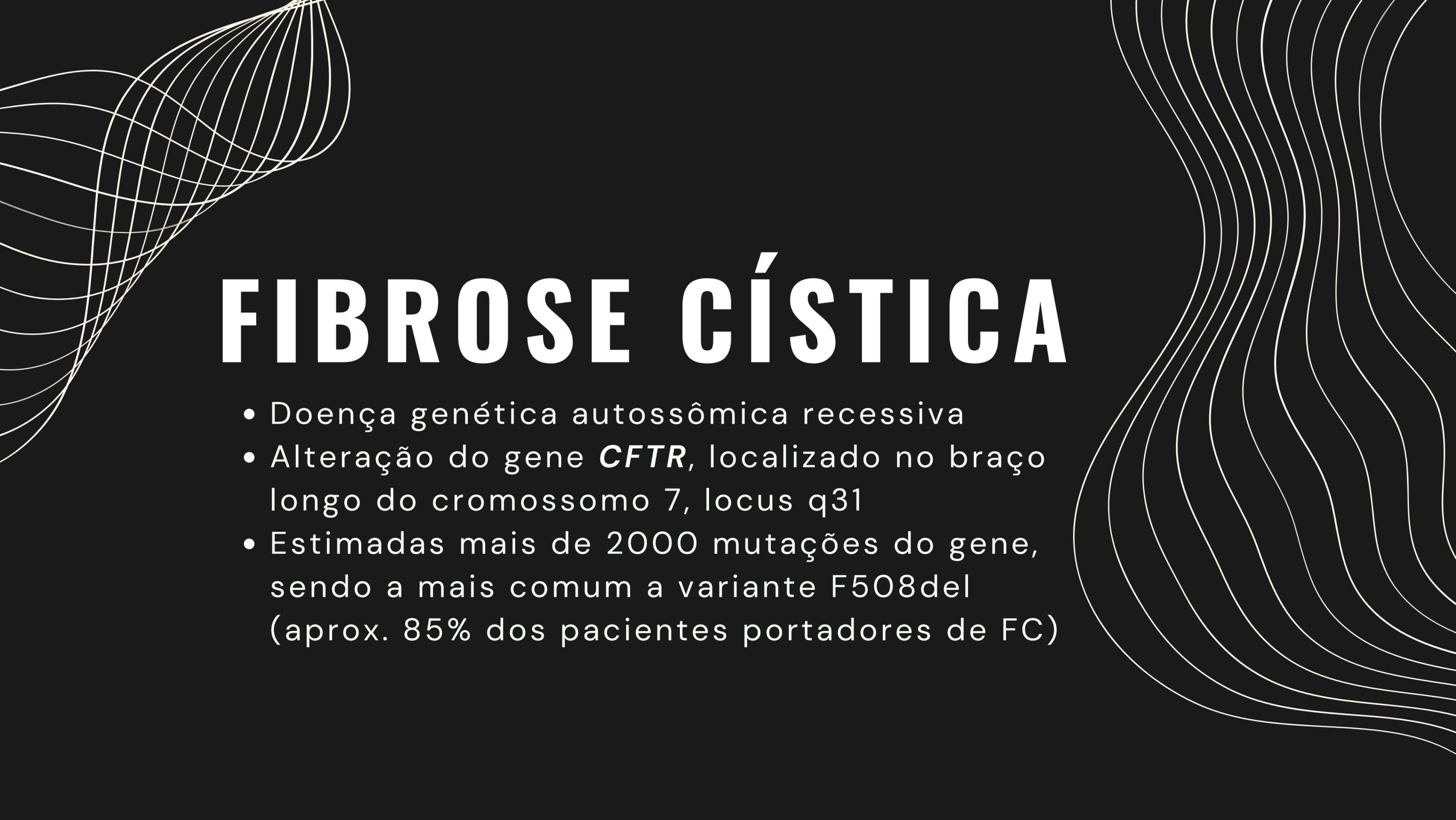




HIJPII

FIBROSE CÍSTICA MANIFESTAÇÕES EXTRAPULMONARES

**SARAH MAHLER CALIL
RESIDENTE DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL JOÃO PAULO II
AGOSTO, 2024**



FIBROSE CÍSTICA

- Doença genética autossômica recessiva
- Alteração do gene *CFTR*, localizado no braço longo do cromossomo 7, locus q31
- Estimadas mais de 2000 mutações do gene, sendo a mais comum a variante F508del (aprox. 85% dos pacientes portadores de FC)



FIBROSE CÍSTICA

- Estima-se que cerca de 105.000 pacientes foram diagnosticados com FC em 94 países
- EUA: 1:3.300 pacientes caucasianos
1:15.300 pacientes pretos
1:32.000 americanos de origem asiática

Cystic Fibrosis Foundation



FIBROSE CÍSTICA

BRASIL

- RS: 1 : 2000 – 1 : 5000
- MG, PR e SC: 1 : 9000 – 1 : 9500

Protocolo Clínico dos Centros de Referência do Estado de Minas Gerais, 2008

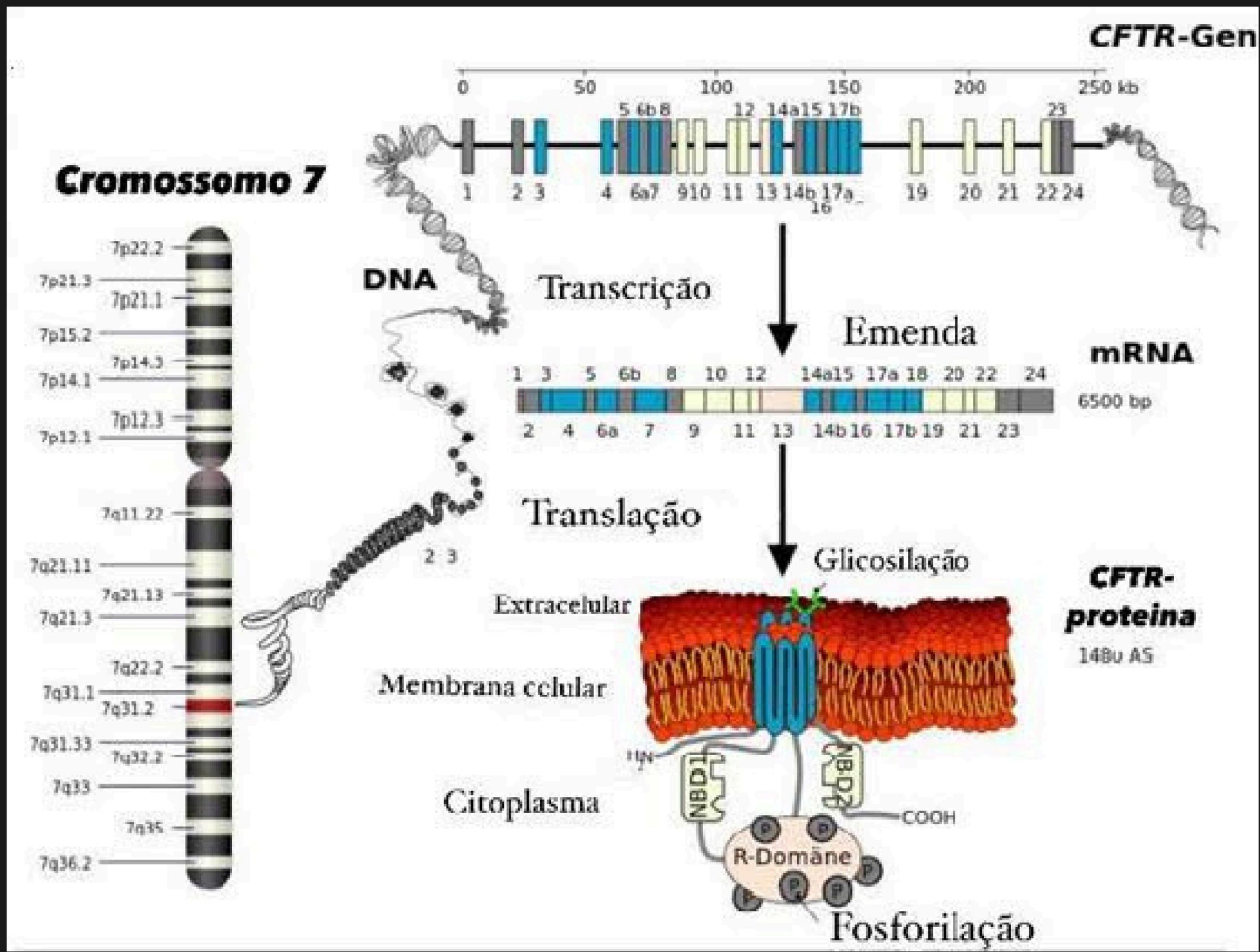
Relação população com a incidência de casos

Populações	Incidência
Europeus	1:3000
Americanos brancos	1:3000
Latino americanos	1:4000-10000
Afro-americanos	1:15000-20000
Japoneses	1:350000

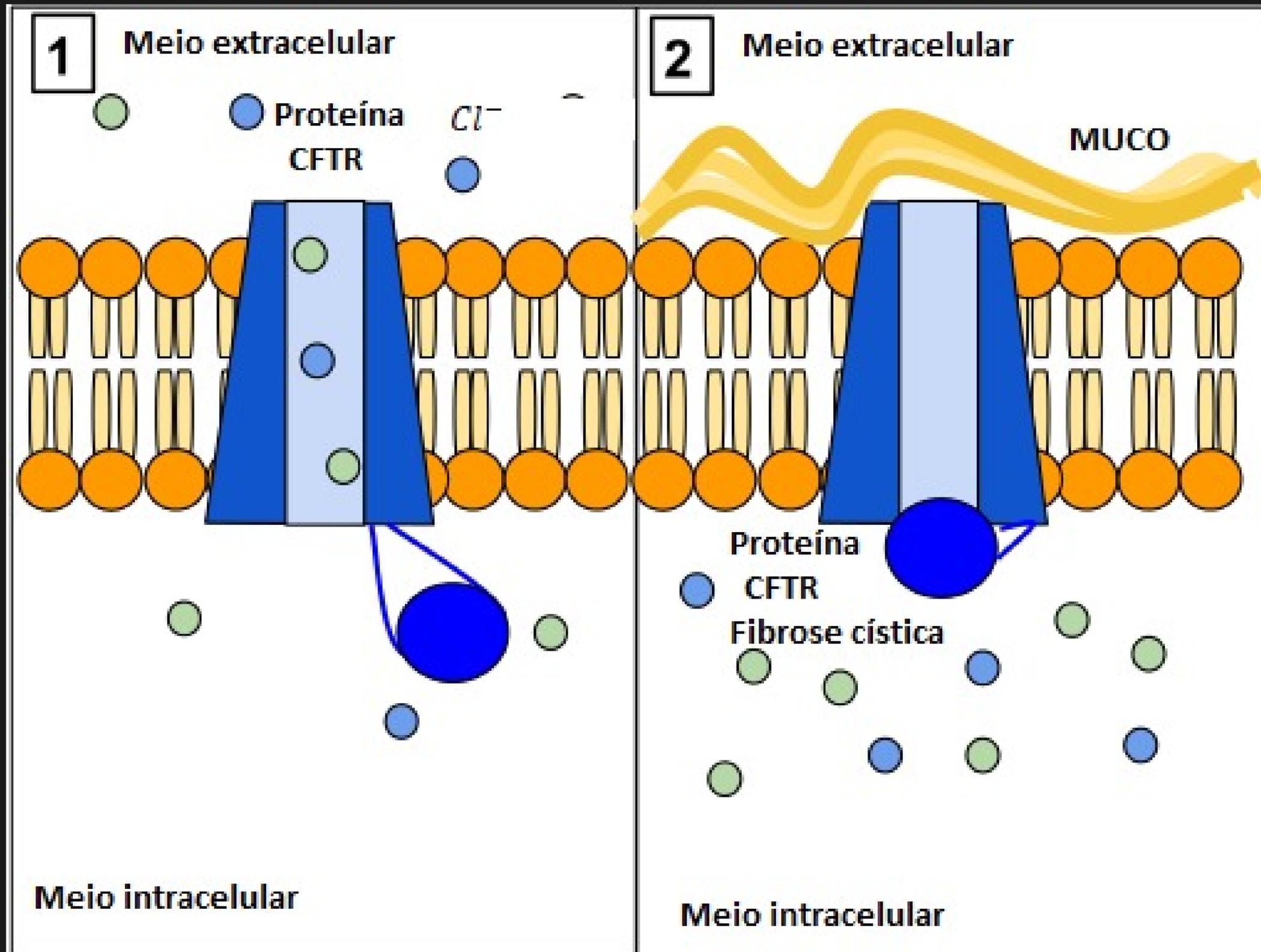
Fonte: Baseado em SULLIVAN, Brian P O', FREEDMAN, Steven D (2009).
Cystic fibrosis. (pág. 1892). Adaptado por Carolina de Fátima Scarparo



FISIOPATOLOGIA

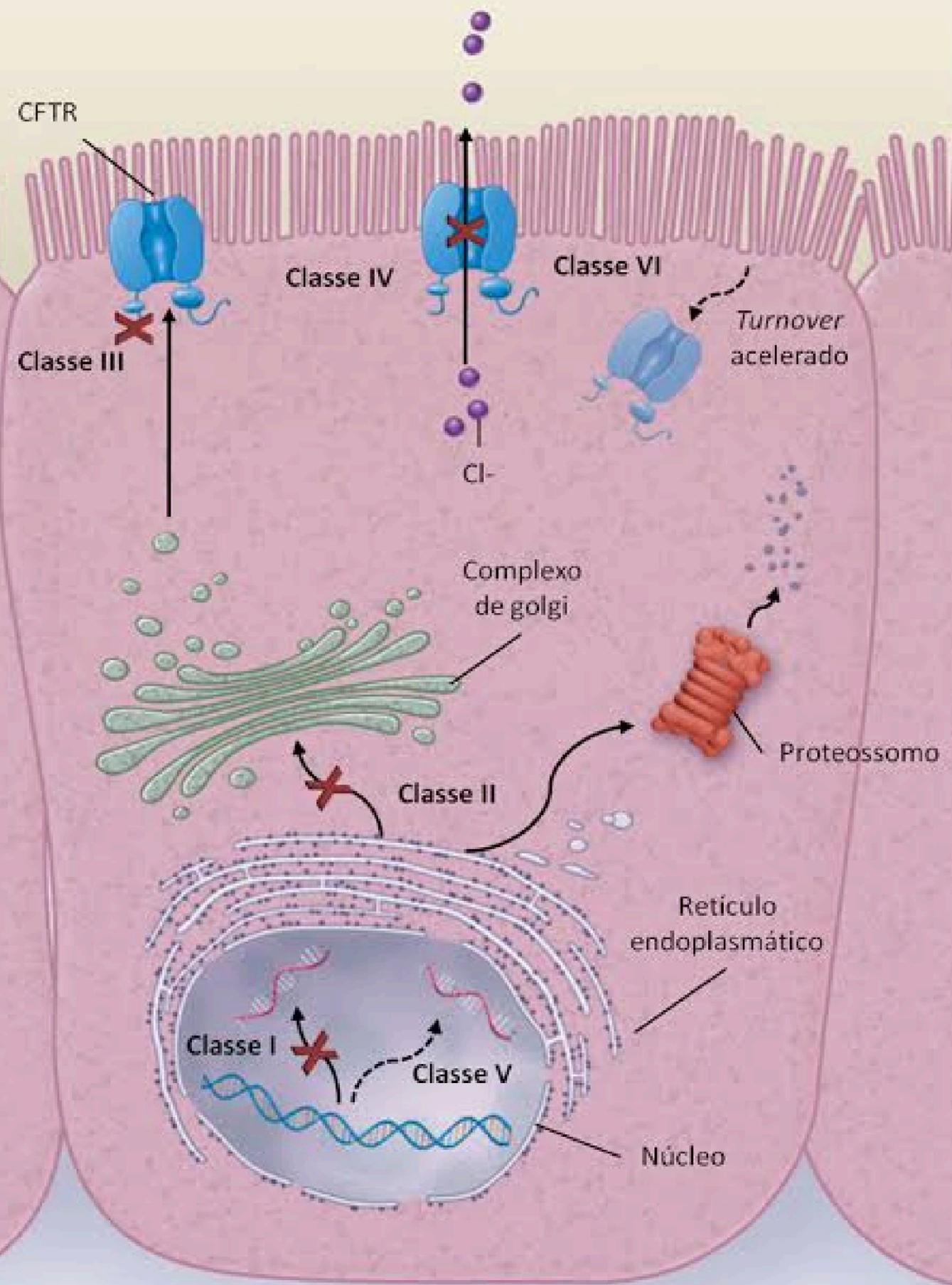


KUBEECK, "CFTR from gene to channel 01" editado por Bruna Maciel Melo



"CFTR Protein Panels.svg". Editado por Carolina de Fátima Scarparo

Classes de Mutação



- Classe I: Mutações que influenciam a produção de proteínas.
- Classe II: Mutações relacionadas ao processamento das proteínas.
- Classe III: Mutações que alteram a abertura do canal.
- Classe IV: Mutações que alteram o transporte de íons.
- Classe V: Mutações que prejudicam a atividade celular da CFTR.
- Classe VI: Mutações que reduzem a expressão da proteína por influenciar a estabilidade do CFTR na membrana plasmática.

DIAGNÓSTICO



Triagem neonatal:
TESTE DO PEZINHO

- 1 dosagem: até 5d de vida
- 2 dosagem: até 30d de vida



Teste do Suor
(2 amostras)

Recomendado: testes
quantitativos
Ex: coulometria



Testes Genéticos

- Pesquisa de mutações
- Sequenciamento do gene CFTR



MANIFESTAÇÕES EXTRAPULMONARES

TRATO GASTROINTESTINAL

TRATO GASTROINTESTINAL

A mutação do gene CFTR pode causar mal funcionamento do **Sistema Nervoso Entérico**:

Devido a redução da transmissão de impulsos nervosos, as fibras musculares estão mais propensas ao relaxamento

Assim, o **peristaltismo** e **contração esfinteriana** consequentemente estarão prejudicados.

ESÔFAGO:
Pode haver relaxamento do esfíncter esofágico inferior - maiores chances de **refluxo gastroesofágico**

TRATO GASTROINTESTINAL

A mutação do gene CFTR pode causar mal funcionamento do **Sistema Nervoso Entérico**:

Devido a redução da transmissão de impulsos nervosos, as fibras musculares estão mais propensas ao relaxamento

Assim, o **peristaltismo** e **contração esfinteriana** consequentemente estarão prejudicados.

ESTÔMAGO:
a redução do peristaltismo pode causar estase gástrica / **gastroparesia** -> prejudica tanto expansão como esvaziamento gástrico

Plenitude pós-prandial, distensão abdominal, náuseas, vômitos, baixa ingesta alimentar

TRATO GASTROINTESTINAL

A mutação do gene CFTR pode causar mal funcionamento do **Sistema Nervoso Entérico**:

Devido a redução da transmissão de impulsos nervosos, as fibras musculares estão mais propensas ao relaxamento

Assim, o **peristaltismo** e **contração esfinteriana** consequentemente estarão prejudicados.

INTESTINO DELGADO: a motilidade intestinal reduzida predispõe a estase intestinal, distensão e dor abdominal, supercrescimento bacteriano

As secreções espessas e produtos alimentares mal digeridos prejudicam a absorção dos nutrientes

TRATO GASTROINTESTINAL

A mutação do gene CFTR pode causar mal funcionamento do **Sistema Nervoso Entérico**:

Devido a redução da transmissão de impulsos nervosos, as fibras musculares estão mais propensas ao relaxamento

Assim, o **peristaltismo** e **contração esfinteriana** consequentemente estarão prejudicados.

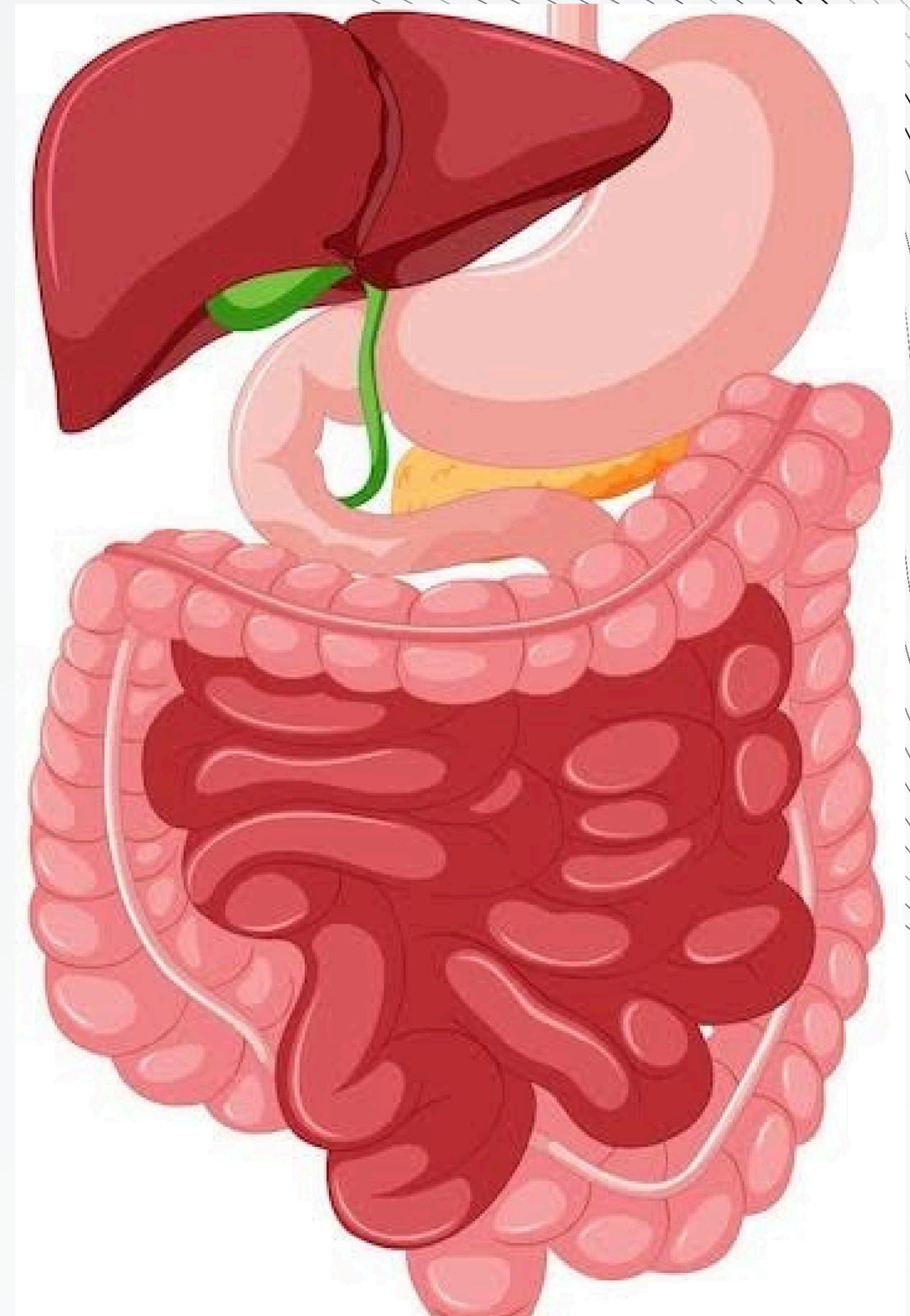
INTESTINO GROSSO / CÓLON:
secreções espessas e motilidade reduzida podem causar **constipação**

A alteração da microbiota típica presente no cólon também predispõe ao desenvolvimento de câncer de cólon

PÂNCREAS

- Produz **BICARBONATO** e **ENZIMAS PANCREÁTICAS**, responsáveis pela digestão de carboidratos, proteínas e lipídeos
- Pacientes portadores de FC podem apresentar **obstrução dos ductos pancreáticos** devido as **secreções espessas** características da doença - **INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA**

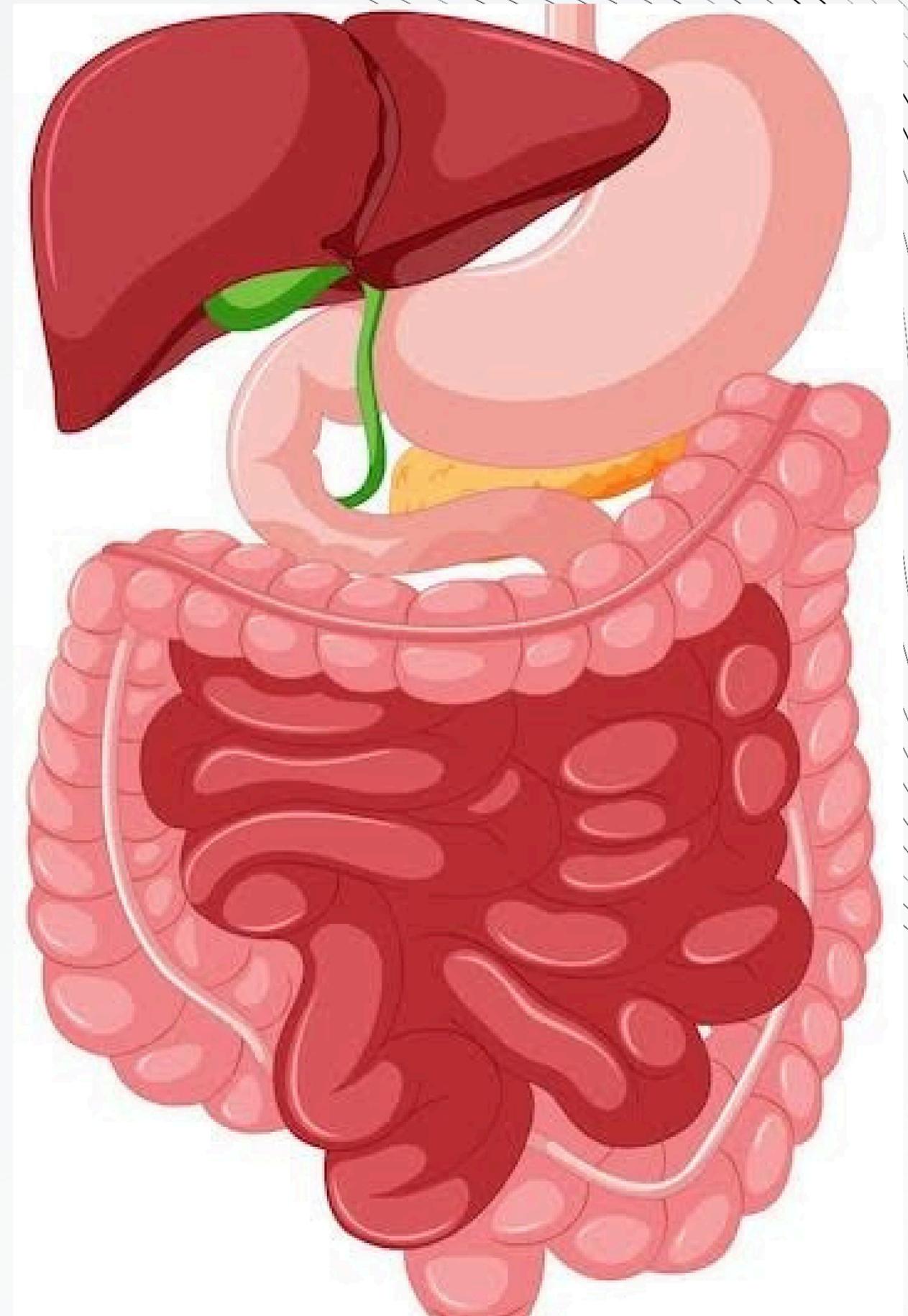
Cystic Fibrosis Foundation



INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

E provável que 90% das crianças portadoras de FC evoluam com insuficiência pancreática até os 12 meses de idade

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis, Royal Brompton Hospital, 2023

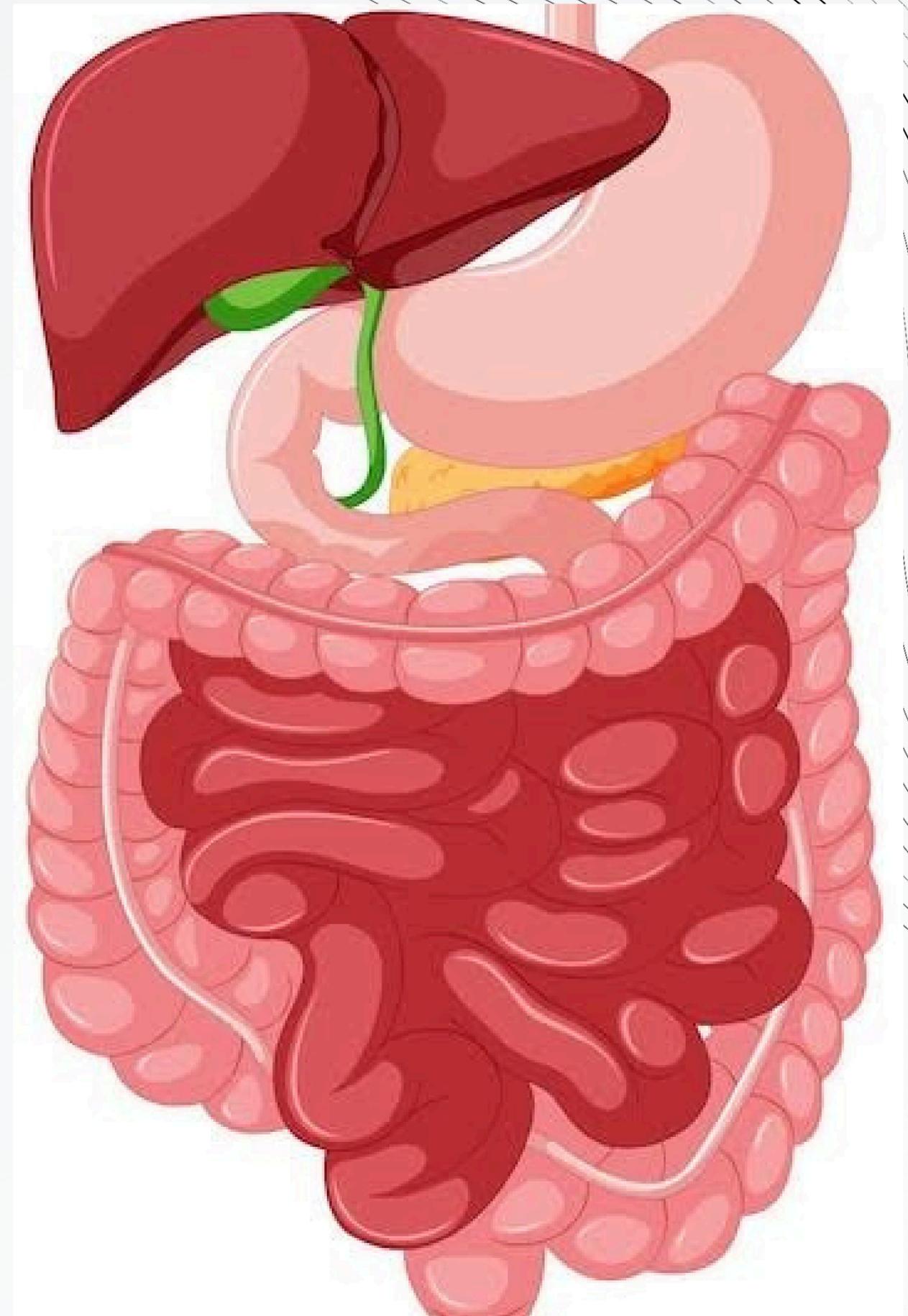


INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

Diagnostico clinico:

- Esteatorreia (oleosidade, odor fétido)
- Diarreia crônica
- Baixo ganho ponderal
- Sinais de hipovitaminose (vitaminas lipossolúveis)

Diretrizes Brasileiras de Diagnostico e
Tratamento da Fibrose Cística, 2017

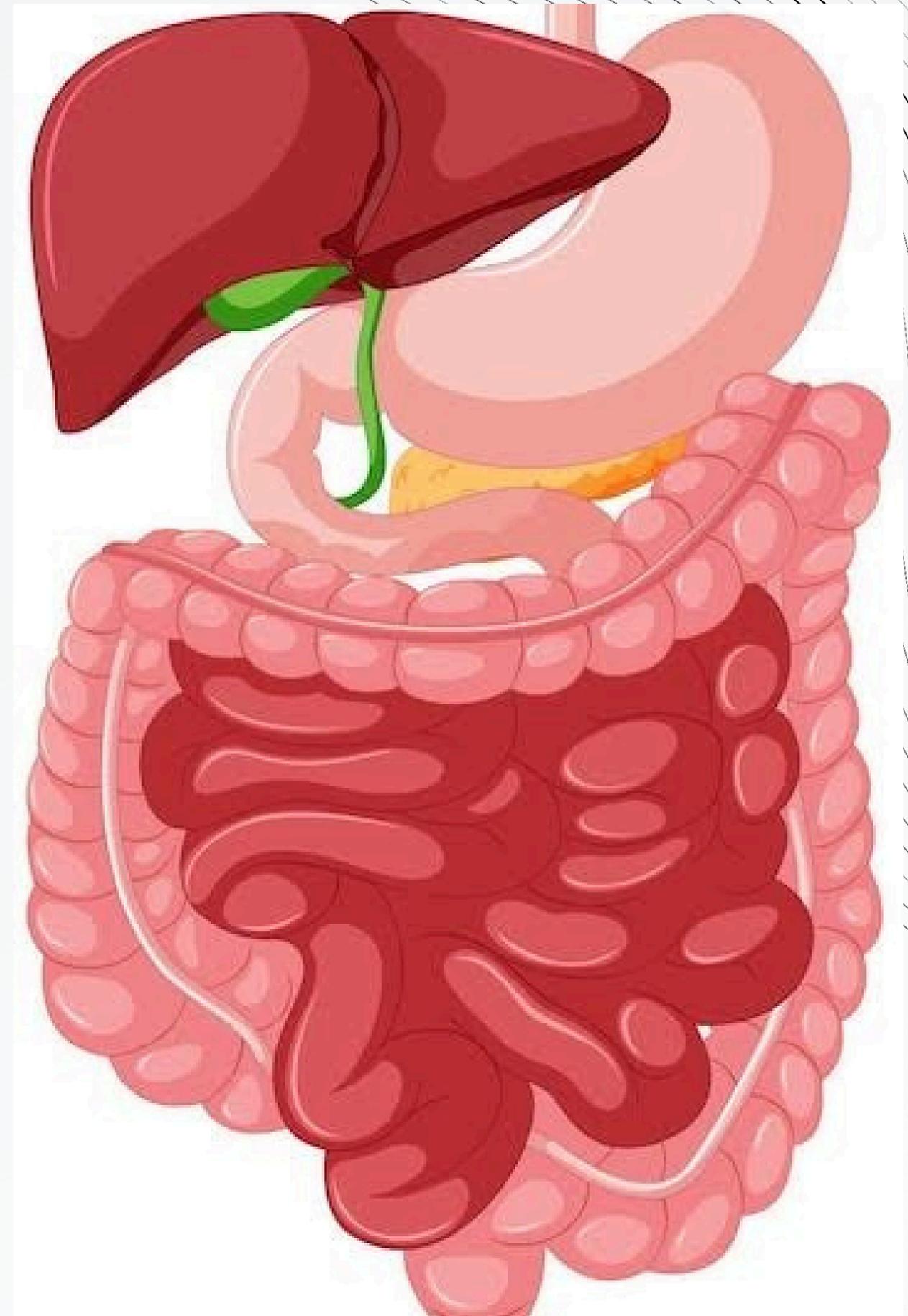


INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

Diagnostico laboratorial:

- **Elastase fecal** - sens. 86 - 100%
- Gordura fecal por Van de Kamer (padrão ouro, porem limitado - dificuldades técnicas)
- Esteatócrito - avaliação semiquantitativa (valor relativo - limitado a pesquisas)

Diretrizes Brasileiras de Diagnostico e
Tratamento da Fibrose Cística, 2017



INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

INTERPRETAÇÃO DA ELASTASE FECAL

normal: > 200mcg/g de fezes;

insuficiência pancreática leve/moderada: 100-200 mcg/g de fezes;

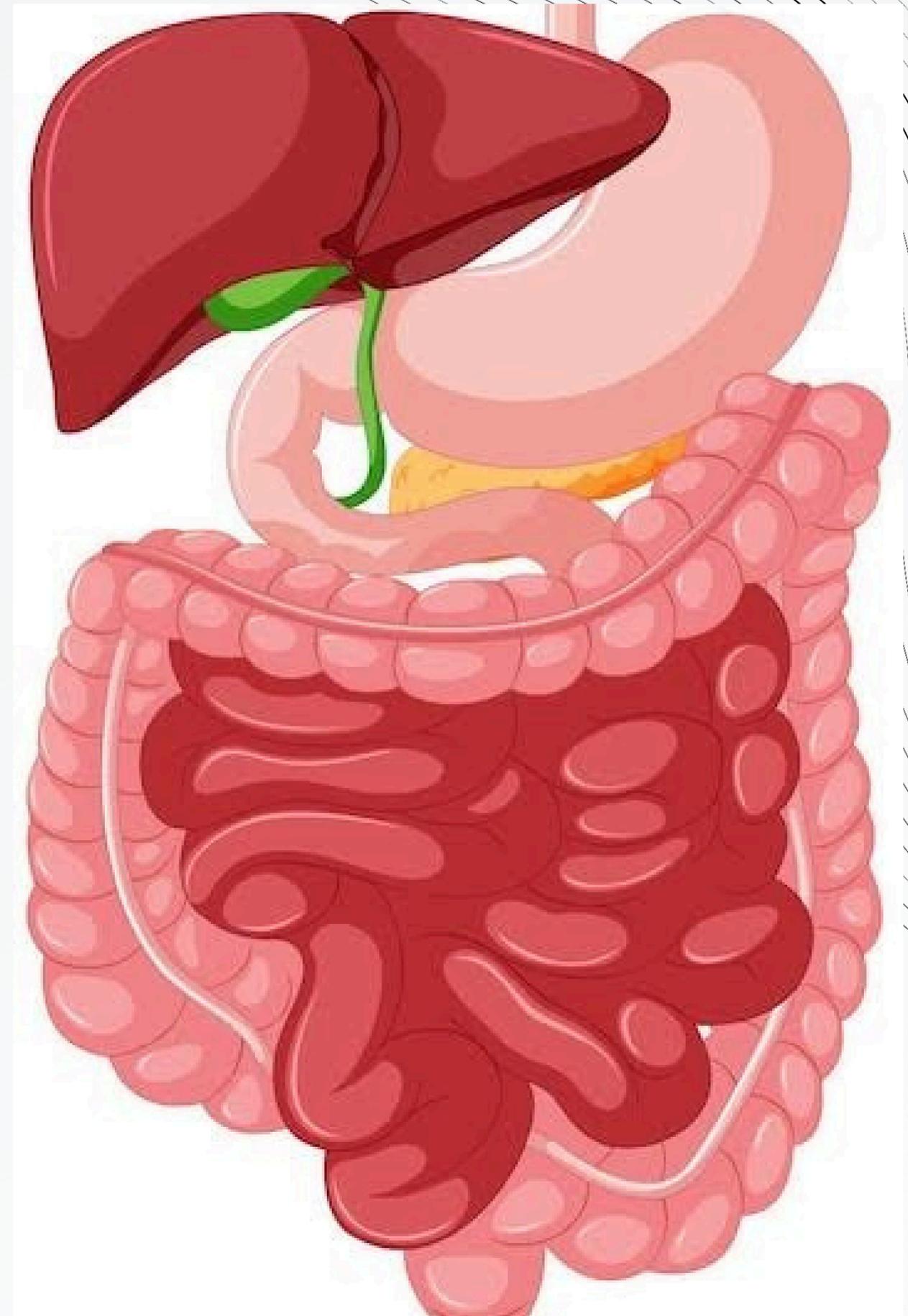
insuficiência pancreática grave: < 100 mcg/g de fezes.

* Pacientes com FC geralmente apresentam valores < 15 mcg/g de fezes.

INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

- Pacientes devem ser monitorados anualmente
- Monitoramento em períodos de deficit de crescimento, perda de peso ou diarreia cronica

Diretrizes Brasileiras de Diagnostico e Tratamento da Fibrose Cística, 2017



INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

Tabela 4. Dosagens iniciais recomendadas para a terapia de reposição de enzimas pancreáticas.^a

Doses	Lactentes, por 120 ml de fórmula ou por aleitamento	< 4 anos, U/kg por refeição	> 4 anos, U/kg por refeição
Dose inicial	2.000 U	1.000 U	500 U
Dose máxima por refeição	4.000 U	2.500 U	2.500 U
Lanches	---	½ dose	½ dose

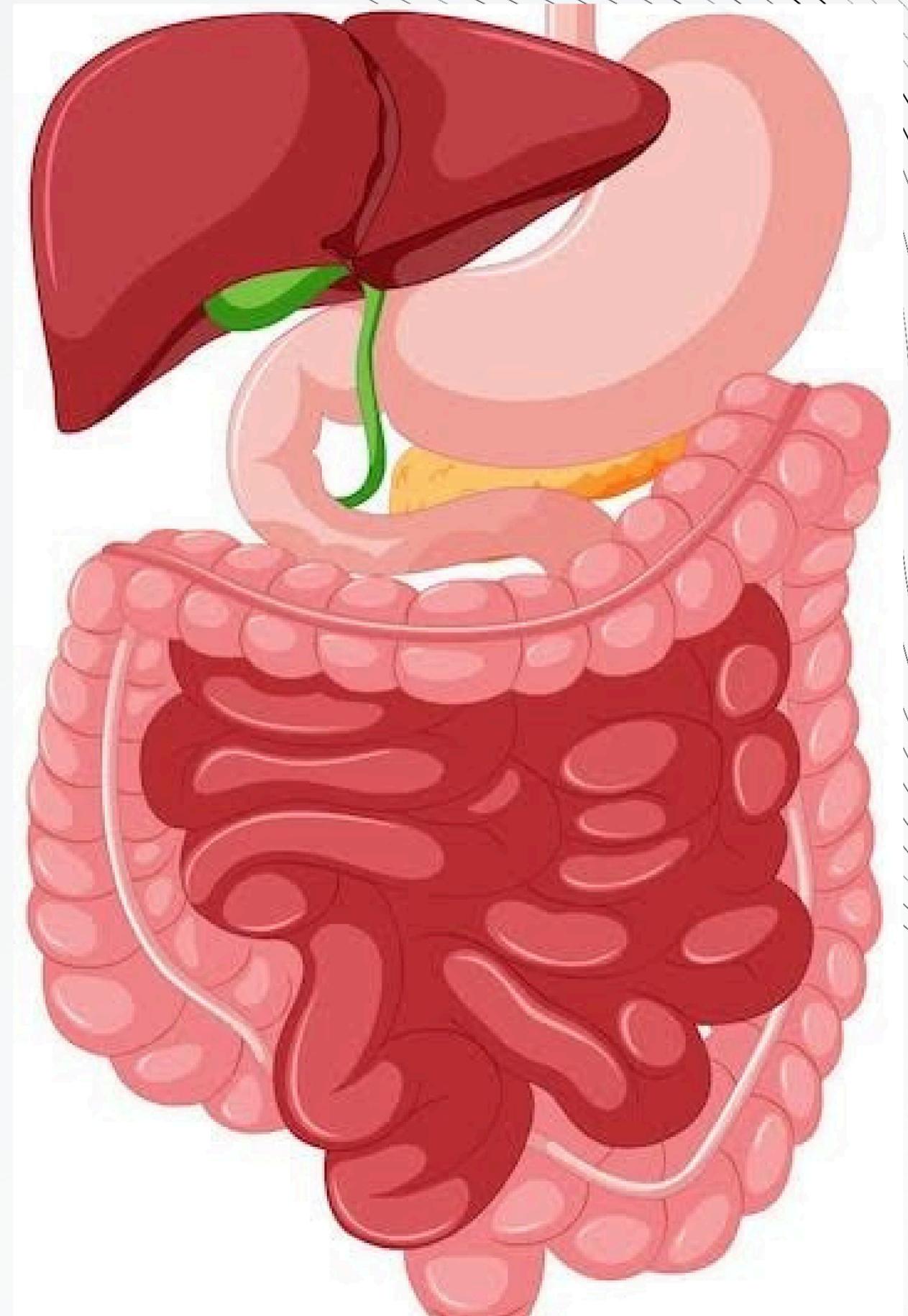
^aDose máxima diária: 10.000 U/kg/dia.

INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

Avaliação da resposta a terapia enzimática:

- Estado nutricional, ganho ponderal
- Sinais e sintomas de má absorção
- Padrão de evacuações e características das fezes

Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e
Tratamento da Fibrose Cística, 2017



SÍNDROME DA OBSTRUÇÃO INTESTINAL DISTAL



Complicação associada a terapia enzimática, decorrente de constipação por dose inadequada do medicamento



- Dor abdominal, náuseas, massa fecal palpável (quadrante inferior direito)
- A obstrução completa, cursa com sintomas de abdome agudo obstrutivo

Diretrizes Brasileiras de Diagnostico e Tratamento da Fibrose Cística, 2017



SÍNDROME DA OBSTRUÇÃO INTESTINAL DISTAL



OBSTRUÇÃO INCOMPLETA:

- Hidratação VO, reposição de eletrólitos
- Laxativos (polietilenoglicol)



OBSTRUÇÃO COMPLETA:

- Hidratação EV
- Sonda + enemas
- Considerar abordagem cirúrgica

Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e
Tratamento da Fibrose Cística, 2017



ÍLEO MECONIAL

- Primeira manifestação clínica de FC em 15-20% dos casos
- Pacientes com ileo meconial devem ser investigados para FC
- Consiste na obstrução ileal por mecônio e muco espesso
- Se manifesta pela ausência de eliminação de fezes nas primeiras 48h de vida, acompanhado de distensão abdominal e vômitos (abdome agudo obstrutivo)

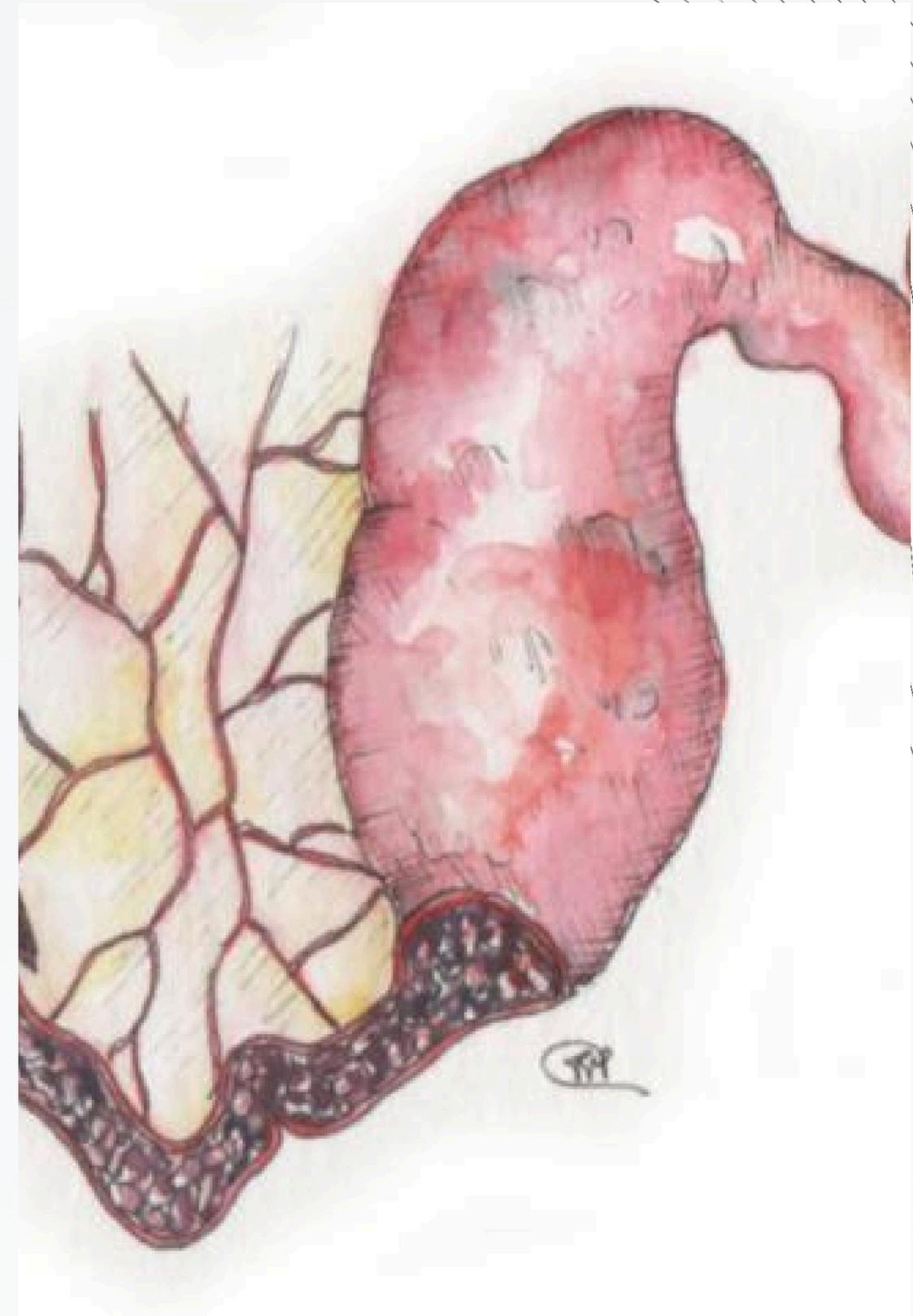


ÍLEO MECONIAL

TRATAMENTO:

- Enemas hiperosmolares
- Sonda nasogástrica aberta
- Hidratação
- Controle eletrolítico
- Casos complexos (atresias, microcólon, necrose e/ou perfuração) devem ser tratados cirurgicamente

Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística, 2017



OUTRAS CONDIÇÕES GI NA FC

01

REFLUXO GASTROESOFAGICO (30%)

02

CONSTIPAÇÃO INTESTINAL (40%)

03

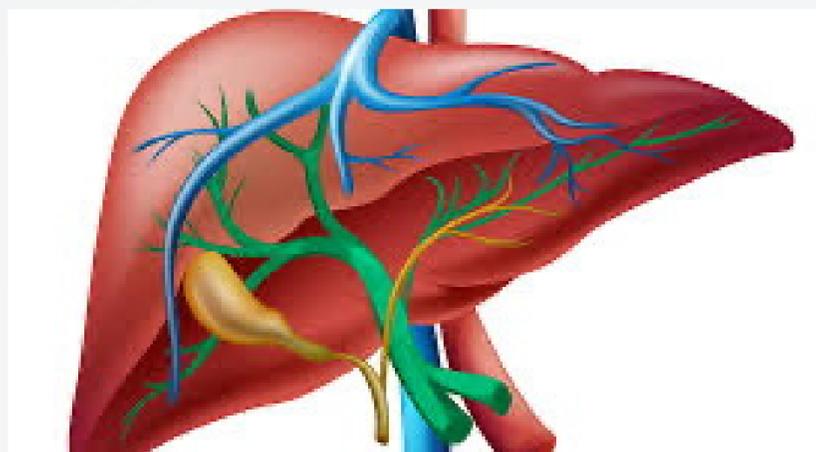
PANCREATITE AGUDA (10% DOS PACIENTES COM SUFICIENCIA PANCREATICA)

04

PROLAPSO RETAL (20% DOS PACIENTES ENTRE 1-2 ANOS)

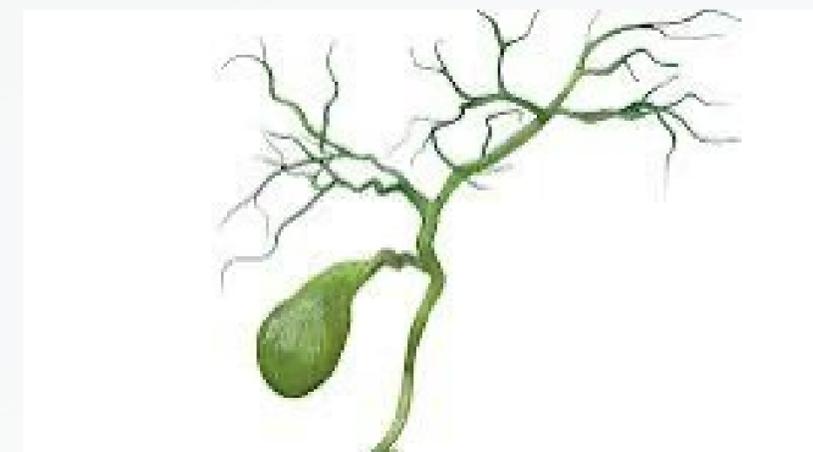
A abordagem e tratamento dessas condições é semelhante à dos pacientes não portadores de FC

ACOMETIMENTO HEPÁTICO E DE VIAS BILIARES



- O fígado produz a bile, responsável pela emulsificação lipídica, enquanto a vesícula biliar armazena essa substância.

- Na FC, a alta viscosidade da bile é comumente vista como “barro biliar” ou litíase biliar, geralmente assintomáticos
- Eventualmente, o quadro evolui com obstrução dos ductos biliares intrahepáticos e da própria vesícula biliar.



Cystic Fibrosis Foundation

ACOMETIMENTO HEPÁTICO E DE VIAS BILIARES

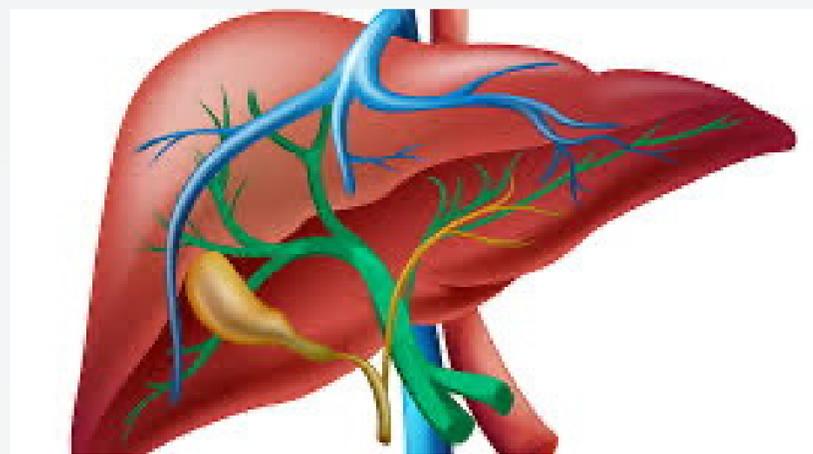
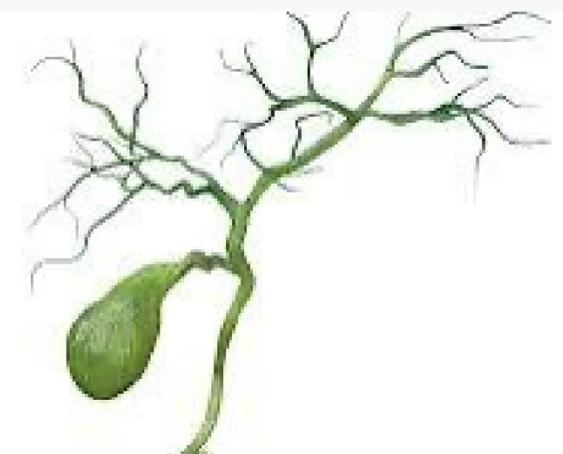


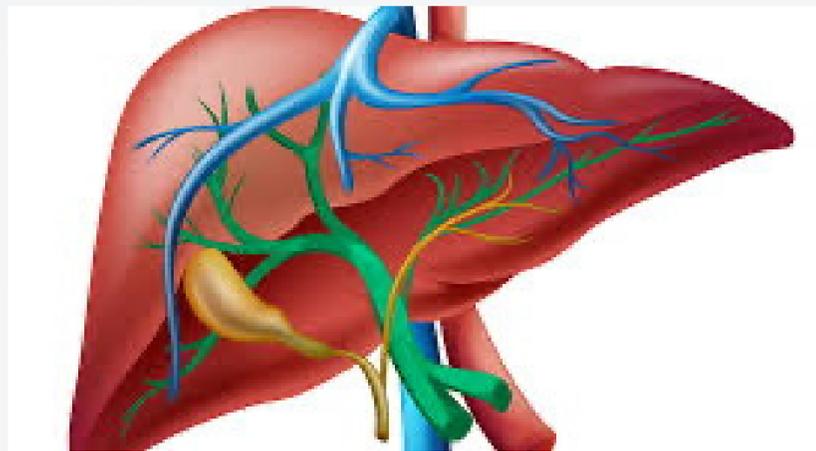
Tabela 5. Frequência das manifestações hepáticas e de vias biliares em pacientes com fibrose cística.

Órgão	Proporção aproximada, %
Fígado	
Aumento das enzimas hepáticas	10-35
Esteatose hepática	20-60
Cirrose biliar focal	11-70
Cirrose biliar multilobular	5-15
Colestase neonatal	< 2
Estenose do ducto biliar	< 2
Colangite esclerosante	< 1
Colangiocarcinoma	rara
Vesícula biliar	
Colelitíase e colecistite	10-30
Microvesícula	24-50

Adaptado de Debray et al. ⁽¹⁸⁹⁾



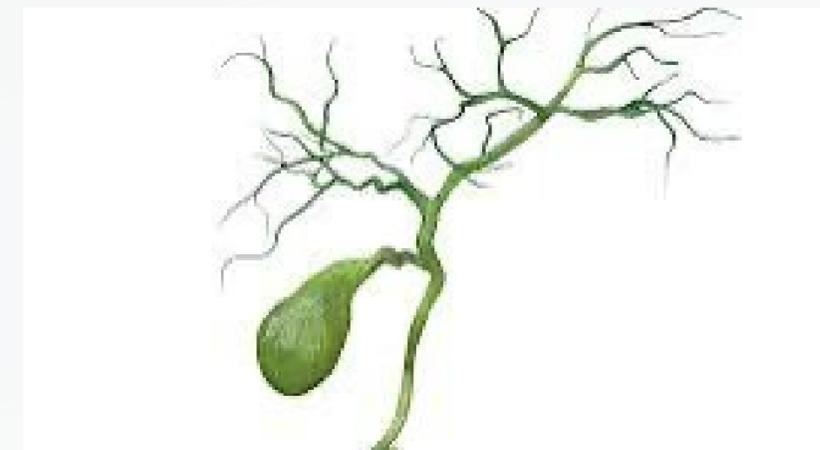
ACOMETIMENTO HEPÁTICO E DE VIAS BILIARES



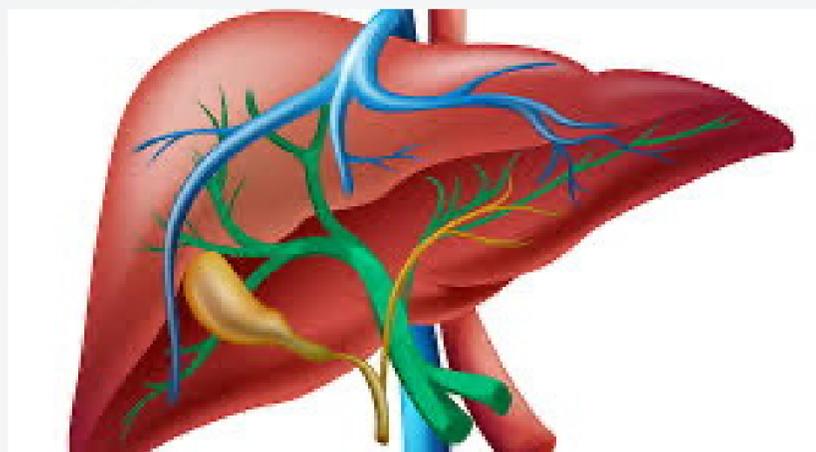
DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

- Hepatomegalia (>2,5–3cm RCD)
- Icterícia
- Esplenomegalia

- Colestase (icterícia, hipocolia fecal, colúria)
- Colelitíase
- Estigmas de hipertensão porta



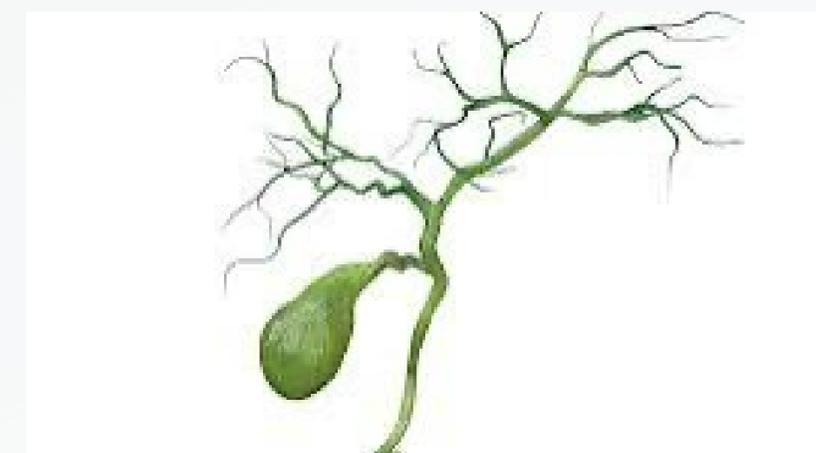
ACOMETIMENTO HEPÁTICO E DE VIAS BILIARES



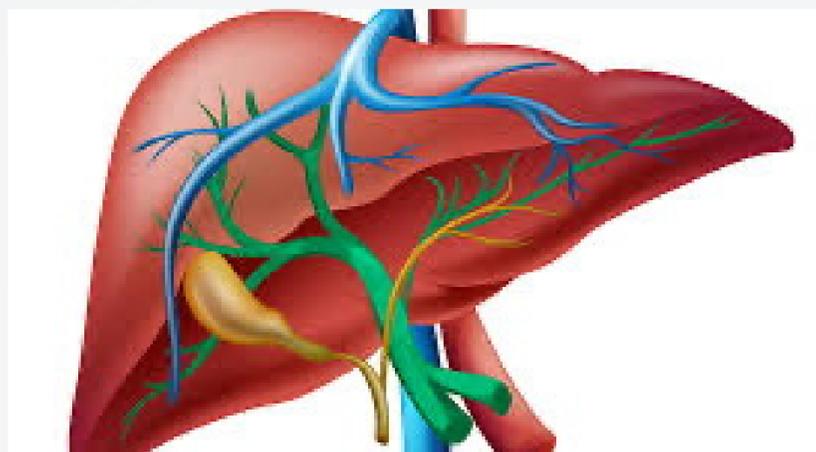
DIAGNOSTICO LABORATORIAL:

- TGO, TGP, FAL, GGT (>1,5x VR em 2 exames consecutivos)
- Bilirrubina total e frações
- Coagulograma, albumina

- Aumento de GGT pode ser o primeiro sinal de acometimento hepático
- Evolução crescente de GGT pode estar relacionada a cirrose biliar multifocal



ACOMETIMENTO HEPÁTICO E DE VIAS BILIARES

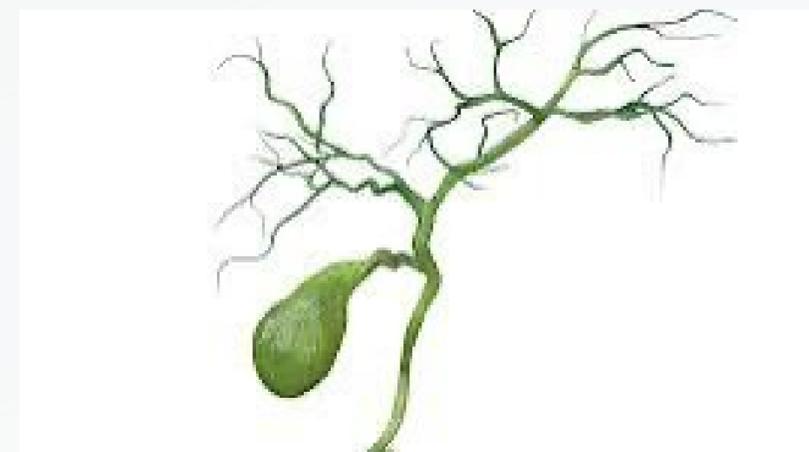


ULTRASSOM DE ABDOME:

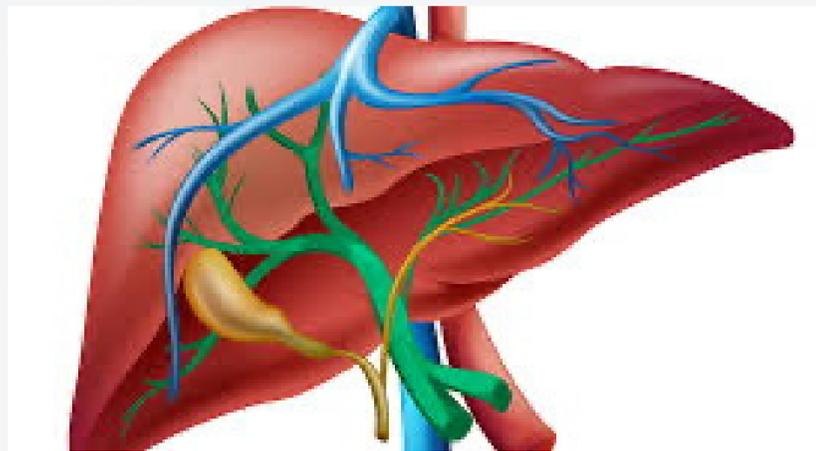
- Indicado sempre quando ha alterações clinicas e/ou laboratoriais
- A partir da segunda década de vida deve ser feito anualmente para rastreamento de doença hepatica e de vias biliares

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

- Indicada em casos de hipertensão porta e investigação ou suspeita de varizes esofágicas



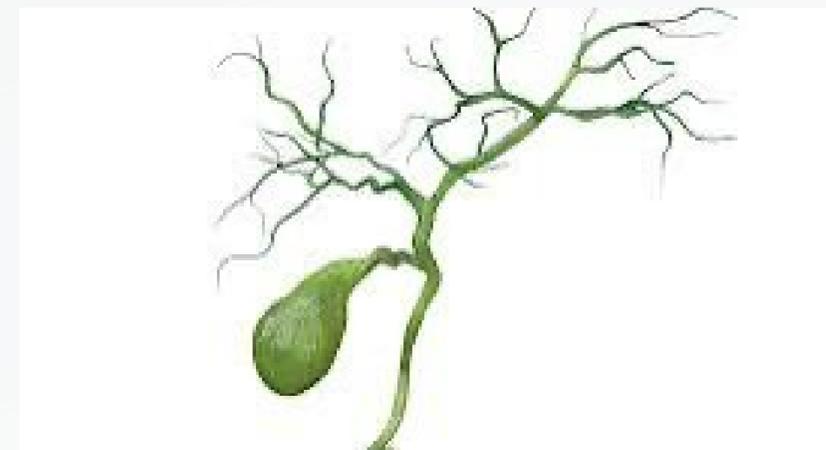
ACOMETIMENTO HEPÁTICO E DE VIAS BILIARES



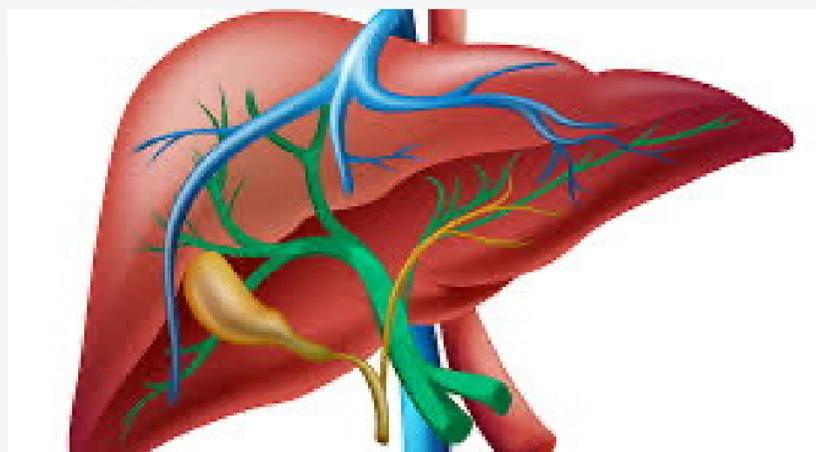
TRATAMENTO:

- Ácido ursodeoxicólico 15–20 mg/kg 2x/dia, objetiva melhorar o fluxo, viscosidade e composição da bile.

- Indicado em casos de hepatomegalia, elevação de enzimas hepáticas, alteração de coagulação e/ou evidencia de cirrose
- Não é indicado para tratamento de esteatose isolada



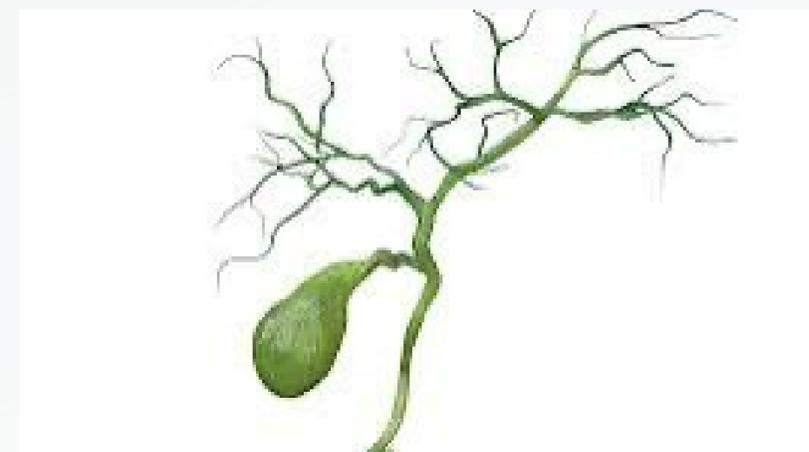
ACOMETIMENTO HEPÁTICO E DE VIAS BILIARES



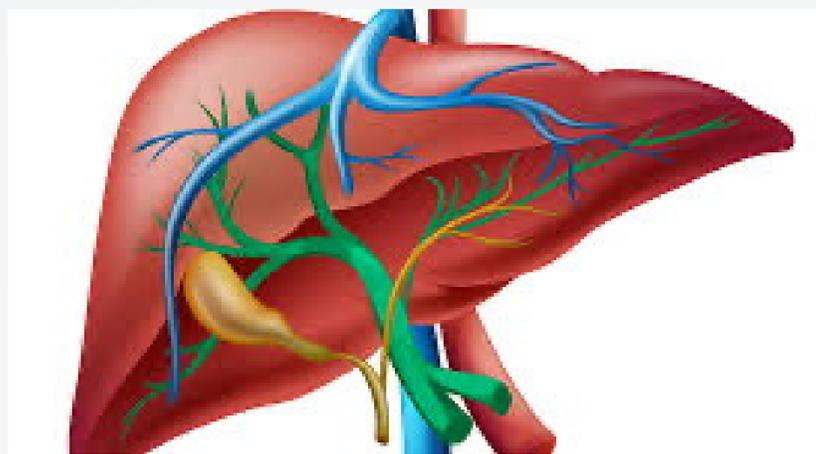
TRATAMENTO:

- Avaliar necessidade de reposição de Vitamina K, conforme coagulograma

- Cuidado com drogas de metabolização hepática (ex: Azitromicina, antifúngicos, moduladores de CFTR)



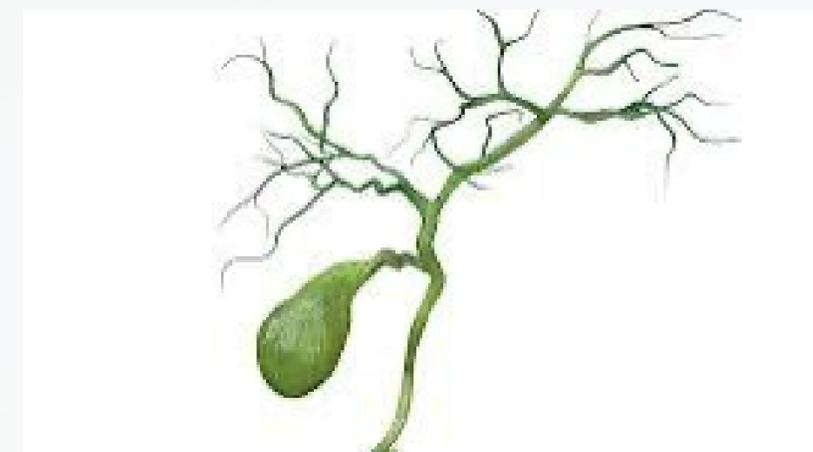
ACOMETIMENTO HEPÁTICO E DE VIAS BILIARES



ENCAMINHAR AO HEPATOLOGISTA:

- Pacientes com sinais de hipertensão portal
- Evidência de cirrose hepática

- Doença hepática avançada: pode ser indicado transplante

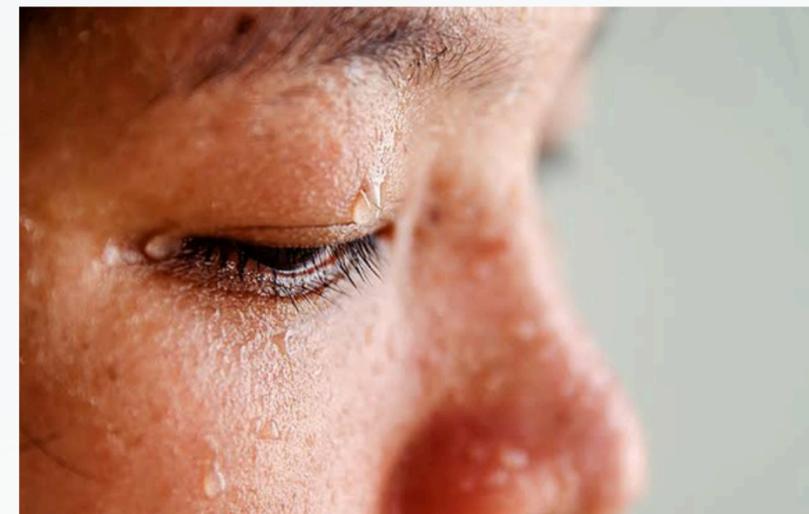


DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS



- Perda de sal pelo suor >> alto risco de desidratação e distúrbios eletrolíticos, especialmente em lactentes

- CLINICA: Prostração, apatia, irritabilidade, taquipneia
- Hiponatremia, hipocalemia, hipocloremia, desidratação



DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS

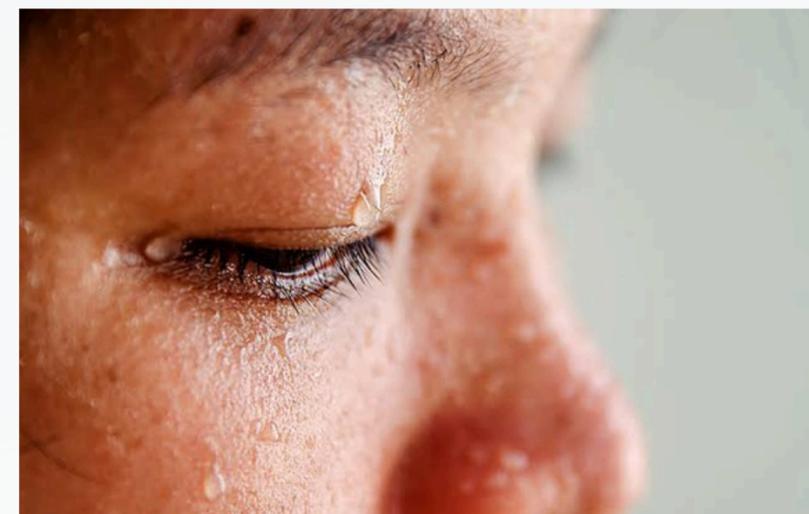


AValiação LABORATORIAL:

- 1 ano de vida: eletrólitos trimestralmente + sódio urinário mensal
- 2 ano de vida: eletrólitos + sódio urinário trimestral

SÓDIO URINÁRIO:

- <10: depleção corporal grave
- 10-20: depleção corporal moderada
- 20-40: nível aceitável
- >40: desejável

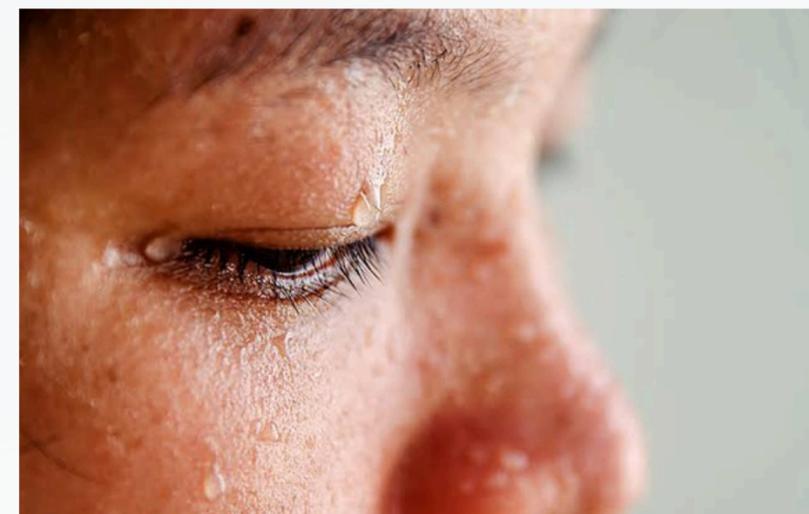


DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS



- TRATAMENTO: neonatos e lactentes, em uso de leite materno ou formula infantil

- SUPLEMENTAR: Cloreto de sodio 2,5 - 3,0 mEq/kg/dia



DESNUTRIÇÃO



- Multifatorial
- Insuficiência pancreática, estase GI, DRGE, etc



- Especial atenção aos primeiros 12m após o diagnóstico , primeiro ano de vida e puberdade.



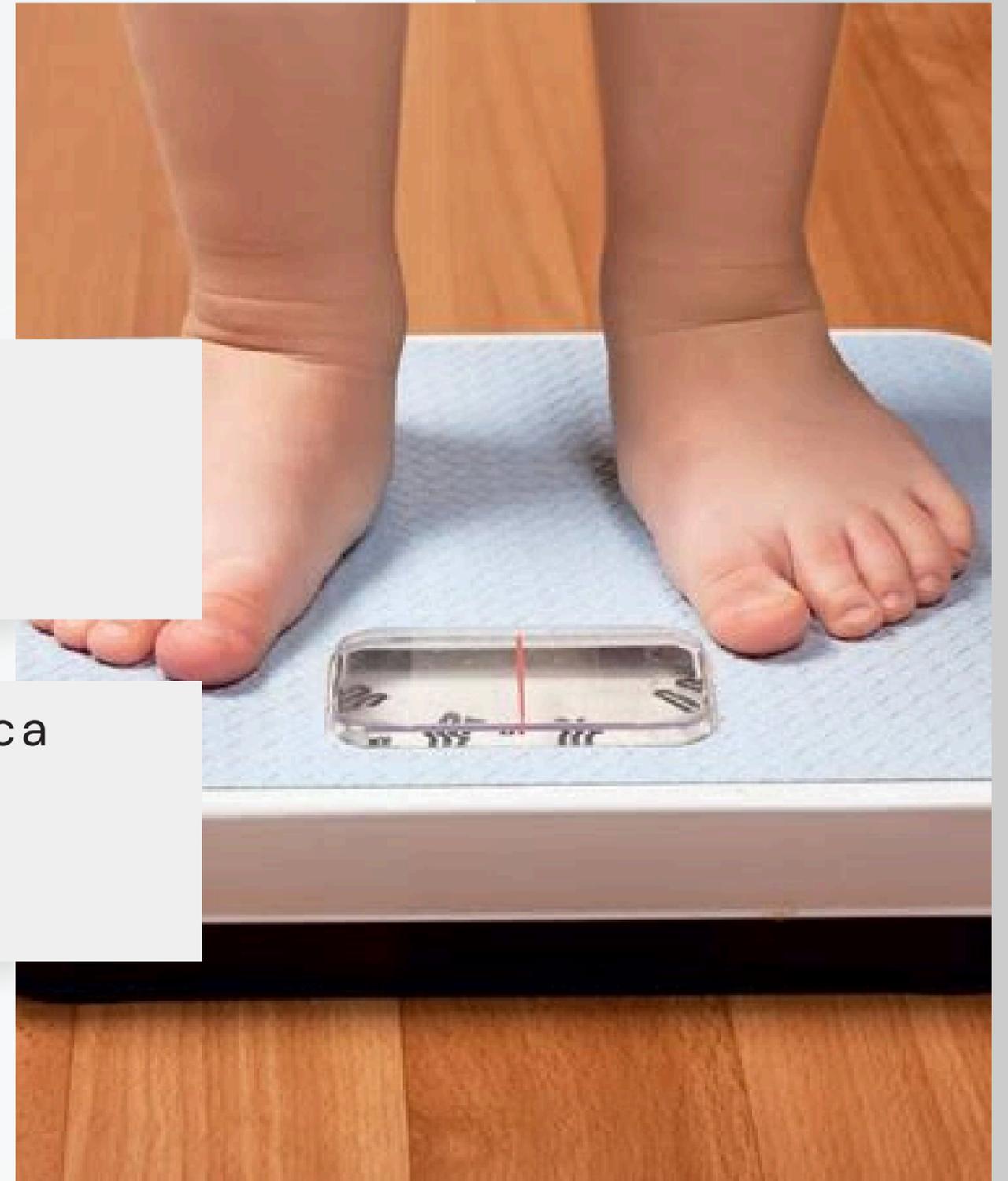
DESNUTRIÇÃO



- Dieta hiperproteica e hipercalórica
- Suplementação vitamínica



- Terapia de reposição enzimática
- Controle das infecções / exacerbações / outras comorbidades da FC



Quadro 7. Parâmetros nutricionais e frequência sugerida para monitorização em pacientes com fibrose cística.

Parâmetros	Frequência da avaliação
Antropometria	Cada 3 meses
Perímetro cefálico	Cada 3 meses
Peso, estatura (comprimento)	Cada 3 meses
Circunferência do braço e prega tricipital	Anualmente
Ingestão alimentar	A cada visita
Recordatório alimentar	A cada visita
Estratégias para aumentar as calorias ingeridas	A cada visita
Uso de suplementos orais	A cada visita
Terapia nutricional enteral	A cada visita
Comportamento prejudicial a alimentação (p ex.; pular refeições, refeições longas, recusa alimentar, neofobia)	A cada visita
Bioquímica	Anualmente
Hemograma completo	Anualmente
Ferro	Anualmente
Vitamina A (retinol)	Anualmente
Vitamina D (25-hidroxivitamina D)	Anualmente
Vitamina E (alfa-tocoferol)	Anualmente
Vitamina K (tempo de protrombina e RNI)	Anualmente

RNI: *recommended nutrient intake*. Adaptado de Stallings et al.⁽¹⁹⁴⁾

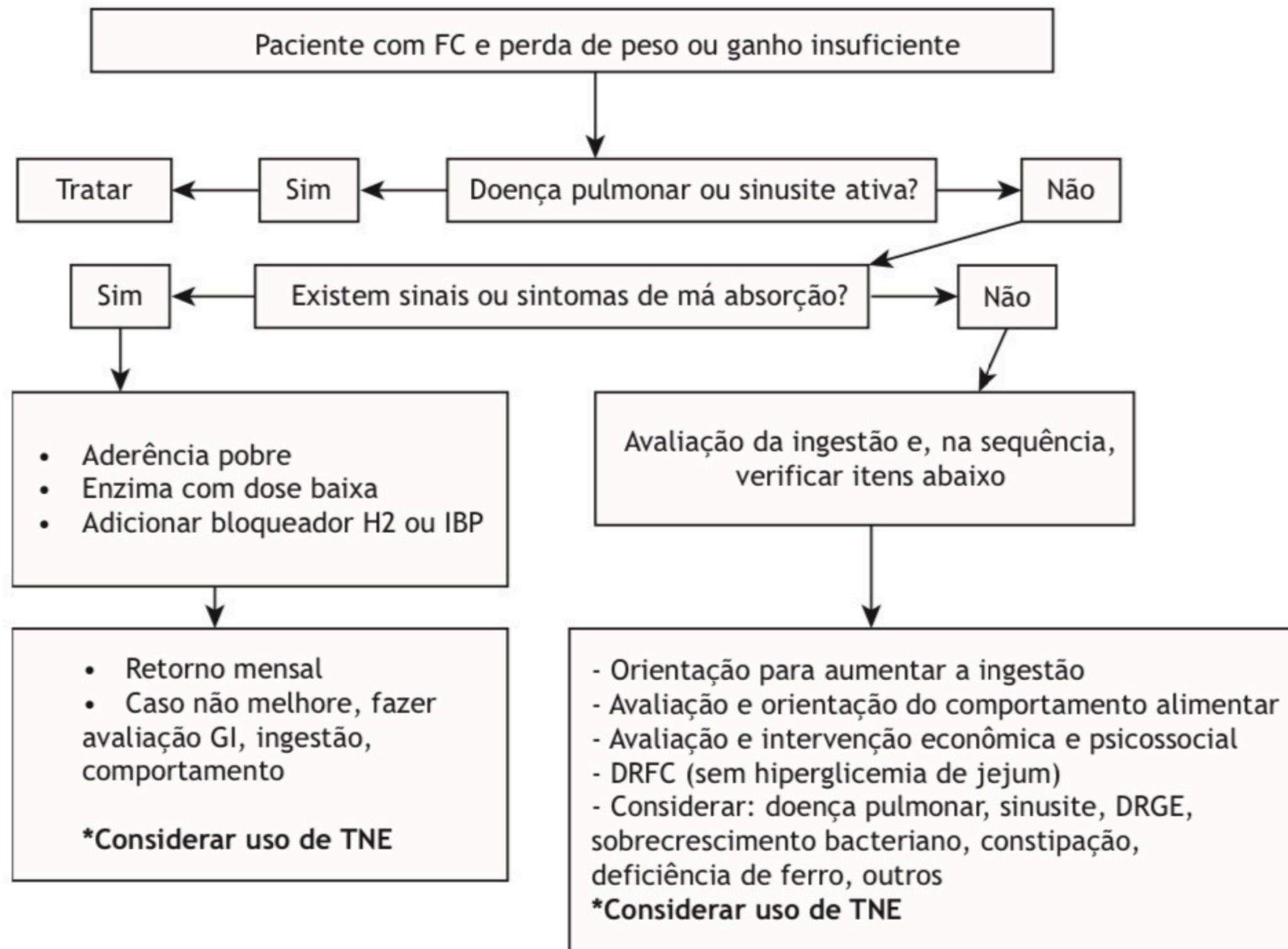
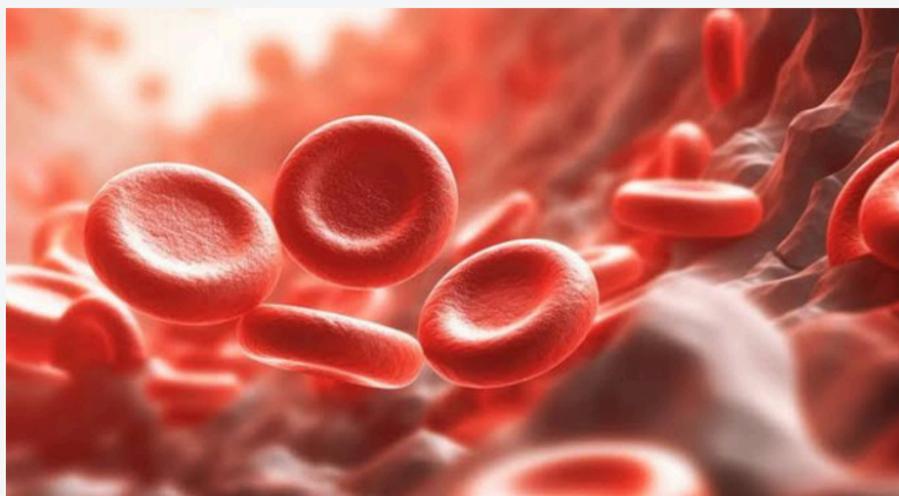


Figura 2. Algoritmo para pacientes com baixo peso ou ganho de peso insuficiente. FC: Fibrose cística; IBP: inibidor de bomba de próton; GI: gastrointestinal; TNE: terapia nutricional enteral; DRFC: diabetes relacionado à fibrose cística; e DRGE: doença de refluxo gastroesofágico. Adaptado de Sinaasappel et al. ⁽²⁰²⁾

ANEMIA NA FC



- FERROPRIVA ou ANEMIA RELACIONADA A DOENÇA CRONICA
- Cuidado com reposição de ferro em vigência de infecção

- SEMPRE ANALISAR A CINÉTICA DO FERRO + HMG
- Avaliar suplementação de Vit. C (aumenta absorção de ferro)
- Cuidado com excesso de leite de vaca



HIPOVITAMINOSE



Portadores de FC apresentam altos riscos de desenvolver deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), devido a sua insuficiência pancreática exócrina



Tais vitaminas são mais bem absorvidas quando administradas em conjunto com refeições e enzimas pancreáticas



HIPOVITAMINOSE

Tabela 6. Doses para suplementação de vitaminas lipossolúveis em pacientes com fibrose cística.

Idade	Suplementação diária individual			
	Vitamina A, UI (μg)	Vitamina E, mg	Vitamina K, mg	Vitamina D, UI
0-12 meses	1.500 (510)	40-50	0,3-0,5	400-500
1-3 anos	5.000 (1.700)	80-150	0,3-0,5	800-1.000
4-8 anos	5.000-10.000 (1.700-3.400)	100-200	0,3-0,5	800-1.000
> 8 anos	10.000 (3.400)	200-400	0,3-1,0	800-2.000
Adultos	10.000 (3.400)	200-400	2,5-5,0 ^a	800-2.000

^amg/semana.

Diretrizes Brasileiras de Diagnostico e Tratamento da Fibrose Cística, 2017

DIABETES RELACIONADO A FC

20% dos adolescentes e 40% dos adultos com FC desenvolvem diabetes relacionado a FC

Causa impactos negativos sobre a nutrição e função pulmonar, aumenta a morbimortalidade

Todo paciente com FC >10a deve realizar anualmente o teste de tolerancia oral a glicose

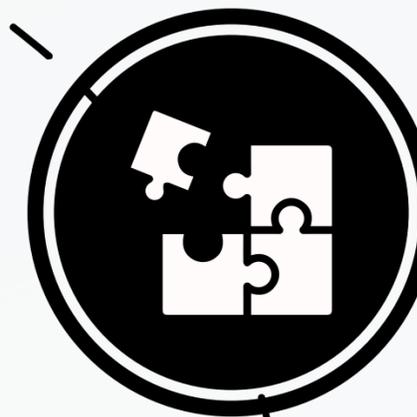


Tabela 7. Critérios diagnósticos e triagem para diabetes relacionado à fibrose cística e interpretação da glicemia plasmática durante o teste de tolerância oral à glicose.

Realização de TTOG, mg/dl	Interpretação	GP em jejum	GP-2 h	GP-1 h
• Pacientes saudáveis > 10 anos	Tolerância normal a glicose	< 126	< 140	
• Antes de transplante	Intolerância à glicose	< 126	140-199	
• Programação de gestação	DRFC	≥ 126	≥ 200	
• Durante gestação	Indeterminado	< 126	< 140	≥ 200
Monitorização de glicemia de jejum e GPP de 2 h				
• Durante hospitalizações	DRFC	GP de jejum ≥ 126 mg/dl		
• Ambulatorial				
1. Exacerbação pulmonar, em antibioticoterapia endovenosa ou glicocorticoide sistêmico		GPP ≥ 200 mg/dl (persistente por 48 h)		
2. Mensalmente, durante e após alimentação enteral noturna		≥ 200 mg/dl durante ou após a dieta		
Hemoglobina glicada	DRFC	≥ 6,5% (< 6,5% não exclui)		
Glicemia ao acaso	DRFC	Glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dl + poliúria e polidipsia		

TTOG: teste de tolerância oral à glicose; GP: glicemia plasmática; GP-2h: glicemia 2 horas após ingesta de glicose no TTOG, GP-1h: glicemia 1 hora após ingesta de glicose no TTOG; DRFC: diabetes relacionado à fibrose cística; e GPP: glicemia pós-pandrial. Adaptado de Sermet-Gaudelus et al. ⁽²¹³⁾

DIABETES RELACIONADO A FC

- Manejo: ENDOCRINOLOGISTA
- TRATAMIENTO: INSULINA (basal lenta + rápida ou ultrarrápida)
- Doses medias: 0,38 – 0,58 UI/kg/dia
- Optar por carbohidratos complexos e de baixo índice glicêmico
- CALORIAS E CARBOIDRATOS NÃO DEVEM SER RESTRINGIDOS



DIABETES RELACIONADO A FC

- Durante **exacerbações**, pacientes que apresentam alterações glicêmicas podem se beneficiar de **insulinoterapia intermitente**
- Não ha consenso definido para tratamento de intolerância a glicose



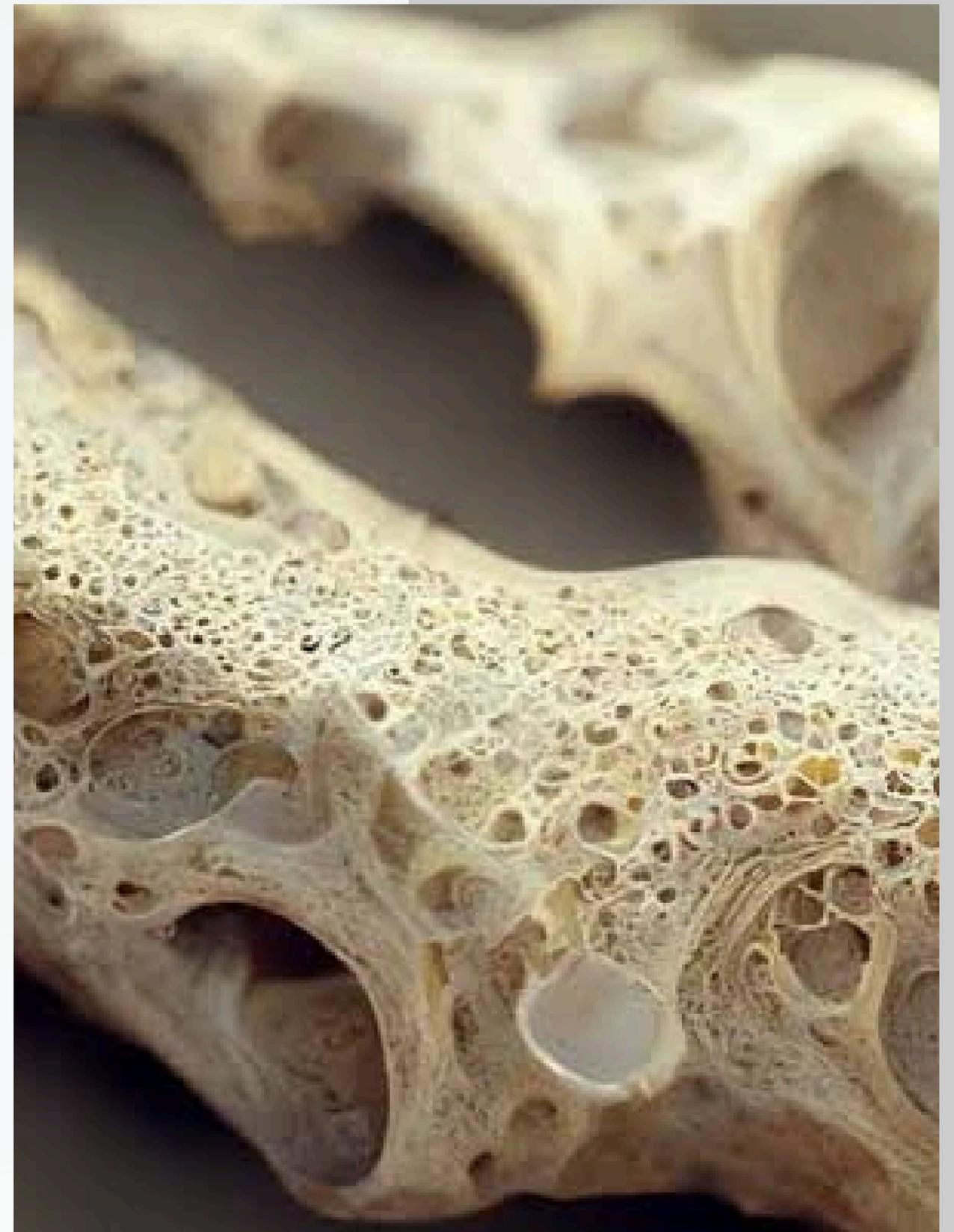
OSTEOPENIA / OSTEOPOROSE



A proteína CFTR é expressa nos ossos, e sua mutação pode contribuir para a baixa densidade mineral óssea.

Ma absorção de cálcio, Vit. D e Vit. K

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis,
Royal Brompton Hospital, 2023



OSTEOPENIA / OSTEOPOROSE

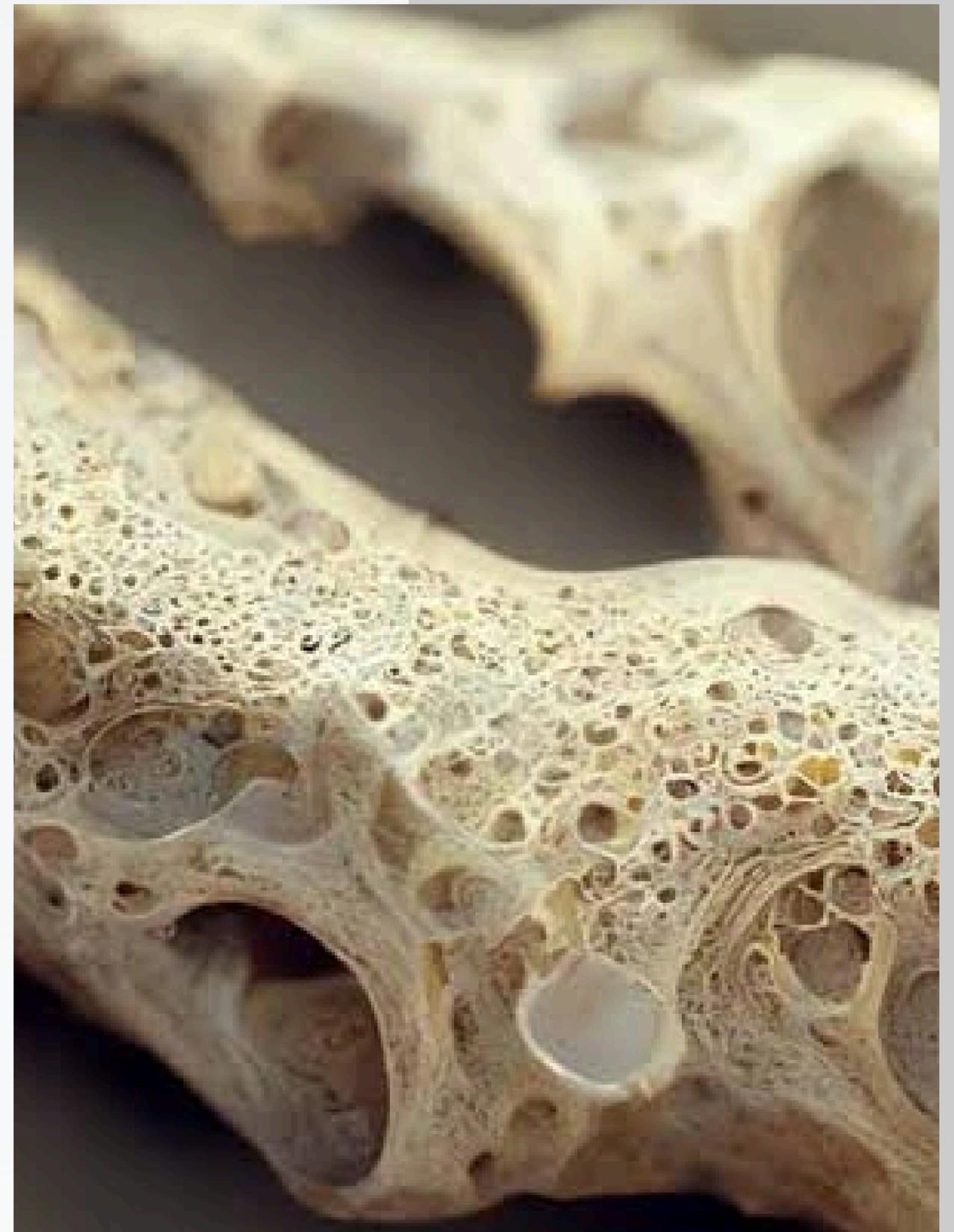


PRINCIPAIS FATORES DE RISCO:

- Deficiência de cálcio e Vit. D
- Uso de corticoesteroides
- Desnutrição
- Deficiência de vit. K
- Infecções de repetição
- Diabetes relacionado a FC
- Distúrbios endócrinos



Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis,
Royal Brompton Hospital, 2023



OSTEOPENIA / OSTEOPOROSE

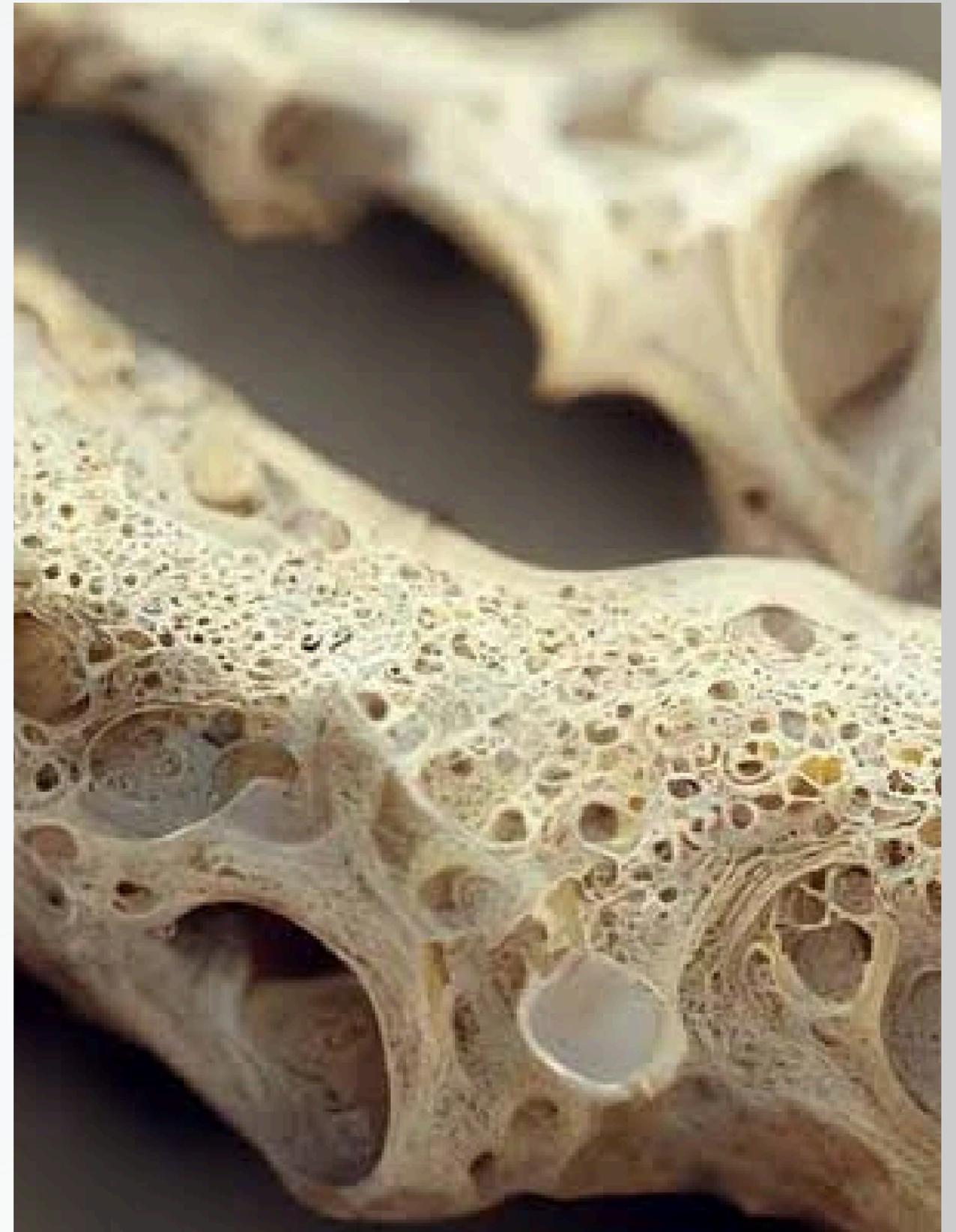


DIAGNOSTICO: DENSITOMETRIA

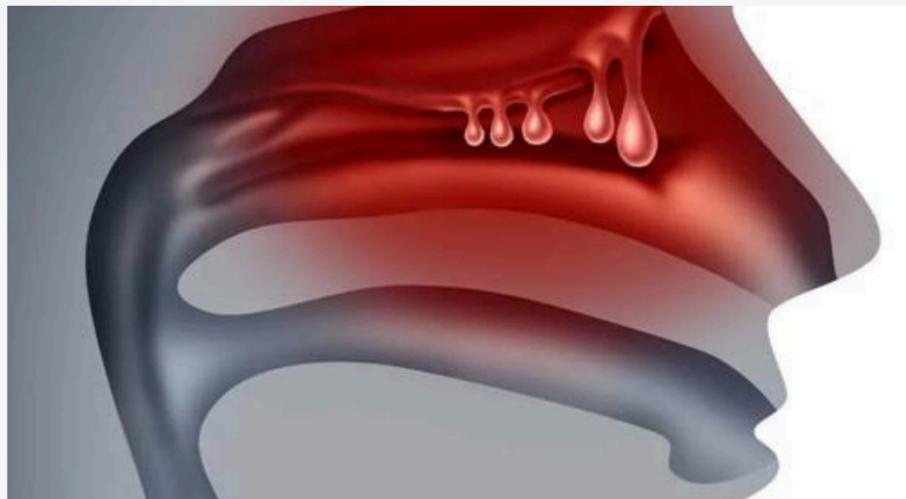
- Score Z entre -1 e -2,5: osteopenia - suplementar Vit D + Vit K + Calcio
- Score Z < -2,5: osteoporose - acrescentar bifosfonatos ao tratamento (ex: Alendronato VO 70 mg/semana)



Diretrizes Brasileiras de Diagnostico e Tratamento da
Fibrose Cística, 2017



SINUSOPATIA NA FC

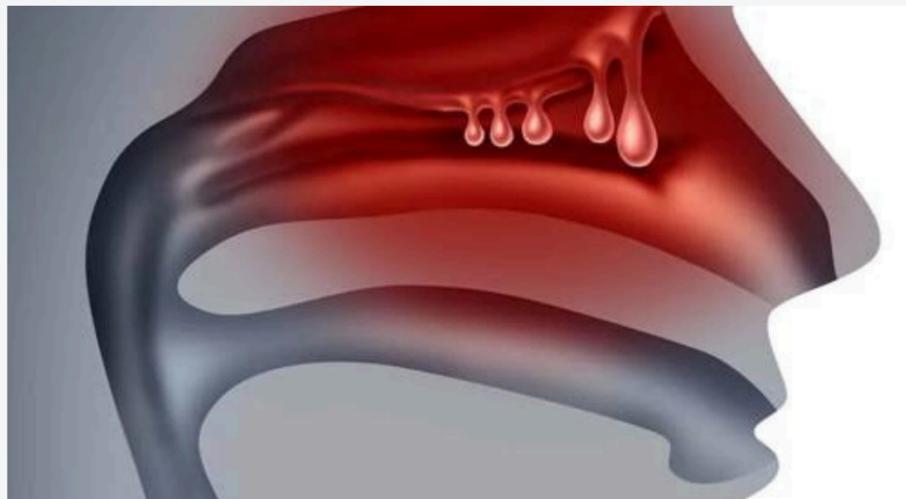


- Obstrução nasal por polipose nasal
- Rinossinusite crônica

- Avaliação com otorrinolaringologista e mandatória
- Sinusopatia pode estar relacionada aos quadros de exacerbação pulmonar



SINUSOPATIA NA FC



TRATAMENTO:

- Drogas anti-inflamatórias
- Antibióticos
- Medicacões tópicas
- Cirurgia

- Corticoesteroides nasais: bons resultados
- Alfadornase nasal: bons resultados se associada a alargamento cirúrgico dos óstios paranasais

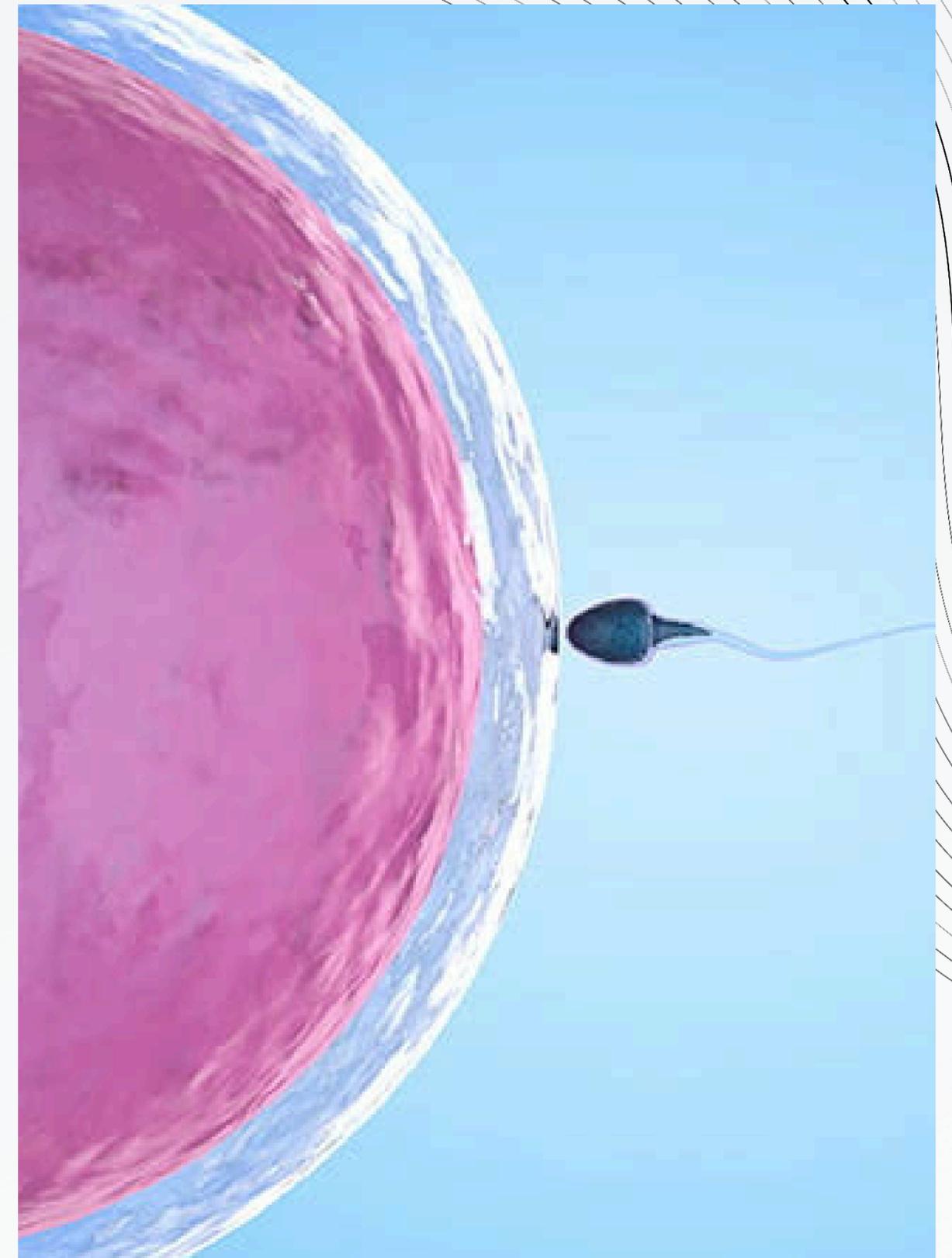


FERTILIDADE NA FC

A infertilidade ou subfertilidade é comum em ambos os sexos

- SEXO FEMININO:
espesamento do muco cervical
- SEXO MASCULINO: defeito congênito e bilateral dos ductos deferentes

Diretrizes Brasileiras de Diagnostico e Tratamento da Fibrose Cística, 2017

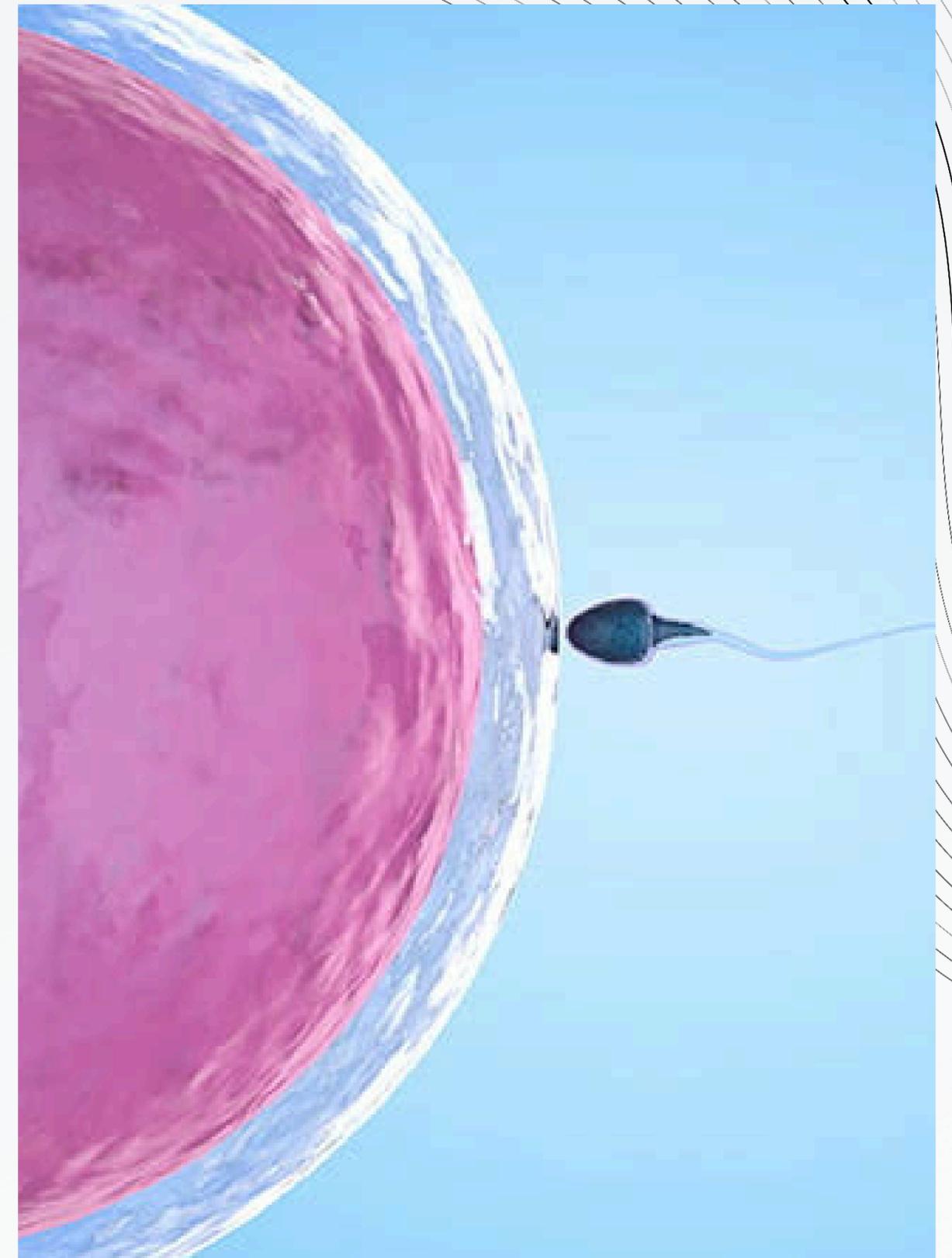


FERTILIDADE NA FC

A infertilidade ou subfertilidade
é comum em ambos os sexos

- Deve ser oferecido espermograma
a todos os indivíduos do sexo
masculino
- Acesso a especialistas diversos -
ginecologistas, urologistas,
geneticistas, reprodução humana

Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da
Fibrose Cística, 2017



OBRIGADA!



HIPPI

