUTRITIONAL STATUS AND PULMONARY FUNCTION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Ana Laura Aristides Dall'Igna^{1*}, Cíbele Pereira Kopruszynski²

1 - Graduanda em Nutrição na Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil.

2 - Nutricionista. Doutora em Nutrição. Professora do Departamento de Nutrição da UFPR. Curitiba, PR, Brasil.

RESUMO:

Objetivo: analisar os trabalhos publicados na última década que associaram a relação do estado nutricional com a função pulmonar em crianças e adolescentes com fibrose cística. Métodos: a busca nas bases de dados Pubmed, Scielo e Medline resultou em 49 artigos, sendo que 10 foram elegidos de acordo com os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Resultados e discussão: o baixo peso, associado à desnutrição e aos marcadores inflamatórios são indicativos desfavoráveis à função pulmonar. Índice de massa corporal acima do percentil 50, garantindo adequada composição corporal e manutenção de massa muscular, estão associados a fatores de proteção da função pulmonar. O diagnóstico precoce da Fibrose Cística permite intervenções dietoterápicas que contribuem no desenvolvimento e crescimento da criança e do adolescente, prevenindo complicações respiratórias e nutricionais comumente evidenciadas, além de refletir significativamente na qualidade de vida destes pacientes. Conclusão: evidências apontam associação positiva do estado nutricional e da função pulmonar em pacientes com fibrose cística, entretanto são necessários mais estudos acerca do tema para ampliá-los, pensando em intervenções efetivas que possam guiar novas condutas e intervenções nutricionais.

Palavras-chave: Fibrose Cística. Estado Nutricional. Sistema Respiratório. Criança.

ABSTRACT:

Objective: to analyze the studies published in the last decade that associated the relationship between the nutritional status and pulmonary function in children and adolescents with cystic fibrosis. Methods: The search in the Pubmed, Scielo and Medline databases resulted in 49 articles, 10 of which were elected according to pre-established inclusion criteria. Results and discussion: low weight, associated with malnutrition and inflammatory markers are indicative of unfavorable pulmonary function. Body mass index above the 50th percentile, ensuring adequate body composition and maintenance of muscle mass, are associated with protective factors of pulmonary function. The early diagnosis of Cystic Fibrosis allows dietotherapeutic interventions that contribute to the development and growth of children and adolescents, preventing respiratory and nutritional complications commonly evidenced, besides significantly reflecting on the quality of life of these patients. Conclusion: Evidence points to a positive association of the nutritional status and pulmonary function in patients with cystic fibrosis; however, further studies on the subject are needed in order to expand them, thinking about effective interventions that may guide new behaviors and nutritional interventions.

Keywords: Cystic Fibrosis. Nutritional Status. Respiratory System. Child.

1. INTRODUÇÃO

O estado nutricional de crianças e adolescentes com Fibrose Cística (FC) tem sido motivo de preocupação desde a primeira descrição da doença. (WINKLHOFER-ROOB, 1998)

A gravidade da doença pulmonar, anorexia, insuficiência pancreática e complicações intestinais e biliares contribuem para uma maior necessidade de energia. A ingestão inadequada e a perda excessiva de nutrientes pela má absorção intestinal leva a desnutrição a ser um dos mais graves e difíceis desafios no cuidado destes indivíduos, questão já descrita na literatura por Adde et al. (2004) e Mauch et al. (2016).

Desse modo, Stallings et al. (2008) evidencia que a manutenção do estado nutricional adequado mostra-se essencial para a integridade do sistema respiratório, uma vez, que a progressão da doença pulmonar causa elevado gasto energético pelo aumento do trabalho respiratório, em decorrência da obstrução progressiva do fluxo aéreo.

A perda de peso acentuada pode levar a diminuição da massa magra, tendo consequências sobre os músculos respiratórios, bem como da elasticidade pulmonar, levando a diminuição da força de contração do diafragma e da progressão e resistência dos músculos respiratórios. (FIRMIDA; MARQUES; COSTA, 2010)

Cabe ressaltar que um adequado estado nutricional é considerado um importante preditor de qualidade de vida e de saúde. Neste contexto, Mendes, Silveira e Galvão (2008) descrevem que crianças e adolescentes com FC encontram-se em situação de vulnerabilidade, podendo apresentar desnutrição e conseqüentemente retardos e distúrbios de graus diferentes interferindo em seu desenvolvimento podendo desencadear danos irreversíveis.

Em vista da importância do estado nutricional relacionado à função pulmonar, a presente revisão integrativa visa analisar estudos que associaram esta relação em crianças e adolescentes com FC.

2. METODOLOGIA

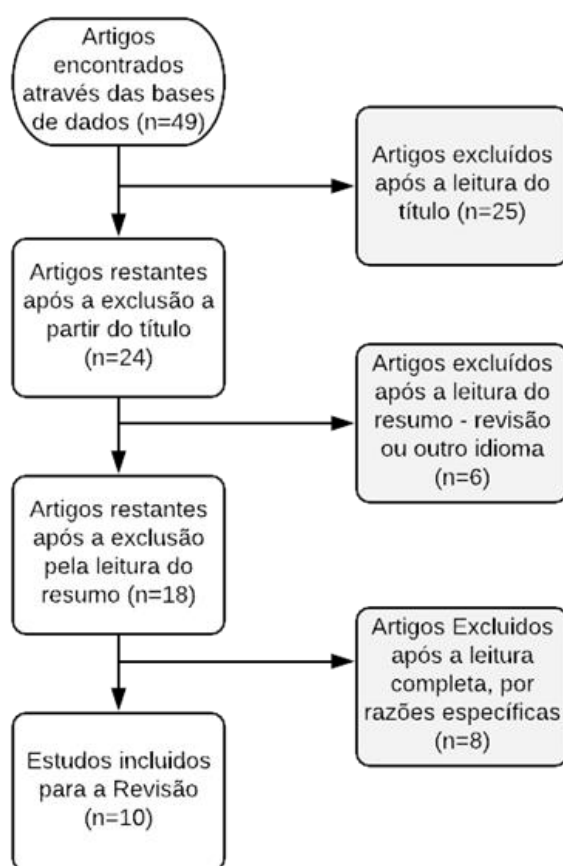
Revisão integrativa, percorrendo as seguintes etapas: estabelecimento da questão norteadora da pesquisa, busca na literatura, categorização e avaliação dos estudos, interpretação e discussão dos resultados e, por fim, a apresentação da revisão. (NERI; BERGAMASCHI; SILVA FILHO, 2019). Para nortear este estudo, foi elaborada a seguinte questão: “Qual a associação entre o estado nutricional e a função pulmonar em crianças e adolescentes com FC?”.

A pesquisa foi realizada em três bases de dados eletrônicas – PubMed, Scielo e Medline – utilizando os descritores: “cystic fibrosis”, “nutritional status” “respiratory system” e “child”.

Como critérios de inclusão foram considerados: artigos publicados nos últimos 10 anos, abrangendo os anos de 2009 a 2019, nos idiomas inglês e português e relacionados com crianças e adolescentes. Foram excluídos artigos de revisão bibliográfica, artigos cujo resultado não apresentava relação com a questão norteadora e artigos duplicados. Para a pré-seleção foi realizada a leitura do título e do resumo, e os elegíveis para compor esta revisão foram lidos na íntegra.

A busca foi realizada no mês de março de 2019, resultando em 49 artigos, destes, 25 foram excluídos pelo título, restando 24 artigos que foram avaliados através da leitura do resumo, culminando na exclusão de 02 trabalhos por serem de revisão, 04 em outros idiomas e 05 duplicados. Após a aplicação desses critérios de exclusão, restaram 18 artigos, sendo que 08 foram excluídos por não apresentarem relação com a questão norteadora. Por fim, para a realização deste trabalho, foram elegidos 10 artigos que, lidos na íntegra, se relacionaram diretamente com a temática e o objetivo proposto. Detalhes relacionados à busca estão representados na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos.



3. REFERENCIAL TEÓRICO

Os artigos selecionados estão apresentados abaixo (Tabela 1) em ordem cronológica de publicação.

Tabela 1. Artigos elegidos para a revisão integrativa.

N	Título/Autor/Ano	Objetivos	Metodologia	Resultados de interesse para esta revisão
1.	Associação entre medidas do estado nutricional e a função pulmonar de crianças e adolescentes com fibrose cística. <i>Chaves, CRMM, Cunha ALP, Costa AC, Costa RSS, Lacerda SV. 2009.</i>	Avaliar a associação de medidas do estado nutricional com a função pulmonar de crianças e adolescente com FC.	Estudo descritivo transversal, n = 48. Utilizaram peso, altura, IMC, CB, DCT, circunferência muscular para avaliação nutricional. Função pulmonar avaliada por espirometria, VEF ₁ . Exclusão de pacientes com sobrepeso.	Houve maior prevalência de desnutrição utilizando CMB como critério ao invés de IMC, o que mostra a relevância da avaliação da composição corporal. Relação moderada entre EN e VEF ₁ , outros fatores podem influenciar.
2.	Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. <i>Sawicki GS et al. 2010.</i>	Avaliar associações entre mudanças no estado nutricional ao longo do tempo e HQRoL em base de dados nacional.	Estudo prospectivo observacional, n=1947. Utilizada regressão multivariada para avaliar a existência de associações entre diferentes domínios do CFQ-R.	Mudanças no sistema respiratório e peso foram associadas com escores relevantes de CFQ-R, indicando que os resultados de cada paciente são sensíveis a mudanças de acordo com o estado de saúde ao longo do tempo.
3.	Association of nutritional status, plasma, albumin levels and pulmonary function in cystic fibrosis. <i>Simon MISS et al. 2011.</i>	Analisar a associação da função pulmonar (identificando patógenos pulmonares) ao estado nutricional e condições socioeconômicas.	Estudo transversal, n = 85. Peso e altura, CB, DCT, CMB, IMC, albumina sérica foram utilizadas como avaliação do estado nutricional. Para função pulmonar foi realizada espirometria (VEF ₁) e análise bacteriológica. Análise de dados clínicos e sociais por prontuário.	O IMC abaixo do 10º percentil e albumina abaixo de 4,1 mg/dL são preditores para baixo VEF ₁ . Infecção crônica por MRSA também foi associado com baixo VEF ₁ .

4.	Anthropometric and dietary intake indicators as predictors of pulmonary function in cystic fibrosis patients. <i>Forte GC, Pereira JS, Drehmer M, Simon MISS. 2012.</i>	Avaliar se os indicadores antropométricos e dietéticos são preditores para a função pulmonar na FC.	Estudo transversal, n=69. Utilizaram peso, altura, DCT, CB e recordatório alimentar para avaliação do estado nutricional. Função pulmonar avaliada por espirometria, VEF₁, classificada por SK score. Demais dados utilizados foram retirados do prontuário.	Pacientes com bom resultado de VEF₁ estavam com estado nutricional acima do 50º percentil. Pacientes com resultado de VEF₁ <80% estavam próximos ao risco nutricional, com consumo abaixo do recomendado e albumina alterada. Há relação entre massa magra e VEF₁.
5.	Factors influencing quality of life and disease severity in Hungarian children and young adults with cystic fibrosis. <i>Bodnar R et al. 2014.</i>	Avaliar fatores que afetam HRQoL (qualidade de vida relacionada à saúde) de pacientes com FC e verificar a concordância entre HRQoL entre as crianças e seus pais.	Estudo transversal, multicêntrico, n=59. Utilizaram o protocolo <i>HRQoL e multivariate regression analysis</i>. Função pulmonar avaliada por espirometria. Avaliação nutricional feita a partir de IMC e percentis.	Pacientes com IMC baixo tiveram menores escores nas sessões de Alimentação, Imagem Corporal e Tratamento (Questionário de Qualidade de Vida – HRQoL).
6.	Early Life Growth Trajectories in Cystic Fibrosis are Associated with Pulmonary Function at Age 6 Years. <i>Sanders DB et al. 2015.</i>	Determinar associação entre a gravidade da doença e mudanças no estado nutricional prévio.	Estudo de coorte prospectivo, n=6.805. Para avaliação do estado nutricional utilizaram peso para estatura e IMC. Para a função pulmonar foi averiguado o VEF₁. Realizada regressão multivariável linear com as variáveis.	Nutrição nos primeiros anos de vida influenciará na função pulmonar no futuro. Crianças que atingiram 50º percentil até os 2 anos tiveram menos episódios de exacerbação. Evidenciaram também que crianças em acompanhamento até os 6 anos garantiram melhores resultados da função pulmonar.
7.	C-reactive protein/albumin ratio is associated with lung function among children/adolescents with cystic fibrosis: a three-year longitudinal study. <i>Ventura JC et al.</i>	Investigar a associação entre marcadores inflamatórios e função pulmonar, estado nutricional e morbidade.	Estudo longitudinal prospectivo (36m), n=38. Avaliação do estado nutricional a partir de peso, estatura; peso-para-idade. Classificação de acordo com os percentis da OMS. Função pulmonar por meio de espirometria – VEF₁. Avaliados os	A relação PCR/albumina indicou um prejuízo na capacidade respiratória. Em relação aos outros parâmetros, não houve associação entre os marcadores inflamatórios, estado nutricional e morbidade.

	2018.		marcadores inflamatórios e função pancreática.	
8.	Associação do estado nutricional com função pulmonar e morbidade em crianças e adolescentes com FC: coorte de 36 meses. <i>Hauschild DB et al. 2018.</i>	Avaliar a associação entre estado nutricional, função pulmonar e morbidade	Coorte prospectiva (36m), n=38. Avaliação do estado nutricional a partir dos dados antropométricos e classificado de acordo com a OMS. Avaliação da função pulmonar e de morbidade. Morbidade avaliada de acordo com número de hospitalizações devido a exacerbação pulmonar e presença de infecção.	Não houve associação entre estado nutricional e infecção/hospitalização. Crianças em risco nutricional apresentaram comprometimento da função pulmonar
9.	Association between hypovitaminosis D and frequency of pulmonary exacerbations in children and adolescents with cystic fibrosis. <i>Ongaratto R, Rosa KMD, Eloi JC, Epifanio M, Marostica P, Pinto LA. 2018.</i>	Associação entre níveis de vitamina D e estado nutricional, função pulmonar e exacerbações pulmonares.	Estudo transversal retrospectivo, n = 37. Estado nutricional avaliado a partir de peso e altura - analisados no software Anthro (OMS). Função pulmonar avaliada por espirometria. Análise de prontuários dos pacientes com uso de vitamina D - 25(OH)D.	O número de exacerbações das complicações pulmonares foi significativamente associado a hipovitaminose D, o que foi relacionado, então, a inflamação sistêmica e risco de infecções respiratórias. A vitamina D pode ser considerada um marcador de gravidade da doença.
10.	Evaluation of nutritional status in patients with cystic fibrosis according to age group. <i>Neri LCL, Bergamaschi DP, Silva Filho LVRF. 2018.</i>	Avaliar o perfil nutricional da população atendida num centro de referência em FC.	Estudo transversal, n = 101, com crianças e adolescentes. Por meio do R24h e antropometria. Pacientes classificados de acordo com software Anthro (OMS). Avaliação da função pulmonar feita a partir de espirometria.	Maioria dos pacientes foram classificados como eutróficos. O peso e o estado nutricional pioraram ao longo do tempo. Relação entre função pulmonar e estado nutricional sem diferenças estatísticas significativas.

Por meio da leitura criteriosa dos artigos científicos, foram identificadas duas categorias temáticas, que abordam a associação do estado nutricional com a função pulmonar em crianças e adolescentes com FC, são elas:

- **O Estado Nutricional e a Função Pulmonar**

Chaves et al. (2009) e Forte et al. (2012) concordam ao descrever que manutenção do estado nutricional de crianças e adolescentes é reconhecida como um importante preditor da função pulmonar, a qual se relaciona inversamente a processos inflamatórios e infecciosos sintomáticos interferindo diretamente no crescimento e desenvolvimento adequados. Em pesquisa realizada por Ventura et al. (2018) com crianças e adolescentes, na qual avaliaram capacidade pulmonar - Capacidade Vital Forçada (CVF) e o Volume Expiratório Forçado (VEF1) – além da relação peso/idade/função pulmonar, os resultados indicaram que o grupo com capacidade pulmonar reduzida foi composto por população com idade média de 12,26 anos, enquanto o grupo com melhor capacidade pulmonar tinha em média 9,42 anos. Em outro estudo, onde realizou-se uma associação entre dados antropométricos e função pulmonar, o declínio da função pulmonar foi observada mais efetivamente com o avançar da idade, indicando um processo fisiopatológico comumente evidenciado em pacientes com FC. (FORTE et al., 2012)

Em relação aos marcadores inflamatórios, Simon et al. (2011) analisou sua relação com o estado nutricional, indicou uma associação direta com o VEF1, apontando que níveis alterados da relação Proteína-C Reativa (PCR) e albumina (PCR/albumina) mostraram-se como um importante preditor da função pulmonar e do estado nutricional na FC. A albumina por si só também foi significativamente correlacionada a menores valores de VEF1, confirmando a sua relação com a capacidade pulmonar (VENTURA et al, 2018; ONGARATTO et al, 2018).

Por outro lado, os níveis elevados de interleucina 1 β , mieloperoxidase e Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) não apresentaram relação com a VEF1 no estudo realizado por Simon et al. (2011)

Cabe salientar que Ventura et al. (2018) apontam que o declínio da função pulmonar é comumente evidenciado com o passar da idade e com alteração no estado nutricional, o qual afeta o crescimento e desenvolvimento, criando um círculo vicioso entre desnutrição e distúrbios respiratórios.

Ao relacionar a medida de vitamina D e a frequência de exacerbações pulmonares percebe-se uma combinação de fatores como absorção inadequada, metabolismo prejudicado e pouca exposição solar, que podem levar a maior prevalência de hipovitaminose D em pacientes fibrocísticos. Na pesquisa de Simon et al (2011), a frequência de hipovitaminose D foi de 54% na população avaliada – sendo que destes, 40,5% apresentou insuficiência e 13,5% apresentou deficiência. As exacerbações pulmonares foram associadas aos baixos níveis da vitamina, uma vez que os pacientes tiveram praticamente o dobro de exacerbações num período de 2 anos comparados aos que tinham níveis normais de vitamina D. No entanto, não foi encontrada correlação entre os níveis séricos de 25(OH)D e a função pulmonar, o que pode ser explicado pela população do presente estudo, que não apresentavam déficits severos na função pulmonar, acarretando menor impacto no VEF1 e CVF de acordo com a progressão da doença. Apesar disso, Hauschild et al. (2018) consideram possível que a vitamina D seja indicada como um marcador de gravidade da doença, visto que está associada com a exacerbação de sintomas e piora do quadro clínico.

- **Relação da Composição Corporal com o Estado Nutricional**

Num estudo de coorte com duração de 36 meses realizado por Sanders et al (2015), o IMC de adolescentes com FC foi avaliado e assim, observou-se que ao fim do período da pesquisa o número de desnutridos aumentou em 10% e o número de pacientes abaixo do percentil 50 aumentou em 5%. Para os pesquisadores tais dados são importantes, pois o IMC acima do percentil 50 aparenta oferecer benefícios, que podem ser atribuídos a massa muscular, uma vez que irá influenciar positivamente na função pulmonar, por manter ou aumentar a força e a resistência dos músculos respiratórios. O estudo observou que os pacientes classificados inicialmente como abaixo do percentil 50 tiveram maior probabilidade de continuar nesta classificação após os 36 meses de acompanhamento. Outros estudos também ressaltam a importância de atingir o percentil 50 o mais precocemente possível, relacionado à melhora e a proteção da função pulmonar (avaliada a partir do VEF1). (FORTE et al., 2012; HAUSCHILD et al., 2018; BODNAR et al., 2014)

É apontado também que a utilização de enzimas pancreáticas por crianças e adolescentes com FC pode estar relacionada a maiores percentis de IMC, o que reflete na absorção adequada dos macronutrientes. A utilização de sondas nasogástricas e gastrostomias foram associadas por BODNAR et al. (2014) a menores percentis de IMC,

refletindo a necessidade de terapia nutricional enteral, afim de reestabelecer o estado nutricional e frear a progressão da doença.

Numa avaliação das associações entre vitamina D, IMC e altura/idade em crianças com FC resultou na não associação entre o estado nutricional e a vitamina D. Do total da população pesquisada (n=37), a maioria tinha IMC dentro da normalidade estabelecida de acordo com o escore Z e apenas 8% apresentaram IMC abaixo do preconizado. A relação de altura-para-idade também foi considerada estar dentro da normalidade. (HAUSCHILD et al., 2018)

Um estudo apresentado no trabalho de Bodnar et al. (2014), que avaliou dados do CFFPR, ressaltou a importância do monitoramento frequente do estado nutricional de crianças com FC para fins de prevenir complicações respiratórias e manter a qualidade de vida. O monitoramento frequente a partir das 2 primeiras semanas de vida da criança com FC é uma importante oportunidade para intervenção a fim de evitar a desnutrição precoce e o crescimento inadequado. A detecção precoce de déficit pômdero-estatural pode influenciar no quadro clínico do paciente, permitindo intervenções que reestabeleçam o peso e a estatura, estimulando o desenvolvimento adequado. (ONGARATTO et al., 2018; SANDERS et al., 2015; BODNAR et al., 2014)

Os resultados de VEF1 foram significativamente melhores em pacientes com a circunferência média do braço (CMB) e dobra cutânea tricipital (DCT) acima do percentil 25 em comparação aos pacientes com valores menores. A associação entre ingestão alimentar e função pulmonar não apresentou diferença significativa. Na análise da composição corporal realizada por Forte et al. (2012), pôde-se verificar que as crianças e adolescentes com pior função pulmonar tinham também massa magra e gorda abaixo do percentil 25.

Ainda no estudo de Forte et al. (2012), numa comparação entre a utilização de dois parâmetros antropométricos CMB e IMC para fins de avaliação do estado nutricional, identificou-se que 39% dos pacientes classificados como desnutridos utilizando a CMB como parâmetro foram considerados eutróficos de acordo com o IMC, indicando discrepância nos métodos antropométricos de avaliação do estado nutricional. No entanto, ao associar as medidas antropométricas com o comprometimento da função pulmonar, foi evidenciado que a CMB indicou somente uma tendência a estar associada a esse comprometimento, enquanto que o IMC e a DCT apresentaram associação estatisticamente significativa.

É reforçada pelos autores, ainda, a relevância da massa magra em pacientes com

FC, visto que o desequilíbrio entre a síntese e degradação de proteínas pode causar depleção da massa magra, além do gasto energético aumentado devido a inflamação e infecção pulmonar, provocando depleção nutricional e influenciando principalmente na massa muscular até mesmo em pacientes com consumo dietético adequado. Chaves et al. (2009) ressaltam que a falta da avaliação da composição corporal pode acabar mascarando a perda de massa magra e, conseqüentemente, o prejuízo à função pulmonar.

O Questionário de Fibrose Cística – Revisado, Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R), utilizado para mensurar a qualidade de vida dos pacientes acometidos por esta patologia, demonstra a influência da alimentação e do estado nutricional em relação a qualidade de vida. (BODNAR et al., 2014; SAWICKI et al., 2010)

No estudo realizado por Sawicki et al. (2010), relação entre a piora de sintomas respiratórios evidenciados pelo escores do CFQ-R Respiratory Symptom com baixo peso e baixos escores no CFQ-R Nutritional Health, além da associação encontrada entre o baixo IMC e maior probabilidade de os pacientes serem hospitalizados ou sofrerem infecção por *Pseudomonas Aeruginosa*, o que irá causar importante alteração na função pulmonar e, conseqüentemente, na qualidade de vida, interferindo na rotina cotidiana de crianças, adolescentes e de seus familiares.

Por tais razões, o comportamento alimentar de crianças e adolescentes com FC deve ser monitorado a fim de evitar maiores complicações, como já citado. De acordo com Chaves et al. (2009), a ansiedade e a expectativa gerada pelos pais e cuidadores a respeito da alimentação da criança podem acabar tornando ainda mais difícil atingir as metas de crescimento e desenvolvimento desejadas.

Considerando que a nutrição constitui um dos maiores desafios para os pacientes, cuidadores e familiares, deve ser salientado que o acompanhamento e o monitoramento são indispensáveis, visto que os estudos que compuseram esta revisão sugerem que a doença pulmonar grave se correlaciona consistentemente com a piora do estado nutricional e que, por outro lado, a prevenção da desnutrição está relacionada com o melhor curso da doença pulmonar e maior sobrevida do paciente.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É de suma importância a realização do diagnóstico precoce da FC, objetivando intervenções nutricionais que auxiliem no crescimento e no desenvolvimento físico da criança e do adolescente, além da prevenção das complicações respiratórias comumente

evidenciadas pela progressão da doença, elevando a demanda energética basal pela presença do processo inflamatório por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias, aumento das necessidades energéticas juntamente com a diminuição da ingestão alimentar, levando a perda de peso e a desnutrição.

Mesmo com relevantes evidências em relação a associação do estado nutricional e a função pulmonar em pacientes com FC, são necessários mais estudos acerca do tema, buscando envolver o maior número possível desta população, além de seus familiares e/ou cuidadores.

5. REFERÊNCIAS

ADDE, Fabíola V. et al. Nutritional Follow-Up of Cystic Fibrosis Patients: The Role of Nutrition Education. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 6, n. 80, p. 475-482, nov. 2004.

BODNAR, Reka et al. Factors influencing quality of life and disease severity in Hungarian children and young adults with cystic fibrosis. *Italian Journal Of Pediatrics*, [s.l.], v. 40, n. 1, p. 40-50, 2 jun. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-40-50>.

CHAVES, Célia Regina Moutinho de Miranda, et al. Associação entre medidas do estado nutricional e a função pulmonar de crianças e adolescentes com fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s.l.], v. 35, n. 5, p. 409-414, maio 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132009000500004>.

FIRMIDA, Mônica de Cássia; MARQUES, Bruna Leite; COSTA, Cláudia Henrique da. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. *Revista Hupe*, Rio de Janeiro, v. 4, n. 10, p. 46-58, nov. 2010. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/8878/6761>. Acesso em: 22 maio 2020.

FORTE, Gabriele Carra, et al. Indicadores antropométricos e de ingestão alimentar como preditores da função pulmonar em pacientes com fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s.l.], v. 38, n. 4, p. 470-476, ago. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132012000400009>

HAUSCHILD, Daniela Barbieri et al. Associação do Estado Nutricional com Função Pulmonar e morbidade em crianças e adolescentes com Fibrose Cística: coorte de 36 meses: Coorte de 36 meses. *Revista Paulista de Pediatria*, [s.l.], v. 36, n. 1, p. 31-38, 15 jan. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/;2018;36;1;00006>.

MAUCH, Renan Marrichi et al. Association of growth and nutritional parameters with pulmonary function in cystic fibrosis: a literature review.: a literature review. *Revista Paulista de Pediatria (english Edition)*, [s.l.], v. 34, n. 4, p. 503-509, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppede.2016.02.001>.

MENDES, Karina dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, [s.l.], v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-07072008000400018>.

NERI, Lenyia de Cassya Lopes; BERGAMASCHI, Denise Pimentel; SILVA FILHO, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da. Avaliação do perfil nutricional em pacientes portadores de Fibrose Cística de acordo com faixa etária. *Revista Paulista de Pediatria*, [s.l.], v. 37, n. 1, p. 58-64, jan. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/;2019;37;1;00007>.

ONGARATTO, Renata et al. Association between hypovitaminosis D and frequency of pulmonary exacerbations in children and adolescents with cystic fibrosis. *Einstein (São Paulo)*, [s.l.], v. 16, n. 1, p. 41-43, 7 maio 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082018ao4143>.

SANDERS, Don B. et al. Early Life Growth Trajectories in Cystic Fibrosis are Associated with Pulmonary Function at Age 6 Years. *The Journal Of Pediatrics*, [s.l.], v. 167, n. 5, p. 1081-1088, nov. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.044>.

SAWICKI, Gregory S. et al. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, [s.l.], v. 46, n. 1, p. 36-44, 16 set. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21325>.

SIMON, Maria Isabel Souza dos Santos. Asociación entre el estado nutricional, niveles de albúmina plasmática y función pulmonar en pacientes con Fibrosis Quística. *Nutricion Hospitalaria*, [s.l.], n. 6, p. 1322-1327, 1 nov. 2011. GRUPO AULA MEDICA. <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2011.26.6.4931>

STALLINGS, Virginia A. et al. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: results of a systematic review.: Results of a Systematic Review. *Journal Of The American Dietetic Association*, [s.l.], v. 108, n. 5, p. 832-839, maio 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2008.02.020>.

VENTURA, Julia Carvalho et al. C-reactive protein/albumin ratio is associated with lung function among children/adolescents with cystic fibrosis: a three-year longitudinal study.: a three-year longitudinal study. *Sao Paulo Medical Journal*, [s.l.], v. 136, n. 1, p. 29-36, fev. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2017.0109100917>.

WINKLHOFER-ROOB, Brigitte M. Nutritional status in cystic fibrosis: where to go from here? where to go from here?. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, [s.l.], v. 67, n. 5, p. 817-818, maio 1998. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/67.5.817>.

***Autor para correspondência:**

Ana Laura Aristides Dall'Igna

alaura.aristides@gmail.com

Curso de Nutrição da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Av. Pref. Lothário Meissner, 632 - Jardim Botânico - Curitiba – PR - CEP: 80210-170

Recebido: 25/06/2020 Aceito: 17/08/2020

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA E SUAS POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

MAIN DRUGS USED IN THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS AND THEIR POSSIBLE DRUG INTERACTIONS

Harina Cristine de Lima¹, Patrícia Rondon Gallina², Vinícius Bednarczuk de Oliveira^{3*}

1 - Farmacêutica, Mestranda do programa de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

2 - Farmacêutica, Especialista em Farmácia Estética, Professora do curso de Farmácia do Centro Universitário Internacional – UNINTER, Curitiba, Paraná, Brasil.

3 - Farmacêutico, Doutor em Ciências Farmacêuticas, Coordenador do Curso de Farmácia do Centro Universitário Internacional – UNINTER, Curitiba, Paraná, Brasil.

RESUMO:

A fibrose cística é uma doença que incide predominantemente a população caucasóide e é caracterizada como autossômica, recessiva, genética e sem cura, é resultante da deficiência de um gene transmembrana que regula a entrada e saída de proteína na célula, quando está funcionando normalmente permite a saída do cloreto da célula e consequentemente a água, por atração, fazendo com que tudo funcione adequadamente, em contrapartida, quando ocorre o funcionamento anormal, as consequências como aumento na viscosidade do muco, infecções frequentes por bactérias, entre outras, começam a aparecer e então fazem se necessárias e indispensáveis a administração de medicamentos e suplementos. Devido a suas características, necessita também de enfoque multidisciplinar, além de tratamentos terapêuticos concomitantes, que comumente se dão por meio de: medicamentos e suplementos; objetivando este instrumento, através de pesquisa bibliográfica a identificar os principais fins farmacêuticos utilizados durante o tratamento desta patologia, que são em sua amplitude: antibióticos, anti-inflamatórios, corticoides e multivitamínicos. Cabendo ainda a verificação de possíveis interação entre eles, classificando-as em: mínimo, moderado e grave; ressaltando a importância da informação, prescrição, dispensação e administração correta, objetificando um tratamento adequado, sem riscos maiores e decorrentes destas interações para o paciente, possibilitando de uma forma mais efetiva uma sobrevida maior.

Palavras-chave: fibrose cística; interação; medicamentos.

ABSTRACT:

Cystic fibrosis is a disease that predominantly affects the caucasoid population and is characterized as autosomal, recessive, genetic and without cure, it results from the deficiency of a transmembrane gene that regulates the entry and exit of protein in the cell, when it is functioning normally allows the chloride leaving the cell and consequently water, by attraction, making everything work properly, in contrast, when abnormal functioning occurs, the consequences such as increased viscosity of mucus, frequent infections by bacteria, among others, begin to appear and then they are necessary and indispensable to administer medications and supplements. Due to its characteristics, it also needs a multidisciplinary approach, in addition to concomitant therapeutic treatments, which commonly occur through: medications and supplements; aiming this instrument, through

bibliographic research to identify the main pharmaceutical purposes used during the treatment of this pathology, which are in their amplitude: antibiotics, anti-inflammatory, corticoids and multivitamins. It is also necessary to verify possible interaction between them, classifying them as: minimum, moderate and severe; emphasizing the importance of information, prescription, dispensation and correct administration, aiming at an adequate treatment, without major risks and resulting from these interactions for the patient, allowing for a more effective way for a longer survival.

Keywords: cystic fibrosis; interaction; medicines.

1. INTRODUÇÃO

Interação medicamentosa trata-se de um evento clínico que pode ocorrer entre medicamento-medicamento, medicamento-alimento ou medicamento-drogas utilizados simultaneamente, caracterizando-se pela interferência de um na ação, absorção ou eliminação do outro (ANVISA, 2009). Entende-se por efeito adverso quando ocorre suspeita de que um efeito indesejado tenha sido decorrente após a utilização de um medicamento.

Por se tratar de uma doença autossômica recessiva, a fibrose cística (FC) é uma patologia que deve ser tratada com demanda multidisciplinar e, ainda, necessitando de terapia medicamentosa e suplementar devido à sua complexidade e incurabilidade. Dentre os diversos medicamentos utilizados, destacam-se os antibióticos e anti-inflamatórios para o tratamento de doenças pulmonares, bem como multivitamínicos, enzimas pancreáticas e mucolíticos (Frédéric et al. 2011); podendo ocorrer interação entre eles.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define que o uso racional de medicamentos ocorre quando os “pacientes recebem os medicamentos apropriados às suas necessidades clínicas na dose correta por um período de tempo adequado e um custo acessível” (WHO, 1987). Por sua vez, ocorre o uso irracional quando se dá de forma incorreta ou inadequada a prescrição, dispensação ou utilização de medicamentos.

A politerapia é justificável quando permite obter efeito terapêutico sinérgico, portanto aumentando a eficácia do tratamento, ou para a terapia de múltiplas doenças coexistentes. Mesmo com o uso simultâneo de medicamentos sendo comum na prática clínica, tais combinações podem resultar em interações medicamentosas indesejadas, desencadeando variados problemas, sendo os extremos a falha no tratamento e os eventos adversos a medicamentos.

Riechelmann et al. (2005), em estudo sobre interações em pacientes com câncer em um hospital de São Paulo, encontraram uma prevalência de 63% de pacientes expostos a interação potencial. Destes, cerca de 20% foram expostos a pelo menos uma interação

considerada grave e embora não fosse o objetivo do estudo, algumas reações adversas foram detectadas. Diante de toda a importância destas interações, torna-se fundamental o presente estudo, justificado pela politerapia necessária no tratamento da FC.

2. METODOLOGIA

Foram revisados trabalhos bibliográficos cujo tema se referia a fibrose cística com enfoque principal em medicamentos e suplementos comumente utilizados pelos pacientes durante o tratamento desta patologia. A fim de que se pudesse identificar as possíveis interações entre essa gama de opções utilizadas, para tanto foi necessária a busca pelo histórico da doença, bem como de cada medicamento e suplemento utilizado, sempre buscando a causa e consequência de cada uma destas utilizações, focando em suas interações.

Os trabalhos revisados tiveram como fonte: livros, revistas, monografias e teses. Sendo possível assim a identificação de algumas interações que foram classificadas como: mínima, moderada e grave.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

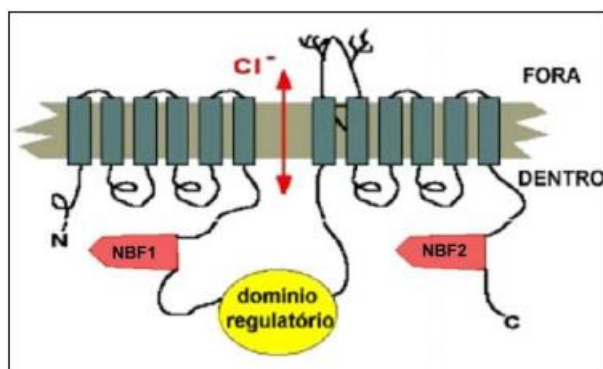
3.1 Fibrose cística

A Fibrose Cística é uma doença genética autossômica recessiva, com enfoque multidisciplinar que, em geral, acomete os descendentes de caucasianos mais do que de outras raças; a idade em que os sintomas costumam aparecer varia e podem aparecer já nos primeiros anos de vida, inicialmente quando descoberta, poucas crianças chegavam até o sétimo ano de vida (Landsteiner, 1938).

O acometimento pulmonar é o principal responsável pela morbimortalidade dos pacientes (Penketh et al, 1987), isto porque a doença acomete os pulmões de uma forma mais rápida e severa do que os outros órgãos, causa da deficiência do gene regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR) que está localizado no cromossomo 7 (Elborn et al, 1991). Esta proteína CFTR é encontrada na membrana de células epiteliais principalmente do trato respiratório, mas também de glândulas submucosas, do pâncreas exócrino, do fígado, entre outros; sua principal função baseia-se como agente de canal de cloro, a fim de regular o balanço entre íons e água através do epitélio (Figura 1), quando ocorre uma deficiência na sua função, prognóstico da FC, ocorre um influxo compensatório

de sódio que resulta na formação de um muco espesso característico da doença (Campos et al, 1996).

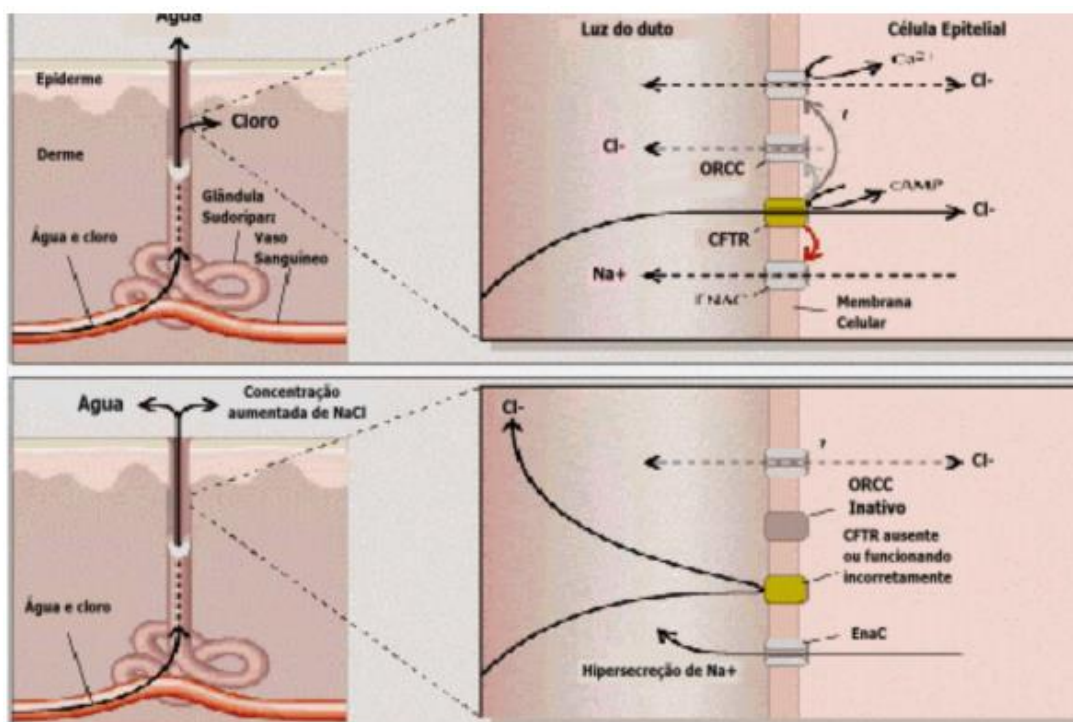
Figura 1. Estrutura da proteína CFTR.



FONTE: ROWNTREE e HARRIS, 2003 (adaptado).

A funcionalidade anormal da proteína, faz com que haja elevação no teor do íon cloreto (Anderson e Hodges, 1946) afetando primordialmente as glândulas sudoríparas e caracterizando o “suor salgado” (Figura 2).

Figura 2 – Funcionamento da proteína CFTR normal (parte superior) e alterada (parte inferior) nas glândulas sudoríparas.



FONTE: TSUI e DURIE, 1997 (adaptado).

Na primeira tese de doutorado no Brasil sobre a doença, Salmo Raskin identificou 90% dos erros genéticos que causam a fibrose cística entre brasileiros e ainda conseguiu provar que a doença não é tão rara quanto se imaginava, verificando que a doença é mais frequente que fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, as duas doenças testadas obrigatoriamente no teste do pezinho.

Os avanços a respeito desta patologia vêm sendo significativos desde o século XX e persistem até os dias atuais, com enfoque multidisciplinar que se é exigido, devido as várias consequências resultantes da deficiência no gene. Sendo necessário então a utilização de diversos tipos de medicamentos e suplementos, dentre os quais destacam-se: Amoxicilina, Azitromicina, Budesonida, Ciprofloxacino, Formoterol, Levofloxacino, Multivitamínico, Omeprazol, Prednisona, Polimixina B, Sulfametoxazol + trimetoprima, e tobramicina.

3.2 AMOXICILINA

Quimicamente conhecida como D-(-)-alfa-amino p-hidroxibenzil penicilina, a amoxicilina é uma aminopenicilina semissintética do grupo betalactâmico de antibióticos; é legalizada pela Lei do medicamento genérico nº 9.787, de 1999. Tem amplo espectro de atividade antibacteriana contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos, agindo através da inibição da biossíntese do mucopeptídeo da parede celular; age rapidamente como bactericida possuindo o perfil de segurança de uma penicilina; e é suscetível à degradação por betalactamases e, portanto, o espectro de atividade de amoxicilina não abrange os microrganismos que produzem essas enzimas, entre eles *Staphylococcus* resistente e todas as cepas de *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Enterobacter*. Em geral a amoxicilina tem uma boa absorção e geralmente sua administração oral ocorre na dosagem de 3 vezes ao dia geralmente produz altos níveis plasmáticos, independentemente do momento da ingestão de alimentos. A amoxicilina apresenta uma boa penetração nas secreções bronquiais (ANVISA,1999). A inflamação geralmente aumenta a permeabilidade das meninges às penicilinas, e isso pode ser aplicado à amoxicilina.

Antes de iniciar o tratamento com amoxicilina, deve-se fazer uma investigação cuidadosa das reações prévias de hipersensibilidade do paciente a penicilinas ou cefalosporinas. Sensibilidade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas é bem documentada. Há relatos de reações de hipersensibilidade (anafilactoides) graves e

ocasionalmente fatais em pacientes sob tratamento com penicilinas. O uso prolongado também pode, ocasionalmente, resultar em supercrescimento de microrganismos não sensíveis. Deve ser realizada monitorização apropriada quando anticoagulantes são prescritos concomitantemente.

3.3 AZITROMICINA

A azitromicina é um antibiótico da classe dos macrolídeos, da mesma família da claritromicina e da eritromicina, além de ser considerada o primeiro antibiótico da classe dos “azalídeos”; trata-se de um macrolídeo semi sintético que atua inibindo a síntese de proteínas nos ribossomos das bactérias, podendo ter ação bactericida ou bacteriostática, sendo efetiva contra bactérias aeróbias e anaeróbias Gram (-) e também Gram (+) ou bactérias atípicas 40 (MELO; DUARTE; SOARES, 2012; MUNIZ et al., 2013). Diferencia-se da eritromicina em dois aspectos: sua lactona é constituída por 15 membros e contém um átomo de nitrogênio, ao passo que a lactona da eritromicina é de 14 membros, não possuindo o átomo de nitrogênio. Essas diferenças são responsáveis pelas melhores características farmacológicas e microbiológicas da azitromicina: seu espectro de ação é mais amplo frente aos microorganismos Gram-positivos, sua difusão tecidual é mais rápida e mais elevada e sua meia-vida biológica é mais prolongada do que a de outros macrolídeos. É muito mais estável em meio ácido do que a eritromicina. Tem como mecanismo de ação a inibição da síntese proteica bacteriana através da sua ligação com a subunidade ribossomal SOB, impedindo assim a translocação dos peptídeos. Seu espectro de ação é semelhante ao da eritromicina.

Assim como a amoxicilina é legalizada pela Lei do medicamento genérico nº 9.787, de 1999. Este medicamento é indicado no tratamento de infecções causadas por bactérias sensíveis à azitromicina; em infecções do trato respiratório inferior (brônquios e pulmões) e superior (nariz, faringe, laringe e traqueia), incluindo sinusite (infecção nos seios da face), faringite (inflamação da faringe) ou amigdalite (inflamação das amígdalas); infecções da pele e tecidos moles (músculos, tendões, gordura); em otite média (infecção do ouvido médio) aguda e nas doenças sexualmente transmissíveis não complicadas nos genitais de homens e mulheres.

3.4 BUDESONIDA

A budesonida é um glicocorticosteroide com grande efeito anti-inflamatório local. O mecanismo de ação exato dos glicocorticosteroides no tratamento da rinite não está totalmente elucidado. Ações antiinflamatórias, como a inibição da liberação do mediador inflamatório e das respostas imunes mediadas pela citocina são provavelmente importantes. A potência intrínseca da budesonida, medida como a afinidade pelo receptor de glicocorticoide, é cerca de 15 vezes maior que da prednisolona. Um estudo clínico em rinite sazonal comparando budesonida intranasal e oral com placebo mostrou que o efeito terapêutico da budesonida pode ser totalmente explicado pela ação local. A budesonida, administrada profilaticamente, demonstrou ter efeito protetor contra a eosinofilia e a hiperresponsividade induzidas por provocação nasal. Nas doses recomendadas, budesonida não causa qualquer alteração clínica importante, nem nos níveis de cortisol plasmático basal, nem na resposta à estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em pacientes com rinite. Entretanto, supressão dos níveis de cortisol plasmático e urinário tem sido observada em voluntários saudáveis após um curto período de administração de budesonida.

O uso de doses excessivas ou o tratamento em longo prazo com glicocorticosteroides pode levar ao aparecimento de sinais ou sintomas de hipercorticismismo, supressão da função hipotálamo-hipófise-adrenal e/ou inibição do crescimento em crianças. Os efeitos em longo prazo dos glicocorticosteroides nasais em crianças não são totalmente conhecidos. O médico deve acompanhar de perto o crescimento das crianças recebendo glicocorticosteroides por tempo prolongado por qualquer via e avaliar os benefícios do tratamento de glicocorticosteroides e a possibilidade de inibição do crescimento. A função hepática reduzida pode afetar a eliminação dos glicocorticosteroides. A farmacocinética da budesonida intravenosa, entretanto, é similar em pacientes cirróticos e em indivíduos saudáveis. A farmacocinética após a ingestão oral da budesonida foi alterada devido ao comprometimento da função hepática, como evidenciado pelo aumento da disponibilidade sistêmica. Entretanto, esse fato é de importância clínica limitada para a budesonida, pois, após a inalação nasal, a contribuição oral para a disponibilidade sistêmica é relativamente pequena. Pode ser necessária especial atenção aos pacientes com tuberculose pulmonar.

3.5 CIPROFLOXACINO

O ciprofloxacino é um agente antibacteriano quinolônico sintético, de amplo espectro; tem atividade in vitro contra uma ampla gama de microrganismos gramnegativos e gram-positivos. A ação bactericida do ciprofloxacino resulta da inibição da topoisomerase bacteriana do tipo II (DNA girase) e topoisomerase IV, necessárias para a replicação, transcrição, reparo e recombinação do DNA bacteriano.

Sua farmacocinética foi avaliada em diferentes populações humanas. A concentração sérica máxima média no estado de equilíbrio obtida em humanos adultos tratados com 500 mg por via oral de 12 em 12 horas é de 2,97 mcg/mL, sendo de 4,56 mcg/mL após administração intravenosa de 400 mg de 12 em 12 horas. A concentração sérica mínima média no estado de equilíbrio em ambos os esquemas é 0,2 mcg/mL. Em um estudo de 10 pacientes pediátricos de 6 a 16 anos, a concentração plasmática máxima média alcançada foi de 8,3 mcg/mL e a concentração mínima variou de 0,09 a 0,26 mcg/mL após administração de duas infusões intravenosas de 30 minutos de 10 mg/kg, com intervalo de 12 horas. Após a segunda infusão intravenosa, os pacientes passaram a receber 15 mg/kg por via oral de 12 em 12 horas, tendo-se atingido a concentração máxima média de 3,6 mcg/mL após a primeira dose oral. Os dados de segurança de longo prazo com administração de ciprofloxacino a pacientes pediátricos, incluindo os efeitos na cartilagem, são limitados.

3.6 FORMOTEROL

Formoterol (INN) ou eformoterol (ex-BAN) é um β -2 agonista de longa duração, utilizado como broncodilatador no manejo da asma (ANVISA, 1999). É comercializado em três formas: um inalador pó seco, um inalador de dose calibrada e uma solução para inalação, sob diversos nomes comerciais e em algumas pode conter associações. Tem uma duração de ação prolongada de até 12 horas quando comparado com os agonistas de curta duração, geralmente é utilizado para suplementar a terapia profilática com corticosteróides.

3.7 LEVOFLOXACINO

Inicialmente lançado no mercado japonês em 1993, a levofloxacina ou levofloxacino é um antibiótico fluorquinolona de 3ª geração utilizado nas infecções por bactérias. Sendo

eficaz contra uma série de bactérias gram-negativas e devido a seu amplo espectro de ação, a levofloxacina é prescrita para uma ampla gama de infecções onde o agente causal é desconhecido. Quando este agente é identificado, o tratamento pode ser interrompido e levado adiante através de um antibiótico com espectro mais restrito.

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com uma exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica foi estabelecida em dois estudos abertos, randomizados e controlados. Os pacientes qualificados precisavam ter um histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica (por exemplo, bronquite crônica ou enfisema) e apresentar um aumento recente de tosse, mudança ou aumento na produção de secreção e sintomas físicos condizentes com o diagnóstico de exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica. Um dos estudos comparou o levofloxacino 500 mg administrado oralmente uma vez por dia de 5 a 7 dias com axetil cefuroxima 250 mg administrado oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 94,6% para levofloxacino e de 92,6% para axetil cefuroxima. A taxa de erradicação microbiológica foi de 96,3% para levofloxacino e de 93,2% para axetil cefuroxima (ANVISA, 1999).

3.8 MULTIVITAMINICO

Multivitamínicos, também conhecidos como polivitamínicos, são complexos vitamínicos-minerais essenciais para a saúde de todos, pois possuem a capacidade de suprir às necessidades de micronutrientes quando a alimentação não consegue atingir suas necessidades nutricionais. Contudo, vale ressaltar que os alimentos possuem propriedades capazes de atender às necessidades nutricionais de cada indivíduo, mesmo os atletas.

As vitaminas e minerais são nutrientes “essenciais” para o organismo. Isso quer dizer que em casos de deficiência a complementação/suplementação pode ser interessante, já que muitos deles não são fabricados pelo organismo. Por isso, precisam ser obtidos por meio dos alimentos que comemos combinados com a suplementação. Esses nutrientes são vitais para a nossa saúde, pois servem de base para funções cerebrais, contração muscular, balanço de fluidos e produção de energia.

A deficiência de apenas um desses nutrientes vitais pode causar sintomas como: queda de cabelo, unhas fracas, dores de cabeça, dores musculares, letargia, fraqueza muscular, deterioração de tecidos de conectividade e supressão da função imunológica.

3.9 OMEPRAZOL

Este medicamento tem efeito na secreção ácido-gástrica: atuando de forma específica, exclusivamente nas células parietais, não possuindo ação sobre receptores de acetilcolina e histamina, segundo estudo de Larsson et al. (1985). A inibição da secreção ácida está relacionada à área sob a curva da concentração plasmática versus tempo (ASC) de omeprazol e não à concentração plasmática real no devido tempo. Não foi observado até o momento fenômeno de taquifilaxia durante o tratamento com omeprazol, conforme estudo de Merki e Wilder-Smith (1994).

Outros efeitos relacionados à inibição ácida: durante tratamento de longo prazo, foi relatado aumento na frequência de cistos glandulares gástricos. Essas inibições são consequência fisiológica da inibição pronunciada da secreção ácida, são benignas e parecem ser reversíveis. A acidez gástrica reduzida devido a qualquer motivo, incluindo tratamento com inibidores da bomba de prótons, aumenta a contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrintestinal. O tratamento com medicamentos que reduzem a acidez gástrica pode levar ao risco um pouco maior de infecções gastrintestinais, como por *Salmonella* e *Campylobacter*, segundo estudo de Garcia Rodriguez e Rui Gomez (1997).

4. PREDNISONA

A prednisona é um esteroide adrenocortical sintético com propriedades predominantemente glicocorticoides, responsável por produzir intensos e diversos efeitos metabólicos que modificam a resposta imunológica do organismo a diferentes estímulos. É indicada para o tratamento de várias doenças endócrinas, osteomusculares, reumáticas, do colágeno, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratórias, hematológicas, neoplásicas e outras que respondam ao tratamento com corticosteroides. O tratamento corticosteroide hormonal é complementar à terapia convencional; a prednisona proporciona potente efeito anti-inflamatório, antirreumático e antialérgico no tratamento de doenças que respondem a corticosteroides, além de possuir leve atividade mineralocorticoide.

Embora os efeitos fisiológicos, farmacológicos e clínicos dos corticosteroides sejam bem conhecidos, os mecanismos de ação exatos são incertos. As ações predominantes dos corticosteroides, naturais e sintéticos, determinam sua classificação em glicocorticoides e/ou mineralocorticoides. Em doses farmacológicas, os glicocorticoides naturais (cortisona

e hidrocortisona) e seus análogos sintéticos, como a prednisona, são usados principalmente devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e/ou imunossupressores. A prednisona não possui atividade mineralocorticoide clinicamente significativa; é, portanto, inadequada como agente isolado no tratamento de condições nas quais pode haver insuficiência adrenal. Análogos adrenocorticais sintéticos, incluindo a prednisona, são eficazes quando administrados por via oral. A prednisona administrada oralmente é rapidamente convertida em prednisolona biologicamente ativa. Farmacocinética A prednisona é convertida em prednisolona no fígado. Essa reação é catalisada pela enzima tipo 1 da desidrogenase 11-beta-hidroxiesteroide, que funciona de modo redutor. Os níveis de prednisolona são mensuráveis meia hora após a administração oral de prednisona em humanos. Os picos de concentração plasmática são alcançados dentro de 1 a 3 horas, e a meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas. O metabolismo da prednisona em prednisolona ocorre principalmente no fígado. Após a administração oral de prednisona em pacientes com doença hepática aguda ou crônica, os níveis de prednisolona no soro foram significativamente menores do que aqueles observados em indivíduos normais. Aparentemente, o nível de corticosteroide biologicamente efetivo é mais relacionado ao corticosteroide livre do que à concentração de corticosteroide total no plasma. Nenhuma relação específica foi demonstrada entre o nível de corticoide no sangue (total ou livre) e os efeitos terapêuticos, visto que os efeitos farmacodinâmicos dos corticoides geralmente persistem além do período dos seus níveis plasmáticos mensuráveis. Quando a meia-vida plasmática da prednisona é de aproximadamente 3 horas, a meia-vida biológica é de 12 a 36 horas. Com exceção da terapia de substituição, as doses efetivas e seguras dos corticoides foram determinadas por estudos essencialmente empíricos. A teoria de que a supressão adrenal-pituitária-hipotalâmica pode ser minimizada se a dosagem de corticosteroide evitar a fase noturna sensitiva fornece uma base para administração de uma única dose matutina de prednisona em oposição a um quarto da dose diária total a cada 6 horas. Adicionalmente, uma vez que os efeitos da prednisona administrada oralmente pela manhã deixam de ser evidentes após 36 horas, esse corticosteroide pode ser recomendado para dosagens em dias alternados em pacientes que necessitam de doses de corticosteroide de manutenção por períodos prolongados.

4.1 POLIMIXINA B

A polimixina B deve ser utilizada apenas para tratar infecções confirmadas ou com

grande suspeita de serem provocadas por bactérias e sua administração deve ser seguida a risca, mesmo com a melhora dos sintomas durante os primeiros dias, não deve ser interrompido pois doses puladas ou não completas no curso da terapia podem diminuir a eficácia do tratamento imediato e aumentar a probabilidade de desenvolvimento de resistência da bactéria e não será tratável por polimixina B ou outro medicamento antibacteriano no futuro. A função renal deve ser cuidadosamente determinada, em pacientes com problemas renais e retenção de compostos nitrogenados devem utilizar uma dosagem reduzida da droga. Pacientes com nefrotoxicidade (dano ao rim) devido ao sulfato de polimixina B frequentemente apresentam albuminúria (presença de albumina na urina), perda celular, e azotemia (presença de uréia no sangue). Diminuição do fluxo urinário, e um BUN (aumento do nitrogênio ureico) sanguíneo crescente, são indicativos para uma interrupção do tratamento com a droga. Uso por via intramuscular não é recomendado devido ao fato de esta via causar dor intensa no local da injeção, particularmente em crianças. Esta via só deve ser usada se for a única disponível. Assim como outros antibióticos, o uso do sulfato de polimixina B pode ocasionar uma seleção de crescimento de microorganismos não susceptíveis, incluindo fungos. Portanto, se ocorrer superinfecção, uma terapia apropriada deve ser instituída.

4.2 SULFAMETOXAZOL+TRIMETOPRIMA

O Sulfametoxazol + trimetoprima mostra-se eficaz no tratamento de inúmeras infecções. Nas infecções respiratórias superiores e inferiores, em crianças e adultos, com eficácia comparável à eritromicina e amoxicilina (Bottone et al., 1982; Davies et al., 1983). Na otite média aguda sua eficácia é similar à amoxicilina, cefaclor e ceftriaxona (Feldman et al., 1988; Blumer et al., 1984; Shurin et al., 1980; Barnett et al., 1997), e é opção nas infecções causadas por *H. influenzae* resistente à ampicilina ou em pacientes com hipersensibilidade à penicilina (Shurin et al., 1980). Pode ser usado na profilaxia da otite média recorrente e otite média crônica (Gaskins et al., 1982; Krause et al., 1982). Na sinusite aguda, pode ser considerado agente de primeira linha (Fagnan, 1998).

No tratamento das pneumonias mostra eficácia similar ao cefadroxil, à penicilina G procaína e cefalexina (Phadtare & Rangnekar, 1988; Castro, 1986; Keeley et al., 1990) e pode ser uma opção em casos leves a moderados; contudo, deve-se sempre considerar a resistência local (Nierdman et al., 1993) sulfametoxazol + trimetoprima também se mostra eficaz na bronquite crônica agudizada (Pines et al., 1969). Sulfametoxazol + trimetoprima é

considerado medicamento de escolha na profilaxia e no tratamento da pneumonia por *P. jrovecii* em adultos e em crianças HIV positivo (Anon, 1992; Schneider et al., 1992). Nesses pacientes, seu uso mostra-se também eficaz na profilaxia primária da toxoplasmose cerebral (Carr et al., 1992). Nas infecções agudas, não complicadas, do trato urinário inferior, sulfametoxazol + trimetoprima tem eficácia similar a ofloxacino e a ciprofloxacino no tratamento com duração de três dias (McCarty et al., 1999), similar a norfloxacino e nitrofurantoína em estudos que avaliaram o tratamento por sete dias (Anon, 1987; Spencer et al., 1994) e, similar a ciprofloxacino, no tratamento por dez dias (Henry et al., 1986). Também é efetivo na profilaxia de infecções recorrentes do trato urinário (Anon, 1987; Stamm et al., 1980). No tratamento da pielonefrite aguda não complicada, sulfametoxazol + trimetoprima tem eficácia similar a cefaclor e a ofloxacina (Trager et al., 1980; Cox et al., 1986) e, quando usado em associação com gentamicina, apresenta menor resistência antimicrobiana significativa, quando comparada à associação ampicilina com gentamicina, além de oferecer menor custo (Johnson et al., 1991).

Nas prostatites agudas e crônicas, mostra-se eficaz devido à sua alta concentração no tecido prostático (Lipsky et al., 1999); demonstrou também, eficácia semelhante à estreptomicina e, provavelmente, superior à tetraciclina no tratamento do cancroide (Fitzpatrick et al., 1981). Na uretrite gonocócica e não gonocócica (por clamídias) é um tratamento alternativo. Verifica-se a eliminação do gonococo em dois dias de tratamento e da clamídia em cinco a dez dias de tratamento com sulfametoxazol + trimetoprima (Tavares W, 1996). Sulfametoxazol + trimetoprima é efetivo no tratamento das infecções gastrintestinais por *Salmonella*, *Shigella* e *E. coli* enteropatogênica (Ansdell et al., 1999; Du Pont et al., 1993; Thisyakorn & Mansuwan, 1992). Na diarreia dos viajantes, estudos mostram eficácia similar ao ciprofloxacino, com o tratamento de cinco dias (Ericson et al., 1987). Em adultos, sulfametoxazol + trimetoprima, por sete dias, mostrou-se tão eficaz quanto à amoxicilina/ácido clavulânico em infecções de pele e do subcutâneo (Davies et al., 1983).

4.3 TOBRAMICINA

Trata-se de um antibiótico tópico indicado para infecções externas dos olhos e anexos, causadas por bactérias sensíveis a tobramicina (ANVISA, 1999). Estudos comparativos demonstraram eficácia e segurança similares a solução de gotas de norfloxacino (Jacobson et al. 1988).

É ativa contra cepas sensíveis dos microrganismos: Staphylococci, inclusive S. aureus e S. epidermidis (coagulase positivos e coagulase negativos), incluindo cepas resistentes à penicilina. Streptococci, inclusive algumas espécies do grupo A beta-hemolítico, algumas espécies não hemolíticas e algumas cepas de Streptococcus pneumoniae. Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Morganella morganii, maioria das cepas de Proteus vulgaris, Haemophilus influenzae e H. aegyptius, Moraxella lacunata, Acinetobacter calcoaceticus e algumas espécies de Neisseria. Os estudos de sensibilidade bacteriana demonstram que muitos microrganismos resistentes à gentamicina conservam a sensibilidade à tobramicina.

4.4 Interações

Os medicamentos e suplementos utilizados durante o tratamento da FC e avaliados neste estudo foram: amoxicilina, azitromicina, budesonida, ciprofloxacino formoterol, levofloxacino, multivitamínico, omeprazol, prednisona, polimixina B, sulfametoxazol + trimetoprima, e tobramicina. Os efeitos das interações foram classificados em: mínimo, moderado e grave; tendo como base livros, revistas e teses acerca do tema.

Dentre os medicamentos e suplementos revisados, foram encontradas o total de 18 interações, dentre elas 3 graves, 10 moderadas e 5 mínimas (Quadro 1).

Quadro 1 – Interações medicamentosas dos principais fármacos utilizados no tratamento de FC categorizados.

INTERAÇÃO	Azitromicina	Ciprofloxacino	Levofloxacino	Tobramicina
Amoxicilina	MÍNIMO	-	-	-
Azitromicina	-	MODERADO	MODERADO	-
Budesonida	-	MODERADO	-	-
Formoterol	MODERADO	MODERADO	MODERADO	-
Multivitamínico	-	MODERADO	MODERADO	-
Omeprazol	-	MÍNIMO	MODERADO	MODERADO
Prednisona	-	GRAVE	GRAVE	-
Polimixina B	-	-	-	GRAVE
Sulfametoxazol + trimetoprima	MÍNIMO	MÍNIMO	MÍNIMO	-

FONTE: Os autores

Por aumentar o risco de Tendinite e ruptura do tendão, a interação entre Ciprofloxacino/Levofloxacino e Prednisona foram consideradas e categorizadas como “graves”, sobre a hipótese de incidir paralisia respiratória e disfunção renal, o uso simultâneo entre Polimixina B e Tobramicina também foi enquadrado nesta categoria. Ao diminuir consideravelmente a absorção gastrointestinal do antibiótico, por meio da quelação dos minerais, o uso concomitante de Ciprofloxacino/Levofloxacino e Multivitamínicos com minerais obteve realce entre as interações categorizadas como moderadas. A utilização destes antibióticos em específico com alimentos lácteos e/ou fortificados com cálcio podem resultar na diminuição da concentração plasmática efetiva destes medicamentos; além de outras interações revelarem a diminuição dos níveis de magnésio, a diminuição da absorção de ciprofloxacino e arritmias ventriculares, além de alguns medicamentos não apresentarem, sob estas circunstâncias, eficácia terapêutica previsível.

5. CONCLUSÃO

Durante a pesquisa bibliográfica verificou-se que medicamentos como: budesonida, ciprofloxacino, formoterol, levofloxacino e prednisona interagem de alguma forma, com mais de 300 outros fármacos, evidenciando assim a importância de que ocorra uma prescrição, dispensação e administração correta e segura de medicamentos que serão utilizados concomitantemente.

6. REFERÊNCIAS

Alvarez A, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. J Ped. 2004; 80(5):371-9.

Brasil; Ministério da saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares. Portaria nº 224, de 10 de maio de 2010.

Britto MCA, Bezerra PGM, Rego JC. Fibrose Cística. Rev Pediatr 2001;2:5-8.

CAMPOS, JVM, DAMASCENO, CARVALHO et al. Fibrose Cística. Arquivos de Gastroenterologia, vol.33; p. 1-48. São Paulo, 1996.

Carvalho CP, Teixeira CD, Ribeiro ANG, Barreiros AC, Fonseca MT. Manifestações Otorrinolaringológicas da Fibrose Cística: Revisão da Literatura. *Arq Int Otorrinolaringol* 2008; 12(4): 552-558.

CASTRO E DANI. Defeitos Entéricos da Absorção. *Gastroenterologia Clínica*. Guanabara Koogan. 3ª edição. RJ, 1993.

Chakr VCBG, Silveira MR, Vendrusculo FM, Leites GT, Donadio MVF, Paim TF, Marostica PJC. Análise descritiva dos pacientes com fibrose cística em acompanhamento na unidade de pneumologia Pediátrica de um hospital universitário em Porto Alegre – RS. *Scientia Medica* 2006;16(3):103-108.

Dalcin PTR. Fibrose Cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(2);107-17.

DAMASCENO, Neiva. Manejo Terapêutico da Fibrose Cística e Complicações. Guia de Atualização Terapêutica. *Pediatria Moderna*,1997.

Della Manna T. Avaliação do comprometimento endócrino do pâncreas em crianças e adolescentes portadores de fibrose cística. [tese doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da universidade de são Paulo; 2006. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-11042007-112815>.

Dinwiddie R. Anti-inflammatory therapy in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4 (2): 45-48.

Elborn JS. Treatment of *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Thorax*. 1999;54:377-8.

Elkins M, Dentice TR. Da inalação de solução salina hipertônica para a fibrose cística. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2012(2).

Ericsson CD, Johnson PC, Herbert PC et al.: Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for traveler's diarrhea. *Ann Intern Med* 1987; 106:216-220.

Faria EJ. Investigação da Associação Entre os Polimorfismos dos Genes: MBL2, TGF-B1 E CD14 com a gravidade do quadro pulmonar na fibrose cística. 2007. 140 f. Tese (Dissertação de Doutorado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

FIATES, BARBOSA, AULER, et al. Estado Nutricional e Ingestão Alimentar de Pessoas com Fibrose Cística. Rev. Nut., maio/agosto, vol.14; n.2; p. 95-101, 2001.

Franch GLS, Silva FA, Saleb CS. Bacteriologia do aspirado do meato médio em pacientes com fibrose cística. Rev Bras Otorrinolaringol 2007;73(4):494-9.

Lopes ME, Carvalho RBN, Freitas RM. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados. Einstein 2010; 8(3): 298-301.

Lutz L, Paris F, Vieira MI, Marques EA, Barth AL. Bacteriologia da Fibrose Cística. Rev HCPA 2011;31(2):168-184.

Magalhães M, Britto MCA, Becerra PGM, Veras A. Prevalência de bactérias potencialmente patogênicas em espécimes respiratórias de fibrocístico do Recife. J Bras Pat Med Lab. 2004; 40(4):223-7.

Marson FA. Análise de genes modificadores relacionados à gravidade clínica da fibrose cística. 2011. 488 f. Tese (Dissertação de Mestrado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

Monteiro FM, Cunha RCO. Vias aéreas superiores. Em: Neto NL, editor. Fibrose Cística enfoque multidisciplinar. 2009. P. 171- 189.

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

Raskin S, Faucz F. Aspectos genéticos da fibrose cística. In: Carakushansky, G. Doenças genética. Guanabara Koogan. Pp. 227-241, 2001.

Reis FJC, Damaceno N. Fibrose cística. J Pediatr 1998; 74: S46-94.

Ribeiro JD, Ribeiro MAG De, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. J Pediatr 2002; 78 (s2):171-86.

Ribeiro KS, Lunardelli A, Oliveira, JR. Diabetes Relacionada à Fibrose Cística. Revista da Graduação, v. 1, p. 2, 2008.

Rosa FR, Dias FG, Nobre LN; Moraes HA. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. Revista Nutrição 2008; 21(6): 725-737.

Silva Filho LVF, Bussamra MHCF, Nakaie CMA. Fibrose cística com dosagem de cloro no suor normal: relato de caso. Rev Hosp Clin. 2003; 58(5): 260-2.

Vivendo com a fibrose cística. [acesso 07 de dezembro de 2018]. Disponível em: <<http://www.gbefibrosecística.org.br/>>.

Zoccoli CM, Silveira ER, Marques EA, Pereira SV. Microbiologia. Em: Neto NL, editor. Fibrose Cística enfoque multidisciplinar. 2009. P. 115-151.

*Autor para correspondência:

Vinícius Bednarczuk de Oliveira

E-mail de contato: vinicius.bednarczuk@hotmail.com

Coordenador do Curso de Farmácia do Centro Universitário Internacional – UNINTER

Rua Saldanha Marinho, 131 – Curitiba – PR – CEP: 80410-150

Recebido: 25/06/2020 Aceito: 18/08/2020

CUIDANDO DE QUEM CUIDA: A IMPORTÂNCIA DE ZELAR PELA SAÚDE DOS CUIDADORES DE UMA PESSOA COM FIBROSE CÍSTICA

TAKING CARE OF WHO TAKES CARE: THE IMPORTANCE OF THE HEALTH CARE FOR CYSTIC FIBROSIS CAREGIVER

Verônica Del Gragnano Stasiak Bednarczuk de Oliveira^{1*}

1 - Psicóloga, especialista em Análise do Comportamento, fundadora e diretora geral do Unidos pela Vida – Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística.

RESUMO:

A rotina de pessoas com doenças crônicas, como a Fibrose Cística (FC), afeta, além da pessoa acometida por ela, toda sua família e, em especial, aquele que ocupa o papel de cuidador principal. A tarefa de cuidar exige esforço físico, emocional, tempo e conhecimento acerca da condição que acomete à quem está sendo cuidado, gerando uma grande alteração do cotidiano da família. Embora os cuidadores, que são na sua grande maioria mulheres representadas pela figura materna, exerçam um papel de extrema relevância na vida de uma pessoa com FC, discute-se o quanto seu autocuidado é deixado de lado em detrimento da responsabilidade de cuidar do outro, bem como a grande reestruturação da sua vida e rotina. Sabe-se que o principal foco de atendimento das equipes multidisciplinares será a pessoa com FC, contudo, apresenta-se neste trabalho a repercussão deste diagnóstico na estrutura familiar, e por consequência na vida do cuidador, objetivando evidenciar a importância de também zelar pela saúde do cuidador.

Palavras chave: fibrose cística, cuidador, autocuidado

ABSTRACT

The routine of people with chronic diseases, such as Cystic Fibrosis (CF), affects, in addition to the person affected by it, their entire family and, especially, those who occupy the role of primary caregiver. The task of caring requires physical, emotional effort, time and knowledge about the condition that affects the person being cared for, generating a major change in the family's daily life. Although the caregivers, who are mostly women represented by the maternal figure, play an extremely relevant role in the life of a person with CF, it is discussed how much their self-care is neglected at the expense of the responsibility to care for the other, as well as the major restructuring of his life and routine. It is known that the main focus of care for multidisciplinary teams will be the person with CF. However, this work presents the repercussion of this diagnosis in the family structure, and consequently in the caregiver's life, aiming to highlight the importance of also caring for health. the caregiver.

Keywords: cystic fibrosis, caregiver, self-care

1. INTRODUÇÃO

A tarefa de cuidar exige esforço físico e emocional, impactando diversos aspectos da vida de um cuidador. Porém, é de extrema relevância para quem é cuidado, em especial para as pessoas com doenças crônicas como a Fibrose Cística (FC). Neste estudo,

apresenta-se discussões e reflexões acerca da importância do olhar atento da equipe de saúde para os cuidadores, que exercem papel fundamental no tratamento de pessoas com FC, considerando a importância de também cuidar da saúde de quem cuida. Corroboro com estes autores com uma citação pessoal, declarando de imediato meu principal conflito de interesse que é ter FC e ressaltar com veemência a importância dos cuidadores em minha vida: Para todas as minhas exacerbações pulmonares, tive antibióticos e tratamento. Para os momentos onde senti grave falta de ar, tive suplementação de oxigênio. Para dores, analgésicos potentes. Mas, para o sofrimento e exaustão dos meus pais e familiares, que viam uma filha em constante idas e vindas de hospitais, UTIs e centros cirúrgicos, não houve tratamento, nem cuidado especial. Não há remédio para a dor da impotência, para as horas de salas de espera. E sem eles, o meu caminho seria ainda mais difícil. Portanto, é indispensável cuidar de quem cuida, para que possam seguir, com saúde e qualidade de vida, cuidando com tanto zelo das pessoas com Fibrose Cística.

A FC, segundo Athanazio (2017), é uma doença genética autossômica recessiva, que ocorre mais frequentemente em populações descendentes de caucasianos e é caracterizada pela disfunção do gene Regulador de Condutância Transmembranar (CFTR). Nas últimas décadas, foram notados diversos avanços no diagnóstico e tratamento que mudaram drasticamente o cenário dessa doença, com aumento expressivo da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

Firmida e Lopes (2011), por exemplo, afirmam que, apesar de ser classicamente conhecida como uma doença letal que muitas vezes impedia que seus portadores chegassem à vida adulta, muitos avanços ocorridos nas últimas décadas vêm mudando esta realidade para melhor. Destacam ainda que o óbito na infância atualmente é raro e chegar à vida adulta tem sido a realidade para a maioria das pessoas afetadas por esta doença.

Por tratar-se de uma doença de ordem crônica, a FC demanda tratamento constante e boa parte do sucesso se dará em decorrência da qualidade da adesão ao tratamento por parte do paciente. Contudo, há dentro deste cenário uma população de relevância imensurável, que é extremamente demandada pelo paciente e pelas equipes de saúde, e que, embora apresente dores e sofrimentos, tais sentimentos podem passar despercebidos na grande maioria das vezes: São os familiares das pessoas que tem FC, que, em sua grande maioria, apresentam-se como os principais responsáveis pelo cuidado destes pacientes.

Para que uma pessoa com FC possa evoluir com qualidade e com o menor número

de complicações possível, faz-se necessário uma intensa rede de apoio, em especial nos primeiros anos de vida, o que, por sua vez, pode gerar stress, ansiedade e um sentimento de impotência nestes cuidadores. O ato de cuidar, por si só, pode gerar sobrecarga sobre aquele que cuida, porém, de acordo com Pinto e Nations (2011), quando se refere à enfermidades crônicas como a FC, o peso parece ainda maior.

Este artigo busca trazer reflexões acerca da importância do zelo e do olhar atento à saúde e qualidade de vida do cuidador, pois, ao exercer seu papel, pode vivenciar situações de estresse e mudanças na dinâmica cotidiana da família, podendo ainda levar à complicações físicas, mentais e emocionais ao cuidador, perda da liberdade e/ou sobrecarga de cônjuges. O cuidador exerce um importante papel no prognóstico do tratamento da pessoa com FC e, para tanto, o presente trabalho reflete a afirmação de que o cuidador também precisa ser cuidado.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo. As pesquisas foram realizadas entre no mês de julho de 2020, nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, BVS Brasil, Science Direct, Periódicos Capes e Google Acadêmico. Os artigos pesquisados englobavam língua portuguesa e inglesa, sem delimitação de ano. Foram utilizados os seguintes descritores em ciências da saúde: fibrose cística, familiares, cuidador, doença crônica, família, cuidado, impacto no cuidador de doença crônica, vivência, diagnóstico.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Fibrose Cística

A Fibrose Cística (FC), de acordo com Furtado e Lima (2003), é uma doença genética caracterizada pelo aumento na produção de muco que, depositado em alguns órgãos, causa doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática e nível elevado de eletrólitos no suor. De acordo com Firmida e Lopes (2011), o gene defeituoso responsável por desencadear a FC nos pacientes acarreta a disfunção de uma proteína que se situa na membrana apical das células epiteliais de muitos órgãos, e que tem como principal função ser um canal de transporte de cloro. Tanto o gene quanto a proteína são chamados de CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

Segundo Luz et al (2019), por causa da viscosidade das secreções no organismo, a pessoa com FC pode ter várias manifestações clínicas, entre as quais a mais comum se relaciona ao sistema respiratório. Apesar de já ter sido descrita como uma doença da infância, e definida pelo folclore popular “*pobre criança cuja testa o beijo é salgado, está enfeitiçada e logo morrerá*” (Welsh, Smith, 1995, apud Bredemeier 2005), não condiz mais com a realidade o conceito da FC como doença fatal, conforme afirmam Firmida e Lopes (2011). Segundo estes autores, avanços no conhecimento sobre os seus mecanismos fisiopatológicos básicos, associados ao progresso terapêutico e à disponibilidade de acompanhamento em serviços especializados, têm impulsionado uma mudança no paradigma do cuidado de “crianças doentes e morredoras” para o de “pessoas, crianças ou adultas, vivendo com uma doença crônica”. Ou seja, graças ao avanço da medicina e de terapias de saúde, já é possível identificar melhoras no tratamento das pessoas com FC no Brasil, se comparado à realidade de décadas atrás.

3.2 Repercussões da Fibrose Cística sobre a Família

Quando uma pessoa é diagnosticada com FC, “nasce” também um pai e mãe de uma pessoa com FC, além de toda uma família que irá conviver, a partir de então, com inúmeros nomes complexos, tratamentos, medicamentos, angústias e outros. Segundo Alves e Bueno (2018), o cuidado com a pessoa com FC exige, muitas vezes, uma grande alteração do cotidiano da família. Ao mesmo tempo, sabe-se que o principal foco de atendimento das equipes de saúde será a pessoa com FC, contudo, discute-se aqui a repercussão deste diagnóstico na estrutura familiar, e, por consequência, na vida do cuidador.

A importância do olhar atento para os cuidadores do indivíduo com FC se dá pelo fato de que a família compõe um fator importante na adesão ao tratamento e no prognóstico do paciente. Para discorrer sobre o tema, faz-se necessário compreender o significado da palavra família que, de acordo com Kendall (1998), são relacionamentos em que pessoas vivem juntas, estão comprometidas, formando uma unidade econômica, cuidam dos mais jovens e se identificam entre si e no grupo a que pertencem.

Além disto, Brotto e Guimarães (2017) afirmam que a família é o grupo primário no qual o indivíduo participa; sendo assim, sua dinâmica demanda determinados tipos de vínculos que terão interferência na formação da identidade do sujeito. Ao analisar o ambiente social familiar e suas interações, observa-se que existem mudanças de

comportamento por parte da família, para poder suprir a demanda que a doença crônica traz consigo. Vislumbrar a influência da família na vida de um doente crônico, segundo os autores, possui importante relevância social mediante estabelecimento do caminho de estratégias que podem ajudar o doente e a família a passar pelo processo de doença, bem como, conviver com ela. É extremamente importante discutir tais aspectos, ao pensar-se, por exemplo, em variáveis que impactam na adesão ao tratamento do indivíduo com FC.

A família constitui o alicerce social e é a partir desse referencial que são conduzidos todos os procedimentos durante a aceitação da enfermidade, tratamento e a recuperação do paciente. Neste contexto, cada cuidador possui experiências diferentes sobre cada situação, dependendo de uma série de fatores: dinâmica familiar, valores culturais e condições socioeconômicas (Resta e Budo *apud* Costa et al, 2010).

Furtado e Lima (2003) afirmam que a doença crônica afeta toda a família e os cuidados com o paciente acometido pela FC exigem dos familiares, principalmente do responsável pelo cuidado, que na maioria das vezes é a mãe, uma dedicação maior, abrindo mão de suas atividades para atender o filho doente, o que é motivo de dificuldades e por vezes discórdias no relacionamento familiar. Todo este processo, por sua vez, demandará uma nova estruturação na dinâmica familiar, um novo olhar e aprendizagem buscando a compreensão e estabelecimento de rotinas fazendo com que o cuidador deixe de lado, também, seu autocuidado.

Em pesquisa realizada por Alves e Bueno (2018), a maioria dos cuidadores entrevistados (98,7%) foi do sexo feminino e 96% dos casos configuraram-se na figura materna. Um cuidador foi o pai e duas cuidadoras, as avós maternas dos pacientes. Apenas 14 entrevistados (17,9%) informaram revezar os cuidados. Em 71,4%, a divisão do cuidado era realizada com o pai da criança. Estudos citados pelos autores relatam, através da fala de familiares entrevistados, que a sobrecarga da doença crônica recai em sua grande maioria sobre a figura materna, que geralmente é a principal cuidadora, tanto nos cuidados e procedimentos realizados, como na evolução do paciente.

Almeida et al (2006) também corrobora que a sobrecarga recai sobre os ombros da mãe, como principal cuidadora da criança portadora de um problema crônico de saúde. Além disto, o autor pontua que frequentemente esta sobrecarga e atenção dedicada também faz com que a mesma passe a desenvolver estratégias para lidar com os novos contextos e as novas exigências que a vida lhe impõe, o que, por sua vez, representa um estímulo para que as mesmas se sintam mais capazes e sempre abertas para a aprendizagem.

Reforçando a importância do processo de apoio e suporte ao cuidador familiar, Paes e Espírito Santo (2005) afirmam que torna-se imprescindível o desenvolvimento de uma infra-estrutura familiar favorável, a fim de evitar o desgaste natural, provocado pelo cansaço e pelo estresse associados a este encargo. Na medida em que há “familiares dispostos a dividir esta responsabilidade no cuidado... pode haver menos desgaste físico e mental para todos, com repercussões na qualidade de vida dos envolvidos no cuidado domiciliar”.

Luz et al (2019) afirma que, pelo fato de ser uma doença genética e por não possuir elevada frequência na população geral, vivenciar o adoecer por FC em um membro da família constitui um momento de fragilidade e de reorganização de papéis no núcleo familiar. O desvelar da doença exige cuidados constantes dentro e fora do domicílio, bem como uma atenção especial dos profissionais de saúde que assistem aos indivíduos e suas famílias.

Embora o foco principal do atendimento de uma equipe de saúde de FC seja o paciente em si, não se deve tirar de vista a relevância da família, na estrutura em que se apresenta, bem como o impacto que situações estressantes podem gerar sob o paciente. O profissional da saúde deve reconhecer que é preciso incluir a família no cuidado, pois só assim estará humanizando a assistência.

Por se tratar de uma doença crônica, a FC demandará tratamento diário e por toda a vida, considerando que, até o momento, não há cura descrita para a patologia. De acordo com Sawick et al (2009), as diretrizes de tratamento em FC recomendam uma série de tratamentos crônicos de manutenção, incluindo broncodilatadores, mucolíticos, antibióticos inalatórios, antiinflamatórios e hidratadores das vias aéreas. Além disso, um regime vigoroso de limpeza das vias aéreas e exercícios físicos regulares são recomendados para a maioria dos pacientes com FC. Este regime de tratamento, por sua vez, é demorado e complexo, exigindo o uso de dispositivos específicos, como inaladores ou nebulizadores, com administração variada e tempos de limpeza e desinfecção dos mesmos. Além do cuidado pulmonar, a maioria dos indivíduos com FC requer terapias adicionais, como reposição de enzimas pancreáticas, suplementos vitamínicos, entre outros.

Pelo fato de a fibrose cística atingir variados sistemas do corpo humano, Furtado e Lima (2003) afirmam que ela exige um cuidado complexo e uma atenção contínua para promoção de uma condição clínica estável do paciente; para tanto, é imprescindível o envolvimento da família, sob as mais diferentes maneiras. Os autores afirmam que a família convive, desde a fase diagnóstica, com alterações em suas rotinas, voltando sua atenção

para o filho doente, e por muitas vezes necessitando alterar drasticamente suas rotinas, desejos, planos e carreiras. A família passa a viver sob forte ansiedade, que pode ser minimizada quando preparada para os cuidados domiciliares, entrando aqui, novamente, a importância da equipe de saúde. Esse plano de cuidados, ainda segundo Furtado e Lima (2003), deve ser flexível, de modo que as atividades familiares sejam interrompidas com a menor frequência possível, respeitando, porém, a necessidade irrefutável da adesão correta ao tratamento prescrito.

Deve ser respeitado aqui as diferentes composições de família, realidades, redes de apoio, responsabilidades. Sabe-se que, embora faça-se referência neste texto à importância desta rede, ela nem sempre está presente. Contudo, independente de sua formação, é tido como relevante a necessidade do olhar para estes indivíduos cuidadores, lembrando que uma doença crônica como a FC pode vir a afetar não apenas aqueles que nasceram com a condição, mas também os pais, irmãos, amigos e demais envolvidos. Esses indivíduos, entretanto, nem sempre são reconhecidos e, por isso, enfatiza-se a importância de um cuidado complexo, contínuo e que considere a importância de todos os participantes destes círculos no tratamento de quem tem FC, além deste olhar atento para o cuidador e a relevância do cuidar de quem cuida.

4. CUIDANDO DE QUEM CUIDA: O OLHAR IMPRESCINDÍVEL PARA OS CUIDADORES

É cíclico: somos cuidados ao nascer, cuidamos de nós mesmos ao longo da vida e, em determinado momento, cuidaremos de alguém – e é nesta última etapa onde o autocuidado estará menos presente. A tarefa de cuidar exige esforço físico e emocional, além de tempo, energia e conhecimento acerca da condição que acomete à quem estamos cuidando, neste caso, a FC. É complexo cuidar e entender da FC, por tratar-se de uma doença multissistêmica, que demanda tratamento diário, além de idas e vindas à hospitais, centros de referência, laboratórios, clínicas, entre outros. Diz-se que para cuidar, precisa-se estar bem. Mas como o profissional de saúde pode contribuir pelo cuidado de quem cuida?

Os avanços no tratamento da FC contribuíram muito com o aumento na sobrevivência e na qualidade de vida dos pacientes, porém, segundo Foster (2001), ainda são considerados demorados, exaustivos e “intrusos” nas rotinas familiares, exigindo que a maioria dos membros se adequem às demandas do tratamento enquanto continuam a responder às exigências do “dia-a-dia” .

Na visão histórica, Waldow *apud* Costa (2007) diz que o processo do cuidar se inicia ou se expressa como modo de sobreviver ou como expressão de interesse e carinho. O primeiro modo, segundo o autor, é notado em todas as espécies e sexos; homens e mulheres, plantas e animais. O segundo modo é específico dos humanos, considerando sua capacidade de usar a linguagem, entre outras formas, para se comunicar com os outros.

O cuidado, por sua vez, implica em uma relação de troca, interpessoal, constituída por atitudes que se expressam pela saída de si em direção ao outro, traduzindo-se em solidariedade, serviço, hospitalidade, e que, segundo Costa (2007), objetivam aliviar, confortar, ajudar, favorecer, promover, acalmar, dar, restaurar, entre outros.

O cuidador formal é definido por Machado, Dahdah e Kebbe (2018) como sendo o profissional academicamente preparado para atender às necessidades específicas do paciente, e o cuidador informal, que é o concebido como um familiar ou amigo solicitado a assegurar a maior parte dos cuidados referentes ao dia a dia do paciente no contexto familiar. O papel deste cuidador, segundo Delalibera et al (2015), tornou-se fundamental com o aumento da expectativa de vida e o desenvolvimento de recursos mais eficientes para tratar as doenças. A experiência de cuidar de um familiar doente pode representar uma grande sobrecarga para o cuidador, acarretando-privações e alterações na dinâmica familiar.

Furtado e Lima (2003) relatam que, quando discutimos uma doença crônica, é inviável pensarmos somente nos aspectos que influenciam diretamente a pessoa doente. A doença faz parte do contexto familiar e, assim, modifica as relações de todos os seus membros. A função de cuidador, segundo Costa e Castro (2014), decorre de um processo que pode ocorrer tanto lentamente, quanto de forma abrupta e inesperada, que se institui desde o diagnóstico de uma patologia, cuja evolução ou tratamento gera o quadro de dependência de cuidados no domicílio, como é o caso da FC.

O cuidador precisará aprender, independente de sua formação ou ausência dela, inúmeras demandas de cuidados relacionadas à fisioterapia, inalação, administração de medicamentos, esterilização, entre outros. Além destas demandas de aprendizagem para o cuidado, a notada mudança na vida do cuidador pode ser compreendida como os aspectos que foram modificados em suas vidas, a partir do momento em que assumiram os cuidados do familiar com FC. Costa e Castro (2014) afirmam que estas atribuições, muitas vezes impostas sem orientação adequada, a alteração de rotina e o tempo despendido podem gerar impactos negativos sobre a qualidade de vida do cuidador familiar.

Os autores Costa e Castro (2014) ainda afirmam que os profissionais da saúde precisam reconhecer que não é só o paciente que tem necessidade de cuidados, mas também o seu cuidador, sendo necessário identificar tais necessidades nas dimensões biopsicosocioespirituais e desenvolver intervenções pontuais para melhorar a qualidade de vida dos cuidadores familiares.

Sabe-se que há inúmeras atribuições designadas para a equipe de saúde que atende uma pessoa com FC, e que por sua vez atende outras demandas no hospital, no centro de referência, e que seria complexo absorver “um novo paciente”, porém, a reflexão deste artigo é sobre a importância destes cuidadores no prognóstico de uma pessoa com FC, e no quanto estas pessoas também podem ser impactadas por esta realidade e que, por serem seres humanos, também precisam de um olhar humanizado, atento, cuidadoso. Costa e Castro (2014) complementam esta análise afirmando que a não realização do autocuidado dos cuidadores pode reverter-se em fatores de risco para a saúde do cuidador, que, segundo os autores, dentre cuidadores entrevistados na pesquisa, buscavam ajuda especializada somente na agudização de doenças, e esta ausência de autocuidado era justificada por falta de tempo e falta de ajuda de outras pessoas nos cuidados.

Por fim, destaca-se que o cuidador precisa ser estimulado à desenvolver seu autocuidado, realizar alguma atividade prazerosa, manter o olhar atento para sua própria saúde e, na medida do possível, seguir realizando ações que lhe tragam bem estar e qualidade de vida. Além disto, pontua-se que a equipe de saúde pode, ao notar sinais de adoecimento ou estafa dos cuidadores, realizar a orientação acerca da importância do autocuidado e busca de ajuda especializada, além do encaminhamento para a equipe de saúde.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

“Coloque primeiro a máscara de oxigênio em você, depois nos outros”, é a orientação recebida ao entrar em um avião. Tal afirmação é também verdadeira quando inserida na realidade dos cuidadores de pessoas com FC, pois, para poder cuidar de um paciente com uma doença crônica tão complexa quanto esta, faz-se necessário uma grande estrutura de cuidado. Estudos mostram que, na grande maioria das vezes, o cuidador principal ainda é a mãe e que um elevado percentual destes cuidadores não realiza autocuidado, ou somente faz busca de ajuda médica e especializada quando seu estado de saúde já está agravado. Destaca-se aqui a importância da rede de apoio para que

minimamente a sobrecarga possa ser dividida entre mais pessoas, não ficando concentrada somente em uma pessoa.

Revelou-se também que o diagnóstico da FC pode gerar uma grande alteração na estrutura da dinâmica familiar, em especial do cuidador principal que precisa, por vezes, abrir mão de muitas de suas vontades e atividades, além do desgaste físico e emocional de uma rotina complexa como a do tratamento da FC. Para tanto, sugere-se que, na medida do possível, o cuidador também exerça seu autocuidado, usufrua de momentos de prazer, de atenção, de olhar para sua saúde.

Por fim, é sabido que a equipe de saúde multidisciplinar que atende pessoas com FC tem uma grande carga de trabalho e, como principal foco, a pessoa acometida pela doença. Porém, sugere-se que, quando possível, se faça uma análise do ambiente familiar em que o paciente está inserido, de como está a saúde e qualidade de vida do cuidador e que se dê a orientação acerca da importância do cuidado, além de encaminhamentos que se façam necessários, prezando e zelando pela saúde do cuidador, que por sua vez impacta diretamente na saúde de quem é cuidado.

Considera-se como possível limitação da presente pesquisa o número reduzido de artigos acerca do cuidador de quem tem FC, doenças crônicas e sobre autocuidado. Sugere-se, portanto, a realização de novas pesquisas que ampliem a relevante discussão acerca do tema apresentado, além de profunda reflexão nas equipes multidisciplinares, disseminação de informações que permeiem o tema e estímulo ao cuidado dos cuidadores de quem tem FC.

6. CONFLITO DE INTERESSE

A autora declara ter Fibrose Cística.

7. REFERÊNCIAS

Almeida, M. I.; Higarashi, I. H.; Molina, R. C. M.; **O ser mãe de criança com doença crônica: realizando cuidados complexos**. Esc Anna Nery R Enferm 2006 abril; 10 (1): 36 - 46. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/ean/v10n1/v10n1a05.pdf>

Alves, S. P; Bueno, D.; **O perfil dos cuidadores de pacientes pediátricos com fibrose cística**. Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro , v. 23, n. 5, p. 1451-1457, 2018. Disponível

em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232018000501451&lng=en&nrm=iso

Athanazio, R. A. et al. **Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística**. Jornal brasileiro de pneumologia, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017. Disponível em http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v43n3/pt_1806-3713-jbpneu-43-03-00219.pdf

Brotto, A. M; Guimarães, A. B. P.; **A influência da família no tratamento de pacientes com doenças crônicas**. Psicol. hosp. (São Paulo), São Paulo , v. 15, n.1, p 43-68, 2017, Disponível <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-74092017000100004&lng=pt&nrm=iso>

Costa, A. S. M. et al. **Vivências de familiares de crianças e adolescentes com fibrose cística**. Rev. bras. crescimento desenvolv. hum., São Paulo , v. 20, n. 2, p. 217-227, ago. 2010. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12822010000200005&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 02 jul. 2020.

Costa, A. S. M.; **Vivências de Familiares de crianças e adolescentes com fibrose cística**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Pernambuco. 2007. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/9659/1/arquivo8400_1.pdf

Costa, S. R.D. C.; Castro, E. A. B.; **Autocuidado do cuidador familiar de adultos ou idosos dependentes após a alta hospitalar**. Rev Bras Enferm. 2014 nov-dez;67(6):979-86. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/reben/v67n6/0034-7167-reben-67-06-0979.pdf>

Delalibera, M. et al. **Sobrecarga no cuidar e suas epercussões nos cuidadores de pacientes em fim de vida**: revisão sistemática da literatura. Ciência & Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 20, n. 9, p. 2731-2747, 2015.

Firmida, M. C; Lopes, A. J. **Aspectos Epidemiológicos da Fibrose Cística**. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, [S.l.], v. 10, n. 4, dez. 2014. ISSN 1983-2567. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/8875/6757>>

Foster, C.; et.al. **Treatment demands and differential treatment of patients with cystic fibrosis and their siblings: patient, parent and siblings accounts.** Child: Care, Health and Development, v. 27, n. 4, p. 349-364, 2001

Furtado, M. C. C.; Lima, R. A. G. **O cotidiano da família com filhos portadores de fibrose cística: subsídios para a enfermagem pediátrica.** Rev Latino-am Enfermagem. 2003 janeiro-fevereiro; 11(1):66-73. Disponível em <https://www.scielo.br/pdf/rlae/v11n1/16561>

Hodges, A. **The family centred experiences of siblings in the context of cystic fibrosis: a dramaturgical exploration.** PhD Thesis. School of Healthcare Science Cardiff University, 2016.

Kendall D.; Linden R.; Murray J. C. **Sociology our times: the essencial.** Toronto: ITP Nelson; 1998.

Luz, G. S.; Rissardo, L. K.; Vituri, L. P.; et al. **“Peregrinando”: vivências de familiares de pessoas com fibrose cística.** Revista Paranaense de Enfermagem. V. 2, n. 1. 2019. Disponível em: <http://seer.fafiman.br/index.php/REPEN/article/view/518/493>

Machado, B. M.; Dahdah, D. F.; Kebbe, L. M.; **Cuidadores de familiares com doenças crônicas: estratégias de enfrentamento utilizadas no cotidiano.** Cad. Bras. Ter. Ocup., São Carlos, v. 26, n. 2, p. 299-313, 2018

Paes P. F. A, Espírito Santo, F. H. **Limites e possibilidades no cotidiano do familiar que cuida do idoso com Alzheimer no ambiente domiciliar.** Esc Anna Nery Rev Enferm 2005 ago; 9 (2): 192- 98.

Pinto, J. M. S.; Nations, M. K. **Cuidado e doença crônica: visão do cuidador familiar no Nordeste brasileiro.** Revista Ciência e Saúde Coletiva. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2012.v17n2/521-530/>

Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), 2017. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística. Disponível em http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2017.pdf

Sawicki, G. S., et al (2013). **Treatment complexity in cystic fibrosis: trends over time and associations with site-specific outcomes.** Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 12(5), 461–467. doi:10.1016/j.jcf.2012.12.009
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073628/>

Autor para correspondência;

Verônica Del Gagnano Stasiak Bednarczuk de Oliveira

E-mail: veronica@unidospelavida.org.br

Unidos pela Vida – Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística.

Av. Winston Churchill, 2370 - Pinheirinho, Curitiba - PR, CEP: 81150-050

SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

SUPPLEMENTATION OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A REVIEW.

Débora Siqueira Trindade¹, Gabriella Pinto Belfort Araujo^{2*}

1 - Acadêmica do curso de Bacharelado em Nutrição do Centro Universitário IBMR.

2 - Doutora em Ciências Nutricionais pela UFRJ, nutricionista no Instituto Nacional de Saúde da Criança e da Mulher Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) e docente no Centro Universitário IBMR.

RESUMO:

Pacientes com fibrose cística (FC) apresentam alteração no metabolismo de ácidos graxos, mesmo diante da ausência de insuficiência pancreática. O objetivo deste estudo foi identificar os efeitos da suplementação de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) em pacientes com fibrose cística. Foi realizada uma revisão de literatura, do tipo narrativa, por meio da busca de artigos científicos indexados nas bases de dados: PubMed, Lilacs e Scielo. Observou-se escassez de pesquisas neste tema e alta variabilidade nas doses e nas formas de suplementação utilizadas nos estudos, sendo a suplementação de ácidos graxos ômega 3, a mais recorrente. Os ácidos graxos ômega 3, foram eficazes em reduzir as concentrações plasmáticas de ácido araquidônico, aumentar as concentrações de ácido docosahexaenoico e reduzir marcadores inflamatórios (interleucina 8 e leucotrienos B5). Em relação à melhora de parâmetros clínicos os achados são controversos. Não foram identificados efeitos adversos diante da suplementação de AGPI. Contudo, são necessários mais ensaios clínicos randomizados, com amostras maiores, para que seja confirmado o efeito da suplementação sobre sinais clínicos e para que sejam estabelecidas as doses e forma ideais para suplementação.

Palavras-chave: fibrose cística; ácidos graxos essenciais; ácido graxo ômega-3; ácido graxo ômega-6; suplementação.

ABSTRACT:

Patients with cystic fibrosis (CF) show changes in fat metabolism, even in the absence of pancreatic insufficiency. The aim of this study was to identify the effects of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) supplementation in patients with cystic fibrosis. A narrative-type literature review was carried out by searching scientific articles indexed in the databases: pubmed, lilacs and scielo. Note the research on this topic and the high variability in doses and supplementation forms used in the studies, with omega 3 fatty supplements being the most recurrent. Omega 3 fatty acids have been used to reduce plasma levels of arachidonic acid, increase docosahexaenoic acid levels and reduce inflammatory markers (interleukin 8 and leukotrienes B5). Regarding the improvement of clinical methods, the findings are controversial. There were no adverse effects from the supplementation of PUFAs. However, they are more randomized clinical trials, with higher doses, to confirm the effect of supplementation on clinical signs and to be applied as ideal doses and forms for supplementation.

Keywords: cystic fibrosis; essential fatty acids; omega-3 fatty acid; omega-6 fatty acid; supplementation.

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é caracterizada por mutações de um gene, localizado no braço longo do cromossomo 7, que codifica o regulador transmembranar da fibrose cística (CFTR – Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), que é responsável por regular o canal iônico de cloro e sódio. Quando há disfunção neste canal, o transporte de cloro, sódio e água são afetados, produzindo assim, muco e secreções mais espessos, de difícil eliminação, com prejuízo das funções de órgãos vitais como pulmão e pâncreas. (ATHANAZIO E VERGARA, 2017; TURCK et al., 2017; LEITE E CARDOSO, 2016)

A nível pulmonar ocorrem diversas infecções de repetição e inflamação crônica, causadas pela colonização recorrente de bactérias que não podem ser eliminadas de forma adequada, devido ao aumento da viscosidade das secreções. Desta forma, ocorre obstrução de determinadas áreas do pulmão e maior resposta inflamatória gerando inflamação crônica (ELIZUR, CANNON E FERKOL, 2006; DONALDSON et al., 2006).

No que tange os aspectos nutricionais, a oclusão dos ductos pancreáticos, pelo muco espesso, impede a liberação de enzimas digestivas e conseqüentemente ocorre má absorção de nutrientes, principalmente de lipídios, o que contribui para o quadro de desnutrição nesses pacientes (TURCK et al., 2017; LI E SOMERSET, 2014; CULHANE et al., 2013). Além do alto gasto energético, que é relacionado com o aumento do trabalho dos músculos associados à menor redução da função pulmonar, a alta prevalência de infecções e inflamações provocam aumento do catabolismo e conseqüente anorexia, colaborando para a instalação da desnutrição (AQUINO, 2013; SOETERS E SCHOLS, 2009).

Os pacientes com FC apresentam alterações nas concentrações séricas de ácidos graxos essenciais (AGE), principalmente de ácido linoleico (AL) e do ácido graxo de cadeia longa - ácido docosahexaenoico (DHA), o que é associado a um maior nível de inflamação no organismo. Alguns estudos têm investigado o efeito da suplementação desses ácidos graxos sobre o quadro inflamatório de pacientes com FC (HANSSENS et al., 2016; GIUDETTI E CAGNAZZO, 2012).

Desta forma, este trabalho teve o objetivo de revisar artigos que avaliaram o efeito da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados ou de seus derivados em pacientes com FC.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura, do tipo narrativa, a partir de artigos científicos indexados nas bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo. Para a busca dos artigos

foram utilizados os seguintes descritores e seus correspondentes na língua inglesa: fibrose cística/ cystic fibrosis; ácidos graxos essenciais/ essential fatty acid; ácido graxo ômega-3 / omega-3 fatty acid. Foram avaliados estudos que atendiam ao objetivo da presente pesquisa.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Metabolismo de ácidos graxos em pacientes com fibrose cística

Diversos estudos apontam que existe uma alteração específica no metabolismo de ácidos graxos em pacientes com FC (STRANDVIK, 2010; COSTE et al., 2007; AL-TURKMANT, FREEDMAN E LAPOSATA, 2007). Esta evidência é de enorme relevância e foi descrita em 1962 como uma caracterização da FC, onde Kuo, Huang e Basset (1962) a definiu como sendo uma baixa concentração de ácido linoleico (AL) no plasma e em tecidos. Em 1972, Underwood, Denning e Navab (1972) acrescentou a esta informação, o conceito de ocorrerem baixas concentrações de ácido docosahexaenoico (DHA) em diferentes tecidos. Não há consenso sobre a causa dessas alterações no metabolismo de ácidos graxos poli-insaturados na FC, mas alguns estudos sugerem que a mutação do gene CFTR está ligada ao aumento da liberação de ácido araquidônico (AA) nos fosfolipídios de membrana celular, o que pode estar associado à inflamação crônica das vias aéreas nestes pacientes (CARLSTEDT-DUKE, BRONNEGARD E STRANDVIK, 1986).

Alguns pesquisadores consideram haver relação da deficiência desses ácidos graxos com a insuficiência pancreática (IP), como uma consequência da má absorção (HANSSENS et al., 2016; MAQBOOL et al., 2012). Entretanto, também há relatos desta deficiência em pacientes com suficiência pancreática, o que sugere não existir relação somente com a IP e sim com outros mecanismos. Alguns desses mecanismos são: a oxidação excessiva desses ácidos graxos para obtenção de energia, aumento de eicosanoides ligados a resposta inflamatória, maior turnover de lipídeos nas membranas celulares, falha na incorporação de lipídeos na membrana e baixa regulação nas atividades de dessaturação e peroxidação de lipídeos (HANSSENS et al., 2016; NJORGE et al., 2011; PERETTI et al., 2006; PERETTI et al., 2005).

As principais alterações, como citado anteriormente, estão relacionadas aos AGEs. Apesar dos AGEs não serem sintetizados de forma endógena, são importantes para o adequado funcionamento fisiológico (COSTE et al., 2007). O AA é um produto do

metabolismo do AL que é precursor de mediadores inflamatórios, como as prostaglandinas e leucotrienos da classe 2. Desta forma, os ácidos graxos ômega-3 que apresentam propriedade anti-inflamatória, podem contribuir para equilibrar os níveis de AA, os reduzindo (AL-TURKMANT, FREEDMAN E LAPOSATA, 2007).

Outro motivo pelo qual a suplementação de DHA ou EPA parece melhorar a razão de ácidos graxos n-6:n-3, segundo Njoroge et al. (2011) após avaliar o efeito da suplementação em modelo animal, é que a suplementação destes compostos parece inibir as delta 5 e delta 6 dessaturases, interrompendo a síntese endógena de AA (NJOROGUE et al., 2011).

Tendo em vista que o AA é um produto do AL, pode parecer contraditório o fato de que existe altas concentrações de AA e baixas concentrações de AL em paciente com FC. Por isso, alguns trabalhos procuram explicar esta contradição e mostram que o acúmulo de AA parece ser gerado por conta de um maior turnover dos ácidos graxos ômega 6, o que resulta em baixas concentrações plasmáticas de ácido linoleico (STRANDVIK, 2010; AL-TURKMANI et al., 2008; OLLERO et al., 2006; BHURA-BANDALI et al., 2000). Como já abordado anteriormente, outros estudos sugerem que isso ocorra devido à menor incorporação de AL nos fosfolipídios de algumas células, e para esses autores, tal alteração seria uma consequência do bloqueio da condutância de cloro (STRANDVIK, 2010; KANG et al., 1992).

3.2 Suplementação de ácidos graxos essenciais e seus derivados.

Uma vez que alguns ácidos graxos poli-insaturados possuem ação anti-inflamatória e mostram-se alterados em pacientes com FC, alguns pesquisadores vêm investigando o impacto da suplementação destes ácidos graxos em pacientes com FC, com o objetivo de avaliar possível redução do processo inflamatório e reverter alterações no metabolismo de lipídios, inerentes à doença. Atualmente, alguns estudos sugerem que a razão da ingestão de ácidos graxos da série n-6 e da série n-3 seja de 2:1 até 10:1 (ALICANDRO et al., 2013; MARTIN et al., 2006).

A suplementação de ácidos graxos essenciais ou de alguns de seus derivados tem mostrado efeitos no metabolismo de lipídeos, proporcionando redução da razão AA:DHA e de ácidos graxos da série n-6:n-3 (ALICANDRO et al., 2013), com aumento das concentrações séricas de DHA e redução de AA, sugerindo que a presença de DHA reduz o processo de dessaturação e alongamento de ácidos graxos da série n-6 (ALICANDRO et

al., 2013; VIZIA et al., 2003). Além disso, alguns estudos mostram que uma suplementação com AGEs, principalmente com ácido alfa-linolênico pode aumentar os valores de ácido eicosapentaenoico (EPA) (PANCHAUD et al., 2006; KURLANDSKY et al., 1994).

Alguns trabalhos investigaram se poderia existir alguma alteração na produção de leucotrienos após a suplementação de ácido graxos poli-insaturados como: EPA, DHA, ácido gama-linolênico e ácido estearidônico (PANCHAUD et al., 2006; KURLANDSKY et al., 1994). Leucotrienos são eicosanoides produzidos a partir dos ácidos graxos essenciais que podem ser potentes inflamatórios como o leucotrieno B4 (LTB4), gerado pelo AA ou ter uma ação mais anti-inflamatória como o leucotrieno B5 (LTB5), derivado do DHA (COSTE et al., 2007).

Deste modo, Kurlandsky et.al (1994) relatou uma redução significativa de LTB4 nos pacientes que suplementaram ômega-3 (44% EPA e 24% DHA) em dose de 100-131 mg/Kg/dia. Outros mediadores inflamatórios foram analisados nesse e em outros estudos, como interleucina 8 (IL-8), interleucina 1beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). E a suplementação com ômega-3 (KURLANDSKY et al., 1994) ou a mistura de ácidos graxos poliinsaturados (com mais de 60% da mistura de ômega-3) (PANCHAUD et al., 2006), ou somente DHA (ALICANDRO et al., 2013), promoveram redução na concentração sérica desses marcadores inflamatórios, sugerindo que a suplementação com ômega-3 gera efeitos anti-inflamatórios.

Quanto aos parâmetros clínicos (função pulmonar, dados antropométricos - ganho de peso, composição corporal - função hepática, número de agudizações), estudos mostram não ter melhoras significativas (PANCHAUD et al., 2006; JUMPSEN et al., 2006; THIES, 1997; KATZ et al., 1996; KURLANDSKY et al. 1994). Entretanto, alguns trabalhos mostraram melhora da função pulmonar, associando isto a um menor tempo de antibioticoterapia se comparado ao ano anterior ao estudo (VIZIA et al., 2003, LAWRENCE E SORRELL, 1993). Oliveira et.al (2010) identificou que a suplementação com um composto de 54 mg de EPA, 36 mg de DHA, 80mg de AL, 43mg de ácido gama linolênico (AGL) e 10mg de vitamina E, 6 vezes ao dia (2 cápsulas por refeição principal), foi associado a um menor número de agudizações e melhora nos valores de massa muscular (MM), onde a média de MM variou de 43,5 para 44,7; na força muscular; e perímetro muscular braquial.

Além disso, no estudo de Alicandro et.al (2013) foi encontrada uma melhora nos testes de função hepática de 5 pacientes pediátricos, acompanhados em centros de tratamento para FC, na Itália, que suplementou 100mg/Kg/dia de DHA, no primeiro mês e

1g/Kg/dia nos 11 meses subsequentes, totalizando 12 meses de suplementação.

Embora muitos estudos não tenham descrito efeitos adversos, altas doses de ômega-3 (7,7g/dia-36g/dia) têm sido associadas com a maior necessidade de antioxidantes e a episódios de esteatorreia e náuseas (COSTE et al., 2007; PALOZZA et al., 1996; LAWRENCE E SORRELL, 1993).

A tabela 1 demonstra os principais resultados de ensaios clínicos que avaliaram o efeito da suplementação de ácidos graxos poli-insaturados em pacientes com Fibrose Cística.

Tabela 1: Ensaios clínicos que avaliaram o efeito da suplementação de ácidos graxos poli-insaturados em pacientes com Fibrose Cística.

Autor, ano	População (n)	Suplemento	Dose e tempo	Duração do Estudo	Resultados
Alicandro, 2013	41 pacientes com idade entre 6 e 10 anos	DHA ou placebo (óleo de germe de trigo)	100mg/kg/dia por 1 mês e 1g/dia por 11 meses, totalizando 12 meses	total de 12 meses	Razão AA:DHA reduziu, assim como razão n6:n3; ocorreu aumento de DHA e redução de AA; redução de IL-8; melhora no teste de função hepática de 5 pacientes
Vizia et.al, 2003	30 pacientes com idade entre 0,8 e 24 anos.	EPA e DHA	Capsulas de 0,5g ou 1g (contendo, nas capsulas de 1g, 400mg de EPA, 200mg de DHA e 10mg de vitamina E), consumindo em média 1,28g de EPA; 0,93g de DHA/dia	8 meses	Aumento de EPA, DHA, LA e redução de AA na membrana; melhora da função respiratória (FEV1); redução do tempo de antibioticoterapi a se comparado com os 8 meses anteriores.
Kurlandsky et.al, 1994	14 pacientes com idade entre 6 e 16 anos	Cápsulas de ômega-3 (44%EPA e 24%DHA) e ômega-6 (80% ácido linoleico)	100-131 mg/Kg/dia de ômega-3 e 102-132mg/Kg/dia de ômega-6	18 semanas (incluindo washout)	Aumento de EPA e DHA nos fosfolipídios das plaquetas e redução dos níveis de LTB ₄ . Sem resultados significativos nos parâmetros clínicos.

Panchaud et.al, 2006	17 pacientes com FC, idade 18±9.	Líquido dietético contendo uma mistura de AGPI (90mg de ácido estearidônico, 200mg de EPA, 100mg de DHA e 180mg de ácido gama-linoleico em 200ml).	Pacientes com peso <25Kg recebiam 200ml/dia, com peso entre 25-50Kg recebiam 400ml/dia e peso >50Kg recebiam 600ml/dia.	12 meses	Aumento de EPA e redução da razão LTB ₄ /LTB ₅ nas membranas dos neutrófilos de pacientes com FC após a ingestão do suplemento enriquecido.
Oliveira et.al, 2010	17 pacientes com FC, maiores de 16 anos que já tivessem completado o desenvolvimento puberal.	Cápsulas de synerbiol (EPA-54mg, DHA-36mg, LIN-80mg, GLN-43mg e Vitamina E-10mg)	6 cápsulas por dia (2 por refeição principal) por 12 meses.	12 meses	Redução no número de agudização, quantidade e tempo de antibioticoterapia; melhora nos valores de massa muscular, força muscular e perímetro muscular braquial; redução dos níveis de TNF alfa
Katz et.al, 1996	18 pacientes com FC, com idade entre 12 e 29 anos.	Intervenção: óleo de peixe; controle: ácido linoleico e ácido oleico	150mg/kg/dia por 1 mês	1 mês	Aumento significativo dos níveis plasmáticos de EPA e DHA; nenhuma mudança significativa nos níveis plasmáticos de n-6 e parâmetros clínicos.
Jumpsen et.al, 2006	5 pacientes com com idade entre 18 e 43 anos.	DHA	70mg/kg/dia por 6 semanas	6 semanas	Aumento de DHA nos fosfolípidios de plasma, hemácias e mucosa duodenal; não houve resultados significativos nos testes de função pulmonar

Lawrence e Sorrell, 1993	8 pacientes com FC e 9 pacientes hígidos, com idade entre 12 e 20 anos.	EPA	2,7g/dia por 6 semanas	6 semanas	Correção do número e afinidade dos receptores de LTB ₄ de alta atividade para o normal, melhorando a doença pulmonar na FC.
L Hanssens et.al, 2016	15 pacientes, com idade acima de 5 anos.	Controle: Cápsulas de 300mg de ômega 3 (150mg de EPA e 100 mg de DHA); Placebo: triglicerídeos de cadeia média	Cada paciente recebia 60mg/kg/dia o que corresponde a 3 a 9 cápsulas por dia, dependendo do paciente.	12 meses	Redução no número de exacerbações e do tempo de antibioticoterapia; aumento das concentrações eritrocitárias de ômega-3 e redução de AA.
Elisabetta Teopompi et.al, 2019	15 pacientes com FC (idade entre 20 e 40 anos) e 10 pacientes com doença crônica pulmonar obstrutiva (idade entre 45 e 70 anos)	DHA (Cáps: Aladin - Laborest, Italy)	2 cápsulas (Aladin - Laborest, Italy) 3 vezes ao dia contendo 500mg de DHA cada.	10 semanas mais 10 semanas de <i>washout</i>	Aumento da razão DHA/AA e dos níveis de n-3 na quantidade total de lipídeos altamente instaurados presentes nos fosfolipídeos das hemácias; redução de LTB ₄ e 15-HETE (precursor de LTB ₄)
Evelyne Véricel et.al, 2016	5 pacientes jovens (idade entre 9 e 14 anos) e 5 pacientes adultos (idade entre 23 e 29 anos) ambos grupos com FC	Controle: Cápsulas de DHA (100mg/caps.); placebo: óleo de girassol	5mg/kg/dia de DHA ou placebo nas 2 primeiras semanas e 10mg/kg/dia nas 2 semanas seguintes. <i>Washout</i> por 9 semanas e a suplementação se repetia por mais 4 semanas, da mesma forma com outro grupo	Total de 17 semanas (incluindo <i>washout</i>)	Aumento de DHA nos lipídeos totais plasmáticos e plaquetários; aumento de alfa-tocoferol plasmático

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria das pesquisas realizou a suplementação de ácidos graxos da série n-3, com intuito de promover equilíbrio da condição inflamatória. Apesar de ser observado, diante da suplementação de ácidos graxos ômega 3, aumento nas concentrações plasmáticas de DHA e redução de AA no plasma, além da redução de alguns marcadores inflamatórios em alguns estudos, os achados em relação à melhora de parâmetros clínicos são controversos. Observou-se também grande variação na forma de administração, no tempo de uso da suplementação e na dose e tipo de ácido graxo ômega 3 utilizado, nas pesquisas avaliadas.

O metabolismo de ácidos graxos poli-insaturados encontra-se alterado na fibrose cística culminando em diversos efeitos como a inflamação crônica. Ainda existe uma incógnita no que tange os motivos para que esses pacientes apresentem baixas concentrações plasmáticas de AL e DHA e as altas concentrações plasmáticas de AA. Embora alguns estudos mostrem efeitos benéficos da suplementação de ácidos graxos poli-insaturados em pacientes com fibrose cística, mais estudos de intervenção, com maiores amostras populacionais, são necessários para se definir a melhor forma, tipo de ácido graxo, dose e o tempo adequado de suplementação. E a partir disso, pode identificar de forma mais concreta quais serão, por fim, os seus efeitos terapêuticos.

5. REFERÊNCIAS

ALICANDRO, G. et al. A randomized placebo-controlled study on high-dose oral algal docosahexaenoic acid supplementation in children with cystic fibrosis. *Prostaglandins, Leukotrienes And Essential Fatty Acids*, [s.l.], v. 88, n. 2, p.163-169, fev. 2013.

AL-TURKMANI, M. Rabie et al. A mechanism accounting for the low cellular level of linoleic acid in cystic fibrosis and its reversal by DHA. *Journal Of Lipid Research*, [s.l.], v. 49, n. 9, p.1946-1954, 14 maio 2008.

AL-TURKMANI, M. Rabie; FREEDMAN, Steven D.; LAPOSATA, Michael. Fatty acid alterations and n-3 fatty acid supplementation in cystic fibrosis. *Prostaglandins, Leukotrienes And Essential Fatty Acids*, [s.l.], v. 77, n. 5-6, p.309-318, nov. 2007.

AQUINO., Carlos Valentim Magalhães Nascimento Guarilha de. ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL COM PERFIL INFLAMATÓRIO E A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA. 2013. 91 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

ATHANAZIO, Rodrigo Abensur; VERGARA, Alberto Andrade. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, v. 3, n. 43, p.219-245, jul. 2017.

BHURA-BANDALI, Farah N. et al. The $\Delta F508$ Mutation in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Alters Control of Essential Fatty Acid Utilization in Epithelial Cells. *The Journal Of Nutrition*, [s.l.], v. 130, n. 12, p.2870-2875, 1 dez. 2000.

CARLSTEDT-DUKE, J.; BRONNEGARD, M.; STRANDVIK, B.. Pathological regulation of arachidonic acid release in cystic fibrosis: the putative basic defect.. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [s.l.], v. 83, n. 23, p.9202-9206, 1 dez. 1986.

COSTE, Thierry Charles et al. An overview of monitoring and supplementation of omega 3 fatty acids in cystic fibrosis. *Clinical Biochemistry*, [s.l.], v. 40, n. 8, p.511-520, maio 2007.

CULHANE, Suzanne et al. Malnutrition in Cystic Fibrosis. *Nutrition In Clinical Practice*, [s.l.], v. 28, n. 6, p.676-683, 29 out. 2013.

DONALDSON, Scott H. et al. Mucus Clearance and Lung Function in Cystic Fibrosis with Hypertonic Saline. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 354, n. 3, p.241-250, 19 jan. 2006.

ELIZUR, Arnon; CANNON, Carolyn L.; FERKOL, Thomas W.. Airway Inflammation in Cystic Fibrosis. *Chest*, [s.l.], v. 133, n. 2, p.489-495, fev. 2008.

GIUDETTI, Anna Maria; CAGNAZZO, Raffaele. Beneficial effects of n-3 PUFA on chronic airway inflammatory diseases. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, [s.l.], v. 99, n. 3-4, p.57-67, dez. 2012.

HANSSENS, L. et al. The clinical benefits of long-term supplementation with omega-3 fatty acids in cystic fibrosis patients – A pilot study. *Prostaglandins, Leukotrienes And Essential Fatty Acids*, [s.l.], v. 108, p.45-50, maio 2016.

JUMPSSEN, Jacqueline A. et al. Fatty acids in blood and intestine following docosahexaenoic acid supplementation in adults with cystic fibrosis. *Journal Of Cystic Fibrosis*, [s.l.], v. 5, n. 2, p.77-84, maio 2006.

KANG, J X et al. The chloride channel blocker anthracene 9-carboxylate inhibits fatty acid incorporation into phospholipid in cultured human airway epithelial cells. *Biochemical Journal*, [s.l.], v. 285, n. 3, p.725-729, 1 ago. 1992.

KATZ, David P. et al. The use of an intravenous fish oil emulsion enriched with omega-3 fatty acids in patients with cystic fibrosis. *Nutrition*, [s.l.], v. 12, n. 5, p.334-339, maio 1996.

KUO, Peter T.; HUANG, Nancy N.; BASSETT, David R.. The fatty acid composition of the serum chylomicrons and adipose tissue of children with cystic fibrosis of the pancreas. *The Journal Of Pediatrics*, [s.l.], v. 60, n. 3, p.394-403, mar. 1962.

KURLANDSKY, Lawrence E. et al. The absorption and effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on serum leukotriene B4, in patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, [s.l.], v. 18, n. 4, p.211-217, out. 1994.

LAWRENCE, R; SORRELL, T. Eicosapentaenoic acid in cystic fibrosis: evidence of a pathogenetic role for leukotriene B4. *The Lancet*, [s.l.], v. 342, n. 8869, p.465-469, ago. 1993.

LEITE, Daiane Jácome; CARDOSO, Camila Kellen de Souza. Efeitos da Suplementação de Ácidos Graxos Poliinsaturados na Fibrose Cística: uma revisão de literatura. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, [s.l.], v. 15, n. 1, p.103-109, 24 maio 2016.

LI, Li; SOMERSET, Shawn. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: Challenges for nutrition therapy. *Digestive And Liver Disease*, [s.l.], v. 46, n. 10, p.865-874, out. 2014.

MAQBOOL, Asim et al. Relation Between Dietary Fat Intake Type and Serum Fatty Acid Status in Children With Cystic Fibrosis. *Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition*, [s.l.], v. 55, n. 5, p.605-611, nov. 2012.

MARTIN, Clayton Antunes et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Revista de Nutrição*, [s.l.], v. 19, n. 6, p.761-770, dez. 2006.

NJOROGE, Sarah W. et al. DHA and EPA reverse cystic fibrosis-related FA abnormalities by suppressing FA desaturase expression and activity. *Journal Of Lipid Research*, [s.l.], v. 53, n. 2, p.257-265, 16 nov. 2011.

OLVEIRA, Gabriel et al. La suplementación con ácidos grasos mejora parámetros respiratorios, inflamatorios y nutricionales en adultos con fibrosis quística. *Archivos de Bronconeumología*, [s.l.], v. 46, n. 2, p.70-77, fev. 2010.

OLLERO, Mario et al. Evidence of increased flux to n-6 docosapentaenoic acid in phospholipids of pancreas from *cftr*^{-/-} knockout mice. *Metabolism*, [s.l.], v. 55, n. 9, p.1192-1200, set. 2006.

PALOZZA, P et al. N-3 fatty acids induce oxidative modifications in human erythrocytes depending on dose and duration of dietary supplementation. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, [s.l.], v. 64, n. 3, p.297-304, 1 set. 1996.

PANCHAUD, Alice et al. Biological effects of a dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: A randomized, crossover placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, [s.l.], v. 25, n. 3, p.418-427, jun. 2006.

PERETTI, Noël et al. Abnormal intracellular lipid processing contributes to fat malabsorption in cystic fibrosis patients. *American Journal Of Physiology-gastrointestinal And Liver Physiology*, [s.l.], v. 290, n. 4, p.609-615, abr. 2006.

PERETTI, N et al. Mechanisms of lipid malabsorption in Cystic Fibrosis: the impact of essential fatty acids deficiency. *Nutrition & Metabolism*, [s.l.], v. 2, n. 1, p.11-29, 2005.

SOETERS, Peter B; SCHOLS, Annemie Mwj. Advances in understanding and assessing malnutrition. Current Opinion In Clinical Nutrition And Metabolic Care, [s.l.], v. 12, n. 5, p.487-494, set. 2009.

STRANDVIK, Birgitta. Fatty acid metabolism in cystic fibrosis. Prostaglandins, Leukotrienes And Essential Fatty Acids, [s.l.], v. 83, n. 3, p.121-129, set. 2010.

TEOPOMPI, Elisabetta et al. Arachidonic Acid and Docosahexaenoic Acid Metabolites in the Airways of Adults With Cystic Fibrosis: Effect of Docosahexaenoic Acid Supplementation. Frontiers in pharmacology, [s. l.], v. 10, n. 938, 2019.

THIES, Nh. The effect of 12 months' treatment with eicosapentaenoic acid in five children with cystic fibrosis. Journal Of Paediatrics And Child Health, [s.l.], v. 33, n. 4, p.349-351, ago. 1997.

TURCK, Dominique et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clinical Nutrition, [s.l.], v. 35, n. 3, p.557-577, jun. 2016.

UNDERWOOD, Barbara A.; DENNING, Carolyn R.; NAVAB, Mohamad. POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AND TOCOPHEROL LEVELS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS. Annals Of The New York Academy Of Sciences, [s.l.], v. 203, n. 1, p.237-247, dez. 1972.

VÉRICEL, Evelyne et al. Moderate intake of docosahexaenoic acid raises plasma and platelet vitamin E levels in cystic fibrosis patients. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids, [s. l.], v. 115, p. 41-47, 2016.

VIZIA, B de et al. Effect of an 8-month treatment with omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic) in patients with cystic fibrosis. Journal Of Parenteral And Enteral Nutrition, [s.l.], v. 27, n. 1, p.52-57, jan. 2003.

***Autor para correspondência:**

Gabriella Pinto Belfort Araujo

e-mail: belfortgabriella@hotmail.com

Centro Universitário IBMR.

Av. das Américas, 2603 - Barra da Tijuca, Rio de Janeiro - RJ, 22631-002

Recebido: 25/06/2020 Aceito: 18/08/2020

EFEITOS DA TERAPIA DE HIGIENE BRÔNQUICA INSTRUMENTAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

EFFECTS OF INSTRUMENTAL BRONCHIC HYGIENE THERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: AN INTEGRATIVE REVIEW

Luana Batista Bomfim dos Santos¹, Catharina Oliveira Sapucaia^{2*}

1 - Graduanda do Curso de Fisioterapia pelo Centro Universitário UniRuy Wyden.

2 - Fisioterapeuta. Especialização em Materno Infantil (Residência Multiprofissional) pela Universidade Federal da Bahia, UFBA. Orientadora.

RESUMO:

Introdução: Fibrose cística é uma patologia autossômica, sistêmica e hereditária com alterações nas glândulas exócrinas que secretam muco viscoso e pegajoso. As alterações sistêmicas afetam órgãos como, pâncreas, glândulas sudoríparas, sistema genital feminino e masculino, com pior agravante nos pulmões, levando a complicações como pneumonia de repetição, enfisema, atelectasias, infecções secundárias e bronquiectasia. A Terapia de Higiene Brônquica auxilia no deslocamento e depuração do muco, melhorando seu quadro de hipersecretividade. **Objetivo:** Reunir os conhecimentos sobre os efeitos da terapia de higiene brônquica instrumental para tratamento fisioterapêutico em crianças e adolescentes com fibrose cística. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. As buscas foram realizadas nas bases de dados Pubmed, Scielo, Lilacs, biblioteca virtual e arquivos indexados entre março e novembro de 2019. Foram incluídos estudos com abordagem em terapia de higiene brônquica instrumental, em crianças e adolescentes entre cinco e 18 anos. **Resultados:** Foram encontrados 512 artigos científicos. Destes, 479 foram excluídos por leitura de títulos, 23 por leitura de título e resumo, 06 excluídos por serem duplicados, restando 04 estudos no presente trabalho. Os artigos selecionados variavam com uma população de 16 para 88 indivíduos de ambos os sexos, com idade média variante entre 5 a 18 anos. Os estudos avaliavam o VEF1 (Volume expiratório forçado no primeiro segundo), volume residual, a melhora da função pulmonar e a quantidade diária de limpeza das vias aéreas, como forma de efetividade das técnicas. **Conclusão:** Os efeitos da terapia de higiene brônquica instrumental em crianças e adolescentes trazem repercussão nos parâmetros espirométricos no VEF1, diminuindo as hospitalizações, melhorando a qualidade de vida e o conforto desses pacientes.

Palavras-chave: Fibrose cística. Criança. Fisioterapia.

ABSTRACT:

Introduction: Cystic fibrosis is an autosomal, systemic and hereditary pathology with changes in the exocrine glands that secrete sticky and viscous mucus. Systemic changes affect organs such as the pancreas, sweat glands, the female and male genital systems, with worse aggravation in the lungs, leading to complications such as recurrent pneumonia, emphysema, atelectasis, secondary infections and bronchiectasis. Bronchial Hygiene Therapy helps in the displacement and clearance of mucus, improving its hypersecretivity. **Objective:** To gather knowledge about the effects of instrumental bronchial hygiene therapy for physical therapy treatment in children and adolescents with cystic fibrosis. **Methodology:** This is an integrative literature review. The searches were carried out in the databases

Pubmed, Scielo, Lilacs, virtual library and indexed files between March and November 2019. Studies with an approach to instrumental bronchial hygiene therapy were included in children and adolescents between five and 18 years old. **Results:** 512 scientific articles were found. Of these, 479 were excluded by reading titles, 23 by reading title and summary, 06 excluded because they were duplicated, leaving 04 studies in the present study. The selected articles varied with a population of 16 to 88 individuals of both sexes, with a mean age ranging from 5 to 18 years. The studies evaluated FEV1 (forced expiratory volume in the first second), residual volume, improvement in lung function and the daily amount of airway cleaning, as a way of effectiveness of the techniques. **Conclusion:** The effects of instrumental bronchial hygiene therapy on children and adolescents have repercussions on the FEV1 spirometric parameters, reducing hospitalizations, improving the quality of life and comfort of these patients.

Keywords: Cystic fibrosis. Child. Physiotherapy.

1. INTRODUÇÃO

Conhecida como doença da mucoviscosidade, a fibrose cística é uma patologia sistêmica, autossômica, recessiva e hereditária devido as crianças herdarem um gene alterado de ambos os pais (FIRMIDA; LOPES, 2011). As alterações no funcionamento das glândulas exócrinas fazem com que o muco secretado seja viscoso e pegajoso, graças às mudanças na proteína CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductant Regulator) que é responsável pelo transporte de cloro, sódio e potássio (ATHANAZIO *et al.*, 2017). Segundo o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (2016), cerca de 4.654 números de pacientes são registrados e distribuídos pelo Brasil, sendo predominantemente nas regiões Sul e sudeste, incidência em raça branca e sexo masculino.

O braço longo do cromossomo 7 é responsável em codificar uma proteína denominada de CFTR, cuja a função é transportar cloro, sódio e água para dentro e fora da célula. A mutação com maior predominância é a $\Delta F508$. A célula produz CFTR defeituosas e em poucas quantidades, que demoram a abrir, dificultando o transporte para dentro e fora da célula. A junção da água e o cloreto de sódio desencadeia aumento de secreções espessas e com viscoelasticidades (PESSOA *et al.*, 2015).

O diagnóstico prévio ocorre no teste do pezinho logo ao nascimento do bebê, onde é analisado o aumento do tripsinogênio imurreativo. Com resposta positiva, é realizado o teste do suor com iontoforese de polícarpina, onde concentrações de sódio na amostragem maiores que 60 mmol é positivo para fibrose cística. Em uma investigação avançada é analisado a função da proteína CFTR (ATHANAZIO *et al.*, 2017).

As alterações comprometem a qualidade e expectativa de vida desta população, aumentando a mortalidade caso não se tenha a assistência adequada. Com o diagnóstico

da doença que ocorre logo ao nascimento, inicia-se o tratamento, que seguirá até a fase adulta. A fisioterapia ajuda a melhorar o bem-estar dos pacientes com fibrose cística, favorecendo o tratamento (FEITEN *et al.*, 2016).

A Terapia de Higiene Brônquica auxilia no deslocamento e depuração do muco, sendo amplamente utilizada em crianças com fibrose cística, com o objetivo de melhorar seu quadro de hipersecretividade. São classificadas em manuais e instrumentais. As técnicas manuais descritas na literatura são aceleração do fluxo expiratório, expiração lenta prolongada, drenagem autógena, desobstrução rinofaríngea retrógrada, tapotagem, drenagem postural, percussão, vibração, compressão, expiração lenta total com a glote aberta em decúbito infra lateral, técnica de expiração forçada, tosses, ciclo ativo da respiração e reequilíbrio toracoabdominal.

As instrumentais são divididas em terapia de hiperinsulflação manual, flutter, shaker, pep e acapella (MACHADO, 2007).

As alterações sistêmicas afetam alguns órgãos como os pulmões, levando a complicações como pneumonia de repetição, enfisema, atelectasias, infecções secundárias e bronquiectasia (TARANTINO, 2008). Essas modificações pulmonares provocam elevados custos com internamentos, medicamentos e em alguns casos podem levar à óbito. A terapia de higiene brônquica instrumental apresenta maior aceitação e independência dos pacientes, com grande relevância em ambientes domiciliares, hospitalares e em unidade de terapia intensiva.

Portanto, o estudo tem como objetivo reunir os conhecimentos sobre os efeitos da terapia de higiene brônquica do tipo instrumental descritas na literatura para tratamento fisioterapêutico em crianças e adolescentes.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com objetivo de realizar um levantamento dos conteúdos científicos sobre os efeitos da terapia de higiene brônquica na função pulmonar em crianças e adolescentes com fibrose cística.

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: Medical Literature analysis and Retrieval system online (PubMed), Scientific eletronic Libary online (Scielo), arquivos indexados e biblioteca virtual. Selecionamos artigos nos idiomas inglês e português, com os seguintes descritores nos respectivos idiomas: Physiotherapy, cystic fibrosis, treatment, airway clearance, child, adolescent, fisioterapia, fibrose cística, tratamento, depuração das

vias aéreas, crianças e adolescentes.

Foram utilizadas as palavras-chave sob o operador booleano “and”, gerando os seguintes cruzamentos: cystic fibrosis and treatment and pediatric, physical therapy and fibrosis cystic and childre, cystic fibrosis and treatment and pediatric, adolescent and cystic fibrosis and physical therapy. Na Pubmed, foram utilizados os seguintes filtros: ensaios clínicos, tempo de 10 anos e pesquisa em humanos; Scielo: tempo de dez anos. Além da pesquisa nas bases de dados, foi realizada busca ativa manual em outras fontes através das referências utilizadas por artigos já publicados e pela procura por conteúdos relacionados aos que foram encontrados nas bases científicas.

Os critérios de inclusão utilizados foram artigos que abordaram terapia de higiene brônquica instrumental e população estudada com idade entre cinco e 18 anos. Foram excluídos estudos que utilizaram técnicas manuais.

A seleção de artigos para composição do banco de dados foi realizada através do programa Microsoft Excel for Windows (2016). As pesquisas iniciaram em março de 2019 encerrando em novembro do mesmo ano. Foram identificados 512 artigos, sendo que 479 foram excluídos através das estratégias PICO que é uma ferramenta para construção de perguntas científicas, conforme (figura 1).

Figura 1 - Representação da estratégia PICO

Iniciais	Descrição	Análise
P	POPULAÇÃO	Crianças e adolescentes com idade de 05 até 18 anos com Fibrose Cística.
I	INTERVENÇÃO	Uso de Terapia de higiene brônquica instrumental.
C	CONTROLE	Intervenção padrão
O	DESFECHO	Redução das complicações respiratórias associadas a pneumonia de repetição, utilizando a terapia de higiene brônquica instrumental.

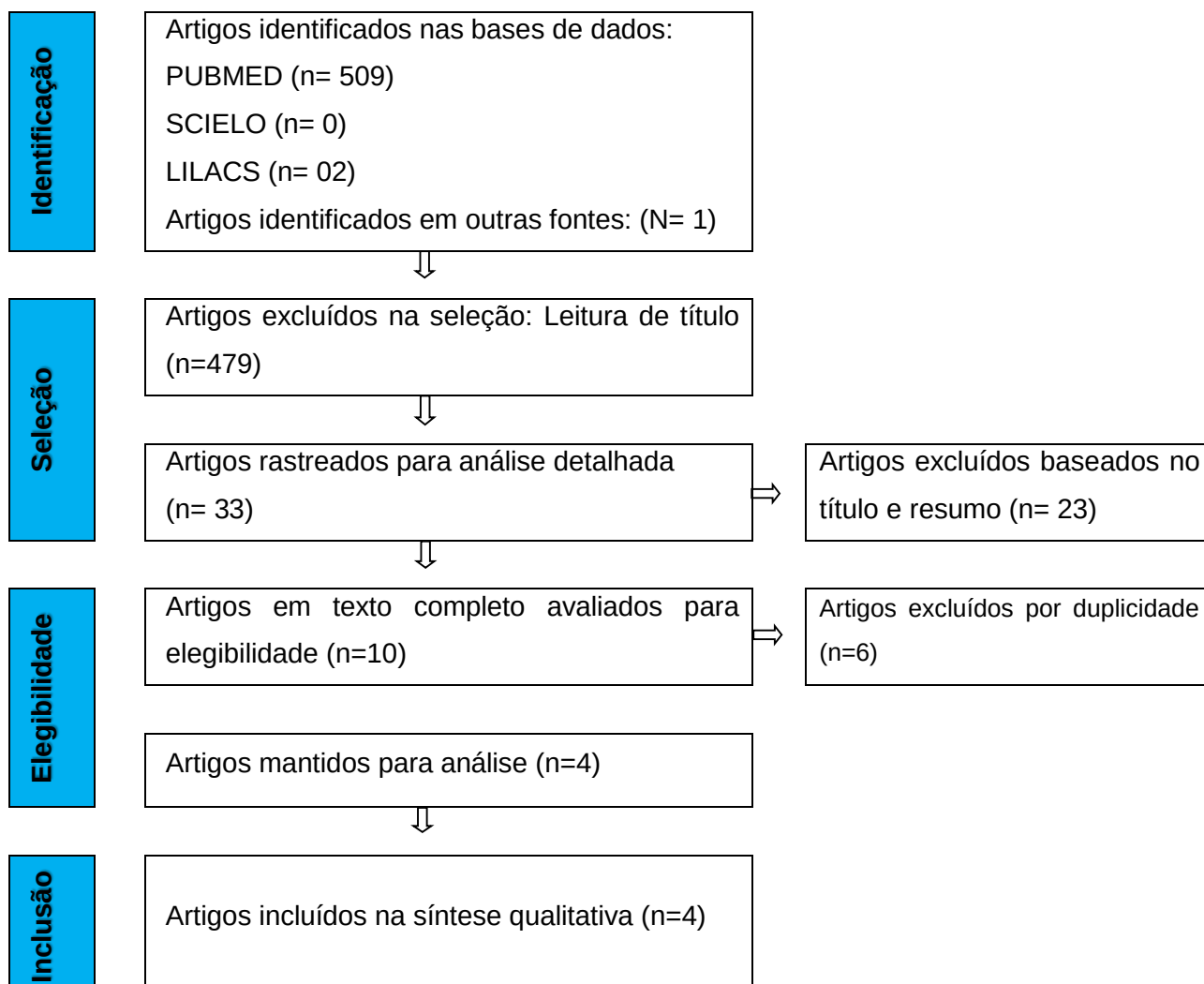
3. RESULTADOS

Inicialmente foi obtido um total de 512 artigos. Deste total, 479 foram excluídos por leitura de títulos e 23 por leituras de títulos e resumos, totalizando 10 artigos para leitura na integra. Dos artigos selecionados para leitura na integra, seis foram excluídos por serem

duplicados, restando quatro estudos no presente trabalho.

A descrição de cada etapa do processo de busca dos estudos está representada na figura 2, em forma de fluxograma.

Figura 2 - Fluxograma de busca e seleção dos estudos



3.1 Características dos estudos clínicos

Os artigos incluídos neste estudo foram realizados em diferentes países: um no Reino Unido (VENDRUSCULO *et al.*, 2018) um no Canadá (MCILWAINE *et al.*, 2014) um no Irã (GHASEMPOUR; BILAN; REZAZADEHSAATLOU, 2019) e um na Austrália (WEST *et al.*, 2010). As amostras iniciais dos artigos selecionados variavam de 16 para 88 indivíduos de ambos os sexos, com idade média variante entre cinco a 18 anos.

3.2 Características das intervenções dos estudos incluídos

A variável mais estudada foi a eficácia das técnicas de depuração das vias áreas nos pacientes com fibrose cística entre crianças e adolescentes. Os estudos avaliavam o VEF1 (Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo), volume residual, melhora da função pulmonar e a quantidade diária de limpeza das vias aéreas, como forma de efetividade das técnicas.

Dos quatros artigos, apenas o estudo de Mcilwaine *et al.* (2014), evidenciou que a oscilação de alta frequência da parede torácica não deveria ser usada como principal técnica no tratamento da fibrose cística.

Os demais artigos relataram melhora da função pulmonar e nos quadros de hipersecretividade com os dispositivos Pep e Acapella.

Tabela 1. Resumos dos estudos incluídos na revisão

Autor e ano	Desenho de estudo	Objetivo	Métodos	Conclusão
West <i>et al.</i> (2010)	ECR	Investigar a efetividade do equipamento Acapella, em comparação com a máscara Pep em criança e adolescentes.	O estudo teve um total de 23 participantes envolvendo crianças e adolescentes com idade entre 5 a 18 anos, que foram admitidos no hospital pediátrico para uso de antibiótico intravenoso. O tratamento teve duração de 10 dias e os pacientes foram alocados em grupos Acapella com 11 participantes e Pep com 12. As técnicas eram realizadas com o paciente sentado, solicitando 10 respirações através dos dispositivos, seguido da tosse. A configuração do aparelho é de 15 a 20 cm H2O de pressão positiva.	O estudo sugere que não há diferença na função pulmonar, no desempenho com exercício, na produção de secreção e satisfação dos usuários entre o dispositivo Acapella e Pep para uso na FC durante uma exacerbação aguda.
Mcilwaine <i>et al.</i> (2014)	EPR	É determinar a eficácia da OPTAF, em comparação com PEP na manutenção da saúde respiratórias em pacientes com FC.	Os participantes do estudo possuíam idade superior a 06 anos, clinicamente estável e com diagnóstico de FC. O estudo foi realizado com um total de 88 participantes, sendo dividido 42 para o grupo pep que realizaram 15 respirações através da máscara, seguido de dois huffs e o grupo OPTAF com 46 participantes que usaram o equipamento com duração de 30 min com rampas pré-programada em seis ciclos de 05 minutos, com huffs entre cada ciclo.	O estudo defende o uso do pep como técnica primária em pacientes maiores 06 anos. A OPTAF não deveria ser usada como principal técnica nos pacientes com FC.

Legenda: OPTAF (Oscilação da Parede Torácica de Alta Frequência), FC (Fibrose Cística), ECR (Estudo Cruzado Randomizado), ERP (Estudo Randomizado Prospectivo).

Tabela 2. Resumos dos estudos incluídos na revisão

Autor e ano	Desenho de estudo	Objetivo	Métodos	Conclusão
Ghasem pour; Bilan; Rezazad ehsaatloo (2019)	ECR	Avaliar a eficácia da fisioterapia convencional versus pep a curto prazo em pacientes com FC no hospital infantil Tabriz, no Irã.	O estudo teve um total de 40 crianças entre 5 a 14 anos que foram divididas em dois grupos: o grupo controle, fez uso da fisioterapia convencional junto com antibioticoterapia e o segundo também fez uso da antibioticoterapia com o dispositivo pep com duração de 30 min. A melhora dos pacientes era mensurada através da espirometria na admissão e alta, onde é avaliado o VEF1. O estudo teve uma duração de 06 meses de acompanhamento.	O estudo concluiu que, após o tratamento, o grupo controle e o Pep, melhorou significativamente a função pulmonar. Já no grupo Pep, o número de hospitalização foi significativamente menor do que no grupo controle.
Vendrusculo et al. da fisioterapia para (2018)	EPR	Desobstrução das vias aéreas antes do TECP em melhoria na capacidade do exercício.	Os participantes foram divididos em dois grupos, no total 18 participantes, com desistência de 04. O primeiro grupo realizou a fisioterapia com máscara Pep e DA seguindo do teste cardiopulmonar e o segundo só realizou o teste cardiopulmonar sem fisioterapia.	A fisioterapia para desobstrução das vias aéreas, antes do exercício pode alterar a mecânica ventilatória e melhorar a eficiência ventilatória em pacientes com fibrose cística.

Legenda: VEF1 (Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo) FC (Fibrose Cística) TECP (Teste de Esforço Cardiopulmonar) DA (Drenagem Autógena).

4. DISCUSSÃO

Esta pesquisa reuniu artigos sobre o efeito da terapia de higiene brônquica instrumental nos portadores de fibrose cística com idade de 5 a 18. Nos estudos, a THB melhora a função pulmonar e os achados espirométricos facilitando a eliminação das secreções, diminuindo as hospitalizações e a melhorando a capacidade ao exercício.

WEST *et al.* (2010), realizou um estudo com 23 participantes, com a utilização dos dispositivos Acapella e PEP, onde foi evidenciando que na função pulmonar nos achados espirométricos, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os participantes após a intervenção. Já Ghasempour *et al.* (2019) utilizou o dispositivo Pep e fisioterapia convencional, demonstrando que os grupos não obtiveram melhoras significativas antes

das intervenções, com as taxas respiratórias nos parâmetros espirométricos do VEF1, VEF1/ CVF, FEF 25-75% em ambos os grupos.

Ghasempour *et al.* (2019), ressalta que o grupo PEP reduziu as taxas de hospitalização, melhorando a frequência cardíaca e saturação. Vendrusculo *et al.* (2018), avaliou a função pulmonar antes do TECP onde um grupo utilizou a fisioterapia com uso do PEP e um grupo ficou sem intervenção. Não foram encontradas diferenças significativas na realização da fisioterapia antes do TECP na melhora da função pulmonar.

Na avaliação do conforto e flexibilidade, o grupo pep demonstrou maior adesão do que a OPTAF (MCILWAINE *et al.*, 2014). No quesito função pulmonar não foram observadas diferenças expressivas nos dois grupos em relação a CVF, FEV1, FEV25-75%. A limitação à técnica OPTAF, é que necessita de um local específico para aplicação, limitando assim a independência dos usuários (MD *et al.*, 2017).

A redução dos eventos adversos nas vias aéreas inferiores, como diminuição da tosse, infecção torácica, hemoptise, diminuição da função pulmonar e dor torácica, reduziu significativamente no uso do Pep em relação a OPTAF (MCILWAINE *et al.*, 2014). Isso deve-se pelo fato de o PEP fornecer resistência expiratória que auxilia na remoção das secreções, reduzindo o aprisionamento de ar e o colapso dos alvéolos, melhorando assim, a função pulmonar (PRADO, 2011).

Os estudos limitaram-se as poucas evidências atualizadas sobre a temática, necessitando de estudos que separem as técnicas manuais e instrumentais de limpeza das vias aéreas em crianças e adolescentes com fibrose cística. Algumas técnicas como OPTAF necessitam de mais estudos. A pesquisa contribuiu para uma perspectiva futura, estimulando o desenvolvimento de estudos com variedades de técnicas para limpeza das vias aéreas, com padronização da idade na população com Fibrose cística.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que os efeitos da terapia de higiene brônquica instrumental em crianças e adolescentes com fibrose cística não apresentaram melhoras expressivas em comparação a outras técnicas instrumentais. Foi observado melhora no volume pulmonar, evidenciando nos parâmetros espirométricos no VEF1, VEF1/CVF, FEF-25-75%, com diminuição da hospitalização, melhora da qualidade de vida e no conforto com a fisioterapia. O presente estudo limitou-se pelas poucas evidências atualizadas. Sugerimos mais estudos com utilização de técnicas instrumentais comparando os efeitos na função pulmonar entre

crianças e adolescentes.

6. REFERÊNCIAS

ATHANAZIO, Rodrigo Abensur *et.al.* Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, São Paulo, n. 43, 27p., 2017.

DALLALANA, Ludiman Trota. Fibrose Cística. *In*: TARANTINO, Affonso Berardinelli. **Doenças Pulmonares**. 6. ed. Cap. 30. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008.

FEITEN, Taiane dos Santos. Fisioterapia respiratória: um problema de crianças e adolescentes com fibrose cística. **Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, Porto Alegre, n. 43, p.29-34, 2016.

FIRMIDA, Mônica de Cássia; LOPES, Agnaldo Jose. Aspectos Epidemiológicos da Fibrose Cística. 14 p. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**. Universidade Estadual do Rio de Janeiro (Uerj), 2011.

GHASEMPOUR, Masoumeh; BILAN, Nemat; REZAZADEHSAATLOU, Mohammadam. Positive Expiratory Pressure (PEP) versus Conventional Chest Physiotherapy in Pediatric Patients with Acute Exacerbation of Cystic Fibrosis. **International Journal of Pediatrics**, Irã, v. 7. 8p., 2019.

MACHADO, Maria Glória Rodrigues. Bases da fisioterapia respiratória. **Guanabara Saúde Didático**, 2. ed. v. 1, 592p., 2007.

MCILWAINE, Maggie Patrícia *et al.* Long-term multicentre randomised controlled study of high frequency chest wall oscillation versus positive expiratory pressure mask in cystic fibrosis. **BMJ Journal**, Canadá, v. 68. 7p., 2014.

MD, Joerg Grosse-Onnebrink *et al.* Chest physiotherapy can affect the lung clearance index in cystic fibrosis patients. **Pediatric Pulmonology**, Reino Unido, v. 52. 7p., 2017.

PESSOA, Ingrid *et al.* Fibrose cística: aspectos genéticos, clínicos e diagnósticos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 11, n. 4, 2015.

PRADO, Sueli Tomazine *et al.* O Papel da Fisioterapia na Fibrose Cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**. Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), 2011.

SILVA FILHO, **Luiz** Vicente Ribeiro Ferreira da *et al.* Registro Brasileiro de Fibrose cística. **Grupo Brasileiro de Estudo de Fibrose Cística**. Brasil, 7 edições, 2016.

VENDRUSCULO, Fernanda Maria *et al.* Airway clearance physiotherapy improves ventilatory dynamics during exercise in patients with cystic fibrosis: a pilot study. **Arch Dis Child**, 2018.

WEST, Kerry *et al.* Acapella vs. PEP mask therapy: A randomised trial in children with cystic fibrosis during respiratory exacerbation. Informa Healthcare USA, Inc. **Physiotherapy Theory And Practice**, Austrália, v. 26, 2010.

***Autor para correspondência:**

Catharina Oliveira Sapucaia

E-mail: cathy_sapucaia@hotmail.com

Universidade Federal da Bahia, UFBA

Av. Adhemar de Barros, s/nº - Ondina, Salvador - BA, 40170-110

Recebido: 25/06/2020 Aceito: 17/08/2020

FIBROSE CÍSTICA E A FERTILIDADE FEMININA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

CYSTIC FIBROSIS AND FEMALE FERTILITY: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Solange Saguier Hildebrand^{1*}, Maria Carolina Marchioni da Silva¹, Rafaela Lima Camargo¹, Luiza Sviesk Sprung²

1 - Acadêmica do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

2 - Professora auxiliar da disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná

RESUMO:

A fibrose cística é uma desordem genética hereditária de comprometimento multissistêmico. No que tange a fertilidade da mulher com fibrose cística, a maior parte apresenta o sistema reprodutivo anatomicamente sem alterações, mas, apesar disso, referem subfertilidade ou infertilidade. Na gênese dessa queixa, geralmente estão anormalidades do muco cervical, dada a mutação no CFTR e atraso do desenvolvimento puberal. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura partindo da pergunta norteadora: Como se estabelece e quais os fatores que interferem na fertilidade da mulher com fibrose cística? As bases de dados online utilizadas foram PUBMED, BVS e ScienceDirect, resultando em 978 publicações. Após a exclusão de artigos duplicados e seguindo os passos de identificação, seleção e análise de elegibilidade, foram selecionados 7 trabalhos nesta revisão integrativa. Os artigos escolhidos foram analisados quanto ao conteúdo e classificados de acordo com o nível de evidência científica do *Oxford Center for Evidence-Based Medicine*. Os estudos analisados permitem compreender que a fertilidade da mulher fibrocística é multifatorial. Embora a maioria dessas pacientes apresentem trato reprodutivo anatomicamente normal, parte delas vivencia alterações no ciclo menstrual decorrentes de supressão hipotalâmica, com ciclos anovulatórios. Além disso, podem experimentar atraso na maturação sexual, espessamento do muco cervical, concentração alterada de bicarbonato no fluido uterino e baixa reserva ovariana. A análise dos artigos demonstrou que inúmeros fatores interferem na fertilidade da mulher com fibrose cística, como alterações no muco cervical, no fluido uterino, irregularidades menstruais, distúrbios ovulatórios, baixa reserva ovariana e alterações anatômicas no trato reprodutivo.

Palavras-chave: Fibrose Cística; Fertilidade

ABSTRACT:

Cystic fibrosis is a hereditary genetic disorder that has a multisystemic commitment. Regarding the fertility of women with cystic fibrosis, most of them have an anatomically normal reproductive system, but, despite that, some refer subfertility or infertility. In the genesis of the complaint, cervical mucus abnormalities are usually present, given the CFTR mutation and the delayed pubertal development. This is an integrative literature review, based on the guiding question: How is it established and which are the factors that interfere in the fertility of the women with cystic fibrosis? The online database PUBMED, BVS and ScienceDirect were embraced, resulting in 978 publications. After excluding duplicate articles and following the steps of identification, selection and eligibility analysis, were

included 7 articles in this integrative review. The selected articles were analyzed for content and classified according to the level of scientific evidence of the Oxford Center for Evidence-Based Medicine. The studies analyzed allow us to understand that the fertility of fibrocystic women is multifactorial. Although most of these patients have an anatomically normal reproductive tract, part of them experience alterations in the menstrual cycle due to the hypothalamic suppression, with anovulatory cycles. In addition, they may experience delayed in sexual maturation, thickening of the cervical mucus, altered concentration of bicarbonate in the uterine fluid and low ovarian reserve. The analysis of the articles showed that numbers of factors interfere in the fertility of women with cystic fibrosis, such as alteration in the cervical mucus, in the uterine fluid, menstrual irregularities, ovulatory disorders, low ovarian reserve and anatomical changes in the reproductive tract.

Keywords: Cystic Fibrosis; Fertility

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC), ou mucoviscidose, é uma desordem genética hereditária autossômica recessiva de comprometimento multissistêmico, que parte de mutações no gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*). Acomete todos os grupos étnicos, com predomínio em caucasianos, sendo de maior incidência no continente europeu, diagnosticada em 1 a cada 2000-3000 nascimentos. No Brasil, estima-se que 1 a cada 7.576 nascidos vivos seja afetado pela doença. De acordo com os últimos dados do registro brasileiro de fibrose cística, no ano de 2017 foram registrados 5.128 pacientes, sendo a maior parte registrados no sul e sudeste do país. (MOTA, L. R. *et al.*, 2015; ATHANAZIO, R. A. *et al.*, 2017; GBEFC, 2017)

De acordo com o banco de dados de mutações da fibrose cística são conhecidas mais de dois mil e noventa mutações causadoras da doença (Cystic Fibrosis Mutation Database). O gene CFTR é responsável por codificar a proteína reguladora da condutância transmembrana de cloro. Com a proteína mutada, alteram-se os transportes transmembranares de cloro, sódio e água, alterando, por conseguinte, a viscosidade das secreções corporais, acarretando acometimento multissistêmico característico da doença, com destaque para o sistema respiratório, gastrointestinal, genitourinário e reprodutivo. (SARAIVA-PEREIRA, M. L. *et al.*, 2011; GBEFC, 2017; BEDNARCZUK e MARTINS, 2017; BROWN, S. D., 2017)

A apresentação clássica da FC se caracteriza por insuficiência respiratória e/ou por disfunções no trato gastrointestinal em crianças. Como sinais e sintomas clássicos, podem ser observados infecções pulmonares de repetição, tosse crônica e má absorção nutricional, podendo inclusive apresentar íleo meconial logo ao nascimento. Ademais, pólipos nasais, bronquiectasia, insuficiência pancreática, cirrose biliar, esteatorreia,

distensão abdominal e alterações na fertilidade podem estar presentes. (BROWN, S. D., 2017; VANDEVANTER, D. R. *et al.*, 2015)

Em relação à fertilidade, 99% dos homens portadores de fibrose cística apresentam infertilidade devido a anormalidades anatômicas, como a agenesia bilateral dos vasos deferentes, que leva à obstrução e consequente azoospermia. Já no que diz respeito à fertilidade feminina, tem-se que a maior parte das portadoras de fibrose cística apresentam o sistema reprodutivo anatomicamente sem alterações, mas, apesar disso, muitas referem aparente redução da fertilidade. (BROWN, S. D., 2017; AHMAD, A., 2013)

Compreende-se por infertilidade a impossibilidade de concepção após 12 meses de relações sexuais regulares sem uso de qualquer mecanismo de contracepção em mulheres com menos de 35 anos, ou após 6 meses em mulheres com 35 anos ou mais. Já por subfertilidade define-se a possibilidade de gestação após 12 meses de infertilidade, seja através de gravidez espontânea ou reprodução assistida (HUGHAN, K. S. *et al*, 2019). Mulheres com FC experienciam essas situações de subfertilidade ou infertilidade com frequência, geralmente relacionadas à anormalidade do muco cervical, dada a mutação no CFTR, e ao atraso do desenvolvimento puberal. (CABELLO, G. M. K., 2011)

Nas pacientes com fibrose cística, o útero, por ser revestido por tecido epitelial, assim como o pulmão, também é afetado pelo efeito da mutação no CFTR, canal transmembrana responsável pela saída de cloreto das células. Dada essa mutação, o cloreto se acumula no interior da célula e promove espessamento das secreções corporais, como acontece no muco cervical, dificultando a implantação do espermatozóide durante a fecundação. Acredita-se também que a mutação no CFTR cause alterações hipotalâmicas, levando à secreção inadequada das gonadotrofinas e, por consequência, a anormalidades tanto na ovulação quanto na maturação sexual dessas pacientes. (AHMAD, A., 2013)

No Brasil, a mediana das idades dos enfermos com fibrose cística, que era de 10,46 anos em 2009, passou para 12,60 em 2017. (GBEFC, 2017) O aumento na expectativa de vida desses pacientes, fruto de estudos sobre a doença e implantação de novas terapêuticas eficazes, traz consigo maior preocupação frente ao impacto que a infertilidade terá na vida e planejamento familiar do adulto com FC. (AHMAD, A., 2013)

Diante desse impacto, compreende-se a importância do aconselhamento genético, combinado a análises cromossômicas, para casais inférteis e subférteis que desejam engravidar. Nessa investigação, incluem-se as mutações no gene de CFTR, que faz parte da etiologia da fibrose cística e também está associado à redução da fertilidade nessa população. (MARTINHAGO, C., 2015)

Embora já documentada, a infertilidade – ou subfertilidade – de mulheres com fibrose cística não está tão bem delineada e compreendida como a que ocorre em homens portadores da mesma doença. Nesse sentido, o presente trabalho objetiva-se a realizar uma revisão integrativa da literatura visando compreender os aspectos de maior evidência científica envolvidos nesse cenário de impacto em mulheres portadoras dessa condição genética.

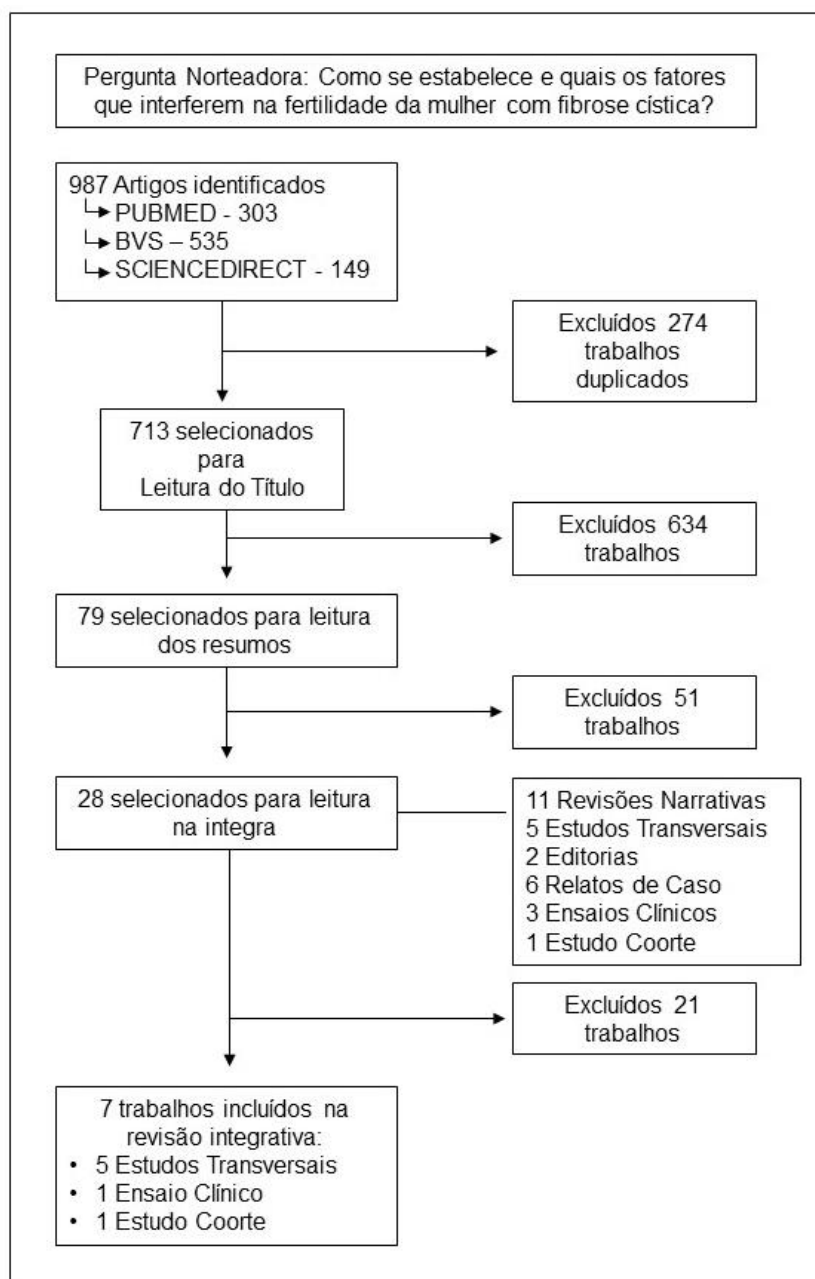
2. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura no que tange a fertilidade da mulher com fibrose cística. Para o desenvolvimento do presente artigo, parte-se da pergunta norteadora: Como se estabelece e quais os fatores que interferem na fertilidade da mulher com fibrose cística?

O estudo foi realizado baseando-se no método PRISMA (PRISMA Checklist), o qual avalia 27 critérios que devem ser aplicados em revisões bibliográficas e que guiaram a seleção dos artigos incluídos nesta revisão.

Para seleção dos trabalhos, a busca pelos estudos foi realizada nas bases de dados online vinculadas ao PUBMED, BVS e ScienceDirect. A seleção de palavras-chaves foi feita pelo *MeSH® Medical Subject Headings*, sendo elas: Cystic Fibrosis [MeSH Terms] e seu sinônimo - Mucoviscidosis [MeSH Terms] - e Fertility [MeSH Terms]. A pesquisa se desenvolveu sem estabelecer limite temporal para publicações, coletando-se estudos realizados de 1967 a junho de 2020. Adicionou-se o filtro de idiomas e apenas trabalhos em inglês, português e espanhol foram selecionados. Incluíram-se todas as publicações que abordavam algum aspecto da fertilidade da mulher com fibrose cística, sendo excluídos aqueles que abordavam somente a fertilidade masculina ou que abordavam a fertilidade feminina ligada a outro fator que não a mucoviscidose.

Conforme a figura 1, foram encontradas 987 publicações, destas, 274 eram duplicadas. A primeira análise teve como base o título da publicação e sua relação com o tema a ser contemplado, resultando em 79 publicações. Após, realizou-se a leitura dos resumos, sendo excluídos 48 trabalhos que não preencheram os critérios de inclusão ou apresentaram algum critério de exclusão. Por apresentarem baixos níveis de evidência científica, dos 28 trabalhos lidos na íntegra, foram excluídas revisões narrativas, editoriais, relatos de casos e ensaios clínicos realizados em animais. Por fim, 7 artigos foram incluídos nesta revisão integrativa.

FIGURA 1 – Fluxo dos artigos identificados

3. RESULTADOS

As buscas nas bases de dados resgataram 987 publicações. Após a remoção dos artigos duplicados, totalizaram 713 artigos. Seguindo os passos de identificação, seleção e análise de elegibilidade, foram incluídos 7 trabalhos nesta revisão integrativa.

A tabela 1 sintetiza as informações gerais contidas nos artigos incluídos.

TABELA 1 – ANÁLISE DOS RESULTADOS

Ano	Título	Periódico	Metodologia	Objetivos	Resultados de interesse
1970	Observations on cystic fibrosis of the pancreas. VI. The uterine cervix OPPENHEIMER e ESTERLY	The Journal of Pediatrics	Estudo Transversal, baseado na análise histológica de tecidos do trato reprodutivo em autópsias de meninas com fibrose cística. Utiliza grupo controle	Realizar a análise histológica de tecidos do trato reprodutivo de meninas com fibrose cística, em busca de possíveis alterações morfológicas.	No grupo de pacientes com fibrose cística (n:26), entre 4 dias de vida e 15 anos, foi observado um excesso de muco cervical no meio extracelular e citoplasmático, mesmo que na ausência de inflamação. Não houve achados de fibrose ou atrofia nos tecidos analisados. Contudo, esses resultados permanecem inespecíficos, já que no grupo controle foram encontrados resultados semelhantes, porém menos severos.
1995	Reproductive health in young women with cystic fibrosis: knowledge, behavior and attitudes SAWYER <i>et al.</i>	Journal of Adolescent Health	Estudo Transversal, baseado na aplicação de questionários. Utiliza grupo controle.	Investigar a gama de problemas reprodutivos de mulheres com fibrose cística. Assim como suas atitudes e comportamentos sexuais.	O estudo demonstrou uma taxa de concepção de 67%, entre aquelas mulheres que buscaram engravidar espontaneamente (22% - n:55)
1998	Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical status JOHANNESON <i>et al.</i>	Human Reproduction	Ensaio clínico. Compara um grupo de mulheres portadoras de FC e um grupo de mulheres não portadoras da doença, analisando o comportamento do ciclo menstrual sem intervenções e após estimulação com 100 mg de citrato de clomifeno.	Avaliar disfunção ovariana e endócrina em mulheres com FC em ciclos menstruais naturais e ciclos menstruais expostos a citrato de clomifeno.	Do grupo composto por mulheres portadoras de FC (n:10), mas clinicamente estáveis, 5 mulheres foram consideradas anovulatórias quando em ciclo menstrual natural, sem diferença nos níveis séricos de estradiol e progesterona quando comparadas ao grupo controle. Pacientes com FC (n:9) foram expostas ao citrato de clomifeno em outro ciclo menstrual, 8 delas ovulando com aumento de progesterona sérica durante a fase lútea. A única paciente que se manteve anovulatória foi a mais afetada pela FC de acordo com os parâmetros do estudo, como IMC. Pacientes anovulatórias apresentaram deficiência de ácidos graxos essenciais e teste de tolerância à glicose alterado, assim como na testosterona sérica total, que se encontrava aumentada, semelhante em pacientes com SOP. Mulheres consideradas anovulatórias também possuíam estradiol e progesterona lútea significativamente mais baixos.

TABELA 1 – ANÁLISE DOS RESULTADOS

Ano	Título	Periódico	Metodologia	Objetivos	Resultados de interesse
2011	Cystic fibrosis Df508 mutation screening in Brazilian women with altered fertility BRUNORO <i>et al.</i>	Molecular Biology Reports	Estudo Transversal, baseado na coleta de material biológico para análise.	Realizar o rastreio da mutação Df508 no gene CFTR em mulheres com alterações de fertilidade.	Dentre as mulheres participantes do estudo (n: 24), duas apresentaram menopausa precoce, sendo que uma delas era carreadora da mutação Df508.
2015	Cystic fibrosis (CF) and ovarian reserve: A cross-sectional study examining serum anti-müllerian hormone (amh) in young women SCHRAM <i>et al.</i>	Journal of cystic fibrosis	Estudo transversal. Teve por base a análise de grupo de mulheres com FC e outro de não portadoras da doença, avaliando, através de exames laboratoriais e de imagem, o efeito de FC sobre a fertilidade feminina.	Avaliar a reserva ovariana em mulheres com FC, analisando a dosagem de Hormônio Antimülleriano, FSH e LH, além da avaliação por ultrassom da contagem de folículos antrais.	As dosagens hormonais foram realizadas em mulheres de 18 a 35 anos, entre os dias 3,4 e 5 do ciclo menstrual. O grupo de pacientes portadoras de FC (n: 20) apresentou níveis reduzidos de hormônio antimülleriano, quando comparado ao grupo controle (n:20), indicando reserva ovariana reduzida nessas pacientes, sugerindo sucesso maior da técnica de reprodução assistida quando realizada em mulheres com FC jovem, uma vez que a reserva ovariana, já baixa, tende a diminuir com a idade. Os níveis de FHS e E2 foram equivalentes entre os dois grupos analisados.
2019	Failure to conceive in women with CF is associated with pancreatic insufficiency and advancing age SHTEINBERG <i>et al.</i>	Journal of Cystic Fibrosis	Estudo Coorte, multinacional.	Determinar a prevalência e os fatores associados à subfertilidade feminina em mulheres com FC.	Vários mecanismos foram sugeridos para a fertilidade reduzida de mulheres com FC - hormonais e mecânicas (composição alterada do muco cervical devido à CFTR deficiente no endotélio cervical). Além disso, a própria insuficiência pancreática foi significativamente associada à subfertilidade.
2019	Fertility of women with cystic fibrosis: a French survey TOURNIER <i>et al.</i>	Reproductive BioMedicine Online	Estudo Transversal, multicêntrico, baseado na aplicação de questionários.	Avalia a fertilidade feminina na FC e conhecimento das mesmas sobre sua fertilidade.	Entre as mulheres que tinham desejos gestacionais (47% - n:98), o tempo médio até alcançar a gravidez foi de 12 meses, naquelas em que a gravidez foi espontânea (63%). Contudo, 37% não obtiveram sucesso ao tentarem uma gravidez espontânea. Dessas, 76% optaram por realizar tratamento para infertilidade.

A análise do nível de evidência de cada artigo se baseou na classificação de nível de evidência científica do *Oxford Center for Evidence-Based Medicine* (Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - “*Oxford Centre for Evidence-based Medicine*”). A tabela 2 sintetiza o nível de evidência de cada artigo incluído na amostra.

TABELA 2 – NÍVEL DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA BASEADO NA CLASSIFICAÇÃO DO OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Artigo	Tipo de Estudo	Nível de evidência científica segundo a classificação de Oxford
Failure to conceive in women with CF is associated with pancreatic insufficiency and advancing age	Estudo de Coorte	2B
Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical status	Ensaio Clínico	2C
Observations on cystic fibrosis of the pancreas. VI. The uterine cervix Reproductive health in young women with cystic fibrosis: knowledge, behavior and attitudes Cystic fibrosis Df508 mutation screening in Brazilian women with altered fertility Cystic fibrosis (CF) and ovarian reserve: A cross-sectional study examining serum anti-mullerian hormone (amh) in young women Fertility of women with cystic fibrosis: a French survey	Estudo Transversal	4

4. DISCUSSÃO

A fisiopatologia do ciclo menstrual envolve a interação entre o hipotálamo, hipófise, ovários e endométrio. O hipotálamo é responsável por grande parte da regulação do ciclo, secretando, de forma pulsátil, o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Este estimula a hipófise a liberar os hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH), que agem no ovário e endométrio regulando todo o ciclo ovulatório na mulher (BARBERI, R. L., 2014).

Em mulheres portadoras de fibrose cística, a irregularidade menstrual é uma das principais manifestações da alteração de sua fertilidade. A presença de menos de 9 ciclos menstruais por ano ou ciclos que durem mais de 35 dias – pode ser observada em 25 a 50% das portadoras de mucoviscidose, e a amenorreia secundária – cessação de menstruação por um período maior que 3 meses em mulheres no menacme - pode estar presente em até um terço desta população (HUGHAN, K. S. *et al.*, 2019).

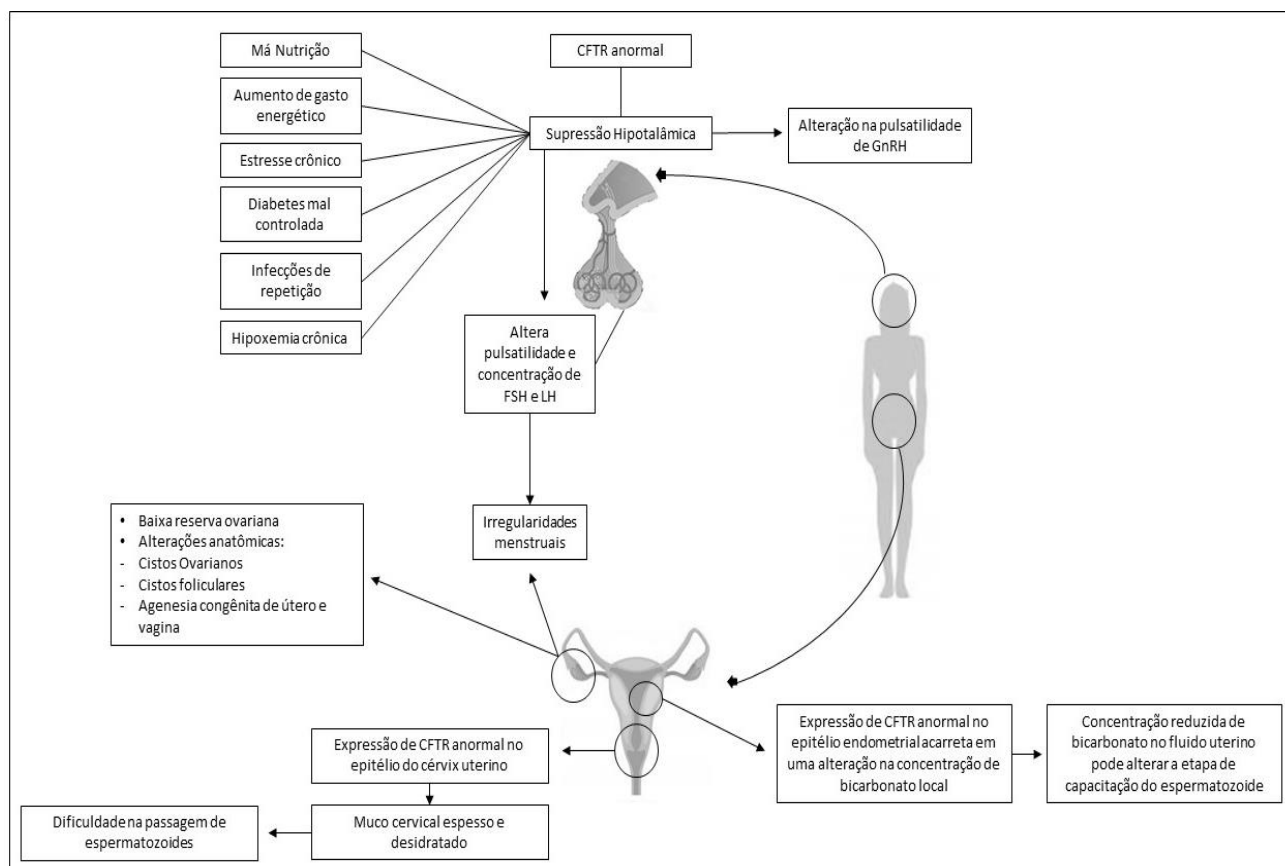
Irregularidades no ciclo menstrual em mulheres com fibrose cística estão relacionadas principalmente a supressão hipotalâmica, o que acarreta numa alteração na pulsatilidade da secreção do GnRH e, conseqüentemente, na secreção de FSH e LH. Isto pode desencadear um desenvolvimento folicular ausente e conseqüente anovulação e baixas concentrações de esteroides circulantes (HUGHAN, K. S. *et al.*, 2019).

A supressão hipotalâmica pode ser decorrente de inúmeros fatores, como a má nutrição – decorrente de má absorção resultante da insuficiência pancreática, por baixa ingestão calórica ou por alta necessidade energética (LAVI, E. *et al.*, 2020) – o estresse crônico, diabetes mal controlada, infecções de repetição, hipoxemia crônica ou, inclusive, pela expressão anormal de CFTR no hipotálamo (HUGHAN, K. S. *et al.*, 2019).

O ensaio clínico de Johannesson *et al.* demonstrou que 50% das mulheres que possuem FC participantes do estudo (n=10) apresentavam ciclos anovulatórios. Estas, quando comparadas àquelas com ciclos ovulatórios, apresentaram concentrações de estradiol e progesterona significativamente menores durante a fase lútea, assim como concentrações séricas totais de testosterona maiores ($p<0,05$). Ainda, apresentaram baixas concentrações de ácido linoleico e alteração no pico de insulina basal durante o teste oral de tolerância a glicose (TOTG) ($p<0,05$) (JOHANNESSEN, M. *et al.*, 1998). Alterações no TOTG sugerem uma relativa deficiência de insulina, o que pode contribuir em alterações de ovulação, por influenciar a expressão de receptores de FSH e LH (SUEBLINVONG e WHITTAAKER, 2007).

A desregulação no eixo endócrino hipotálamo-hipófise-ovários pode levar a um atraso na maturação sexual e conseqüente atraso na idade da menarca, quando comparada à população geral. Em média, em algumas meninas com fibrose cística, ela ocorre um a dois anos mais tarde. O maior atraso foi observado naquelas homozigotas para a mutação deltaF508, assim como naquelas com TOTG alterado, mesmo que na ausência de diabetes sobreposta (SUEBLINVONG e WHITTAAKER, 2007).

FIGURA 2 – FATORES ENVOLVIDOS NA PATOGÊNESE DA INFERTILIDADE/SUBFERTILIDADE DA MULHER COM FIBROSE CÍSTICA



Conforme demonstrado na figura 2, é possível inferir, com base nos estudos analisados, que a infertilidade nas mulheres com fibrose cística é multifatorial. Os fatores de risco para a infertilidade dessas mulheres envolvem desde mecanismos hormonais a fatores mecânicos. Uma dessas alterações relaciona-se ao espessamento do muco cervical, produzido pelas células epiteliais glandulares presentes no colo do útero e que tem importante papel na fecundação. Em mulheres sem fibrose cística, essa secreção sofre alterações a partir de ações hormonais, como do estradiol e da progesterona, ao longo do ciclo menstrual da mulher. No início do ciclo menstrual, o muco apresenta-se espesso, impróprio para a ascensão de espermatozoides, o que se altera no período fértil, quando o muco se torna mais fluido, filante e elástico.

Em mulheres portadoras de FC, no entanto, esse ciclo de alteração do muco cervical não se dá de igual maneira. Ainda que essas pacientes não apresentem com frequência alterações anatômicas que justifiquem infertilidade, há aumento na expressão de CFTR no colo do útero, fazendo com que haja maior susceptibilidade às mutações dessa

proteína. Alterações no CFTR, comuns à fibrose cística, promovem modificações no transporte transmembranar de cloreto e bicarbonato, o que, no trato reprodutivo feminino, causa espessamento e desidratação do muco cervical, mesmo na janela ovulatória (AHMAD, A. *et al.*, 2013). Além disso, o fluido uterino possuirá concentração baixa de bicarbonato, tornando este um ambiente desfavorável para a capacitação do espermatozóide durante a fecundação (JONES e WALSHAW, 2015).

Ainda que a maioria das mulheres com fibrose cística possuam o trato reprodutivo anatomicamente normal – o que as diferencia dos homens portadores da doença –, pode haver modificações anatômicas, tais como cistos ovarianos, cistos foliculares e agenesia congênita do útero e vagina (AHMAD, A. *et al.*, 2013). Um estudo citado por Sueblinvong e Whittaaker, realizado com 25 mulheres com agenesia congênita do útero e vagina, demonstrou que a presença de mutações no CFTR era duas vezes mais comum nestas quando comparadas com mulheres sem essa alteração (8% versus 4%) (SUEBLINVONG e WHITTAAKER, 2007).

O estudo apresentado por Jones e Walshaw reforça a compreensão de que modificações na CFTR alteram a viscosidade do muco cervical e a fertilidade em pessoas do sexo feminino com FC. Os autores relacionam o medicamento Ivacaftor, com ação na atividade da CFTR, à rápida restauração da fertilidade em duas pacientes com fibrose cística que não haviam obtido sucesso em tentativas prévias de fertilização, evidenciando que pode haver relação da mutação nessa proteína com subfertilidade em pacientes com fibrose cística. Além disso, o estudo aponta considerável melhora no padrão pulmonar e na secreção de cloreto por essas pacientes (JONES e WALSHAW, 2015).

Também relacionado a alterações no muco cervical, Oppenheimer e Esterly observaram pacientes do gênero femininas com fibrose cística com idades entre 4 dias de vida a 15 anos e relata o excesso de muco cervical no meio extracelular e citoplasmático nessas pacientes, mesmo quando na ausência de inflamação, evidenciando que portadoras de fibrose cística experienciam alterações de muco cervical desde a mais tenra idade. Entretanto, esses resultados permanecem inespecíficos, já que no grupo controle foram encontrados resultados semelhantes, porém menos graves (OPPENHEIMER e ESTERLY, 1970).

Embora seja compreendido o papel do CFTR na filância do muco cervical, Shteinberg *et al.*, através de estudo multicêntrico de coorte envolvendo 605 mulheres com fibrose cística, relaciona a subfertilidade dessas pacientes a fatores relacionados ao avanço da idade, como redução da reserva ovariana, sendo essa causa mais significativa quando

comparada a alterações na qualidade do muco cervical isoladamente. No que tange aos fatores de risco para a subfertilidade feminina, o mesmo estudo elencou a insuficiência pancreática e a idade acima de 31 anos como fatores de risco independentes para a subfertilidade dessas mulheres. Ademais, associou a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* como fator que ao aumenta as taxas de subfertilidade, porém não foi associado como fator de risco independente para tal ($p < 0,05$) (SHTEINBERG M. et al., 2019).

Tal dado foi também elencado por Schram et al. ao demonstrar que mulheres com FC, quando comparadas a um grupo controle, apresentaram níveis significativamente menores na concentração do hormônio Antimülleriano ($p < 0,05$), o que indica uma redução na reserva ovariana dessas pacientes (SCHRAM, C. et al., 2015). Ainda, uma baixa reserva ovariana pode causar menopausa precoce, podendo ser uma das causas de infertilidade nessa população, como também apresentado por Brunoro et al., que rastrearam a mutação deltaF508 em mulheres com alterações de fertilidade (n: 24). Duas delas apresentaram menopausa precoce, sendo uma heterozigota para a mutação (BRUNORO, G. V. F. et al., 2011; HUGHAN, K. S. et al., 2019).

Considerando os fatores apresentados, compreende-se que mulheres com fibrose cística podem apresentar dificuldades relacionadas à fertilidade em algum momento da vida. O estudo coorte de Shteinberg et al. apresenta que a taxa de subfertilidade feminina na fibrose cística foi de 35%, comparada a uma taxa de 5 a 15% em mulheres sem FC. Isso se traduz em dificuldades em atingir gestações espontâneas nesta população (SHTEINBERG M. et al., 2019). De acordo com estudo de Sawyer et al. entre as mulheres com fibrose cística que tinham desejos gestacionais (22% - n: 55), 33% não alcançaram gestações espontâneas (SAWYER, S. M. et al., 1995). Resultado similar foi observado por Tournier et al., que demonstrou uma taxa de 37% (TOURNIER, A. et al., 2019). Dessa forma, infere-se que, ainda que haja inúmeros fatores que influenciem a fertilidade da mulher com fibrose cística, a maior parte delas consegue engravidar espontaneamente ao longo da vida reprodutiva.

4.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A principal limitação do presente estudo resultou da falta de publicações com altos níveis de evidências científicas – nível 1A de evidência de acordo com a classificação de nível de evidência científica do *Oxford Center for Evidence-Based Medicine* (Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - “Oxford Centre for Evidence-based Medicine”).

Por este motivo, ampliou-se a sensibilidade dessa revisão com a inclusão de estudos com menor evidência científica, tais como estudos transversais.

5. CONCLUSÃO

A análise dos artigos incluídos nesta revisão demonstrou que, apesar da maioria das mulheres com fibrose cística serem aptas a engravidar espontaneamente, a infertilidade ou subfertilidade podem ser frequentes manifestações dessa doença. Essas condições podem ter origem multifatorial, como alterações no muco cervical e concentração inadequada de bicarbonato no fluido uterino, dada mutações na proteína transmembranar CFTR, além de irregularidades menstruais, distúrbios ovulatórios, baixa reserva ovariana e alterações anatômicas no trato reprodutivo, embora estas sejam menos comuns.

Ressalta-se, no entanto, a carência de estudos transversais e clínicos randomizados sobre o tema em questão, de modo a oferecer evidências científicas mais robustas.

6. REFERÊNCIAS

AHMAD, Asima; AHMED, Aysha; PATRIZIO, Pasquale. Cystic fibrosis and fertility. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, New Haven, v. 25, n. 3, p. 167-172, jun./2013.

ATHANAZIO, R. A. *et al.* Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 219-245, mai./2017.

BARBIERI, Robert L. **Human Fertility**: Methods and Protocols. 1154. ed. New York: Humana Press, 2014. p. 145-169.

BEDNARCZUK, Verônica Stasiak; MARTINS, L. D. O. Apostila de Introdução à fibrose cística. **Unidos pela Vida - Instituto Brasileiro de atenção à Fibrose Cística**, Curitiba, v. 1, n. 1, p. 1-18, fev./2017.

BROWN, Sheena D.; WHITE, Rachel; TOBIN, Phil. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Journal of the American Academy of Physician Assistants**, Atlanta, v. 30, n. 5, p. 23-27, mai./2017.

BRUNORO, G. V. F. *et al.* Cystic fibrosis Df508 mutation screening in Brazilian women with altered fertility. **Molecular Biology Reports**, v. 38, n. 7, p. 4343-4346, out./2011.

CABELLO, G. M. K. Avanços da Genética na Fibrose Cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 36-45, dez./2011.

CONITEC - COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - “Oxford Centre for Evidence-based Medicine”**. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Oxford-Centre-for-Evidence-Based-Medicine.pdf. Acesso em: 2 jul. 2020.

CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE. **CFMDB Statistics**. Disponível em: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. Acesso em: 24 jun. 2020.

GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDO DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC). **Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2017**. Disponível em: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2017.pdf. Acesso em: 24 jun. 2020.

HUGHAN, K. S. *et al.* Female reproductive health in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 18, n. 2, p. 95-104, out./2019.

JOHANNESSON, M. *et al.* Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical status. **Human Reproduction**, v. 13, n. 8, p. 2092-2097, mai./1998.

JONES, Gareth Huw; WALSHAW, Martin John. Potential impact on fertility of new systemic therapies for cystic fibrosis. **Pediatrics Respiratory Reviews**, Liverpool, v. 16, n. 1, p. 25-27, out./2015.

LAVI, Eran; GILELES-HILLEL, Alex; ZANGEN, David. Somatic growth in cystic fibrosis. **Current Opinion in Endocrinology**, v. 27, n. 1, p. 38-46, fev./2020.

MARTINHAGO, Ciro. Boletim da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana: Indicação

genética para o casal infértil. **Boletim SBRH**, São Paulo, v. 14, n. 3, p. 18-21, jul./2015.

MOTA, L. R. *et al.* Estudos genéticos sobre a Fibrose Cística no Brasil: Uma revisão sistemática. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 14, n. 2, p. 238-245, mai./2015.

OPPENHEIMER, Ella H.; ESTERLY, John R. Observations on cystic fibrosis of the pancreas: VI. The uterine cervix. **The Journal of Pediatrics**, Chicago, v. 77, n. 6, p. 991-995, dez./1970.

PRISMA TRANSPARENT REPORTING OF SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES. **PRISMA Checklist**. Disponível em: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist>. Acesso em: 10 jun. 2020.

SARAIVA-PEREIRA, Maria Luiza; FITARELLI-KIEHL, Mariana; SANSEVERINO, M. T. V. A genética na fibrose cística. **Revista Hospital de Clínicas Porto Alegre**, Porto Alegre, v. 31, n. 2, p. 160-167, jul./2011.

SAWYER, S. M.; PHELAN, P.D.; BOWES, G. Reproductive Health in Young Women with Fibrosis: Knowledge, Behavior and Attitudes. **Journal of Adolescent Health**, v. 17, n. 1, p. 46-50, jul./1995.

SCHRAM, C. *et al.* Cystic fibrosis (cf) and ovarian reserve: A cross-sectional study examining serum anti-mullerian hormone (amh) in young women. **Journal of Cystic Fibrosis**, Toronto, v. 14, n. 3, p. 398-402, mai./2015.

SHTENBERG, M. *et al.* Failure to conceive in women with CF is associated with pancreatic insufficiency and advancing age. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 18, n. 4, p. 525-529, jul./2019.

SUEBLINVONG, Viranuj; WHITTAKER, Laurie A.. Fertility and Pregnancy: Common Concerns of the Aging Cystic Fibrosis Population. **Clinics in Chest Medicine**, v. 28, n. 2, p. 433-443, jun./2007.

TOURNIER, A. *et al.* Fertility of women with cystic fibrosis: a French survey. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 39, n. 3, p. 492-495, set./2019.

VANDEVANTER, D. R. *et al.* Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. **Journal of Cystic Fibrosis**, Edgewood, v. 15, n. 2, p. 147-157, out./2015.

*** Autor para correspondência:**

Solange Saguier Hildebrand

Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

R. Imaculada Conceição, 1155 - Prado Velho, Curitiba - PR, 80215-901

Email: solange.s.h.97@hotmail.com

MODELOS ANIMAIS PARA O ESTUDO DE FIBROSE CÍSTICA EM LABORATÓRIO: UMA BREVE REVISÃO

ANIMAL MODELS FOR THE STUDY OF CYSTIC FIBROSIS IN LABORATORY: A BRIEF REVIEW

Carlos Henrique Alves Jesus¹, Fernando Cesar Martins Betim^{2*}, Susan Webber de Souza², Jaqueline Volpe³.

1 - Biólogo, Mestre em Farmacologia, e discente do Programa de pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Paraná.

2 - Biotecnólogo (a), Mestre em Ciências Farmacêuticas, e discente do Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná.

3 - Bacharel em Química e discente do Programa de pós-graduação em Química da Universidade Federal do Paraná.

RESUMO:

A fibrose cística é uma doença genética de padrão de herança autossômica recessiva e descrita frequentemente em populações de descendência caucasiana. A doença é causada por mutações no gene CFTR, que codifica para a proteína reguladora de condutância transmembrana de cloro. A fibrose cística acomete o sistema respiratório e gastrointestinal com destaque para doença pulmonar obstrutiva (DPOC), também causando outras complicações como insuficiência pancreática. No Brasil estima-se que a incidência de fibrose cística seja de 1:10.000 indivíduos. O uso de modelos com animais geneticamente modificados para mimetizar a doença representa uma estratégia para descrever características patológicas, bem como explorar novos alvos terapêuticos. No entanto, como em todo modelo animal, algumas desvantagens são encontradas. Apesar de a maioria dos modelos animais manifestarem características e complicações chave na fibrose cística, o grau de severidade muitas vezes não é comparado ao encontrado em humanos, e algumas dessas complicações são limitantes para o uso desses animais por longos períodos de tempo. Modelos animais em roedores, por exemplo, falham em representar a manifestação espontânea de doença pulmonar na fibrose cística, e por isso modelos em animais de maior porte foram gerados. Essa revisão apresenta e discute características dos modelos animais utilizados atualmente para a pesquisa em fibrose cística.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrose cística, modelos animais, insuficiência pancreática, doença pulmonar

ABSTRACT:

Cystic fibrosis is a genetic disease of autosomal recessive inheritance and frequently described in populations of Caucasian descent. The disease is caused by a mutation in the CFTR gene that translates to the chloride transmembrane conductance regulator. Cystic fibrosis affects the respiratory and gastrointestinal system highlighting chronic **obstructive pulmonary** disease (COPD), also causing other complications such as pancreatic insufficiency. The incidence of cystic fibrosis in Brazil is estimated as 1:10,000 individuals. The usage of genetically modified animal models to mimic the disease represents a new strategy to describe the pathology as well as explore new therapeutic targets. However, as in every animal model, some advantages are found. Although the majority of animal models

manifest key characteristics and complications of cystic fibrosis, the severity level is often not compared to that found in humans, and a few of these complications limit the use of these animals for long periods of time. Animal models in rodents, for instance, fail to represent spontaneous manifestation of pulmonary disease in cystic fibrosis, thus larger animal models were generated. This review presents and discusses characteristics of the animal models currently employed in cystic fibrosis research.

KEY WORDS: Cystic fibrosis, animal models, pancreatic insufficiency, pulmonary diseases

1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é caracterizada pela disfunção do gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), sendo, portanto, uma doença genética de padrão de herança autossômica recessiva e frequentemente descrita em populações caucasiano-descendentes (ATHANAZIO et al., 2017). A doença é causada por mutações do gene CFTR que codifica uma proteína, de mesmo nome CFTR, reguladora de condutância transmembrana de cloro (ROSA et al., 2008). A proteína CFTR é expressa em superfícies de células epiteliais das vias aéreas, pâncreas, fígado, glândulas salivares e sudoríparas, formando um canal de cloro. (FURGERI, 2013)

O fator que ocasiona a FC está associado à diminuição da condução de íons cloro através da membrana apical do epitélio, ou seja, os indivíduos portadores de FC possuem um comprometimento do transporte cloreto (ROSA et al., 2008; FURGERI, 2013). A doença acomete principalmente o sistema respiratório e gastrointestinal, com destaque a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência pancreática e a elevação de eletrólitos no suor, caracterizando como a tríade clássica para a FC (RADTKE et al., 2017; EDGEWORTH et al., 2017). A obstrução pulmonar confere a alta mortalidade da doença e é favorecida pelo aumento das secreções e a hiperviscosidade, acarretando na diminuição da depuração mucociliar, desencadeando um processo inflamatório crônico, o que leva a lesão pulmonar progressiva e em casos mais extremos a insuficiência respiratória e ao óbito. (RADTKE et al., 2017).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, não existe uma variação de ocorrência em função do sexo e estima-se que a incidência de FC seja de 1:10.000 indivíduos. Dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC, 2017) indicam o registro de 5.128 pacientes portadores de FC. Embora o prognóstico da doença tenha melhorado, ainda é uma doença incurável e reduz a expectativa de vida (HODKOVÁ, 2008). Por se tratar de uma doença genética, a terapia gênica é uma das esperanças para a cura definitiva dos portadores. Há mais de uma década, vários grupos têm utilizado a estratégia de entrega do gene CFTR por meio de vetores virais e plasmídeos (ALTON et al., 2015; U. S. NATIONAL

LIBRARY OF MEDICINE CLINICAL TRIALS.GOV, 2018, 2019). Aliada a essa perspectiva, o uso de modelos animais contribui para que a terapia gênica possa ser aplicada, como também, para induzir e descrever achados patológicos da FC ou algum dado relevante que possa de alguma forma, auxiliar no tratamento ou na cura da FC. Assim, o objetivo desse estudo é realizar uma breve revisão de modelos animais que podem ser usados para estudo da FC.

2. METODOLOGIA

Nesta revisão foi feita uma pesquisa do tipo explorativa-descritiva por meio de consulta bibliográfica envolvendo resultados e publicações específicas sobre o tema modelos animais para o estudo de fibrose cística em laboratório. As bases de dados consultadas para essa revisão foram *PubMed*, *Science Direct* e *Scielo*, utilizando os seguintes descritores: “modelos animais de fibrose cística”, “fibrose cística em roedores”, “fibrose cística em camundongos”, “modelos *knock out* para fibrose cística”, “fibrose cística e suínos”, e “modelos de fibrose cística em mamíferos”, assim como esses mesmos termos em sua tradução para língua inglesa. Ao final da busca, foram selecionados os artigos e revisões que produziram os conhecimentos com maior número de evidências quanto ao tema explorado, para a produção de um texto de revisão com informações consolidadas e atualizadas na área.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Modelos em roedores para o estudo de FC.

Os primeiros modelos animais para FC foram criados na década de 90 em camundongos geneticamente modificados após a identificação do gene CFTR, localizado no cromossomo 6 de camundongos, que possui aproximadamente 80% de homologia com a sequência de aminoácidos da proteína CFTR humana (ELLSWORTH et al., 2000). Vários outros modelos de FC em camundongos foram descritos desde então, e esses modelos são divididos em duas categorias distintas. A primeira representa aqueles modelos animais nos quais o gene CFTR passou por estratégias de substituição ou inserção. Uma estratégia de substituição causa interrupção no gene e leva ao desenvolvimento de animais nulos (“*Knock out*”: KO) onde não ocorre nenhuma produção de proteína CFTR, enquanto a estratégia de inserção leva a apenas uma pequena produção (cerca de 10%) de RNA

mensageiro para proteína CFTR. A segunda categoria, por sua vez, contém modelos animais em que são replicadas mutações clínicas da FC, onde são utilizados métodos de substituição de gene ou recombinação homóloga dupla. Nessa categoria as taxas de sobrevivência de animais, assim como de severidade da doença e características patológicas são variáveis entre os modelos (SEMANKOU et al., 2019).

A doença pulmonar progressiva com falha respiratória é a maior preocupação clínica e infecções pulmonares é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com FC. Essas infecções são causadas por um espectro amplo de bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa*, entre outras (FESTINI et al., 2006). As vias aéreas de um paciente com FC são caracterizadas por muco desidratado, inflamação crônica, e a própria infecção. Assim, modelos animais para o estudo dessa doença devem ser representativos dessas características.

Existem descrições de modelos em camundongos geneticamente modificados em que o fenótipo das vias aéreas é muito similar ao encontrado em humanos (Van DOORNINCK et al., 1995; ROZMAHEL et al., 1996). No entanto, tais características ficam restritas apenas ao trato respiratório superior, já que inflamação espontânea ou anormalidades epiteliais não são encontradas no trato respiratório inferior em nenhum modelo em camundongo KO para CFTR, sem que haja o desafio com um patógeno, o que representa uma dificuldade no uso desses modelos. Outras características desafiadoras nesses modelos envolvem macrófagos, células imunes comumente encontradas no pulmão com FC, que tem papel importante na erradicação de bactérias das vias aéreas. Estudos em camundongos modelo para FC mostram que macrófagos são incapazes de degradar patógenos internalizados como *P. aeruginosa*. Dessa forma, são encontrados maiores níveis de mediadores inflamatórios (interleucina 6, IL-6; interleucina 8, IL-8; e fator de necrose tumoral alfa, TNF-alfa;), e redução de mediadores anti-inflamatórios (interleucina 10, IL-10), causando inflamação pulmonar excessiva (BRUSCIA & BONFIELD, 2016).

Além de complicações e infecções no trato respiratório, a FC é também acompanhada de complicações em outros sistemas como o gastrointestinal e reprodutivo, e essas alterações também são encontradas em camundongos. Atualmente, todos os modelos animais de FC apresentam obstrução intestinal em diferentes fenótipos e gravidades, e a maioria dos camundongos no modelo de FC morrem por obstrução intestinal com 40 dias de vida, a não ser que uma dieta líquida seja empregada (HARMON et al., 2010). Insuficiência pancreática também ocorre com grande frequência em paciente com FC, e apesar de modelos em camundongos reproduzirem de forma discreta a patologia pancreática, em geral ela não é equivalente a que ocorre em pacientes (PASCUA et al.,

2009). Por fim, apesar de camundongos machos com FC não apresentarem complicações em fertilidade, comum em pacientes, estudos mostram que fêmeas podem desenvolver complicações de fertilidade devido a um transporte inadequado de espermatozoides no sistema reprodutor (GUILBAULT et al., 2007; HODGES et al., 2008).

Recentemente um modelo de FC em ratos foi desenvolvido para investigar complicações no trato respiratório (TUGGLE et al., 2014). Ratos são uma espécie muito utilizada em diversos modelos de doença e que compartilha muitas características com humanos, diferente de camundongos. Enquanto glândulas submucosas de camundongos ficam restritas apenas a traqueia, em ratos assim como humanos, essas glândulas se estendem até os brônquios. No aspecto histológico, o epitélio do septo nasal é normalmente desenvolvido, mas com células dilatadas devido a aumento de muco intracelular. Por outro lado, a traqueia aparenta redução da área glandular e de cartilagem (COHEN & PRINCE, 2012). O transporte mucociliar se apresenta normal em ratos jovens (menos de três meses), mas conforme esses ratos envelhecem e as glândulas submucosas se desenvolvem, esse transporte mucociliar é reduzido significativamente em ratos *KO* para CFTR (BIRKET et al., 2018). Assim como em camundongos, infecção e inflamação espontâneas não ocorrem em ratos. De forma similar, ratos têm habilidade reduzida em reduzir infecção induzida por *P. aeruginosa*. Por fim, cerca de 70% da mortalidade de ratos desse modelo é devida a obstrução intestinal, e seu intestino delgado é caracterizado por dilatação e acúmulo de muco (TUGGLE et al., 2014).

No geral, os modelos em roedores fornecem conhecimentos acerca das anormalidades pulmonares características da FC, bem como de outras complicações encontradas na doença. No entanto, eles não fornecem informação de como a doença é iniciada e o desenvolvimento em estágios iniciais. A falta de desenvolvimento espontâneo de patologia pulmonar, sem que haja desafio com um patógeno, representa um obstáculo para o entendimento completo da doença nesses modelos. Fatores como a curta duração de vida dos animais e qualidade sanitária do ambiente podem ter papel importante no desenvolvimento da doença em modelos, já que um ambiente controlado nem sempre representa as condições da rotina de um paciente com FC.

3.2 Modelo em suínos para o estudo de FC

As desvantagens que envolvem modelos animais de FC em roedores, como por exemplo, a incapacidade em desenvolver doença pulmonar de forma espontânea, levaram

pesquisadores a investigar a patologia da FC em outros modelos animais (ROGERS et al., 2008). Além disso, modelos animais de FC em espécies animais maiores representam vantagens porque nesses animais a estrutura do pulmão, bem como sua função e tamanho, são mais comparáveis às humanas (YAN et al., 2015).

O transporte mucociliar é responsável por manter as vias aéreas estéreis através da limpeza de patógenos e partículas dos pulmões. Um transporte mucociliar anormal é uma das principais características na patogênese da doença pulmonar na FC (XIE et al., 2018). No dia de nascimento de porcos geneticamente modificados para o gene CFTR, as vias aéreas não possuem sinais de infecção, inflamação ou acúmulo de muco. Porém, suas vias aéreas não executam função normal de limpeza de bactérias. Além disso, quando os pulmões de porcos recém-nascidos foram desafiados com *S. aureus* (patógeno encontrado comumente em bebês e crianças humanas, porcos doentes) no modelo de FC, mostraram maior quantidade de *S. aureus* que porcos normais (STOLTZ et al., 2010).

A disfunção de macrófagos também já foi avaliada nesse modelo animal, e os dados sugerem que macrófagos com função danificada estão presentes e tem importante papel na causa da inflamação. E como não há inflamação inicial após o nascimento nesses animais, esse modelo parece também representar uma ferramenta importante para o estudo da disfunção de macrófagos, antes do início da inflamação crônica durante a FC (PAEMKA et al., 2017). No entanto, o desenvolvimento de doença pulmonar em porcos não é um aspecto de fácil investigação, já que a grande maioria dos animais nesse modelo morrem por íleo de mecônio, um tipo de obstrução intestinal grave que faz parte das complicações encontradas em outros sistemas assim como nos humanos (ROGERS et al., 2008).

No modelo animal suíno, diferente de roedores, a patogênese pancreática da FC é manifestada com níveis de severidade variados de acordo com os genótipos em cada modelo (MEYERHOLZ et al., 2010). Leitões recém-nascidos com FC têm pâncreas menor e mais granular que animais controle selvagens. Do ponto de vista histológico, a doença pancreática vai de moderada a extensa com destruição de células acinosas, dilatação dos ductos pancreáticos, obstrução com secreção de zimógenos, e inflamação desigual, com linfócitos, neutrófilos e macrófagos, que progride conforme o tempo. Em alguns casos, os ductos dilatados podem desenvolver ulceração e ruptura, similar ao que é descrito em humanos (GIBSON-CORLEY et al., 2016). Além disso, com o passar dos meses de vida, leitões com FC desenvolvem destruição progressiva do pâncreas com perda de tecido e substituição por tecido fibroso e adiposo (ABU-EL-HAIJA et al., 2012). Embora nesse

modelo animal a maioria das complicações humanas da FC sejam manifestadas, poucos estudos o utilizam para o estudo da patologia da doença, majoritariamente devido a dificuldade em manter os animais vivos por tempo suficiente, mesmo após intervenções como ileostomia e cecostomia (SEMANKOU et al., 2019).

3.3 Modelo em furões para o estudo de FC

Os pulmões de furões *KO* para o gene *CFTR* também possuem similaridades com humanos em função e estrutura, e assim como em porcos, furões desenvolvem infecções pulmonares espontâneas brevemente após o nascimento e não são capazes de eliminar bactérias (SUN et al., 2010). A severidade da doença pulmonar nesse modelo animal de FC apresenta diferentes fenótipos entre indivíduos. A obstrução causada por muco é observada no trato respiratório superior e inferior chegando a causar bloqueio completo. A dilatação das glândulas submucosas e ductos, hiperplasia de células caliciformes, e presença de bactérias e células inflamatórias no muco também são características nesse modelo (MCCARRON et al., 2018). Além disso, macrófagos de furões com FC produzem altos níveis de citocinas após serem desafiados com patógenos (BRUSCIA & BONFIELD, 2016).

Com relação a complicações em outros órgãos, furões com mais de um mês de vida mostram um intestino delgado caracterizado pela redução em comprimento das vilosidades, acumulação de muco e sinais de inflamação no epitélio (SEMANKOU et al., 2019). A obstrução intestinal atinge cerca de 75% de furões recém-nascidos, de forma mais severa comparada a humanos, camundongos e porcos devido a um trânsito intestinal mais rápido. Diferente de outros animais, eles não apresentam ceco, e assim possuem um tempo curto de digestão (SUN et al., 2010). A patologia pancreática é leve e caracterizada por inchaço, acúmulo de zimógenos e lesões observadas em cerca de 75% dos animais nesse modelo. Dentro do primeiro mês de vida e antes de se tornarem adultos, o pâncreas desses animais começa a apresentar deterioração de tecido, dilatação em ductos, e evidência de células inflamatórias (neutrófilos, macrófagos e linfócitos) (OLIVIER et al., 2012). Ainda, ambos porcos e furões *KO* para *CFTR* têm ausência ou degeneração dos canais deferentes, similar a humanos, levando a infertilidade característica da doença em homens (KEISER & ENGELHARDT, 2011).

Déficit nutricional também é um sintoma de importância em humanos com FC (KYLE et al., 2015). Nos modelos animais de FC em camundongos, porcos e furões é

observado prejuízo de crescimento em diversos níveis. No entanto, furões tem o prejuízo de crescimento mais severo entre os modelos, que é primariamente relacionado ao pH gastrointestinal, já que o ganho de peso normal é recuperado nesses animais quando são tratados com o inibidor da bomba de prótons, omeprazol (SUN et al., 2010). Por fim, o modelo animal em furões é um dos modelos rotineiramente utilizados para pesquisa em FC. A manipulação e acomodação desses animais em laboratório não são mais complicadas do que a feita em roedores. Em geral, furões com FC compartilham características pulmonares, intestinais e pancreáticas da doença, e sua capacidade de exibir variabilidade na severidade da doença os tornam um ótimo modelo experimental para a busca de potenciais tratamentos e elucidação de mecanismos na FC.

3.4 Modelo em *Zebrafish* para o estudo de disfunções pancreáticas na FC

Zebrafish (ou peixe-zebra em português) é um modelo animal considerado de grande valor para o estudo de doenças humanas, não somente pelo baixo preço para criação e manutenção, mas também por reproduzirem grandes números de indivíduos e gerarem resultados relativamente rápidos, quando comparados a animais de grande porte (GIBSON-CORLEY et al., 2016). Além disso, *Zebrafish* expressam CFTR na membrana apical de ductos pancreáticos, e sua ausência leva a destruição progressiva do órgão (NAVIS & BAGNAT, 2015). Estudos já mostraram que em diferentes períodos após a fertilização, em fase larval, por exemplo, existe uma maior morte de peixes mutantes, perda progressiva de tecido pancreático e perda significativa de tecido exócrino. Por sua vez, peixes adultos (três meses após fertilização) exibem destruição de ácinos pancreáticos, dilatação de ductos, infiltração de neutrófilos e fibrose avançada. Além disso, esse modelo demonstra uma alteração de organização entre os hormônios insulina e glucagon dentro das ilhotas pancreáticas que por sua vez são menores e presentes em maior número em comparação animais não mutantes para o gene CFTR (NAVIS & BAGNAT, 2015). Portanto, o modelo de FC em *zebrafish* reproduz a patogênese pancreática encontrada em humanos com FC, indicando ainda que insuficiência pancreática relacionada à FC possa começar em estágios iniciais de vida.

3.5 Modelo em ovelhas para o estudo de FC

O modelo de FC em ovelhas não é utilizado em pesquisas com a mesma frequência

que os modelos em camundongos, porcos e furões. Porém, com relação a homologia genética, o gene CFTR em ovelhas é mais de 90% homólogo ao gene humano com relação ao conteúdo proteico (HARRIS, 1997). Um modelo em ovelhas mais recente foi desenvolvido com as técnicas de edição de genoma e transferência nuclear, gerando células com disrupção do gene CFTR. As ovelhas KO CFTR recém-nascidas desse modelo desenvolvem características severas da doença que são equivalentes ao encontrado em humanos. Fibrose pancreática, obstrução intestinal e ausência de canais deferentes são algumas das manifestações observadas (FAN et al., 2018). Por fim, esses fenótipos patológicos sugerem que esse modelo de animal de grande porte pode ser utilizado como recurso para novas terapias no tratamento de FC.

3.6 Modelo em inseto para o estudo de patologia gastrointestinal na FC

A FC é a primeira doença genética a se beneficiar de modelos animais em cinco espécies diferentes. Mutações em camundongo, rato, porco, furão e *zebrafish* forneceram importantes informações em relação à patogênese da FC. No entanto, muitas questões ainda permanecem sem resposta. Um estudo recente adiciona a *Drosophila*, conhecida como mosca da fruta, como um novo modelo para estudo de FC. O modelo foi desenvolvido através do abatimento de um gene ortólogo ao CFTR humano no intestino das moscas, manifestando disfunções gastrointestinais características da doença como alterações osmóticas e hiperplasia celular. Dessa forma, mais um modelo surge como uma importante ferramenta para estudos com *screening* de drogas que buscam alto rendimento, já que a reprodução dessa espécie gera grandes quantidades de indivíduos (KIM et al. 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FC é a doença autossômica recessiva mais letal na população caucasiana. Desde a década de 80, após a descrição do gene responsável pela FC, estudos básicos utilizando modelos animais e clínicos têm levado ao progresso nas terapias para a doença, prolongando a expectativa de vida de pacientes. Embora diversos modelos animais apresentem vantagens para o estudo dos diferentes aspectos e complicações da doença, a grande maioria não replica de forma completa a complexidade da FC que é observada em humanos. Cada modelo possui suas desvantagens, no entanto, os resultados desses diferentes modelos e características patológicas em diversos órgãos têm fornecido

informações de grande relevância para o entendimento dos mecanismos na patogênese e progressão da FC.

5. REFERÊNCIAS

ABU-EL-HAIJA, MAISAM; RAMACHANDRAN, S.; MEYERHOLZ, D. K.; et al. Pancreatic damage in fetal and newborn cystic fibrosis pigs involves the activation of inflammatory and remodeling pathways. **American Journal of Pathology**, v. 181, p. 499–507, 2012.

ALTON, E. W. F. W.; BOYD, A. C.; DAVIES, G.; et al. A phase I/IIa safety and efficacy study of nebulized liposome-mediated gene therapy for cystic fibrosis supports a multidose trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 192, n. 11, p. 1389-1392, 2015

ANDERSON, M.P.; GREGORY, R.J.; THOMPSON, S.; SOUZA, D.W.; PAUL, S.; MULLIGAN, R.C.; et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. **Science**, v. 253, p. 202-205, 1991.

ATHANAZIO, R. A, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal brasileiro de pneumologia**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.

BIRKET, S. E.; DAVIS, J. M.; FERNANDEZ, C. M.; et al. Development of an airway mucus defect in the cystic fibrosis rat. **JCI insight**, v. 49, n. 38, p. 216–456, 2018.

BRUSCIA, E. M.; BONFIELD, T. L. Cystic Fibrosis Lung Immunity: The Role of the Macrophage. **Journal of Innate Immunity**, 2016.

COHEN, T. S.; PRINCE, A. Cystic fibrosis: A mucosal immunodeficiency syndrome. **Nature Medicine**, 2012.

EDGEWORTH, D.; KEATING, D.; ELLIS, M.; BUTTON, B.; WILLIAMS, E.; CLARCK, D.; TIERNEY, A.; HERITIER, S.; KOTSIMBOS, T.; WILSON, J. Improvement in exercise duration, lung function and well-being in G551D-cystic fibrosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over study with ivacaftor treatment. **Clinical**

Science, v. 131, n. 15, p. 01- 18, 2017

ELLSWORTH, R. E.; JAMISON, D. C.; TOUCHMAN, J. W.; et al. Comparative genomic sequence analysis of the human and mouse cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, n. 3, p. 1172–1177, 2000.

FAN, Z.; PERISSE, I. V.; COTTON, C. U.; et al. A sheep model of cystic fibrosis generated by CRISPR/Cas9 disruption of the CFTR gene. **JCI insight**, v. 3, n. 19, p. e123529, 2018.

FESTINI, F.; BUZZETTI, R.; BASSI, C.; et al. Isolation measures for prevention of infection with respiratory pathogens in cystic fibrosis: a systematic review. **Journal of Hospital Infection**, 2006.

FURGERI, D. T. **Estudo de polimorfismos nos genes TCF7L2 e ADRA2A associados à gravidade clínica da fibrose cística**. Campinas, 2013. 16f. Tese (Doutorado em Clínica Médica) – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas.

GIBSON-CORLEY, K. N.; MEYERHOLZ, D. K.; ENGELHARDT, J. F. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. **Journal of Pathology**, 2016.

GUILBAULT, C.; SAEED, Z.; DOWNEY, G. P.; RADZIOCH, D. Cystic fibrosis mouse models. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, 2007.

HARMON, G. S.; DUMLAO, D. S.; NG, D. T.; et al. Pharmacological correction of a defect in PPAR- γ signaling ameliorates disease severity in Cftr-deficient mice. **Nature Medicine**, v. 16, n. 3, p. 313–318, 2010.

HARRIS, A. Towards an ovine model of cystic fibrosis. **Human Molecular Genetics**, 1997.

HODGES, C. A.; PALMERT, M. R.; DRUMM, M. L. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: Evidence from mouse models. **Endocrinology**, v. 149, n. 6, p. 2790–2797, 2008.

Human mesenchymal stem cell infusion in patients with cystic fibrosis (HAPI). **U. S. National**

Library of Medicine ClinicalTrials.gov, 2018. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03058068>>. Acesso em: 26/06/2020.

KEISER, N. W.; ENGELHARDT, J. F. New animal models of cystic fibrosis: What are they teaching us? **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, 2011.

KYLE, U. G.; SHEKERDEMIAN, L. S.; COSS-BU, J. A. Growth failure and nutrition considerations in chronic childhood wasting diseases. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 30, n. 2, p. 227–238, 2015.

MCCARRON, A.; DONNELLEY, M.; PARSONS, D. Airway disease phenotypes in animal models of cystic fibrosis. **Respiratory Research**, 2018.

MEYERHOLZ, D. K.; STOLTZ, D. A.; PEZZULO, A. A.; WELSH, M. J. Pathology of gastrointestinal organs in a porcine model of cystic fibrosis. **American Journal of Pathology**, v. 176, n. 3, p. 1377–1389, 2010.

NAVIS, A.; BAGNAT, M. Loss of cftr function leads to pancreatic destruction in larval zebrafish. **Developmental Biology**, 2015.

OLIVIER, A. K.; YI, Y.; SUN, X.; et al. Abnormal endocrine pancreas function at birth in cystic fibrosis ferrets. **Journal of Clinical Investigation**, v. 122, n. 10, p. 3755–3768, 2012.

PAEMKA, L.; MCCULLAGH, B. N.; ABOU ALAIWA, M. H.; et al. Monocyte derived macrophages from CF pigs exhibit increased inflammatory responses at birth. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 16, n. 4, p. 471–474, 2017.

PASCUA, P.; GARCÍA, M.; FERNÁNDEZ-SALAZAR, M. P.; et al. Ducts isolated from the pancreas of CFTR-null mice secrete fluid. **Pflugers Archiv European Journal of Physiology**, v. 459, n. 1, p. 203–214, 2009.

RADTKE, T.; HEBESTREIT, H.; GALLATI, S.; SCHNEIDERMAN, J. E.; BRAUN, J.; STEVENS, D.; HULZEBOS, E. H. J.; TAKKEN, T.; BOAS, S. R.; URQUHART, D. S.; LANDS, L. C.; TEJERO, S.; SOVTIC, A. et al. CFTR Genotype and Maximal Exercise

Capacity in Cystic Fibrosis: A Cross-sectional Study. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 15, n. 2, p. 01- 44, 2017.

Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), 2017. **Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística**. Disponível em: <http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2017.pdf>Acesso em: 27/06/2020

ROGERS, C. S.; HAO, Y.; ROKHLINA, T.; et al. Production of CFTR-null and CFTR- Δ F508 heterozygous pigs by adeno-associated virus - Mediated gene targeting and somatic cell nuclear transfer. **Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 4, p. 1571–1577, 2008.

ROSA, F. R.; DIAS, F. G.; NOBRE, L. N.; MORAIS, H. A. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Revista de Nutrição**, v. 21, n. 6, p. 725-737, 2008.

ROZMAHEL, R.; WILSCHANSKI, M.; MATIN, A.; et al. Modulation of disease severity in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficient mice by a secondary genetic factor. **Nature Genetics**, v. 12, p. 280–287, 1996.

SEMANIAKOU, A.; CROLL, R. P.; CHAPPE, V. Animal models in the pathophysiology of cystic fibrosis. **Frontiers in Pharmacology**, 2019.

STOLTZ, D. A.; MEYERHOLZ, D. K.; PEZZULO, A. A.; et al. Cystic fibrosis pigs develop lung disease and exhibit defective bacterial eradication at birth. **Science Translational Medicine**, v. 2, 2010.

SUN, X.; SUI, H.; FISHER, J. T.; et al. Disease phenotype of a ferret CFTR-knockout model of cystic fibrosis. **Journal of Clinical Investigation**, 2010.

TUGGLE, K. L.; BIRKET, S. E.; CUI, X.; et al. Characterization of defects in ion transport and tissue development in Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-knockout rats. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. e91253, 2014.

VAN DOORNINCK, J. H.; FRENCH, P. J.; VERBEEK, E.; et al. A mouse model for the cystic fibrosis Δ F508 mutation. **EMBO Journal**, v. 14, n. 18, p. 4403–4411, 1995.

XIE, Y.; OSTEDGAARD, L.; ABOU ALAIWA, M. H.; et al. Mucociliary transport in healthy and cystic fibrosis pig airways. *Annals of the American Thoracic Society*. **Annals of the American Thoracic Society**. p.S171–S176, 2018.

YAN, Z.; STEWART, Z. A.; SINN, P. L.; et al. Ferret and pig models of cystic fibrosis: prospects and promise for gene therapy. **Human gene therapy. Clinical development**, 2015.

***Autor para correspondência:**

Fernando Cesar Martins Betim

Email: fernandobetim@hotmail.com

Universidade Federal do Paraná Campus Jardim Botânico

Av. Prefeito Lothário Meissner, 362 - Curitiba - PR, 82590-300

Recebido: 25/06/2020 Aceito: 17/08/2020

REVISÃO DAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA AS INFECÇÕES RECORRENTES NA FIBROSE CÍSTICA

REVIEW OF THERAPEUTIC ALTERNATIVES FOR RECURRENT INFECTIONS IN CYSTIC FIBROSIS

Fernanda Marques Pacheco¹, Matheus de Sousa Melo Morais¹, Eder Soares de
Almeida Santos¹, Anna Luiza Silva Carvalho¹, Matheus Lavorenti Rocha^{2*}

1 - Discentes do curso de Farmácia (Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, Brasil)

2 - Prof. Dr. do curso de Farmácia (Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, Brasil)

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada por aumento da viscosidade e superprodução das secreções mucosas. Em decorrência disso, há aumento de infecções principalmente por *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. cepacia*, *Streptococcus* spp, entre outras. Visto que infecções multirresistentes são frequentes em pacientes com FC, este estudo tem como objetivo realizar análise de literatura no período de 2010-2020 nas bases de dados Science Direct, Scopus e Pubmed e compilar trabalhos mostrando a eficácia de substâncias e possibilidades terapêuticas contra bactérias comumente encontradas em pacientes com FC. A partir da análise em questão foi possível observar que diversos grupos de pesquisas têm estudados infecções em pacientes com FC e apresentam substâncias novas e promissoras nesse âmbito. Assim, pode-se inferir que, no futuro possivelmente haverá novas opções terapêuticas capazes de beneficiar pacientes com FC.

Palavras-chave: fibrose cística, antibiótico, resistência antimicrobiana, infecção pulmonar.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease characterized by increased viscosity and overproduction of mucous secretions. As a result, there is high rate of infections mainly caused by *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. cepacia*, *Streptococcus* spp, among others. Since multidrug-resistant infections are frequent in CF patients, this study aims to perform literature analysis in the period 2010-2020 in the databases Science Direct, Scopus and Pubmed and compile studies showing the effectiveness of substances and therapeutic possibilities against bacteria commonly found in CF patients. From the analysis in question, it was possible to observe that several research groups have studied infections in CF patients and present new and promising substances in this area. Thus, it can be inferred that, in the future, there may be new therapeutic options capable of benefiting CF patients.

Keywords: cystic fibrosis, antibiotic, antimicrobial resistance, lung infection.

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose cística (FC), também conhecida popularmente como doença do beijo salgado ou mucoviscidose, é uma doença crônica de origem genética autossômica

recessiva e afeta diretamente os canais iônicos na membrana das células epiteliais produtoras de muco codificado pelo gene CFTR (gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística, sigla em inglês) ocasionando superprodução de muco (RIORDAN et al., 1989). Compromete o funcionamento de glândulas exócrinas que apresentam grande expressão desse gene e são responsáveis pela produção de muco, suor ou enzimas digestivas em órgãos como trato respiratório (HOEGGER et al., 2014), intestino (ADRIAANSE et al., 2015), pâncreas (BOECK et al., 2005) e sistema hepatobiliar (PEREIRA et al., 2012).

Já foram descritas mais de 300 mutações diferentes do gene CFTR, o que confere muitas variações da mesma doença entre os pacientes com FC. Ainda mais, 75% dos pacientes são diagnosticados até os 2 anos de idade e, apesar dos constantes avanços no alívio de complicações, a expectativa média de vida de pacientes com FC é por volta dos 40 anos. O tratamento mais promissor visa isolar e inibir a função da proteína mutante produzida pelo gene defeituoso, mas está acessível apenas à uma pequena parte dos pacientes, sendo que 25% deles interrompem a terapia devido ao alto custo e aos efeitos colaterais (KELVIN et al., 2018).

A doença é caracterizada pela exagerada produção de muco espesso e pegajoso que adere aos ductos e vias de passagem causando disfunção nos órgãos afetados, constante colonização bacteriana e vários sintomas como tosse intensa e produtiva, dificuldade respirar, problemas digestivos, desnutrição, esteatorréia, fadiga, suor salgado, sinusite crônica, entre outras complicações (ADRIAANSE et al., 2015). É frequente a ocorrência de infecções bacterianas em órgãos alvos de pacientes com FC, principalmente, por cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, sendo este o patógeno mais comum em vias aéreas de pacientes com FC. Porém, sua erradicação com antimicrobianos permanece desafiadora, uma vez que crescem em formação de biofilmes, os quais minimizam as respostas do sistema imunológico e diminuem drasticamente a eficácia dos antimicrobianos (MERLO et al., 2007). Além disso, é muito comum a infecção por outros patógenos como *Staphylococcus aureus* (SUWANTART et al., 2018), complexo de *Burkholderia cepacia* (BRISSE et al., 2004), *Achromobacter* spp (SPILKER et al., 2013), *Streptococcus* spp (FILKINS et al., 2012) e *Stenotrophomonas maltophilia* (TUNNEY et al., 2011).

As diretrizes brasileiras para o tratamento de infecções associadas à FC indicam uma variedade de antibióticos e diferentes regimes posológicos dependendo do microrganismo (ATHANAZIO et al., 2017). Por ser uma doença crônica e incurável, as recidivas de infecção bacteriana são comuns, tornando o tratamento mais complexo e

expondo os pacientes a microorganismos cada vez mais resistentes. Nesses pacientes, é freqüente a identificação de cepas de *Streptococcus ssp* resistentes à aminoglicosídeos, de *Pseudomonas ssp* resistentes à beta-lactâmicos, além de outros microorganismos resistentes aos antimicrobianos convencionais (EMERSON et al., 2010; LLANES et al., 2013).

Considerando a complexidade da doença e seu tratamento, o presente estudo tem como objetivo abordar as alternativas terapêuticas promissoras contra microorganismos resistentes a antimicrobianos que podem ser úteis a pacientes com FC.

2. METODOLOGIA

Neste estudo, realizou-se uma revisão narrativa de literatura. Foram realizadas buscas pelas bases de dados Science Direct, PubMed e Scopus. Utilizou-se os descritores “Cystic fibrosis”, “Antibiotic resistance” e “Therapeutics” e o operador booleano “AND”. A busca foi limitada pelo período de 2010-2020.

Os critérios de inclusão inicialmente foram artigos de pesquisa originais. Em seguida, os artigos foram cuidadosamente analisados quanto ao objetivo, metodologia e conclusão. Posteriormente foram analisados os artigos na íntegra avaliando-se o enquadramento dentro do objetivo deste trabalho.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 1507 resultados nas três bases de dados utilizadas, no período de 2010-2020. E destes, foram selecionados 51 com base no perfil para esse estudo.

3.1 Tecnologia farmacêutica e nanomedicina

Nanomedicina se refere ao desenvolvimento, caracterização e a aplicação de fármacos incorporados a sistemas terapêuticos em escala nanométrica ou micrométrica, com o propósito principal de controlar e direcionar a liberação de fármacos em locais específicos do organismo. Isto inclui nanocarreadores, micelas, nanoemulsões, lipossomas e nanopartículas poliméricas, que são capazes de aperfeiçoar e maximizar a eficácia da farmacoterapia (WEBER; ZIMMER; PARDEIKE, 2014).

O uso de nanopartículas lipídicas em pacientes com FC é apresentado na literatura

como uma alternativa eficaz de se penetrar no muco e liberar o fármaco de forma lenta e progressiva. Diversos estudos mostram resultados promissores no tratamento das infecções em pacientes com FC usando fármacos incorporados à nanopartículas lipídicas contendo sulfato de colistina, um antibacteriano usado contra bactérias multi-resistentes. A colistina nanoencapsulada foi muito mais eficaz na erradicação de biofilmes bacterianos do que a colistina livre, sendo considerada uma excelente opção terapêutica para o tratamento de infecções em pacientes com FC, principalmente causada por *P. Aeruginosa*, espécie responsável por aproximadamente 50% das infecções em pacientes com FC (SANS-SERRAMITJANA et al., 2016). Outra opção para tratamento do mesmo tipo de infecção são as nanopartículas de selênio-lipídeo contendo ciprofloxacino, se apresentando como uma excelente alternativa terapêutica e trazendo resultados animadores em casos onde o fármaco livre se mostrou com baixa eficácia (LIU et al, 2019).

A maioria dos adultos com FC apresentam infecções causadas com microorganismos multi-resistentes, o que limita as opções de tratamento. A prata e a minociclina tem sido usadas por muitos anos para tratar este tipo de infecção. Apesar de amplo espectro de ação e baixa toxicidade, esses fármacos apresentam baixa biodisponibilidade, exigindo altas doses. Neste sentido, nanopartículas têm sido usadas como sistema de entrega e liberação desses fármacos, o que aumentou a eficácia do tratamento destacando-os como sistemas de liberação de fármacos de última geração para tratar patógenos multi-resistentes na FC (CHEN et al., 2019).

Outro sistema nanotecnológico para tratar infecções em pacientes com FC foi desenvolvido para fornecer um ataque direto ao material genético da bactéria patogênica utilizando formulações nanométricas com diâmetro inferior a 100 nm, conhecido como inibidor de *detector de quorum*. Essas formulações diminuíram a virulência e inibiram a formação de moléculas importantes para comunicação intercelular dos micro-organismos, consideradas como alvos atraentes e promissores para atenuar a patogenicidade bacteriana sem provocar resistência (NAFEE et al., 2014).

Também são relatados a utilização de outras tecnologias como nanocarreadores, nanogéis, nanotubos e formulações lipossomais. Pastor et al. (2014), mostraram que nanopartículas sólidas e transportadores lipídicos nanoestruturados contendo colistimetato de sódio foram menos tóxicos, com possível aplicação local no pulmão (nebulização) e com maior eficiência do que o fármaco livre para tratamento de pneumonias em pacientes com FC. O antimicrobiano tobramicina também se mostrou mais eficaz e com maior distribuição no tecido pulmonar quando veiculado através de nanocarreadores lipídicos (MORENO-

SASTRE et al., 2016). Cooper et al. (2015), desenvolveram uma formulação com bacteriófagos acoplados magneticamente em nanotubos de carbono específicos para atacar e erradicar *P. aeruginosas* no tratamento de pacientes com FC. Além disso, nanogéis com polímero de ácido hialurônico contendo peptídeos antimicrobianos e formulações lipossomais otimizadas contendo compostos antimicrobianos apresentaram maior eficácia com menos efeitos tóxicos do que os fármacos livres no tratamento de pacientes com FC (KŁODZIŃSKA et al., 2018; YU et al, 2020). O uso dessas tecnologias confere uma melhor qualidade de vida aos pacientes, uma vez que são mais seguras, menos tóxicas, mais eficazes e diminuem o tempo de duração do tratamento, otimizando a adesão dos pacientes.

3.2 Desenvolvimento de novas drogas

A partir da descoberta do gene CFTR a mais de 30 anos, pesquisadores do mundo todo tem dedicado suas pesquisas, muitas delas com resultados bastante promissores, ao desenvolvimento de novas drogas que tenham como alvo direto a proteína defeituosa produzida por esse gene mutante. Além disso, existe uma clara necessidade de novos antimicrobianos para melhorar o tratamento atual da infecção pulmonar crônica em pessoas com FC. Pesquisas promissoras tem se dedicado ao tratamento dessas infecções, principalmente causadas por *P. aeruginosa* e *S. aureus*, principais fatores de morbimortalidade nesses pacientes, uma vez que a resistência a todos os antimicrobianos é muito comum devido à altas taxas de reinfecção.

Já há algum tempo, uma nova droga da classe das cefalosporinas (CXA-101/FR264205) mostrou resultados animadores, representando uma nova alternativa para infecções respiratórias por *P. aeruginosas* em pacientes com FC. (ZAMORANO et al., 2010). Além disso, complexos de prata com heterociclos aromáticos contendo nitrogênio, ftalazina e quinazolina, mostraram alta atividade antimicrobiana e a capacidade de agir em biofilmes altamente resistentes desse mesmo patógeno (GLISIC et al., 2016).

Nas pesquisas que buscam novas moléculas ativas contra micro-organismos, os peptídeos antimicrobianos representam uma alternativa promissora, uma vez que agem e lesionam fisicamente as membranas bacterianas causando a morte celular. Neste sentido, um novo peptídeo (AMP P5) foi desenvolvido com atividade bactericida significativa para microrganismo multirresistentes no paciente com FC. Ainda mais, mostrou efeito sinérgico ainda superior quando administrada em associação ao meropenem visando a erradicação

de *P. aeruginosa* resistentes ao carbapenem e apresentou excelente eficácia, com ação bactericida e inibindo a formação de biofilme pelo micro-organismo (MARTINEZ et al., 2019).

Lawrence et al. (2019), testaram uma série de compostos análogos do ácido oleanólico com acentuada inibição de formação de biofilme de *P. aeruginosa* e *B. cepacia*. Além da inibição do crescimento e formação de biofilme, esses análogos do ácido oleanólico potencializaram a atividade dos antibióticos tobramicina e colistina, mostrando ser uma alternativa promissora para infecções em pacientes com FC. Como a formação de biofilme por microorganismos tornam a infecção em paciente com FC mais difícil de ser tratada. Cascioferra et al. (2019), desenvolveram uma série de compostos derivados do indol que foram eficazes contra a formação de biofilmes por cepas de *Staphylococcus sp.* isolados de pacientes com FC, oferecendo uma alternativa para infecções por este microrganismo.

3.3 Associação de fármacos

Devido à resistência bacteriana comum em pacientes com FC, diversos estudos utilizaram associação de novas drogas com antimicrobianos clássicos usados nessas infecções, como tobramicina e ciprofloxacino. Um exemplo disso é o ivacaftor, uma das alternativas para tratamento de pacientes com FC. Esse fármaco provoca aumento da probabilidade de abertura do canal iônico com defeito nas células produtoras de muco, presente em pacientes com FC. No entanto, estudos recentes mostram que esse fármaco aumenta a atividade da ciprofloxacina contra *P. aeruginosa*, fazendo com que a quantidade de antibiótico possa ser reduzida em até um terço (CHO et al., 2019). Além disso, o ivacaftor apresentou por si, atividade bactericida contra *Streptococcus spp.* e atividade bacteriostática contra *S. aureus* (PAYNE et al., 2017).

Alguns compostos derivados de quinolona demonstram atividade bactericida contra bactérias gram-positivas, incluindo *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) e *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA). Ainda mais, quando associados à tobramicina, estes compostos derivados da quinolona foram eficazes em *P. aeruginosa* resistentes à tobramicina, sendo uma alternativa útil para pacientes com FC (AMISON et al., 2020).

A espécie *P. aeruginosa* mostra resistência intrínseca a antibióticos comuns, caracterizada pela baixa permeabilidade da membrana externa e presença de bombas de efluxo constitutivamente superexpressas, sendo uma das principais razões pelas quais os

patógenos são resistentes a muitos antibióticos. Em um estudo recente, conjugados heterodiméricos de rifampicina-tobramicina mostraram ser eficientes em inibir a resistência de *P. aeruginosa* à doxiciclina e ao cloranfenicol. Essa é uma estratégia muito útil para expandir a utilidade terapêutica de antimicrobianos antigos que apresentam ineficácia a alguns patógenos, sendo muito valiosa principalmente para pacientes com FC (IDOWU et al., 2019).

As espécies *B. cepacia* e *B. multivorans*, ambas comuns em pacientes com FC, mostram frequente resistência microbiana principalmente à tobramicina em pacientes com infecções recorrentes, causando alta letalidade. Para compensar esta resistência, pesquisas mostraram que a associação de novobiocina com polimixina B ou com colistina, conseguiu erradicar estas espécies, podendo ser uma estratégia importante para esses pacientes (LOUTET et al., 2015).

Na FC, a autofagia e fagocitose de patógenos pelos macrófagos estão comprometidas, o que torna as infecções ainda mais preocupantes porque impedem a correta ação das células do sistema imunológico. Neste sentido, pesquisadores têm desenvolvido uma molécula que é capaz de induzir autofagia de patógenos pelos macrófagos, chamada de AR-13. Quando associados a outros antimicrobianos (gentamicina, meropenem, ciprofloxacino, ceftazidima e linezolida), o complexo foi eficaz em erradicar várias espécies patogênicas multirresistentes, como *B. cepacia*, *P. aeruginosa* e MRSA (ASSANI et al., 2019).

O aumento do número de infecções por bactérias multirresistentes demanda esforços para descoberta de novas abordagens antibacteriana. Uma alternativa terapêutica promissora foi o desenvolvimento de um peptídeo de oligômero morfolino fósforodiamidato que inibe a tradução de RNA mensageiro de bactérias específicas, levando à morte celular. Ainda mais, em associação com doses baixas e sub-terapêuticas do antimicrobiano polimixina B, o efeito do peptídeo aumentou de 2 a 8 vezes, mostrando-se eficaz em erradicar cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes, mesmo utilizando doses subinibitórias do antimicrobiano. Esta representa uma nova abordagem terapêutica para evitar problemas relacionados ao rápido aumento da resistência de *P. aeruginosa* aos antibióticos convencionais (HOWARD et al., 2017).

3.4 PRODUTOS DE ORIGEM NATURAL

P. aeruginosa é um micro-organismo altamente virulento, multirresistente e particularmente

temido nos casos de pacientes com FC. Uma formulação natural feita com a combinação de oligossacarídeos de quitosana modificadas com S-nitrosotiol e ácido ascórbico obtiveram ação sinérgica eficaz para erradicação de *P. aeruginosa*. (LU-YAN et al., 2015). Ainda para combater este micróbio, alguns pesquisadores descreveram uma nova terapia adjuvante na qual a administração conjunta de açúcares simples (manose, fucose e galactose) pode potencializar a ação de antimicrobianos convencionais (β -lactâmicos e quinolonas) usados por via inalatória para tratamento de *P. aeruginosa*, tornando a terapia mais eficaz (BUCIOR et al., 2013).

Extratos de plantas foram testados contra bactérias e exerceram atividade antimicrobiana satisfatória. Dentre eles, o extrato de *Nymphaea tetragona* utilizada por Hossain et al. (2015), demonstrou capacidade de interrupção de fatores de virulência (quórum sense) em *P. aeruginosa*. Já Girish et al. (2019), provaram a eficácia de nanopartículas contendo extrato de alho em biofilmes de MRSA. Outro composto isolado de plantas com atividade antibacteriana eficaz foi a baicaleína, que formuladas nanopartículas, foram eficientes contra a formação de biofilmes de *P. aeruginosa* facilitando sua erradicação (RAJKUMARI et al., 2017). Também foi mostrada significativa atividade antimicrobiana do chá verde para *P. aeruginosa*, onde fatores de virulência, proteases e biofilmes foram reduzidos consideravelmente (RASHMI et al., 2018). Outras formulações naturais promissoras foram nanopartículas de dióxido de titânio utilizando o extrato de *Aloe Barbadensis* (RAJKUMARI et al., 2019), extrato de alcaçus, *Glycyrrhiza glabra* (CHACOTIYA et al., 2017), e diterpenos isolados de *Sarcochlamys Pulcherrima*, ácido tormentico e ácido hidroxí corosólico (GHOSH et al., 2020), os quais apresentaram boa eficácia antimicrobiana e antibiofilme contra *P. aeruginosa*.

Durante o processo de colonização e competição bacteriana, a proteína piocina é a principal bacteriocina produzida pelas *P. aeruginosa* e são potentes e eficazes contra outras espécies, mas podem ter utilidade como antibióticos de último recurso contra essa mesma bactéria. Em um recente trabalho, Atanaskovic et al. (2020), descobriram que a piocina G isolada apresentou importante atividade antimicrobiana contra cepas multirresistentes de *P. aeruginosa*.

A secreção de pele de anfíbios é uma fonte promissora para a descoberta de novas drogas incluindo antibióticos, os quais poderiam ser uma alternativa contra a resistência urgente aos antimicrobianos. A japonicina-2LF foi isolada da secreção cutânea do sapo de cabe grade (*Limnonectes fujianensis*) é um novo peptídeo antimicrobiano contra MRSA. Estudos adicionais mostram que o peptídeo pode ser um potencial fármaco para controlar

a infecção por MRSA em pacientes com FC (Yuan et al., 2019). Outra alternativa contra MRSA são as nanopartículas de prata contendo tomilho verde, que se mostraram eficazes mesmo em baixas concentrações apresentando pouca toxicidade. O estudo reforça que moléculas ativas de origem natural podem atrair mais atenção para medicamentos eficazes para uso em pacientes com FC (MANUKUMAR et al., 2020).

3.5 Outras estratégias

A busca de estratégias e alternativas para combater as infecções multirresistentes merece todo incentivo, principalmente nos casos onde as infecções são recorrentes, como na FC. KING et al. (2010), demonstram que certas áreas dos pulmões dos pacientes com FC permanecem em hipóxia, favorecendo o crescimento de bactérias anaeróbias. Nestas regiões, alguns antimicrobianos como tobramicina, amicacina e aztreonam apresentam atividade diminuída, favorecendo crescimento e proliferação de micro-organismos. Uma estratégia terapêutica seria evitar focos de hipóxia e aumentar a oferta de oxigênio para áreas dos pulmões mais comprometidos pela FC.

Outra alternativa que se mostra eficaz é o uso de óxido nítrico gasoso para tratar infecções pulmonares por fungos e bactérias resistentes em pacientes com FC. O gás óxido nítrico possui atividade antimicrobiana contra uma grande variedade de microorganismos e pode melhorar a terapia de infecções pulmonares crônicas particularmente a patógenos multirresistentes a antimicrobianos convencionais. Administrações múltiplas e de curta duração com altas doses de óxido nítrico são seguras e eficazes, podendo oferecer uma nova estratégia para terapia antimicrobiana em pacientes com FC (DEPPISCH et al., 2016).

Estudos utilizando fotossensibilizantes coloridos em combinação com a luz visível para produção de espécies reativas de oxigênio, também conhecido como quimioterapia antimicrobiana fotodinâmica, foram eficazes contra *B. cepacia* mesmo na ausência de antibióticos químicos. Além disso, foi possível aumentar a atividade de fármacos antimicrobianos através da terapia fotodinâmica (CASSIDY et al., 2012).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes com FC recebem antimicrobianos continuamente durante toda a sua vida, o que causa sérias infecções pulmonares por micro-organismos multirresistentes, tornando o tratamento muito difícil. Além disso, a formação de biofilmes por alguns

patógenos tornam a condição ainda mais complexa, exigindo estratégias múltiplas para combater a infecção. Porém, algumas estratégias como uso de tecnologia farmacêutica, principalmente nanoestruturas de liberação controlada e localizada de fármacos, associação de 2 ou mais substâncias e a descobertas de novas drogas de origem vegetal ou sintética tem fornecido alternativas para um suporte terapêutico eficaz, melhorando a qualidade de vida dos pacientes com FC.

6. REFERÊNCIAS

ADRIAANSE, M. P. M. et al. Evidence for a Cystic Fibrosis Enteropathy. **Plos One**, v. 10, n. 10, p. 1-10, 2015.

AMISON, R. T. et al. The small quinolone derived compound HT61 enhances the effect of tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in vivo. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 61, p. 101884, 2020.

ASSANI, K. et al. AR-13 reduces antibiotic-resistant bacterial burden in cystic fibrosis phagocytes and improves cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 18, n. 5, p. 622-629, 2019.

ATANASKOVIC, I. et al. Targeted Killing of *Pseudomonas aeruginosa* by Pyocin G Occurs via the Hemin Transporter Hcr. **Journal of Molecular Biology**, v. 432, n. 13, p. 3869-3880 2020.

ATHANAZIO, R. A. et al., Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.

BOECK, K. et al. Pancreatitis Among Patients With Cystic Fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. **Pediatrics**, v. 115, n. 4, p. 463-469, 2005.

BRISSE, S. et al. Species Distribution and Ribotype Diversity of *Burkholderia cepacia* Complex Isolates from French Patients with Cystic Fibrosis. **Journal Of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 10, p. 4824-4827, 2004.

BUCIOR, I. et al. Sugar administration is an effective adjunctive therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 305, n. 5, p. L352-L363, 2013.

CASCIOFERRO, S. et al. 2, 6-Disubstituted imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] thiadiazole derivatives as potent staphylococcal biofilm inhibitors. **European journal of medicinal chemistry**, v. 167, p. 200-210, 2019.

CASSIDY, C. M. et al. Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy (PACT) in combination with antibiotics for treatment of *Burkholderia cepacia* complex infection. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 106, p. 95-100, 2012.

CHAKOTIYA, Ankita Singh et al. Effect of aquo-alcoholic extract of *Glycyrrhiza glabra* against *Pseudomonas aeruginosa* in Mice Lung Infection Model. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 90, p. 171-178, 2017.

CHEN, Q. et al. Minocycline and silver dual-loaded polyphosphoester-based nanoparticles for treatment of resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Molecular pharmaceutics**, v. 16, n. 4, p. 1606-1619, 2019.

CHO D. Y. et al. Ivacaftor, a Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator, Enhances Ciprofloxacin Activity Against *Pseudomonas aeruginosa*. **Am J Rhinol Allergy**, v. 33, n. 2, p. 129–136, 2019.

COOPER, I. R. et al. Bacteriophage-nanocomposites: an easy and reproducible method for the construction, handling, storage and transport of conjugates for deployment of bacteriophages active against *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of microbiological methods**, v. 111, p. 111-118, 2015.

DEPPISCH, C. et al. Gaseous nitric oxide to treat antibiotic resistant bacterial and fungal lung infections in patients with cystic fibrosis: a phase I clinical study. **Infection**, v. 44, n. 4, p. 513-520, 2016.

EMERSON, J. et al. Changes in cystic fibrosis sputum microbiology in the United States

between 1995 and 2008. **Pediatric pulmonology**, v. 45, n. 4, p. 363-370, 2010.

FILKINS, L. M. et al. Prevalence of Streptococci and Increased Polymicrobial Diversity Associated with Cystic Fibrosis Patient Stability. **Journal Of Bacteriology**, v. 194, n. 17, p. 4709-4717, 2012.

GHOSH, C. et al. The anti-biofilm potential of triterpenoids isolated from *Sarcochlamys pulcherrima* (Roxb.) Gaud. **Microbial Pathogenesis**, v. 139, p. 103901, 2020.

GIRISH, V. M. et al. Anti-biofilm activity of garlic extract loaded nanoparticles. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 20, p. 102009, 2019.

GLIŠIĆ, B. Đ. et al. Silver (I) complexes with phthalazine and quinazoline as effective agents against pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* strains. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 155, p. 115-128, 2016.

HOEGGER, M. J et al. Impaired mucus detachment disrupts mucociliary transport in a piglet model of cystic fibrosis. **Science**, v. 345, n. 6198, p. 818-822, 14 ago. 2014.

HOSSAIN, M. et al. Modulation of quorum sensing-controlled virulence factors by *Nymphaea tetragona* (water lily) extract. **Journal of ethnopharmacology**, v. 174, p. 482-491, 2015.

HOWARD, J. J. et al. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* by peptide-conjugated phosphorodiamidate morpholino oligomers. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 61, n. 4, 2017.

IDOWU, T. et al. Heterodimeric rifampicin–tobramycin conjugates break intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to doxycycline and chloramphenicol in vitro and in a *Galleria mellonella* in vivo model. **European journal of medicinal chemistry**, v. 174, p. 16-32, 2019.

KELVIN, E.R. **Lipid Nanoparticle-Delivered Chemically Modified mRNA Restores Chloride Secretion in Cystic Fibrosis**. *Molecular Therapy*. v. 26, n. 8, p. 2034-2046, 2018.

KING, P. et al. Effect of oxygen limitation on the in vitro activity of levofloxacin and other antibiotics administered by the aerosol route against *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 66, n. 2, p. 181-186, 2010.

KŁODZIŃSKA, S. N. et al. Biopolymer nanogels improve antibacterial activity and safety profile of a novel lysine-based α -peptide/ β -peptidomimetic. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 128, p. 1-9, 2018.

LAWRENCE, J. A. et al. Optimized plant compound with potent anti-biofilm activity across gram-negative species. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 5, p. 115229, 2020.

LIU, J. et al. Synthesis and investigations of ciprofloxacin loaded engineered selenium lipid nanocarriers for effective drug delivery system for preventing lung infections of interstitial lung disease. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 197, p. 111510, 2019.

LLANES, C. Diversity of β -lactam resistance mechanisms in cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa*: a French multicentre study. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 8, p. 1763-1771, 29 abr. 2013.

LOUTET, S. A. et al. Identification of synergists that potentiate the action of polymyxin B against *Burkholderia cenocepacia*. **International journal of antimicrobial agents**, v. 46, n. 4, p. 376-380, 2015.

LU-YAN. et al. S-Nitrosothiol-modified nitric oxide-releasing chitosan oligosaccharides as antibacterial agents. **Actabiomaterialia**, v. 12, p. 62-69, 2015.

MANUKUMAR, H. M. et al. Biocidal mechanism of green synthesized thyme loaded silver nanoparticles (GTAgnPs) against immune evading tricky methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 090 (MRSA090) at a homeostatic environment. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 1179-1197, 2020.

MARTINEZ, M. et al. Synergistic and antibiofilm activity of the antimicrobial peptide P5

against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1861, n. 7, p. 1329-1337, 2019.

MERLO, C. A. et al. Noah. Incidence and Risk Factors for Multiple Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis. **Chest**, v. 132, n. 2, p. 562-568, 2007.

MORENO-SASTRE, M. et al. Pulmonary delivery of tobramycin-loaded nanostructured lipid carriers for *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with cystic fibrosis. **International journal of pharmaceutics**, v. 498, n. 1-2, p. 263-273, 2016.

NAFEE, N. et al. Antibiotic-free nanotherapeutics: ultra-small, mucus-penetrating solid lipid nanoparticles enhance the pulmonary delivery and anti-virulence efficacy of novel quorum sensing inhibitors. **Journal of Controlled Release**, v. 192, p. 131-140, 2014.

PASTOR, M. et al. Sodium colistimethate loaded lipid nanocarriers for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with cystic fibrosis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 477, n. 1-2, p. 485-494, 2014.

PAYNE, J. E. et al. Activity of innate antimicrobial peptides and ivacaftor against clinical cystic fibrosis respiratory pathogens. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 50, n. 3, p. 427-435, 2017.

PEREIRA, T. N. et al. Transcriptional Basis for Hepatic Fibrosis in Cystic Fibrosis–associated Liver Disease. **Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition**, v. 54, n. 3, p. 328-335, mar. 2012.

RAJKUMARI, J. et al. Facile green synthesis of baicalein fabricated gold nanoparticles and their antibiofilm activity against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. **Microbial pathogenesis**, v. 107, p. 261-269, 2017.

RAJKUMARI, J. et al. Synthesis of titanium oxide nanoparticles using *Aloe barbadensis* mill and evaluation of its antibiofilm potential against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 201, p. 111667, 2019.

RASHMI, M. et al. Anti-quorum sensing and antibiofilm potential of *Alternaria alternata*, a foliar endophyte of *Carica papaya*, evidenced by QS assays and in-silico analysis. **Fungal biology**, v. 122, n. 10, p. 998-1012, 2018.

RIORDAN ROMMENS, J. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary dna. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1066-1073, 1989.

SANS-SERRAMITJANA, E. et al. Killing effect of nanoencapsulated colistin sulfate on *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 15, n. 5, p. 611-618, 2016.

SPIPKER, T.; VANDAMME, P.; LIPUMA, J. J. Identification and distribution of *Achromobacter* species in cystic fibrosis. **Journal Of Cystic Fibrosis**, v. 12, n. 3, p. 298-301, 2013.

SUWANTARAT, N. et al. Frequency of small-colony variants and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients. **Diagnostic Microbiology And Infectious Disease**, v. 90, n. 4, p. 296-299, 2018.

TUNNEY, M. M. et al. Use of culture and molecular analysis to determine the effect of antibiotic treatment on microbial community diversity and abundance during exacerbation in patients with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 66, n. 7, p. 579-584, 2011.

WEBER, S.; ZIMMER, A.; PARDEIKE, J. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for pulmonary application: a review of the state of the art. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 86, n. 1, p. 7-22, 2014.

YU, S. et al. Inhalable liposomal powder formulations for co-delivery of synergistic ciprofloxacin and colistin against multi-drug resistant gram-negative lung infections. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 575, p. 118915, 2020.

YUAN, Y. et al. A novel membrane-disruptive antimicrobial peptide from frog skin secretion against cystic fibrosis isolates and evaluation of anti-MRSA effect using *Galleria mellonella* model. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1863, n. 5, p. 849-856, 2019.

ZAMORANO, L. et al. Activity of the new cephalosporin CXA-101 (FR264205) against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from chronically-infected cystic fibrosis patients. **Clinical microbiology and infection**, v. 16, n. 9, p. 1482-1487, 2010.

***Autor para correspondência:**

Matheus Lavorenti Rocha

matheusroch@yahoo.com.br

Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO, Brasil

Av. Esperança, s/n - Chácaras de Recreio Samambaia, Goiânia - GO, CEP: 74690-900

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

1.0 NORMAS GERAIS

1.1) Os artigos para publicação devem ser exclusivos à VISÃO ACADÊMICA, ou seja, não podem ter sido publicadas ou enviadas para outras revistas.

1.2) Todos os originais são submetidos ao Conselho Editorial, que reserva-se ao direito de sugerir eventuais modificações de estrutura e conteúdo do trabalho, quando acordadas com os autores.

1.3) As opiniões expressas nos trabalhos são de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

1.4) Os autores devem manter cópia (eletrônica e impressa) dos originais submetidos, para o caso de possível perda ou danos.

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE ARTIGOS

Formato: os artigos deverão ser digitados no editor de texto *Microsoft Word*, com página configurada em tamanho A4, fonte Arial, tamanho 12, espaço 1.5, com margens superior, inferior e esquerda com 3 cm e margem direita com 2 cm, observando a ortografia oficial. O artigo deverá ser submetido via on-line: <http://www.revistas.ufpr.br/academica/>.

2.0 ARTIGOS CIENTÍFICOS

Artigos Originais: deverão conter no máximo 10 laudas e observar a seguinte sequência:

2.1) Título do artigo e subtítulo, se necessário: deve ser sintético, objetivo e específico. Enviar título em português e inglês.

2.2) Prenome(s) por extenso e sobrenome(s) do(s) autor(es) (corpo 12), logo abaixo, sua(s) credencial(is), e local de atividade (corpo 10), em texto centralizado e e-mail para contato.

2.3) **Resumo:** Não ultrapassar 250 palavras.

2.4) **Palavras-Chave:** para determinar os termos que identificam o conteúdo do artigo.

2.5) **Abstract**

2.6) **Key words**

2.7) Texto: distribuí-lo conforme as características individuais do artigo, apresentado: a) introdução; b) revisão da literatura; c) material e métodos; d) resultados; e) discussão; f) conclusão (opcional). Obs.: As citações bibliográficas deverão ser de acordo com o sistema

autor-data das normas da ABNT.

2.8) Ilustrações: deverão ser numeradas e identificadas. Serão aceitas no máximo quatro ilustrações por artigo. Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, mencionar a fonte.

Devem ser salvas em arquivos com extensão: *.bmp; *.jpg; enviadas em arquivos separado.

2.9) Tabelas e gráficos: numerar distinta e consecutivamente, com algarismos arábicos (ex.: **TABELA 2** / ex.: **FIGURA 3**) e inserí-los o mais próximo possível do local onde são mencionados no texto, com títulos sintéticos e objetivos. **O título das tabelas devem ficar acima e o título dos gráficos e figuras devem ficar abaixo (todos em maiúsculas).**

2.10) Nomenclatura científica: deve ser citada segundo os critérios estabelecidos nos Códigos Internacionais em cada área. Unidades e Medidas devem seguir o Sistema Internacional.

2.11) Referências: devem estar apresentadas segundo a Associação Brasileira de Normas Técnicas -ABNT (NBR 6023).

3.0 ARTIGOS DE REVISÃO

Artigos Originais: Deverão conter, no máximo 8 laudas e observar a seguinte sequência:

3.1) Título do artigo e subtítulo, se necessário, específico. Enviar título em português e inglês.

3.2) Prenome(s) por extenso e sobrenome(s) do(s) autor(es) (corpo 12), logo abaixo, sua(s) credencial(is), local de atividade (corpo 10) em texto centralizado e e-mail para contato.

3.3) Texto: Abrangerá revisões de literatura sobre temas específicos, em 3 bases de dados e nos últimos 20 anos, apresentado na seguinte sequência: a) introdução; b) desenvolvimento do tema escolhido; c) conclusão. Obs.: As citações bibliográficas deverão ser de acordo com o sistema autor-data das normas da ABNT.

3.4) Ilustração (opcional): Deverá ser identificada. Será aceita somente uma ilustração por revisão. Se a ilustração já tiver sido publicada, mencionar a fonte. Deve ser salva em arquivos com extensão: *.bmp; *.jpg; enviada em arquivo separado.

3.5) Tabelas e gráficos (opcional): Numerar distinta e consecutivamente com algarismos arábicos (ex.: **TABELA 2** / ex.: **FIGURA 3**) e inserí-los o mais próximo possível do local onde são mencionados no texto, com títulos sintéticos e objetivos. O título das tabelas deve ficar acima e o título dos gráficos e as figuras devem ficar abaixo (em letras maiúsculas).

3.6) Nomenclatura científica: Deve ser citada segundo os critérios estabelecidos nos códigos internacionais em cada área. Unidades e Medidas devem seguir o Sistema Internacional.

3.7) Referências Bibliográficas: Devem estar apresentadas segundo a Associação Brasileira de Normas Técnicas -ABNT (NBR 6023).

4.0 RESUMOS E ABSTRACT DE DISSERTAÇÕES E TESES

4.1) Título original do trabalho de dissertação ou tese. Enviar título em português e inglês.

4.2) Prenome(s) do autor e orientador(es) abreviados e sobrenome(s) do(s) autor(es) (corpo 12), logo abaixo, sua(s) credencial(is) e e-mail para contato, programa de pós-graduação (corpo 12), inserir apoio financeiro quando couber.

4.3) Resumo e abstract sem parágrafo (corpo 12), indicando três palavras-chaves e respectivas Key-words: para determinar termos que identificam o conteúdo do artigo.

4.4) Nomenclatura científica: deve ser citada segundo os critérios estabelecidos nos Códigos Internacionais em cada área. Unidades e Medidas devem seguir o Sistema Internacional.

ATENÇÃO:

Os trabalhos deverão ser enviados acompanhados de uma carta de solicitação de publicação que indique endereço, telefone, fax e e-mail para contato com o(s) autor(es), bem como a classificação do trabalho (Artigo científico ou Artigo de opinião).

IMPORTANTE:

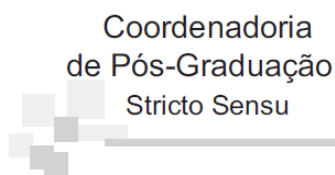
O(s) autor(es) deve(rão) enviar uma carta ao Comitê Editorial, autorizando a publicação do trabalho na íntegra, no site da Visão Acadêmica, pela *internet*. Caso contrário, o artigo não será aceito para publicação.

Submissão de artigos via on-line: [Http://www.revistas.ufpr.br/academica](http://www.revistas.ufpr.br/academica)

VISÃO ACADÊMICA

www.revistas.ufpr.br/academica





A Universidade Federal do Paraná, instituiu o Sistema Eletrônico de Revistas (**SER**), através do qual abre um importante canal de interação entre usuários e a comunidade científica em geral. Neste espaço estão listadas as Revistas Técnico-Científicas publicadas com recursos próprios ou com recursos do programa de apoio à publicação instituído pela UFPR.

O **SER** utiliza-se do Open Journal System, que é um software livre e com protocolo internacional, permitindo a submissão de artigos e o acesso às revistas de qualquer parte do mundo. Nesse sistema estão cadastradas 25 revistas da UFPR, abrangendo diversas áreas de conhecimento. O **DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA** da UFPR está encarregado da implantação e gerenciamento do Sistema.

O Sistema pode ser acessado por **AUTORES**, para a submissão de trabalhos, **CONSULTORES**, para a avaliação dos trabalhos, **EDITORES**, para o gerenciamento do processo editorial e **USUÁRIOS** em geral, interessados em acessar e obter **CÓPIAS** de artigos já publicados nas revistas.

A **SUBMISSÃO** de artigos é feita por meio eletrônico e o autor poderá fazer o **ACOMPANHAMENTO**, passo a passo, do processo de **AVALIAÇÃO** por parte dos consultores, até a editoração final do artigo. As **NORMAS** de publicação e demais instruções aos autores, bem como os endereços dos editores são encontrados nas páginas de cada revista.

O trabalho de editoração é feito pela **EDITORA DA UFPR**, que conta com corpo especializado de revisores das línguas inglesa e portuguesa, além de técnicos que se ocupam da formatação da versão final das revistas, dentro de padrões rígidos estabelecidos pela Editora. Findo o processo de revisão, uma cópia em PDF dos originais dos artigos é disponibilizada em meio digital para o SER, enquanto outras seguem para impressão em gráficas de Curitiba.

Agora que você já conhece um pouco mais sobre o Sistema Eletrônico de Revistas da Universidade Federal do Paraná, que tal submeter um trabalho? Então clique em **Revistas Técnico-Científicas**, na página www.prppg.ufpr.br, vá até o periódico de seu

interesse, clique na capa da revista e em seguida em **ACESSO**. Lembre-se de que para submeter um trabalho você só precisa se **cadastrar** e pronto!!! Mas se você apenas deseja consultar trabalhos já publicados, acesse **BUSCAR** e obtenha o artigo desejado.

No entanto, se você pretende expandir sua busca a sites internacionais, utilize o **Public Knowledge Project**. O PKP é uma ferramenta de pesquisa sediada na Universidade de Columbia Britânica, em Vancouver, Canadá, com o objetivo de divulgar e melhorar a qualidade da pesquisa acadêmica através de ambientes on-line, com acessibilidade global. Desde 2001 o PKP vem oferecendo programas livres para o gerenciamento e publicações de revistas científicas e conferências, sendo usados em várias partes do mundo como forma de reduzir custos de publicações, ampliar a indexação e aumentar o acesso aos diversos temas de interesse da comunidade científica ou do público em geral, numa escala global.

Experimente fazer uma busca por um tema qualquer de seu interesse utilizando essa ferramenta. Vá em **BUSCAR**, digite uma palavra-chave em Busca nos arquivos, clique em **Busca no índice do PKS System** e finalmente em **Buscar**, ao lado direito da barra inferior. Com isso, você acessará artigos sobre o tema de seu interesse, publicados em diversas partes do mundo.

Universidade Federal do Paraná
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

R. Dr. Faivre, 405 - Ed. D. Pedro II, 1º Andar, Curitiba, Paraná, Brasil
CEP-80060-140 - Telefone: (41) 3360-5331 / 3360-5332, FAX: (41) 3360-5330 -
prppg@ufpr.br