

O TRATAMENTO NA FIBROSE CÍSTICA E SUAS COMPLICAÇÕES

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

RESUMO

A fibrose cística é uma complexa doença genética que se caracteriza por afetar diversos órgãos. A doença apresenta predileção pelos sistemas respiratório e digestório, manifestando-se clinicamente por quadro pulmonar obstrutivo crônico e supurativo, além de alteração absorptiva do trato gastrointestinal. A história natural do comprometimento pulmonar consiste em acometimento precoce e persistente, com piora progressiva. A fisiopatologia do processo decorre de um ciclo vicioso de obstrução, infecção e resposta inflamatória intensa, que resulta em lesões progressivas e consequente falência respiratória. O comprometimento pulmonar é responsável por mais de 85% da mortalidade pela doença. A base do tratamento do paciente fibrocístico consiste em medidas que promovam desobstrução, anti-inflamação e tratamento antimicrobiano respiratórios, além de boa nutrição. Diversas modalidades terapêuticas compõem o arsenal de cuidado para adultos e crianças com FC, incluindo uso de antibióticos, mucolíticos, suporte nutricional, entre outros. O acompanhamento em serviços de referência

é fundamental para otimização e maior eficácia dos cuidados, objetivando melhor qualidade e maior expectativa de vida. Este artigo traz uma revisão do tratamento da fibrose cística e de suas complicações, e apresenta novas perspectivas terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE: *Fibrose cística; Tratamento; Complicações.*

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva. É causada por mutações em um gene localizado no braço longo do cromossomo 7 responsável pela codificação de uma proteína denominada proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística. Já são descritas mais de 1800 mutações neste gene. Embora nos países desenvolvidos seu diagnóstico seja realizado em 70% dos casos antes do primeiro ano de vida, o diagnóstico na idade adulta se faz de forma cada vez mais frequente em todo o mundo¹⁻⁴.

A expressão clínica da doença é extremamente diversificada, apresentando-se normal-

mente como um envolvimento multissistêmico, caracterizada por doença pulmonar progressiva, disfunção pancreática exócrina, acometimento intestinal, doença hepática, infertilidade masculina (azoospermia obstrutiva) e concentrações elevadas de eletrólitos no suor^{1,3,5}.

A FC simula muitas outras doenças e tem amplo diagnóstico diferencial. O primeiro passo para o sucesso de sua abordagem é o diagnóstico. Como o sistema respiratório é quase sempre acometido e é o principal responsável pela morbidade relacionada à FC, muitas vezes é com base na síndrome respiratória que o diagnóstico desta doença é considerado. É mais comum que o médico lembre da FC no diagnóstico diferencial de pessoas com acometimento respiratório e gastrointestinal associados e menos comum quando um destes sistemas é isoladamente acometido. Na ausência de sintomas gastrointestinais, o diagnóstico diferencial deve incluir discinesia ciliar primária, síndrome de Young e deficiência de imunoglobulina G³.

Após o diagnóstico, recomenda-se que o tratamento seja feito em serviços especializados, em centros de referência para FC. O tratamento intensivo, com abordagem multidisciplinar e utilização criteriosa do grande arsenal terapêutico disponível, tem colaborado para que se consiga retardar a progressão da FC e tratar oportunamente suas complicações, elevando substancialmente a sobrevida e a qualidade de vida destes pacientes^{1,3,5}.

A abordagem terapêutica deve ser individualizada, levando-se em consideração os órgãos e sistemas acometidos em cada paciente e o momento da doença em que ele se encontra. Esta doença é crônica e cursa com momentos de crises e de intervalo que requerem tratamento de agudização e de manutenção, respectivamente. A busca por melhores opções terapêuticas e pela cura da FC tem sido imensa e acompanhar a produção de conhecimentos relacionada a este tema é um grande desafio. Este texto, baseado em revisão da literatura científica, visa ser uma fonte de atualização para profissionais interessados neste assunto.

COMPROMETIMENTO DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES

Os principais acometimentos da FC nas vias aéreas superiores (VAS) são a rinossinusite e a polipose nasal⁶. A doença sinusal é uma manifestação comum na FC, com prevalência entre 92 e 100% dos casos. O acometimento difuso dos seios paranasais, principalmente dos etmoidais e dos maxilares, pode ser explicado pela obstrução mecânica dos óstios sinusais, decorrente de alterações do muco sinusal. As modificações nas propriedades viscoelásticas do muco são secundárias à alteração na condutância do íon cloreto e à colonização bacteriana crônica, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa* (Pa). Na FC, o *clearance* mucociliar encontra-se diminuído, apesar de a ultraestrutura ciliar apresentar-se normal⁶.

A polipose nasal em criança saudável é rara e, quando ocorre, o diagnóstico de fibrose cística deve ser sempre lembrado. A incidência de pólipos nasais na FC tem sido relatada entre 7 e 67%. É pouco frequente antes dos 5 anos de idade e mais rara em menores de 2 anos. O pico de incidência é observado na adolescência e, após os 20 anos, torna-se menos comum⁶.

O tratamento clínico abrange também tratamento da via aérea inferior. A utilização de antimicrobianos sistêmicos específicos para a contaminação sinusal por Pa ou *Staphylococcus aureus* deve ser baseada na sintomatologia do paciente fibrocístico e não no achado tomográfico, já que a maioria desses pacientes apresenta tomografia alterada. A higiene nasal com soluções fisiológicas isotônicas ou hipertônicas é realizada quando se observa a presença de secreção na cavidade nasal⁶.

A cirurgia endoscópica nasossinusal propicia nos casos sintomáticos com obstrução nasal persistente por polipose ou por abaulamento da parede medial do seio maxilar e/ou etmoidal, ou, em fase pré-transplante pulmonar, abordagem localizada com drenagem e aeração dos seios maxilares através de uncifectomia, antrostomia média e/ou polipectomia. A cirurgia não é cura-

tiva e apresenta índice de recidiva expressiva, embora possa ser realizada com segurança, apesar de eventual intubação orotraqueal prolongada⁶.

COMPROMETIMENTO PULMONAR

A doença pulmonar é a causa mais comum de morte na FC, seja por insuficiência respiratória ou por complicações inerentes à própria progressão da doença. O tratamento visa prevenir e abordar oportunamente as complicações obstrutivas, inflamatórias e infecciosas das vias aéreas. As medidas dividem-se em tratamento de manutenção ou contínuo e de agudização ou exacerbação e incluem fisioterapia respiratória, antibióticos, mucolíticos, broncodilatadores, anti-inflamatórios, suporte nutricional e oxigenioterapia^{1-3,5}.

FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA

A fisioterapia respiratória ajuda a retardar a progressão natural da FC. Medidas que visam melhorar o *clearance* mucociliar podem ser consideradas um dos grandes pilares deste tratamento, que tem também como objetivos a melhoria da ventilação pulmonar e a promoção de qualidade de vida. Variadas técnicas fisioterápicas estão disponíveis. As técnicas convencionais incluem drenagem postural e percussão torácica em posições anatômicas diferentes objetivando a remoção das secreções com o favorecimento da ação gravitacional^{3,7}.

Conforme o paciente vai crescendo e se tornando mais autônomo no autocuidado, particularmente na fase adulta, é possível que ele realize algumas técnicas fisioterápicas sozinho, sem a obrigatoriedade de assistência do profissional da fisioterapia. Essas técnicas incluem: drenagem autogênica, drenagem autogênica modificada, ciclo ativo da respiração, técnica de expiração forçada, pressão expiratória positiva aplicada por máscara, técnicas com dispositivos oscilatórios orais, compressões torácicas de alta frequência e ventilação percussiva intrapulmonar. Tais técnicas devem ser orientadas

inicialmente pelo fisioterapeuta que auxiliará na escolha dos dispositivos, na definição da melhor combinação de técnicas e na determinação da frequência e duração do tratamento a ser realizado. A prática de exercício físico deve ser estimulada, pois atenua o declínio da função pulmonar, melhora o desempenho cardiovascular e aumenta a capacidade funcional, melhorando desta forma a qualidade de vida do paciente. Além disto, o exercício aumenta o *clearance* das secreções das vias aéreas, constituindo um importante adjuvante nas medidas de higiene brônquica. A necessidade de suplementação de oxigênio durante a atividade deve ser avaliada nos pacientes com comprometimento pulmonar mais grave^{1,3}.

Apesar dos benefícios conhecidos da fisioterapia respiratória na FC, uma meta-análise da Chochrane (2000) não foi capaz de mostrar suas evidências. No referido estudo, Van der Schans e cols.⁸ realizaram uma revisão extensa baseada em quase todos os trabalhos sobre técnicas fisioterápicas em pacientes com fibrose cística publicados em literatura internacional indexada de 1974 até 2000. Por problemas metodológicos nos estudos disponíveis, nenhum deles foi elegível para a meta-análise. Assim, não foi possível afirmar a existência de evidências científicas do benefício da fisioterapia na FC, o que não significa que ela não seja eficaz. Recomenda-se que as técnicas fisioterápicas sejam utilizadas e que a comunidade científica busque realizar trabalhos com o objetivo de demonstrar a eficácia e eficiência das técnicas de fisioterapia sobre a drenagem de secreções pulmonares. Não é objetivo deste texto o aprofundamento no tema fisioterapia, que será explorado mais profundamente em outro momento, nesta mesma revista.

COMPROMETIMENTO INFECCIOSO PULMONAR

TERAPIA DE ERRADICAÇÃO

As infecções pulmonares agudas e crônicas, facilitadas pela presença de muco espesso e pegajoso e associadas com intensa resposta inflamatória, determinam a maior parte da

morbidade e mortalidade nos pacientes com FC. Colonizações e infecções agudas ou intermitentes, com tendência à infecção crônica, ocorrem já nos primeiros meses de vida. A microbiologia da FC é bem peculiar e vem sendo estudada há muitos anos.

A história evolutiva das colonizações e infecções pulmonares segue uma sequência cronológica na maioria dos casos. No momento do nascimento, o paciente geralmente não possui micro-organismo colonizador. Os agentes infecciosos iniciais são predominantemente virais e, entre as bactérias, destacam-se o *Staphylococcus aureus* (Sa) e o *Haemophilus influenzae* (Hi). A *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), bactéria de maior prevalência na FC, pode ser eventualmente identificada nos pacientes mais jovens, porém costuma surgir mais tarde, principalmente em idade escolar ou adolescente¹⁰.

A tendência da Pa é de se causar infecção crônica do trato respiratório de pacientes fibrocísticos e de assumir o fenótipo mucoide. Nas primeiras identificações de Pa no paciente, tenta-se a erradicação desta bactéria através de tratamento antimicrobiano específico. O sucesso desta abordagem terá sido atingido se esta bactéria não aparecer nas próximas culturas mensais de escarro. Posteriormente, a Pa tende a permanecer e desenvolver uma capa de proteção (biofilme), composta por exopolissacaride, assumindo a forma denominada Pa mucoide. Este biofilme pode conferir maior resistência aos antibióticos e dificultar o sucesso dos esquemas terapêuticos de erradicação¹⁰.

Outros micro-organismos também são comumente encontrados, principalmente bactérias do grupo de Gram negativos não fermentadores (BGN-NF), entre as quais destacam-se o Complexo *Burkholderia cepacia* (CBc), *Streptotrophomonas maltophilia* e *Achromobacter xylosoxidans*, entre outros¹¹.

Infecções polimicrobianas são comuns na FC. Além de variados tipos de bactérias, fungos e micobactérias; também ocorrem. Um dos grandes desafios para laboratórios de microbiologia clínica é a identificação correta destes

patógenos, que é fundamental para o tratamento individual apropriado, o entendimento da epidemiologia dos patógenos na FC e a tomada de medidas eficazes de controle infeccioso. O uso frequente de antibióticos, favorecendo o desenvolvimento de resistência microbiana e o surgimento de patógenos emergentes também são preocupações constantes¹¹.

Devido à importância da microbiologia na evolução da doença pulmonar na FC, recomenda-se a realização de culturas sistemáticas de secreções respiratórias de pacientes fibrocísticos, habitualmente através de exames de escarro ou de *swab* de orofaringe. Este último costuma ser realizado em crianças que não conseguem expectorar. Outros materiais usados para culturas podem ser aspirados traqueais (em pacientes intubados), lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar. Para o acompanhamento clínico regular, a frequência ideal de culturas das secreções respiratórias é de, pelo menos, três vezes ao ano, com intervalos de aproximadamente 4 meses^{1,3}. Os patógenos de importância clínica na FC deverão ser valorizados em quaisquer destes materiais respiratórios e em qualquer contagem de colônias¹¹.

O uso de antibióticos costuma ser feito basicamente em três situações: na identificação inicial de um patógeno (para erradicação), na terapêutica de manutenção e em casos de exacerbação^{1,3}. As vias de administração utilizadas são oral (VO), intravenosa (IV) e/ou inalatória (AI).

O Sa costuma ser a primeira bactéria cultivada na secreção respiratória de crianças com fibrose cística, mas permanece como um importante patógeno no adulto. No momento em que há o primeiro crescimento de Sa na cultura do escarro, pode-se tentar erradicar este agente com antibiótico, mesmo que não haja sintomas. O uso de antibióticos para erradicar essa bactéria, no entanto, tem sido motivo de debates, embora estudos recentes tenham concluído que a terapia antiestafilocócica traz muitos benefícios aos pacientes fibrocísticos. Para a erradicação do Sa, pode-se utilizar oxacilina ou amoxicilina-

-clavulanato por período de três a quatro semanas. No caso de SA resistente à meticilina (MRSA), utiliza-se linezolida, vancomicina ou teicoplanina. Em caso de detecção de Hi no escarro, recomenda-se utilizar amoxicilina ou amoxicilina-clavulanato por período de 4 semanas. Os *guidelines* recomendam evitar o uso de cefalosporina de segunda geração devido ao maior risco de colonização por PA¹².

Embora ocorra sucesso na erradicação do Sa em 75% dos casos, após término do esquema antibiótico nota-se a recidiva¹³. Mesmo diante dessas informações, até o momento não existem evidências suficientes para definir a utilização de antibioticoterapia profilática voltada para este microbiota. Há estudos que demonstram que a colonização pelo MRSA poderia estar envolvida na piora da função respiratória durante acompanhamento em longo prazo^{14,15}.

Em crianças já colonizadas por Sa e que apresentam isolamento recente de Pa, diversos esquemas podem ser utilizados como, por exemplo, o uso combinado de ceftazidima, amicacina e oxacilina intravenosas¹². Também pode ser recomendado o uso de tobramicina inalatória e ciprofloxacina oral ou venosa, ambas por período de 2 a 4 semanas^{12,16}.

Os esquemas de erradicação da Pa divergem, principalmente, de acordo com a escola preconizada (americana e europeia)^{12,16-20}. A escola europeia propõe que – na presença de cultura com a detecção da Pa ou nova cultura após 6 meses de erradicação – utilize-se ciprofloxacina oral, associada à colimicina inalatória por 6 semanas. Proceda-se com escarro ou aspirado traqueal mensalmente por período de 6 meses. Neste caso, na presença de nova detecção, no escarro, da bactéria deve-se proceder com antibioticoterapia venosa. Caso as culturas permaneçam negativas, deve-se manter colimicina inalatória por 12 meses¹²⁻²⁰. Já a escola americana propõe como esquema antibiótico a utilização de ciprofloxacina oral durante 3 meses, associada à colimicina inalatória por 3 meses. Para pacientes com idade inferior a 12 meses, utiliza-se a tobramicina inalatória por 28 dias. Em caso

de nova detecção da bactéria, deve-se internar o paciente e administrar antibiótico venoso, no caso ceftazidima e amicacina venosos por 21 dias associados à colimicina inalatória durante 3 meses. Na presença de escarros sem a detecção da Pa após esquema inicial, deve-se manter apenas a colimicina inalatória por 12 meses^{12,16-20}.

Nos adultos, a aquisição e persistência da Pa no trato respiratório inferior do paciente com fibrose cística estão associadas à maior morbidade e mortalidade. Inicialmente as cepas de Pa costumam ser não mucoides e multissensíveis aos antibióticos²¹. Estas cepas, se tratadas de forma adequada, podem ser erradicadas em um primeiro momento. Com o tempo, o fenótipo mucóide pode se apresentar levando a um pior declínio clínico e funcional do ponto de vista pulmonar. Desta forma, quando estamos diante de um primeiro escarro onde se apresenta na cultura a Pa, deve-se iniciar tratamento agressivamente com o objetivo de erradicá-la.

Nos adultos, há também diversos esquemas que objetivam erradicar a Pa. Pode-se fazer uso de ciprofloxacina oral associada à polimixina E inalatória (colistina) por período de três a seis semanas. Em caso de recidivas ou na presença de cepa Pa mucóide, pode-se estender o tempo de tratamento para três meses. Um estudo multicêntrico denominado ELITE não evidenciou diferença estatística quanto à erradicação da Pa quando comparado ao uso de tobramicina inalatória durante 28 e 56 dias^{14,15,22,23}. Outra opção no indumentário terapêutico seria a associação de antibióticos venosos, por exemplo, ciprofloxacina e antibióticos inalatórios²². Seguem outros esquemas de antibioticoterapia objetivando a erradicação da Pa²⁴⁻²⁶: 1) ciprofloxacina oral + tobramicina inalatória por 3 meses; 2) tobramicina inalatória durante 28 dias; 3) beta lactâmico antipseudomonas (2-3 semanas) + ciprofloxacina oral (3-12 semanas) + colistina inalatória por 12 semanas.

Não há protocolos de erradicação para o tratamento do complexo *Burkholderia cepacia*. Em caso de exacerbação, deve ser tratada seguindo o perfil de sensibilidade fornecido

pela cultura do escarro. Os antibióticos mais utilizados são sulfametoxazol-trimetropim, ceftazidima e meropenem^{1,3,16-20}.

Importante salientar que, assim como na população adulta, as crianças colonizadas por Pa ou CBc devem ter seu atendimento segregado dos outros pacientes devido ao risco de contaminação cruzada^{12,16}.

TRATAMENTO DAS EXACERBAÇÕES

As exacerbações (ou agudizações) são caracterizadas por alterações periódicas da intensidade dos sintomas respiratórios ocasionadas principalmente por infecções respiratórias. Para defini-las utilizam-se no ambiente pediátrico os critérios de Fuchs, compostos por 12 itens que, quando quatro destes estão presentes, caracterizam o episódio de exacerbação (Quad.1)¹².

O tratamento das exacerbações pode ser feito, dependendo da gravidade do quadro clínico, com antibióticos por via oral ou por via

endovenosa. Para os pacientes com exacerbação mais grave ou com rápida deterioração clínica, preconizam-se antibióticos via endovenosa por período de, em média, 14 a 21 dias, seja por internação hospitalar ou em caráter de internação domiciliar, obviamente após caracterização clínica e disponibilidade do paciente^{3,27}. A escolha dos antibióticos é baseada na revisão das culturas de escarro e avaliação dos antibiogramas mais recentes.

O tratamento antibiótico objetiva dar cobertura contra os patógenos especificamente relacionados com a fibrose cística, como Sa, Pa e CBc⁹.

Como a Pa é o patógeno de maior prevalência na FC, o tratamento com fluoroquinolonas orais é uma boa opção para as exacerbações leves, enquanto que uma combinação de um beta-lactâmico antipseudomonas associado a um aminoglicosídeo, ambos de administração venosa, é opção terapêutica para as exacerbações

QUADRO 1: CRITÉRIOS DE FUCHS. EXACERBAÇÃO PRESENTE QUANDO QUATRO DE DOZE SINTOMAS ESTÃO PRESENTES.

1. Alteração do volume e da cor do escarro
2. Hemoptise nova ou aumentada
3. Aumento da tosse
4. Aumento da dispneia
5. Mal-estar, fadiga ou letargia
6. Temperatura axilar >38°C
7. Anorexia ou perda de peso
8. Cafaleia ou dor na região dos seios da face
9. Alteração da cor da rinorreia
10. Alteração da ausculta pulmonar
11. Queda do VEF1 superior a 10% do valor basal
12. Alterações radiológicas indicativas de infecção pulmonar.

ADAPTADO: RIBEIRO JD, RIBEIRO MAGO, RIBEIRO AF. CONTROVERSIES IN CYSTIC FIBROSIS – FROM PEDIATRICIAN TO SPECIALIST. *J PEDIATR* 2002;78(Supl. 2):S171-86.

mais graves. Dá-se preferência para a posologia dos aminoglicosídeos em dose única diária, reduzindo desta forma o seu potencial nefrotóxico, ototóxico e de toxicidade vestibular^{1,4,28,29}.

Os estudos ainda são insuficientes para definir o risco-benefício da administração venosa prolongada de beta-lactâmicos nos pacientes internados para o tratamento de exacerbações²⁸. Uma meta-análise comparou o uso de monoterapia *versus* terapia combinada no tratamento de exacerbação por Pa. Não houve diferença estatística quando avaliada sob o ponto de vista funcional, clínico, além da presença de efeitos adversos, porém o uso de monoterapia apresentou maior correlação com a indução de resistência quando os pacientes foram acompanhados por período de 2 a 8 semanas³⁰. Por este motivo, diferentes *guidelines* preconizam o uso de antibioticoterapia combinada venosa para o tratamento de internação da exacerbação infecciosa pulmonar em pacientes colonizados por Pa. Visando reduzir efeitos adversos, custos e indução de resistência bacteriana, diferentes estudos buscam avaliar a possibilidade de redução do tempo de tratamento, mas esta medida ainda é controversa na FC²⁸.

Não há consenso sobre a preconização de internações programadas, independente de o paciente apresentar ou não exacerbação pulmonar. A escola europeia é a que apresenta maior tendência a recomendar internações programadas. No entanto, parece não haver modificação do desfecho da doença, além de expor o paciente a doses adicionais de antibióticos em um ambiente contaminado por outros germes resistentes^{10,15}.

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Nos pacientes que já apresentam colonização da via aérea por cepas da Pa, faz-se necessário o uso de tratamento supressivo através de antibioticoterapia inalatória. Dispomos de um aminoglicosídeo inalatório, a tobramicina nas doses de 60-80mg, nebulizados duas a três vezes ao dia. Outra preparação disponível é a tobramicina livre de fenol, utilizada também de forma inalatória na dosagem de 300mg realizada

duas vezes ao dia, administrada 28 dias seguidos de 28 dias de interrupção, ou seja, o paciente faz uso do medicamento em meses alternados. A polimixina E (colistin ou colistina) é outra droga inalatória disponível. É usada nas doses de 500.000 a 1.000.000 unidades, nebulizadas duas vezes ao dia^{1,31}.

Ainda faltam evidências para definir qual a melhor droga para a supressão crônica. Há trabalhos relatando que o uso combinado de polimixina E inalatória associada à tobramicina inalatória poderia ser superior quando comparado à monoterapia inalatória, evidenciando maior efetividade na redução da população bacteriana e na redução do biofilme *in vitro*^{31,32}. Um estudo que comparou o uso da tobramicina inalatória com a tobramicina E (colistina), não apresentou diferença estatística na redução das colônias de PA no escarro. Entretanto, o estudo mostrou que a tobramicina inalatória foi capaz de proporcionar melhor ganho funcional quando comparada com a colistina inalatória³³.

O aztreonam é um antibiótico monolactâmico e é outra opção terapêutica, podendo ser utilizado tanto nas exacerbações como no tratamento de manutenção. Este antibiótico apresenta em sua composição a lisina, denominada como AZLI e é utilizado por via inalatória, na dose de 75mg sendo utilizado três vezes ao dia, por período de 28 dias, intercalados com um intervalo de 28 dias. O AZLI inalatório difere da forma do aztreonam de administração por via venosa devido à substituição na sua composição da arginina pela lisina. O aztreonam para via intravenosa (contendo arginina) não deve ser utilizado pela via inalatória por poder causar inflamação pulmonar. O AZLI se mostrou seguro e eficaz, promovendo boa resposta sob os aspectos clínicos e funcionais^{10,34,35}.

Não há evidências que comprovem benefícios no uso crônico de antibióticos orais em pacientes adultos ou pediátricos com fibrose cística colonizados por Pa, sendo desta forma não recomendados^{1,16}.

No caso de aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), recomenda-se prednisona na

dose de 2 mg/kg/dia por duas semanas ou itraconazol na dose de 5 mg/kg/dose para menores de 12 anos e na dose de 200 mg/dose para maiores de 12 anos^{12,16-20}.

Os macrolídeos possuem atividade anti-inflamatória, e são bem tolerados quando administrados por via oral¹². Reduzem o recrutamento de eosinófilos e neutrófilos nos pulmões, causam supressão do TNF-alfa, redução dos níveis da IL8 no lavado broncoalveolar (BAL), e aumentam a apoptose de neutrófilos, reduzindo o número dessas células no BAL. Apresentam também ação na inibição da aderência e na formação do biofilme da Pa. Também são capazes de reduzir a viscosidade do escarro, e algumas evidências têm sugerido que esse grupo de medicamentos poderia desempenhar uma *up regulation* dos canais de cloro²⁰. Na FC, recentemente alguns trabalhos prospectivos, randomizados, duplo cego e controlados com placebo, mostram bons efeitos desse grupo de drogas¹². Além de seus efeitos celulares e nos imunomoduladores, há evidências de que o tratamento oral com macrolídeos melhora a função pulmonar e diminui a frequência das exacerbações em pacientes colonizados com Pa. Além dos pacientes colonizados por Pa, os macrolídeos também parecem exercer seu efeito em pacientes não colonizados por esta bactéria. As doses utilizadas da azitromicina são de 250 mg a 500 mg via oral uma vez ao dia e 250 mg via oral ao dia para pacientes com menos de 40 kg. Outra forma de uso seria de 500 mg de azitromicina três vezes por semana^{23,36}.

O acometimento dos seios da face se manifesta clinicamente com sinusite bacteriana de repetição. Utiliza-se antibioticoterapia em caso de exacerbações. O uso de corticosteroides tópicos é feito de modo a reduzir o componente inflamatório¹⁻³.

AGENTES MUCOLÍTICOS

Nas vias aéreas dos pacientes com FC, ocorrem alterações no líquido de superfície promovendo desidratação das secreções mucosas e aumento da viscosidade. Estas alterações favo-

recem a obstrução ductal, que se acompanha de reação inflamatória e de posterior processo de fibrose¹¹. A viscosidade anormal do escarro é causada pelo DNA extracelular liberado pelos neutrófilos³.

A terapêutica com alfadornase, ou DNase recombinante humana (rhDNase), foi aprovada em 1994 para o uso exclusivo na fibrose cística. Esta droga, administrada pela via inalatória, diminui a viscosidade do escarro devido à degradação do DNA extracelular em pequenos fragmentos. Foi demonstrado benefício da alfadornase em pacientes com mais de 5 anos de idade e com VEF¹ maior que 40% do previsto, promovendo redução na taxa de exacerbação da doença pulmonar em 22% e melhora no VEF¹ de 5,8%. Em pacientes com doença pulmonar mais grave (VEF¹ < 40% do previsto), foi observado benefício funcional pulmonar, mas não redução nas exacerbações. A dose recomendada da alfadornase é de 2,5 mg, utilizada através de nebulização com nebulizador específico, uma ou duas vezes ao dia. Os principais efeitos adversos são rouquidão, alteração da voz e faringite, sendo autolimitados na grande maioria das vezes. Na população pediátrica, há recomendação clara para o início do uso da alfadornase em pacientes com FC com idade superior a 5 anos¹² ou 6 anos, com obstrução fixa das vias aéreas, comprovada por espirometria, e na presença de produção crônica de escarro^{7,12,14,16}.

A nebulização utilizando a solução de salina hipertônica por curto prazo aumenta o transporte ciliar, melhora as propriedades do escarro e melhora a hidratação da superfície das vias aéreas, conseqüentemente, melhorando o *clearance* mucociliar e a função pulmonar. Recomenda-se a nebulização com solução salina hipertônica de 3 a 7%, e preferencialmente precedida do uso de broncodilatadores^{37,38}. Estudos evidenciam que o uso prolongado da solução salina hipertônica pode reduzir a eficácia das defensas no fluido das vias aéreas, proporcionando o crescimento de colônias de pseudomonas. Em um estudo comparativo entre salina hipertônica e alfadornase, as duas

substâncias têm-se mostrado equivalentes na melhora da obstrução brônquica e sinergismo, quando utilizadas conjuntamente e por curto período¹².

Até o momento, a N-acetilcisteína inalada carece de evidências suficientes. Seu uso pode estar relacionado à apresentação de broncoespasmo devido ao efeito irritante^{1,12,37}.

O manitol inalatório, quando utilizado por período de duas semanas, se correlacionou com a melhora na hidratação da mucosa das vias aéreas, além de proporcionar alterações no escarro dos pacientes com fibrose cística^{38,39}. No entanto, o manitol inalatório, sob a forma de pó seco, ainda não está disponível para uso clínico¹².

BRONCODILADORES

Os broncodilatadores inalatórios têm sido utilizados no tratamento dos pacientes com fibrose cística. Seu uso é de grande utilidade quando o paciente apresenta hiper-reatividade brônquica, o que ocorre em até metade dos casos³.

Os agonistas beta-adrenérgicos de curta duração são os agentes mais empregados. São utilizados geralmente antes da fisioterapia respiratória para facilitar o *clearance* das vias aéreas. Os broncodilatadores de longa duração apresentam as mesmas indicações, lembrando-se da praticidade da utilização através do *spray* ou por pó seco inalado. O formoterol e o salmeterol são os grandes representantes dessa classe de drogas. Apresentam meia vida de 12 horas, tornando a sua utilização mais prática, favorecendo, desta forma, uma melhor aderência do medicamento pelo paciente. Podem ser utilizados de forma intercalada com os broncodilatadores de curta duração proporcionando efeito sinérgico, objetivando melhora do efeito broncodilatador. Recentemente foi lançado no mercado um broncodilatador de duração de 24 horas, o indacaterol. Sua utilização até o momento está restrita aos pacientes com DPOC^{1,7}.

O emprego do brometo de ipratrópio como broncodilatador na fibrose cística tem dados limitados e controversos, porém a maioria dos es-

tudos mostra um discreto benefício funcional¹.

Desta forma, a avaliação da hiper-reatividade brônquica deve ser realizada em todos os pacientes com fibrose cística, além da possibilidade da realização de teste terapêutico com medicamentos broncodilatadores⁹. Na população pediátrica, os broncodilatadores também podem melhorar o *clearance* mucociliar e a resistência das vias aéreas. Broncoconstrição paradoxal tem sido descrita, e, dessa forma, a espirometria deve ser utilizada de rotina, de modo a checar se os resultados obtidos com o broncodilatador são eficazes¹².

AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS

Embora inúmeras pesquisas tenham sido realizadas de modo a melhor utilizar os anti-inflamatórios, ainda não foi identificada uma droga que seja eficaz e segura para este fim⁴⁰.

Os corticosteroides orais e o ibuprofeno são as drogas mais estudadas nos pacientes portadores de fibrose cística. Os corticosteroides orais na dose de 1 a 2 mg/kg em dias alternados parecem retardar a progressão da doença pulmonar, porém importantes efeitos colaterais colocam em questionamento o uso desta classe de medicamentos. Nas exacerbações, faltam evidências que justifiquem sua utilização, exceto nos casos selecionados de exacerbação grave em que coexista a hiper-reatividade brônquica^{3,9,28,41,42}.

Quanto ao uso de corticosteroides inalatórios, há uma revisão sistemática recente⁴², em que os autores encontraram 266 trabalhos sobre o uso de corticosteroides inalatórios na FC, dos quais apenas 9 puderam ser incluídos na meta-análise. Os outros 257 trabalhos não foram selecionados por problemas metodológicos quanto aos critérios de inclusão, idade dos pacientes, gravidade do comprometimento pulmonar, diagnóstico de asma associado e presença de colonização ou infecção por pseudomonas. Os autores concluíram que os dados são insuficientes para recomendar a utilidade dos corticosteroides no tratamento da FC. Apesar desta limitação, procura-se identificar a presença de atopia associada à FC, e o uso do

corticoide inalatório tem sido considerado nas situações de FC com asma associada ou no caso de sibilância recorrente^{12,42,43}.

O uso do ibuprofeno na dose de 20 a 30 mg/kg/dia foi estudado em pacientes com fibrose cística, evidenciando redução na taxa de declínio do VEF₁, redução nas hospitalizações e melhora no estado nutricional. O uso do ibuprofeno exige a monitorização do nível sérico da medicação. A hemorragia gastrointestinal e o aumento da incidência de insuficiência renal são umas das principais complicações observadas no uso contínuo desta medicação¹. Devido aos efeitos adversos e à falta de evidências de que os benefícios superem os riscos, não se recomenda o uso de ibuprofeno na rotina clínica⁴²⁻⁴⁴.

Outras substâncias com propriedades anti-inflamatórias que estão sendo testadas na FC incluem pentoxifilina, tiloxapol, gelsolin, surfactante, amiloride e solução salina hipertônica em concentrações variadas. Nenhuma dessas substâncias ainda deve ser usada de rotina no tratamento das manifestações pulmonares na FC¹². Os antibióticos macrolídeos citados previamente são principalmente utilizados na FC por apresentarem atividade anti-inflamatória e imunomoduladora¹².

SUPORTE NUTRICIONAL

Todo paciente com fibrose cística deve ser avaliado regularmente com objetivo de monitorizar o estado nutricional e assegurar uma adequada ingestão calórica. A intervenção nutricional deve ser precoce, pois desempenha um importante papel no curso clínico da fibrose cística. Prejuízos no estado nutricional acarretam alterações na função pulmonar, também interferindo na sobrevivência do paciente⁴⁵. Devido à grande importância da nutrição no tratamento e acompanhamento dos pacientes com fibrose cística, um capítulo foi dedicado exclusivamente a este tema.

SUPLEMENTAÇÃO DE OXIGÊNIO

A fibrose cística se caracteriza pela dete-

rioração progressiva da função pulmonar. Nas fases mais avançadas do comprometimento pulmonar, a hipoxemia e a hipertensão pulmonar passam a estar presentes, tornando-se desta forma de fundamental importância a suplementação de oxigênio. Recomenda-se o uso de oxigenoterapia quando a pressão arterial de oxigênio for menor do que 55 mmHg na vigília e em ar ambiente, ou pressão arterial de oxigênio menor do que 59 mmHg, na presença de edema de membros inferiores, policitemia, evidência ecocardiográfica de sobrecarga cardíaca direita ou hipertensão pulmonar. Os dados disponíveis de forma específica para fibrose cística acerca da oxigenoterapia são limitados, extrapolando-se desta forma as indicações baseadas em estudos sobre doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)^{1,3}.

Alguns pacientes apresentam critérios de oxigenoterapia apenas durante o exercício e durante o sono. Durante o exercício, recomenda-se suplementação de oxigênio nos casos em que a saturação arterial de oxigênio estiver menor do que 88-90%. Entretanto, a suplementação de oxigênio durante o sono se faz necessária quando o paciente apresenta saturação arterial inferior a 88-90% por mais de 10% do tempo de sono^{1,3}.

COMPROMETIMENTO PANCREÁTICO

Com a obstrução dos ductos pancreáticos, há o impedimento da chegada das enzimas pancreáticas até o duodeno. A insuficiência pancreática manifesta-se clinicamente através de perda de peso ou dificuldade de ganho de peso, associado frequentemente à presença de episódios de fezes pastosas ou diarreicas de aspecto gorduroso. Estas alterações podem ser confirmadas pela dosagem da elastase fecal ou pela dosagem de gordura fecal por 72 horas³. Há também relatos de dor abdominal e aumento do meteorismo abdominal associado à insuficiência pancreática^{3,12}.

Tão logo fique caracterizada a insuficiência pancreática, deve-se iniciar uma terapia de

reposição enzimática, evitando assim a instalação ou agravamento do estado nutricional¹². A dose inicial de enzimas para o adulto é de 500U de lipase por quilo de peso do paciente nas grandes refeições e metade dessa dose nas pequenas refeições (por exemplo, nos lanches). As doses devem ser ajustadas de acordo com as necessidades clínicas até o máximo de 2.500U de lipase por quilo de peso por refeição maior^{3,35}. Na população pediátrica, a quantidade inicial de enzima pode ser calculada em unidades de lipase, por grama de gordura ingerida, por refeição, por dia (dose inicial de 500-1.000U de lipase/g de gordura/refeição/dia). Este método é prático para lactentes no primeiro ano de vida. A quantidade inicial de enzima também pode ser calculada em unidades de lipase por quilo de peso, por refeição, por dia (dose inicial de 500-1.500U de lipase/kg/refeição/dia)¹². O resultado da reposição enzimática deve ser controlado com a melhora clínica (ganho de peso, mudança no aspecto das fezes) ou com exames laboratoriais, para o ajuste individualizado da terapia de reposição enzimática. As preparações comerciais contendo enzimas pancreáticas evoluíram desde o uso de preparações de liberação rápida, sem proteção, até preparações de microesferas, com proteção ácido-resistentes e concentrações variadas de enzimas por cápsulas¹².

Recomenda-se, para os pacientes obterem um melhor aproveitamento da terapia de reposição enzimática, o seguinte: (1) dar as refeições em “blocos”, a cada 3 ou 4 horas; (2) evitar “beliscar” alimentos; (3) dar enzimas em todas as refeições, imediatamente antes de iniciá-las; (4) ajustar a dose em função da quantidade e qualidade dos alimentos ingeridos; (5) observar mudança no padrão das evacuações; (6) observar ganho de peso¹².

Os pacientes com insuficiência pancreática estão predispostos à má absorção das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K. Por este motivo, a suplementação dessas vitaminas também é recomendada de rotina^{3,35}.

DIABETES MELITO NA FC

A intolerância à glicose e o *diabetes melli-*

tus relacionado à FC (DRFC) estão entre as manifestações extrapulmonares mais comuns da doença⁴⁵. Estes problemas são menos encontrados em pacientes com FC menores do que 10 anos de idade, faixa etária em que a incidência é menor que 1%, se assemelhando à observada em indivíduos sem FC. No entanto, tornam-se mais frequentes em adolescentes e adultos com FC, em especial naqueles com insuficiência pancreática exócrina¹. À medida que um maior número de pacientes tem atingido a vida adulta, a incidência de diabetes em fibrocísticos aumenta concomitantemente com frequência que varia entre 15 a 43%⁴⁷⁻⁴⁹. Nos pacientes transplantados, os medicamentos com ação imunossupressora também estão relacionados ao aumento da frequência de intolerância à glicose e de DRFC¹.

O DRFC apresenta características clínicas e fisiopatológicas próprias, com aspecto tanto de diabetes melito tipo 1 (DM1) quanto de tipo 2 (DM2)⁴⁹⁻⁵¹. A fibrose e a destruição do pâncreas são componentes presentes na patogênese do DRFC. As alterações do canal de cloro levam à hiperviscosidade da secreção ductal pancreática, causando lesões obstrutivas, infiltração gordurosa, fibrose progressiva das ilhotas e redução da secreção de insulina, glucagon e polipetídeo pancreático. O acúmulo de substância amiloide dentro das células beta, presente nos pacientes com FC e diabetes e ausente naqueles com FC e não diabéticos, contribui para a insulinopenia devido ao seu efeito citotóxico e limitador da secreção de insulina¹.

Especula-se quanto à participação de mecanismos imunológicos na patogênese do DRFC. Alguns autores relataram a presença de anticorpos anti-ilhotas, enquanto outros falharam na tentativa de encontrar um fator autoimune. Maior prevalência de anticorpos contra *Pseudomonas* em pacientes com DRFC já foi observada por outros autores, sugerindo a possibilidade de um mecanismo imunológico desencadeado por infecções pulmonares bacterianas. Não foram descritas associações com antígenos de histocompatibilidade HLA-DR3 e DR4, comuns

em pacientes com diabetes melito tipo 1, nos pacientes com DRFC diabéticos com FC^{1,14}.

Quanto à apresentação clínica, o DRFC também apresenta características tanto de DM1 como DM2. O curso clínico é insidioso. Inicialmente ocorre hiperglicemia pós-prandial que evolui para hiperglicemia em jejum. Outras vezes, a hiperglicemia só surge durante períodos de estresse⁴⁹⁻⁵². A cetoacidose é infrequente⁴⁹. Além de poliúria, polidipsia e perda ponderal, sintomas clássicos do DM1, manifestações inespecíficas como nos casos da redução da velocidade de crescimento, atraso no desenvolvimento puberal e declínio não explicado da função pulmonar sugerem o diagnóstico^{50,52-55}. Estudos demonstraram que a deterioração da função respiratória e do índice de massa corporal podem anteceder o diagnóstico de DRFC em 2 a 4 anos⁵⁶. O declínio da função respiratória também se mostra aumentado em pacientes com intolerância à glicose¹.

Diversos estudos demonstram que a DRFC está relacionada a um aumento de morbidade e mortalidade, podendo elevar o risco de morte em até 2,5 vezes⁵³⁻⁵⁵. A DRFC está relacionada à piora da função respiratória, menores índices de massa corporal, maior incidência de complicações infecciosas respiratórias, além de maiores taxas de complicações microvasculares, como retinopatia (5-16%), nefropatia (3-16%) e neuropatia (5-21%). As complicações macrovasculares são raras nos pacientes com FC⁵⁷⁻⁶⁰.

Para o diagnóstico de DRFC, poderão ser utilizados a glicemia de jejum, a dosagem glicêmica casual e o teste de tolerância oral à glicose (TTOG). Todos os pacientes devem realizar, pelo menos anualmente, uma dosagem da glicemia. Um valor esporádico ou casual de glicemia >126 mg/dL é considerado anormal. A dosagem casual de glicose com valor ≥ 200 mg/dL em duas ou mais aferições é diagnóstica de DRFC. A dosagem de glicemia de jejum com valor ≥ 126 mg/dL em duas ou mais medidas ou uma dosagem de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL associada a uma medida de glicemia casual ≥ 200 mg/dL também é diagnóstico de DRFC⁵⁵. Em ca-

sos em que tais valores não sejam concordantes, o TTOG estará indicado. Um valor ≥ 200 mg/dL aferido após duas horas pós-prandial também é diagnóstico de DRFC¹.

O manejo do paciente com DRFC requer toda atenção da equipe multidisciplinar, além do acompanhamento do endocrinologista. São objetivos a serem alcançados: 1) manutenção do *status* nutricional; 2) controle glicêmico rigoroso, objetivando a redução das suas complicações agudas e crônicas; 3) prevenção de episódios de hipoglicemia grave; 4) adaptação do paciente ao manejo do diabetes; 5) introdução de cuidados adicionais junto ao cotidiano do paciente.

O tratamento da DRFC se faz através de diversas medidas dietéticas, além do uso da insulina. O uso dos hipoglicemiantes orais deve ser evitado devido ao comprometimento hepático do paciente com FC¹. O paciente deve dosar a glicemia capilar rotineiramente antes das refeições maiores. A dosagem da hemoglobina glicosilada deve ser solicitada, preferencialmente, a cada 4 meses⁶¹. Exames para a detecção das complicações da DRFC (retinopatia e nefropatia) deverão ser realizados anualmente. A hipertensão arterial deverá ser tratada de forma adequada quando presente, preferencialmente, com o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Cuidados adicionais deverão ser avaliados nos pacientes portadores de DRFC com comprometimento renal, principalmente na escolha de medicamentos com característica nefrotóxica, como é o caso dos antibióticos aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não esteroidais, e drogas imunossupressoras¹.

Nos pacientes que apresentam intolerância à glicose, o tratamento deve ser conduzido através de modificações dietéticas e atividades físicas, quando possíveis. O uso de insulina nesses casos se faz necessário apenas quando ocorrer deterioração clínica e perda de peso⁵⁶.

Para os pacientes com DRFC e hiperglicemia de jejum, a insulina é o único tratamento farmacológico recomendado. Os pacientes em uso de nutrição enteral ou parenteral noturna

necessitam de esquemas de insulina específicos para evitar hiperglicemia durante a infusão da dieta. As doses de insulina também necessitam de ajustes durante infecções pulmonares, internamentos, febre e corticoterapia^{1,46,50}.

COMPROMETIMENTO HEPATOBILIAR

O comprometimento do fígado e das vias biliares também ocorre na FC. Essas alterações podem evoluir progressivamente com cirrose e fibrose biliar progressiva^{62,63}.

Estima-se que 17% dos pacientes pediátricos possam apresentar comprometimento hepático, enquanto que nos adultos os dados são escassos. Em um estudo retrospectivo⁶³ com 233 adultos (com idade superior a 15 anos de idade), observou-se que 24% dos pacientes apresentavam hepatomegalia ou valores persistentemente elevados de enzimas hepáticas. As três maiores causas de doença hepática observadas nos pacientes com fibrose cística são: 1) colestase/cirrose biliar/cirrose multilobar; 2) esteatose hepática; 3) congestão hepática devido a *cor pulmonale*⁶⁴.

Durante cada consulta, o paciente deve ser examinado a procura de alterações no fígado e baço, com solicitações anuais de transaminases (AST e ALT), além de fosfatase alcalina, GGT e bilirrubina total e frações. É importante lembrar que nenhuma dessas medidas se correlaciona com o grau de hepatopatia. Pacientes que apresentem elevações das transaminases acima de 1,5 vezes dos valores de referência para normalidade deverão ser submetidos à nova dosagem em um período de 3 a 6 meses. No caso de elevações persistentes ou de uma única elevação das transaminases superior a 3 vezes do valor da normalidade, impõe-se uma investigação mais criteriosa¹.

Durante a investigação, uma detalhada história clínica questionando-se o uso de drogas, álcool e toxinas deve ser realizada, além de um exame físico criterioso. Estes dados deverão ser complementados com a dosagem de sorologias para hepatite A, B e C, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr¹.

No caso de alterações laboratoriais com elevação de GGT ou fosfatase alcalina, o estudo das vias biliares se faz necessário, em vigência da possibilidade diagnóstica de colelitíase, colecistite, obstrução biliar com ou sem colestase e alterações ósseas. Outros exames laboratoriais se fazem necessários como dosagens de proteínas totais e frações, hemograma completo e coagulograma¹.

Diversos exames complementares podem ser solicitados de modo a diagnosticar e melhor avaliar o comprometimento hepático e das vias biliares. O ultrassom abdominal total tem sua importância na detecção de cálculos na vesícula e no colédoco, na presença de nodularidade hepática, sugerindo cirrose hepática, além de heterogeneidade hepática, podendo corresponder à esteatose hepática¹.

Dois exames capazes de melhor estudar a vesícula biliar e seus respectivos ductos intra e extra-hepáticos são a colangiorrressonância e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), ambas no intuito de detectar estenoses e obstruções biliares. Alterações nos ductos biliares intra-hepáticos são comuns nos pacientes com FC^{65,66}.

A endoscopia digestiva alta é o exame mais sensível para detectar a presença de varizes esofágicas, varizes de fundo gástrico, gastropatia hipertensiva e úlceras gástricas e duodenais. Todos os pacientes com cirrose, com ou sem indícios de hipertensão portal, devem ser submetidos à endoscopia digestiva alta de modo a detectar precocemente as possíveis alterações citadas acima, o que agregaria riscos inerentes e, com isso, um pior prognóstico. A biópsia hepática poderá ser realizada de modo a melhor especificar o diagnóstico, além de determinar a presença e a extensão da cirrose e da fibrose portal. Os riscos devem ser exaustivamente discutidos em prol dos relativos benefícios provenientes das informações que poderão ser obtidas, já que a cirrose observada nos pacientes com FC não é difusa e sim “em retalho”, trazendo frequentemente informações inconclusivas¹.

Depois de devidamente diagnosticados e

avaliados, os pacientes fibrocísticos com doença hepática e biliar deverão ser conduzidos clinicamente pela equipe multidisciplinar, de preferência em conjunto com o gastroenterologista e o hepatologista. A abordagem terapêutica envolve terapia medicamentosa e nutricional, manejo das complicações, além de terapia profilática. Todos os pacientes com fibrose cística e comprometimento hepático devem ser imunizados contra os vírus da hepatite A e B, a não ser que já apresentem marcadores imunológicos reativos. Todos devem ser desencorajados quanto ao uso de bebidas alcoólicas e qualquer droga hepatotóxica¹.

O uso do ácido ursodesoxicólico (URSO) tem como objetivo melhorar o fluxo biliar, substituindo o ácido biliar hidrofóbico tóxico que se acumula nos casos de colestase hepática. Além disso, apresenta efeito citoprotetor e estimula a secreção intrabiliar de bicarbonato. Também age aumentando a capacidade da bile em solubilizar o colesterol, transformando a bile litogênica em não litogênica⁶⁷⁻⁷⁴. O URSO retarda a progressão da doença hepática colestatia¹. O uso do URSO está indicado nos pacientes com colestase, fibrose e/ou cirrose. A dose inicial é de 20 mg/kg/dia, administrado em duas doses. Deve-se monitorar as transaminases, com dosagem inicial três meses após o início do uso e a cada 6 a 12 meses. Não há justificativa científica para o uso desta droga para fins “profiláticos” em pacientes fibrocísticos com alterações leves ou sem documentação de comprometimento hepático^{75,76}.

O suporte nutricional também é fundamental para o adequado manejo do paciente com hepatopatia. A suplementação das vitaminas A, D, E e K é de fundamental importância. O tempo de protrombina deve ser monitorado de modo a avaliar a necessidade de reposição da vitamina K⁷⁷.

Nos pacientes com hipertensão portal e com varizes esofagianas documentadas por estudo endoscópico, o uso de betabloqueadores deve ser recomendado profilaticamente, mesmo sem a presença de sangramento prévio. Varizes de grande calibre com o “sinal da cor vermelha” são as que apresentam maior risco de sangramento.

O uso de betabloqueadores também é recomendado em pacientes que já apresentaram sangramento proveniente das varizes esofagianas. Nos pacientes com história de broncoespasmo ou com disfunção cardíológica grave, o uso de betabloqueadores deve ser criterioso pesando-se risco *versus* benefícios¹.

Outras terapêuticas disponíveis para o tratamento das varizes esofagianas são a ligadura elástica e esclerose das varizes esofagianas. O *shunt* portossistêmico deve ser considerado se as medidas terapêuticas citadas previamente não forem viáveis, sempre à luz dos benefícios que tal procedimento poderá proporcionar^{78,79}.

O transplante hepático deve ser considerado nos pacientes com grande comprometimento do fígado, principalmente naqueles com função pulmonar preservada. A sobrevida em 1 ano de pacientes submetidos a transplante hepático pode variar entre 75% a 80%^{80,81}.

Quanto ao comprometimento biliar e das vias biliares, sabe-se que 30% dos pacientes apresentam cálculos na vesícula biliar, com índices de colelitíase e colecistite que podem variar entre 1% e 12%. A colelitíase nos pacientes fibrocísticos não é responsiva ao uso do URSO. A colecistectomia deverá ser indicada na presença de sintomas clínicos, sempre com devida avaliação pulmonar funcional, objetivando pesar os riscos inerentes ao procedimento. Caso a colecistectomia seja uma opção terapêutica, a realização da biópsia hepática e a colangiografia devem sempre ser consideradas de modo a avaliar a repercussão da doença nestes sítios¹. A estenose do colédoco pode ocorrer ocasionalmente, devido à compressão extrínseca pelo pâncreas fibrosado^{63,64}. Há descrição na literatura de colangite esclerosante primária, porém achados semelhantes na colangiografia podem ser encontrados simplesmente pelo comprometimento da árvore biliar ocasionados pela FC⁸².

COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS

A dor abdominal é uma queixa frequente dos pacientes com FC⁸⁰. De todas as causas de

dor abdominal, apenas a síndrome da obstrução do intestino distal (DIOS) e a colonopatia fibrosante (CF) são específicas desta doença. Uma forma prática de abordar o paciente com FC e dor abdominal é a de tentar elaborar diagnósticos diferenciais de acordo com a localização da dor como, por exemplo, epigástrica, periumbilical e hipogástrica. As principais causas de dor de localização epigástrica nos pacientes com FC têm como causa a doença do refluxo gastroesofágico, doença do trato biliar, pancreatite e gastrite com ou sem doença ulcerosa péptica associada¹.

Em um estudo com 50 pacientes adultos, a maioria apresentava como causa de dor epigástrica a doença do refluxo gastroesofágico, com 80% se manifestando com dor em queimação e 56% com relato de dispepsia. Apenas 12% apresentavam doença biliar como causa da dor⁸³.

Pacientes que evoluem com pancreatite crônica ou recorrente pertencem a um seletivo grupo em que a função exócrina pancreática permanece preservada. A dor abdominal recorrente é a manifestação mais comum deste problema¹. A dor periumbilical pode ser causada por DIOS, apendicite e intussuscepção. A apendicite não apresenta maior incidência nos pacientes fibrocísticos quando comparada com a população geral^{85,86}. Já quando a dor é hipogástrica, causas a serem lembradas incluem DIOS, principalmente se for ascendente, colite infecciosa (não se devendo esquecer do *Clostridium difficile*), colonopatia fibrosante e, menos frequentemente, câncer de cólon¹.

Episódios recorrentes de obstrução intestinal ocorrem em cerca de 3,5% dos pacientes com fibrose cística^{87,88}. A disfunção da proteína CFTR altera os mecanismos de secreção líquida luminal, modificando a viscosidade do conteúdo intestinal¹.

Previamente conhecida como equivalente de íleo meconial, a DIOS apresenta como principal local de comprometimento o cólon direito, assim como o íleo terminal⁸⁹. A DIOS ocorre quase que exclusivamente em pacientes com insuficiência pancreática. Diversos fatores

parecem ser desencadeantes da síndrome, como a desidratação, o uso de medicamentos que interferem na motilidade intestinal, narcóticos, além da reposição das enzimas pancreáticas. Entretanto, na maioria dos casos, nenhum fator precipitante bem estabelecido pode ser identificado⁹⁰. Os sinais e sintomas mais observados na DIOS são redução de eliminação de fezes e dor em cólica, habitualmente em localização periumbilical e também no quadrante inferior direito. Distensão abdominal, náuseas e vômitos podem ser observados. Ao exame físico, pode-se notar redução do peristaltismo intestinal, podendo evoluir até a ausência do peristaltismo intestinal. Em alguns casos, pode-se palpar uma massa no quadrante inferior direito, que corresponde à distensão do ceco e do cólon direito¹.

Na vigência da possibilidade diagnóstica da DIOS, o paciente deve ser devidamente hidratado. A dieta oral deverá ser interrompida. Nos casos de distensão significativa e náuseas, pode-se utilizar sonda nasogástrica em sifonagem de modo a reduzir a pressão intra-abdominal. Enemas retais podem ser utilizados na tentativa de desfazer fecalomas que possam estar contribuindo com a obstrução. Soluções radiopacas podem ser utilizadas visando, além do tratamento, a avaliação da obstrução. Procinéticos por via oral, óleo mineral e N-acetilcisteína são outras opções entre as medidas terapêuticas. A lavagem intestinal poderá ser realizada em casos selecionados. Em casos seletos de obstrução intestinal, a laparotomia deve ser realizada. Um pequeno número de pacientes experimenta recorrência da DIOS, não justificando o uso de medicamentos profiláticos¹.

A dor hipogástrica também pode ser manifestação de colite por *Clostridium difficile*. O diagnóstico deve ser considerado em pacientes com uso recorrente de antibióticos. Normalmente, manifesta-se com dor abdominal, febre, presença de sangue nas fezes e leucocitose. Mesmo na ausência de sintomas, o *Clostridium difficile* ou suas toxinas podem ser encontrados nas fezes. O inverso também pode ocorrer, ou seja, pacientes apresentando uma clínica exuberante,

sem a identificação do *Clostridium* ou de suas toxinas nas fezes. Nestes casos, a colonoscopia poderá ser útil para identificar a presença da pseudomembrana¹.

Outra causa menos frequente de dor abdominal é a colonopatia fibrosante. Caracterizada por inflamação, levando a um consequente estreitamento da luz do cólon direito, é causada pelo uso de doses excessivas de enzimas pancreáticas. Esta complicação é mais comum na população pediátrica, sendo observada em um número restrito de pacientes adultos^{91,92}.

NEOPLASIAS MALIGNAS NA FIBROSE CÍSTICA

O risco de câncer é uma preocupação para a população de indivíduos com FC de todas as idades. Os pacientes com FC apresentam elevação no risco de tipos específicos de câncer. Um grande estudo retrospectivo com mais de 25.000 pacientes com FC, englobando pacientes dos Estados Unidos e Canadá, não demonstrou elevação global da incidência de câncer nesta população quando comparada à população geral. Entretanto, quando analisada pela localização do câncer, concluiu-se que há elevação na incidência e prevalência de neoplasia do tubo gastrointestinal, subdivididas principalmente por esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso, além de comprometimento hepático e pancreático^{1,82}. Em outro estudo realizado no Reino Unido⁹³ com 442 pacientes, demonstrou-se elevação na incidência de doença maligna hepática e pancreática. A fisiopatologia que está envolvida no aumento da incidência ainda não pode ser explicada. Parece existir uma menor incidência de câncer de mama e de melanoma nos pacientes com fibrose cística e nos indivíduos que apenas carregam o gene, porém estudos adicionais devem ser realizados para consolidar estes achados^{94,95}. Como prevenção primária, a pesquisa de sangue oculto nas fezes pode ser requisitada, mesmo que sua sensibilidade esteja reduzida nos pacientes com fibrose cística. No caso de positividade neste teste, obviamente associada a um contexto clínico, a endoscopia

digestiva deverá ser solicitada^{96,97}. Recomenda-se a mamografia anualmente em mulheres acima de 40 anos. O autoexame da mama e do testículo deve ser estimulado¹.

COMPROMETIMENTO ÓSSEO

A prevalência de osteoporose varia de 38 a 77% em pacientes adultos.

Recomenda-se a realização de densitometria óssea a cada 2 a 5 anos em pacientes sem osteoporose ou osteopenia prévia. Nos pacientes que já apresentam tais alterações, está recomendada a realização da densitometria óssea anualmente. As medidas primordiais preventivas da doença óssea consistem em vigilância intensa, principalmente durante a puberdade, associada ao exercício físico e suplementação com cálcio e vitaminas D e K. Os bifosfonados, por via oral ou intravenosa, são úteis no tratamento da doença estabelecida^{1,98}.

FERTILIDADE

A infertilidade é outra manifestação da fibrose cística decorrente de anormalidades no trato reprodutivo, resultando em azoospermia obstrutiva^{98,99}. Noventa e cinco por cento dos homens com FC são inférteis. A ausência de espermatozoides no espermograma confirma a infertilidade. Técnicas como aspiração microcirúrgica de esperma do epidídimo, aspiração percutânea de esperma do epidídimo e biópsia testicular permitem obter espermatozoides. A paternidade biológica dos pacientes com fibrose cística pode ser alcançada através da técnica de concepção assistida de injeção intracitoplasmática do espermatozoide no oócito. Porém, é um processo caro, disponível somente em grandes centros e com uma taxa de sucesso por ciclo de 12 a 45%⁹². A redução na fertilidade feminina na FC tem sido questionada e medidas contraceptivas devem ser tomadas quando não se deseja engravidar. A escolha do método contraceptivo é difícil e deve ser individualizada. Além disso, o uso de antibióticos de largo espectro pode afetar a absorção e a eficácia dos contraceptivos orais¹⁰¹.

COMPLICAÇÕES PULMONARES

As principais complicações inerentes ao acometimento pulmonar são a hemoptise e o pneumotórax. A hemoptise é comum em pacientes com fibrose cística. Aproximadamente 9,1% dos pacientes apresentam hemoptise em um período de 5 anos. O sangramento, em sua maioria, é de leve a moderada intensidade, com diversos casos de sangramento maciço. Ao longo do período de vida, 4,1% dos pacientes irão apresentar sangramento maciço, com incidência anual de 0,87%, ou 1 para cada 115 pacientes por ano¹⁰².

O pneumotórax também é uma importante complicação, apresentando uma média anual de incidência de 0,64%, ou de 1 para cada 167 pacientes. Aproximadamente 3,4% dos pacientes irão experimentar um pneumotórax ao longo de seu período de vida. Ambas as complicações ocorrem mais comumente em pacientes com maior média de idade e com doença pulmonar mais avançada¹⁰².

HEMOPTISE

A hemoptise é classificada de acordo com o volume aproximado de sangue emitido. É

classificada em leve, quando o volume de sangue é menor do que 5mL; moderada, quando se observa sangramento com volume entre 5 e 240mL; e maciça, no caso de sangramentos que ultrapassem os 240mL (Quad.2)¹⁰².

Não há uma recomendação rotineira para o uso de antibióticos nos casos de sangramento leve, excetuando-se em situações em que a hemoptise faça parte de um contexto clínico infeccioso pulmonar. Para sangramento moderado, recomenda-se que o paciente faça contato com seu centro de atendimento e que um esquema antibiótico para tratamento seja iniciado, objetivando tratar uma exacerbação infecciosa, que possa ser a causa do sangramento. A indicação de internação hospitalar por sangramento moderado é controversa e deve ser avaliada caso a caso¹⁰². Já no caso de sangramento de grande monta, ou sangramento maciço, a recomendação de internação hospitalar é inquestionável¹⁰².

O uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINES), como o ibuprofeno, altera a função plaquetária, podendo contribuir para a ocorrência e/ou o volume de sangramentos. Por este motivo, recomenda-se interromper o uso de AINES em pacientes com hemoptise moderada ou maciça. Depois da identificação da causa e

QUADRO 2: A ABORDAGEM NA HEMOPTISE.

Hemoptise	Leve	Moderada	Maciça
Volume	< 5 mL	5-240 mL	> 240 mL
Comunicar Centro	Primeiro episódio	Sim	Sim
Internação	Não	Avaliar	Sim
Uso de Antibiótico	Não	Sim	Sim
Suspender AINE	Não	Sim	Sim
Suspender Mucolíticos	Não	Avaliar	Sim
Suspender SSH	Não	Sim	Sim
Suspender BD	Não	Não	Avaliar
Suspender ATB INAL	Não	Avaliar	Avaliar
Suspender VNI / BIPAP	Não	Avaliar	Não
EAB	Não	Avaliar	Avaliar

AINE: ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL. EAB: EMBOLIZAÇÃO DE ARTÉRIA BRÔNQUICA. SSH: SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA; BD: BRONCODILATADORES. VNI/BIPAP: VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA / BILEVEL POSITIVE AIRWAY PRESSURE.

FLUME PA, MOGAYZEL PJ, ROBINSON KA. CYSTIC FIBROSIS PULMONARY GUIDELINES. PULMONARY COMPLICATIONS: HEMOPTYSIS AND PNEUMOTHORAX. AM J RESPIR CRIT CARE MED 2010; 182:298-306.

da interrupção dos episódios de hemoptise, o AINES pode ser reiniciado, se indicado¹⁰².

Outra classe medicamentosa cujo uso deve ser reavaliado durante os episódios de hemoptise são os mucolíticos. Os pacientes que apresentam hemoptise leve não precisam interromper a terapia mucolítica. No entanto, em caso de sangramento maciço, a interrupção das terapias mucolíticas está indicada. Acredita-se que a formação de *plugs* ou “rolhas de secreção” distal poderiam contribuir para o tamponamento no local do sangramento¹⁰².

No caso de hemoptise moderada, recomenda-se que a necessidade de suspensão do mucolítico seja analisada individualmente. O uso de medicamentos em aerossóis também deve ser avaliado. Soluções salinas hipertônicas nebulizadas devem ser interrompidas nos casos de hemoptise moderada e maciça porque podem provocar broncoespasmo e tosse, favorecendo e perpetuando a hemoptise. O uso dos broncodilatadores inalatórios deve ser interrompido apenas nos casos de hemoptise maciça. Não há um consenso acerca da interrupção do uso de antibióticos inalatórios no caso de hemoptise, devendo ser analisado individualmente. A interrupção da ventilação não invasiva (BIPAP – *bilevel positive airway pressure*) deve ser avaliada individualmente nos pacientes que apresentam hemoptise, levando-se em consideração a relação risco-benefício. Nos casos de hemoptise maciça, o BIPAP deve ser interrompido¹⁰².

Quanto à investigação e ao tratamento de pacientes com hemoptise maciça, há grande discussão acerca da prioridade de se fazer tomografia computadorizada de tórax, broncoscopia ou embolização de artéria brônquica imediata. No caso de pacientes com hemoptise maciça com instabilidade hemodinâmica, a pronta realização da embolização da artéria brônquica se mostrou a conduta mais adequada, acreditando-se que o tempo que será despendido para a realização da tomografia de tórax e da broncoscopia não trará informações adicionais, desta forma apenas prolongando o período de sangramento e de seus riscos inerentes¹⁰².

Nos casos de hemoptise leve ou mesmo moderada, os exames de tomografia de tórax e a própria broncoscopia são fundamentais para melhor estudar o local do provável sangramento, além de, endoscopicamente, tentar conter ou minimizar o sangramento vigente, seja com soro gelado ou com diluições com adrenalina¹⁰².

PNEUMOTÓRAX

O pneumotórax é uma das principais complicações pulmonares observadas nos pacientes com fibrose cística. Inicialmente era classificado em pequeno, moderado e completo, de acordo com o comprometimento atelectásico pulmonar. Mais recentemente, por se tratar de uma forma mais didática, o pneumotórax é classificado em pequeno ou volumoso (esta última compreendendo as antigas denominações moderado e completo). Sua classificação se faz através da radiografia de tórax, onde se calcula a distância do parênquima pulmonar até a parede do tórax. Se esta distância for menor do que 2,0cm, o pneumotórax é classificado como pequeno, enquanto maior ou igual a 2,0cm é classificado como grande¹⁰²⁻¹⁰⁴.

A internação hospitalar dos pacientes com pneumotórax depende do volume do mesmo e da condição clínica do paciente. Aqueles com pneumotórax grande devem sempre ser internados, enquanto os com pneumotórax pequeno, muitas vezes detectados como achados radiológicos, devem ser apenas observados clinicamente, sem necessidade de internação. No caso de pacientes com pneumotórax moderado, a conduta será determinada pela condição clínica do paciente. Em vigência de um pneumotórax, a necessidade de drenagem deve ser sempre avaliada. Os pneumotórax de volume pequeno a moderado deverão ser drenados caso provoquem instabilidade clínica, enquanto os de grande volume devem ser drenados^{98,102}.

A pleurodese é outra opção terapêutica a ser considerada quando o pneumotórax for recorrente, em especial nos volumosos, em que a recorrência é estimada em 50 a 90%. Nos pacientes com FC, o método de escolha para a

realização da pleurodese é o cirúrgico. É importante salientar, no entanto, que a pleurodese pode excluir o paciente da possibilidade de transplante pulmonar. Antibióticos só estão recomendados nos casos em que os pneumotórax é secundário à pneumonia^{101,102}.

Na vigência de pneumotórax, o uso do BIPAP é habitualmente desaconselhado. Caso o uso do BIPAP seja indispensável, o paciente deverá estar obrigatoriamente sob vigilância clínica em unidade fechada, em local que apresente equipe de suporte, caso ocorra necessidade de drenagem torácica de urgência. Viagens com transporte aéreo devem ser evitadas por, pelo menos, duas semanas após a resolução do pneumotórax. Alguns autores prolongam este período por quatro a seis semanas¹⁰². Também deverão ser adiadas por duas semanas atividades físicas com carga superior a 2kg e a realização de espirometria¹⁰².

Em vigência de pneumotórax, independente do volume, não há qualquer impedimento quanto à utilização dos mucolíticos e dos broncodilatadores¹⁰². O Quadro 3 resume a abordagem e suas respectivas condutas frente ao paciente com pneumotórax.

TRANSPLANTE PULMONAR

Atualmente o transplante tem se tornado uma importante ferramenta para proporcionar uma maior expectativa, e também melhor qualidade de vida nos pacientes com fibrose cística que apresentam grave comprometimento pulmonar. Fatores como critérios mais rigorosos de seleção para o transplante, melhor preservação do órgão a ser transplantado, melhor manejo pré e pós-operatório, além da terapia de imunossupressão e da adequada profilaxia de infecções oportunistas possibilitaram melhores taxas de sobrevida aos pacientes transplantados. O sucesso do transplante pulmonar e o período de sobrevida dos pacientes com fibrose cística estão relacionados à indicação do transplante pulmonar no momento adequado, ao tratamento agressivo das infecções e à detecção precoce de rejeição. Mesmo com todos os avanços

conquistados nas últimas décadas, a taxa de sobrevida em 5 anos dos pacientes fibrocísticos transplantados se aproxima de 50%¹⁰⁵.

Um capítulo específico e exclusivo foi reservado para o devido aprofundamento acerca do transplante pulmonar nos pacientes com fibrose cística.

AVANÇOS E PERSPECTIVAS

PERSPECTIVAS MEDICAMENTOSAS

Novos antibióticos são necessários para os pacientes com FC, principalmente naqueles colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* pelas mais diversas razões. Inicialmente devido às frequentes queixas de intolerância e até mesmo por reações alérgicas proporcionadas pelos antibióticos inalatórios, o que leva a desmotivar o seu uso. Outra importante justificativa se deve ao tempo utilizado no manejo dessas drogas inalatórias. Os pacientes gastam muitos minutos a horas do seu dia para a adequada utilização desses medicamentos, tempo que poderia ser utilizado para seu descanso e lazer, principalmente nos pacientes adultos. Isto também é um desafio à adesão do paciente ao tratamento¹⁵.

Novas opções medicamentosas estão em fase de teste ou em fase de lançamento nos Estados Unidos e em países europeus (Quad.4). O aztreonam lisina (AZLI), a tobramicina inalatória e a colistina inalatória, ambas em pó seco, já se encontram em fase III. Estão resumidas no Quadro 4 as drogas que estão em fase de estudo ou que já se encontram em fase de lançamento¹⁵.

Quanto aos medicamentos efetivos para o *clearance* mucociliar, duas drogas novas estão sendo estudadas, o manitol inalatório e o denufosal. O tetrasódio de denufosal é um agonista do receptor de P2Y₂, estimulando a secreção de cloreto e ativando os canais acessórios de cloreto. O denufosal também é capaz de inibir a absorção do sódio, aumentar o batimento ciliar, além de aumentar a produção de surfactante pelos pneumócitos tipo II, resultando em aumento da hidratação da mucosa e melhor *clearance* mucociliar. O manitol inalatório é um agente

QUADRO 3: ABORDAGEM E CONDUTAS DIANTE DO PACIENTE COM PNEUMOTÓRAX.

BTS 2003	Pequeno < 2cm	-	Grande > 2 cm
Pneumotórax	Pequeno	Moderado	Volumoso
Internação	Não	avaliar*	Sim
Drenagem	Não*	avaliar*	Sim
Pleurodese	Não	avaliar**	avaliar**
Atividade física	Após 2 semanas	Após 2 semanas	Após 2 semanas
Espirometria	Após 2 semanas	Após 2 semanas	Após 2 semanas
Transporte aéreo	2 – 6 semanas	2 – 6 semanas	2 – 6 semanas
Suspender Mucolíticos	Não	Não	Não
Suspender SSH	Não	Não	Não
Suspender BD	Não	Não	Não
Antibióticos	Avaliar(***)	Avaliar(***)	Avaliar(***)
Suspender VNI / BIPAP	Avaliar	Sim	Sim

SSH: SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA; BD: BRONCODILATADORES; VNI/BIPAP: VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA / BILEVEL POSITIVE AIRWAY PRESSURE. (*) AVALIAR ESTABILIDADE CLÍNICA. (**) A PARTIR DO SEGUNDO PNEUMOTÓRAX. (***) COMPROMETIMENTO INFECCIOSO ASSOCIADO.

FLUME PA, MOGAYZEL PJ, ROBINSON KA. CYSTIC FIBROSIS PULMONARY GUIDELINES. PULMONARY COMPLICATIONS: HEMOPTYSIS AND PNEUMOTHORAX. AM J RESPIR CRIT CARE MED 2010;182: 298-306.

HENRY M, ARNOLD T, HARVEY J, ET AL. BRITISH GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX.

THORAX.2003;58(SUPPL II):ii39-ii52.

QUADRO 4: NOVOS ANTIBIÓTICOS PARA A FIBROSE CÍSTICA.

Tratamento	Agente alvo	Fase da Pesquisa
PA erradicação	Infecção PA precoce	Estudos Multicentricos
Azitromicina para NC	Inflamação da via aérea / bronquiectasias	Fase IV
Fosfomicina	PA MDR	Aprovado para n-FC
Tigecyclina	MRSA, MSSA, BCC, MA, MC	Aprovado para n-FC
AZLI	PA, possível BCC	Fase III
Tobramicina Pó inalatório	PA	Fase III
Fosfomicina/Tobramicina inalatório	PA, MRSA, MSSA, BCC, SM	Fase II
Ciprofloxacina lipossomal	PA	Fase II
Levofloxacina inalatória	PA	Fase II
Amicacina lipossomal	PA / BCC	Fase Ib / IIa
Colistemitato pó inalatório	PA	Fase III
Ciprofloxacina pó inalatória	PA	Fase II

PA: PSEUDOMONAS AERUGINOSA; BCC: COMPLEXO BURKHOLDERIA CEPACEA; MRSA: STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À METICILINA; MSSA: STAPHYLOCOCCUS AUREUS SENSÍVEL À METICILINA; SM: STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA; MA: MYCOBACTERIUM ABSCESSUS; MC: MYCOBACTERIUM CHELONAE; PA MDR: PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTI-DROGA RESISTENTE.

ADAPTADO: ZEMANICK ET, HARRIS JK, CONWAY S, KONSTAN MW, MARSHALL B, ET AL. MEASURING AND IMPROVING RESPIRATORY OUTCOMES IN CYSTIC FIBROSIS LUNG DISEASE: OPPORTUNITIES AND CHALLENGES TO THERAPY. JOURNAL OF CYSTIC FIBROSIS 2010;9:1-16.

com ação osmótica que será utilizado como pó seco inalado. Sua ação se faz pelo aumento de hidratação da mucosa das vias aéreas, além de promover aumento do *clearance* mucociliar¹⁵.

Além dos antibióticos, outras opções terapêuticas vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de ajudar no combate dos micro-organismos¹⁵. Imunoterapia passiva com gamaglobulina G hiperimune, que promove opsonização contra antígenos de superfície da *P. aeruginosa*, pode auxiliar a fagocitose e reduzir a densidade de bactérias nas vias aéreas. Outro benefício seria a neutralização de exoprodutos das *pseudomonas*, a neutralização e a diminuição da deposição de complexos imunes, que resultam em dano tissular. Existem apenas dois estudos que relatam poucos efeitos colaterais, mas também poucos benefícios¹⁰⁵. Está em fase de desenvolvimento um novo anticorpo humano recombinante (KB001) que também tem como objetivo in-

terferir no mecanismo de virulência da *Pseudomonas aeruginosa*¹⁰. Um estabilizador de surfactante também está em fase de pesquisa na tentativa de combater a colonização e infecção da via aérea pela *Pseudomonas aeruginosa*^{10,15}.

Outra ferramenta que poderá ser utilizada no futuro é a dosagem de anticorpos contra *Pseudomonas aeruginosa*. Os anticorpos que são dosados contra a *Pseudomonas aeruginosa* apresentam baixa sensibilidade, podendo atingir valores próximos de 42% nos pacientes com a presença da bactéria no escarro. Atualmente são mais utilizados como acompanhamento quanto à resposta ao tratamento nas exacerbações, e principalmente na avaliação de efetividade terapêutica nos casos de terapia de erradicação desse micro-organismo¹⁵.

Novos medicamentos em fase de pesquisa estão sendo desenvolvidos e testados, agindo na modulação do CFTR através do tipo de mutação.

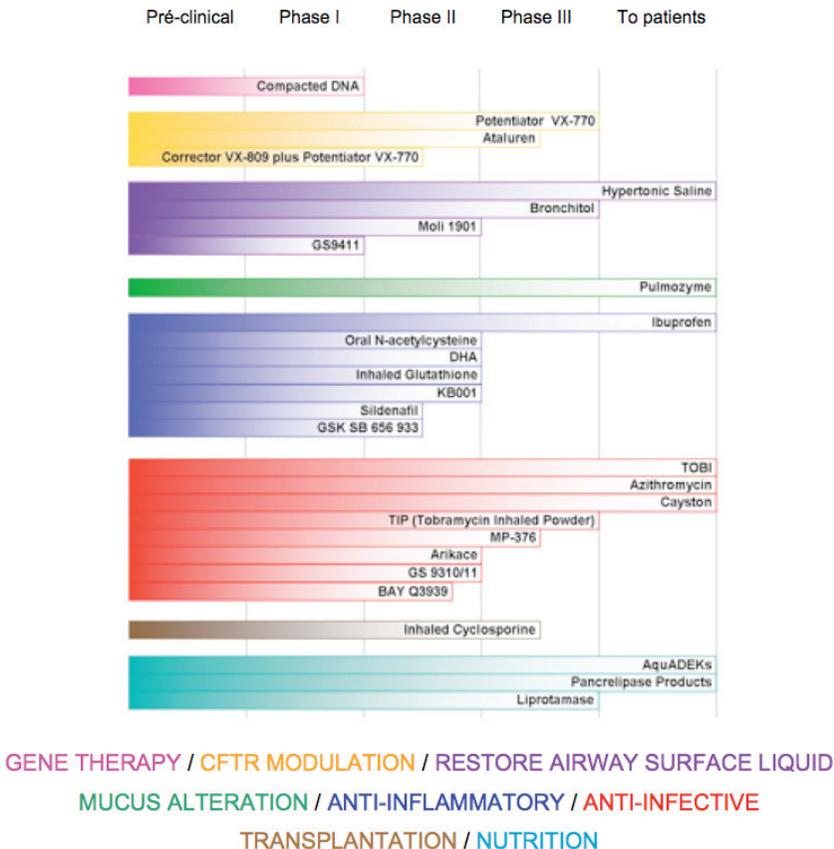


FIGURA 1: DROGAS EM PESQUISA SEGUNDO A CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION [WWW.CFF.ORG/RESEARCH/DRUGDEVELOPMENTPIPELINE]. NEW YORK: ASSOCIATION OF CYSTIC FIBROSIS RESOURCES, INC., c2000-01 [UPDATE 2011 FEB 13; CITED 2011 JUN 12]. AVAILABLE FROM: HTTP://WWW.CFF.ORG.

Como representantes desse grupo de drogas, pode-se citar o VX-770, PTC124 (Ataluren) e VX-809. O VX-770 e o VX-809 têm o objetivo de agir nos canais de cloreto (mutações tipo III), potencializando sua função. Diversos estudos estão em andamento e têm demonstrado resultados promissores. Mais especificamente no caso do VX-770, o estudo está sendo realizado com pacientes que apresentam a mutação G551D¹⁰⁷.

O PTC124 (Ataluren) é um pequeno composto molecular interferindo na leitura e codificação do RNA das CFTR. Age nas mutações do tipo I¹⁰⁷. Segue, na Figura 1, o andamento das novas perspectivas medicamentosas da Cystic Fibrosis Foundation atualizadas até 23 de Fevereiro de 2011¹⁰⁸.

TERAPIA GÊNICA

Atualmente a terapia gênica é um tema muito estudado na perspectiva de contribuição ao tratamento do paciente com fibrose cística. Consiste no conjunto de métodos e técnicas com objetivo de modificar a informação genética anômala. O método da transferência de DNA normal para o interior de células FC já foi testado com duas técnicas: uma utilizando vetores virais (adenovírus), outra utilizando partículas inertes de gordura (lipossomos)¹⁰⁹.

O princípio da terapia gênica envolve a administração do RNA ou do DNA para as células epiteliais das vias aéreas a fim de compensar o defeito genético. As dificuldades técnicas incluem a necessidade de readministrações contínuas devido ao *turnover* das células-alvo. Além disso, a administração do material gênico nas vias aéreas precisa vencer as defesas sistêmicas e locais pulmonares. A utilização de vetores virais para essa administração tem maior eficiência de transdução, porém não se tem encontrado solução para evitar a resposta imunológica que surge com as readministrações. A utilização de vetores não virais está associada com uma resposta imunológica bem menos intensa, porém possui uma eficiência menor de transdução. Além disso, a baixa expressão da CFTR e o curso episódico da doença pulmonar tornam difícil a

utilização dos desfechos convencionais como medida de eficácia da terapêutica gênica. Dessa forma, a terapia gênica não se converteu ainda em realidade clínica a despeito dos inúmeros ensaios clínicos^{110,111}.

Uma perspectiva de tratamento consiste na terapêutica com células-tronco. Várias populações celulares derivadas da medula óssea adulta ou do cordão umbilical podem localizar uma variedade de órgãos e adquirir características fenotípicas e funcionais de células orgânicas específicas maduras. Isso permitiria corrigir o defeito genético através da regeneração de células epiteliais respiratórias. Entretanto, o conhecimento das células-tronco pulmonares é muito escasso e a pesquisa está em fase muito inicial^{110,111}.

Recentemente, um estudo em pacientes com FC entre 2 a 18 anos de idade, sem colonização por *P. aeruginosa* mostrou que a vacinação por uma vacina bivalente a partir do flagelo da *P. aeruginosa* foi eficiente em reduzir o risco de infecção por essa bactéria, podendo, assim, contribuir para a maior sobrevivência desses pacientes¹¹³.

TRANSIÇÃO DA EQUIPE PEDIÁTRICA PARA A EQUIPE DE ADULTOS

Embora seja sugerido que a transição ocorra entre os 16 e 18 anos, deve haver flexibilidade, levando em consideração a maturidade e estado clínico do paciente. O programa de adulto deve priorizar a independência e autonomia do indivíduo com a abordagem de temas mais restritos aos adultos com fibrose cística como, por exemplo, a perspectiva da paternidade^{1,114}.

Em geral, a transição requer estabilidade clínica da doença. Os pacientes com exacerbação grave, com doença terminal ou em lista de transplante não são candidatos à transição. O processo de transição dos cuidados de saúde entre equipes que lidam com diferentes faixas etárias é uma estratégia importante a ser desenvolvida em todos os centros de FC^{3,35}.

CONCLUSÕES

A FC tornou-se, também, uma doença do adulto, exigindo o envolvimento do pneumologista e de outros especialistas de adultos para o seu tratamento. O tratamento padrão para a doença pulmonar inclui antibioticoterapia, higiene das vias aéreas, atividade física, mucolíticos, broncodilatadores, oxigênio, agentes anti-inflamatórios e suporte nutricional. A utilização adequada dessas medidas objetivam que os pacientes com FC cheguem à vida adulta com melhor qualidade de vida, embora esta doença ainda esteja associada a altas taxas de morbidade e mortalidade. As novas perspectivas terapêuticas, mais especificamente a terapia gênica, trazem novas esperanças para todos os profissionais engajados no manejo e acompanhamento dos pacientes com fibrose cística.

REFERÊNCIAS

1. Yankaskas JR, Marshall BC, Rodman D, et al. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. *Chest* 2005; 125(S1):1-39.
2. Lemos ACM, Matos E, Franco R, et al. Cystic fibrosis in adults clinical and spirometric aspects. *J Bras Pneumol* 2004; 30:9-13
3. Dalcin PTR, Silva FAA. Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol* 2008;34:107-17.
4. Simmonds NJ. Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Respiratory Medicine* 2010;24:85-96.
5. Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, et al. *Pulmonary Disease and Disorders*. 4a ed. 2008. New York: McGraw Hill. p.863-85.
6. Sakano E. Vias aéreas superiores na fibrose cística. In: Paschoal IA, Pereira MC. *Fibrose Cística*. São Paulo: Yends 2010. p.149-56.
7. Marshall BC, Samuelson WM. Basic therapies in cystic fibrosis. Does standard therapy work? *Clin Chest Med*. 1998;19:487-504.
8. Van Der Schans C, Prasad A, Main E. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001401.
9. Noone PG, Knowles MR. Standard therapy of cystic fibrosis lung disease. In: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. *Cystic fibrosis in adults*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 145-73.
10. Geller DE. Aerosol Antibiotics in Cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009;54: 658-70.
11. Levy CE. Microbiologia no trato respiratório na fibrose cística. In: Paschoal IA, Pereira MC. *Fibrose Cística*. São Paulo: Yends 2010. p.201-12.
12. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controversies in cystic fibrosis – from pediatrician to specialist. *Jl Pediatr*. 2002;78(Supl. 2):S171-86.
13. Kahl B, Herrmann M, Everding AS, et al. Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. 1998;177:1023-9.
14. Weaver LT, Green MR, Nicholson K, et al. Prognosis in cystic fibrosis treated with continuous flucloxacillin from the neonatal period. *Arch Dis Child*. 1994;70:84-9.
15. Zemanick ET, Harris JK, Conway S, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: Opportunities and challenges to therapy. *J Cystic Fibr* 2010; 9:1-16.
16. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155(Suppl4): S73-S93.
17. Schaedel C, De Monestrol J, Hjelte L, et al. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:483-91.
18. Doring G, Hoiby N, Consensus Studt Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibr* 2004;3:67-91.
19. Doring G, Conway SP, Heijerman HG, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J*.2000;16:749-67.
20. www.rbht.nhs.uk . United Kingdom: Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis.2011.
21. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340:23-30.
22. Orenstein DM. *Cystic fibrosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
23. Ratjen F, Munck A, Kho P. Short and long-term efficacy of inhaled tobramycin in early *Pseudomonas aeruginosa*: The ELITE study. *Pediatr Pulmolol* 2008;43(Suppl 31):319-20.
24. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J*

- Respir Crit Care Med. 2003(168):918-51.
25. Stuart B, Lin JH, Mogayzel PJ. Early eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in Patients with Cystic Fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2010 11:177-84.
 26. Monteiro MM. *Pseudomonas aeruginosa* na fibrose cística. In: Paschoal IA, Pereira MC. *Fibrose Cística*. São Paulo: Yends 2010. p.213-29.
 27. Marco T, Asensio O, Bosque M, et al. Home intravenous antibiotics for cystic fibroses. *Cochrane Review*. In: *The Cochrane Library*, Issue 2. 2002. Oxford.
 28. Flume PA, Mogayzel P, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:802-8.
 29. Barza M, Loannidis JP, Capelleri JC, et al. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996;312:338-45.
 30. Elphick HE, Tan A. Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. *The Cochrane Library Review*. 2002. Issue2.
 31. Davies JC. Current and novel antimicrobial approaches. *Prog Respir Res*. 2006;34:180-6.
 32. Yang L, Wu H, Song Z, et al. Colistin-tobramycin combinations are superior to monotherapy concerning the Killing of biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. *J infect Dis*. 2010;202(10):1585-92.
 33. Hodson ME, Gallagner CG, Govan JR. A randomised clinical trail of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002;20:658-64.
 34. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al. Inhaled Aztreonam Lysine for Chronic Airway *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:921-8.
 35. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, et al. Efficacy and Safety of Inhaled Aztreonam Lysine for Airway *Pseudomonas* in Cystic Fibrosis. *Chest* 2009; 135:1223-32.
 36. McArdle JR, Talwalkar JS. Macrolides in cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007;28:347-60.
 37. Wark PA, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD001506.
 38. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354:229-40.
 39. Daviskas E, Anderson SD, Jaques A, et al. Inhaled manitol improves the hydration and surface properties of sputum in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2010;137:861-868.
 40. Hilliard T, Balfour-Lynn I. Anti-Inflammatory Agents. *Prog Respir Res*. 2006;34:187-94.
 41. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. *Cochrane Review*. In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2002. Oxford.
 42. Dezateux C, Crighton A. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001505.
 43. Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001915.
 44. Dezateux C, Crighton A. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001505.
 45. Kerem E, Conway S, Elborn S, et al. Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibr* 2005;4:7-26.
 46. Alves CA, Aguiar RA, Alves ACS, et al. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2007;33:213-21.
 47. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 2000 annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2001
 48. Moran AM, Doherty L, Wang X, et al. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 133:10-7.
 49. Spence C. Cystic fibrosis-related diabetes: practice challenges. *Paediatr Nurs* 2005;17:23-6.
 50. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab*. 2005;31:221-32.
 51. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005;146:681-7.
 52. Castellanos RB, Blanco AC, García EG, et al. Consensus on the diagnosis and management of changes in carbohydrate metabolism in cystic fibrosis. *An Esp Pediatr* 2000;53:573-9.
 53. Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153:345-52.
 54. Finkelstein SM, Weilinski CL, Elliott GR, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 112:373-7.
 55. Lanng S, Thorsteinson B, Nerup J, et al. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992; 151:684-7.
 56. Moran A, Hardin D, Rodman D, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;

- 45:61-73.
57. Lannig S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, et al. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr* 1994; 83:72-7.
 58. Rodman HM, Doershuk CF, Roland JM. The interaction of 2 diseases: diabetes mellitus and cystic fibrosis. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65:389-97.
 59. Sullivan MM, Denning CR. Diabetic microangiopathy in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1989; 84:642-7.
 60. Schlesinger D, Holsclow D, Fyfe B. Generalized atherosclerosis in an adult with CF and diabetes mellitus. *Pediatr Pulmonol* 1997; Suppl 14:306
 61. Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333:1237-41.
 62. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124:393-9.
 63. Gaskin KJ, Waters DL, Howman-Giles R, et al. Liver disease and common-bile-duct stenosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1988; 318:340-6.
 64. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28 Suppl 1:S1-13.
 65. Nagel RA, Westaby D, Javaid A, et al. Liver disease and bile duct abnormalities in adults with cystic fibrosis. *Lancet* 1989; 2:1422-5.
 66. King LJ, Scurr ED, Murugan N, et al. Hepatobiliary and pancreatic manifestations of cystic fibrosis: MR imaging appearances. *Radiographics* 2000; 20:767-77.
 67. Colombo C, Crosignani A, Assaisso M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis-associated liver disease: a dose-response study. *Hepatology* 1992; 16:924-30.
 68. Nousia-Arvanitakis S, Fotoulaki M, Economou H, et al. Long-term prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on cystic fibrosis-related liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32:324-8.
 69. Colombo C, Setchell KD, Podda M, et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy for liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1990; 117:482-9.
 70. Galabert C, Montet JC, Lengrand D, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on liver function in patients with cystic fibrosis and chronic cholestasis. *J Pediatr* 1992; 121:138-41.
 71. Narkewicz MR, Smith D, Gregory C, et al. Effect of ursodeoxycholic acid therapy on hepatic function in children with intrahepatic cholestatic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26:49-55.
 72. Lepage G, Paradis K, Lacaille F, et al. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997;130:52-8.
 73. Cotting J, Lentze MJ, Reichen J. Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis. *Gut* 1990;31:918-21.
 74. Merli M, Bertasi S, Servi R, et al. Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19:198-203.
 75. Colombo C, Castellani MR, Balistreri WF, et al. Scintigraphic documentation of an improvement in hepatobiliary excretory function after treatment with ursodeoxycholic acid in patients with cystic fibrosis and associated liver disease. *Hepatology* 1992; 15:677-84.
 76. Van de Meeberg PC, Houwen RH, Sinaasappel M, et al. Low-dose versus high-dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related cholestatic liver disease: results of a randomized study with 1-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:369-73.
 77. Sokol RJ. Fat-soluble vitamins and their importance in patients with cholestatic liver diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23:673-705.
 78. Kerns SR, Hawkins IF Jr. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in a child with cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:1277-8.
 79. Debray D, Lykavieris P, Gauthier F, et al. Outcome of cystic fibrosis-associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. *J Hepatol* 1999; 31:77-83.
 80. Mack DR, Traystman MD, Colombo JL, et al. Clinical denouement and mutation analysis of patients with cystic fibrosis undergoing liver transplantation for biliary cirrhosis. *J Pediatr* 1995; 127:881-7.
 81. Noble-Jamieson G, Valente J, Barnes ND, et al. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1994; 71:349-52.

82. Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332:494-9.
83. Littlewood JM. Abdominal pain in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1995; 88:9-17.
84. Ledson MJ, Tran J, Walshaw MJ. Prevalence and mechanisms of gastro-oesophageal reflux in adult cystic fibrosis patients. *J R Soc Med* 1998; 91:7-9.
85. Coughlin JP, Gauderer MW, Stern RC, et al. The spectrum of appendiceal disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Surg* 1990;25:835-9.
86. Shields MD, Levison H, Reisman JJ, et al. Appendicitis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66:307-10.
87. Khoshoo V, Udall JN Jr. Meconium ileus equivalent in children and adults. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:153-7.
88. Littlewood JM. Cystic fibrosis: gastrointestinal complications. *Br Med Bull* 1992; 48:847-59.
89. Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. *Gastroenterology* 1981; 81:1143-61.
90. Rosenstein BJ, Langbaum TS. Incidence of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2:299-301.
91. Chaun H. Colonic disorders in adult cystic fibrosis. *Can J Gastroenterol* 2001; 15:586-90.
92. Hausler M, Meilicke R, Biesterfeld S, et al. First adult patient with fibrosing colonopathy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1171-2.
93. Sheldon CD, Hodson ME, Carpenter LM, et al. A cohort study of cystic fibrosis and malignancy. *Br J Cancer* 1993; 68:1025-28.
94. Abraham EH, Vos P, Kahn J, et al. Cystic fibrosis heteroand homozygosity is associated with inhibition of breast cancer growth. *Nat Med* 1996; 2:593-6.
95. Southey MC, Batten L, Andersen CR, et al. CFTR_F508 carrier status, risk of breast cancer before the age of 40 and histological grading in a population-based case-control study. *Int J Cancer* 1998; 79:487-9.
96. Church TR, Ederer F, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: sensitivity of the screening test. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1440-8.
97. Stern S, Altkorn D, Levinson W. Detection of prostate and colon cancer. *JAMA* 1998; 280:117-8.
98. Elkin S. Arthritis, vasculitis and bone disease. *Prog Respir Res* 2006;34:270-7.
99. Taussig LM, Lobeck CC, Di Sant' Agnese PA, et al. Fertility in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1972 21;287:586-9.
100. Barreto C, Pinto LM, Duarte A, et al. A fertile male with cystic fibrosis: molecular genetic analysis. *J Med Genet* 1991;28:420-1.
101. Sueblinvong V, Whittaker LA. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic fibrosis population. *Clin Chest Med* 2007;28:433-43.
102. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Pulmonary Complications: Hemoptysis and Pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:298-306.
103. Flume PA. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest*. 2008;123:217-21.
104. Henry M, Arnold T, Harvey J, et al. British Guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax*.2003;58 (Suppl II): ii39-ii52.
105. Goldberg HJ, Deykin A. Advances in lung transplantation for patients who have cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007;28:445-57.
106. Moss RB. Passive immunotherapy for treatment of endobronchitis in cystic fibrosis. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993;20(Suppl 1):42-6.
107. Ratjen FA. Cystic fibrosis: Pathogenesis and future treatment strategies. *Respirat Care* 2009;54:595-605.
108. Cystic Fibrosis Foundation [www.cff.org/research/drugdevelopmentpipeline]. New York: Association of Cystic fibrosis Resources, Inc., c2000-01 [update 2011 Feb 13; cited 2011 Jun 12]. Available from: <http://www.cff.org>.
109. Alton EW, Guedds DM. Gene therapy for Cystic Fibrosis: A clinical prospective. *Gene Ther* 1995;2:88-95.
110. Sueblinvong V, Suratt BT, Weiss DJ. Novel therapies for the treatment of cystic fibrosis: new developments in gene and stem cell therapy. *Clin Chest Med* 2007;28:361-79.
111. Boyd A. Gene and stem cell therapy. *Prog Respir Res* 2006;34:221-9.
112. Wang X, Willenbring H, Akkari Y, et al. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 2003;422:897-901.
113. Döring G, Meisner C, Stern M. For the Flagella Vaccine Trial Study Group. A double-blind randomized placebo-controlled phase III study of a *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine in cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:11020-5.

114. Yankaskas JR, Fernald GW. Adult social issues. In: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. Cystic fibrosis in adults. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 465-76.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a complex genetic disease affecting many organs. It has a predilection for the lungs and gastrointestinal tract, and classically manifests as chronic suppurative lung disease and malabsorption. The natural history of the lung disease consists of early and persistent infection, an exaggerated inflammatory response, and progressive airways obstruction, ultimately resulting in respiratory failure. Almost 85% of the mortality results from lung disease. The cornerstones of treatment for those

with CF are antibiotic therapy, airway clearance, and nutritional support; which are almost similar for children and adults. Developing services to provide effective care and appropriate support for all ages and the full spectrum of disease is vital to continue to improve outcomes in this challenging disease. This article will review the basic principles in the treatment of pulmonary exacerbations that will be covered first, followed by a discussion of the various components of maintenance therapy for the treatment of the systemic disease, their respective complications, and the new perspectives of treatment in the future.

KEY WORDS: *Cystic fibrosis; Treatment; Complications.*

TITULAÇÃO DOS AUTORES

EDITORIAL

AGNALDO JOSÉ LOPES

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ;

Coordenador do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

Professora Assistente da disciplina de Pneumologia e Fisiologia da FCM/UERJ;

Médica do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

Mestrando em Ciências Médicas pela Universidade Federal Fluminense (UFF);

Médico do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 1: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA FIBROSE CÍSTICA.

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

AGNALDO JOSÉ LOPES

(Vide Editorial)

ARTIGO 2: PERFIL MICROBIOLÓGICO NA FIBROSE CÍSTICA.

ELIZABETH DE ANDRADE MARQUES

Professora Associada da Disciplina de Microbiologia da FCM/UERJ;

Chefe do Laboratório de Bacteriologia do HUPE/UERJ.

ARTIGO 3: Avanços da Genética na Fibrose Cística.

GISELDA MARIA KALIL DE CABELLO

Doutora em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz;

Pós-Doutorada em Nanociência e Nanotecnologia pelo Centro de Nanociência e Nanotecnologia/ Universidade de Brasília.

ARTIGO 4: Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística.

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

BRUNA LEITE MARQUES

Residente de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

CLÁUDIA HENRIQUE DA COSTA

Professora Adjunta da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ;

Coordenadora da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

ARTIGO 5: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO DA FIBROSE CÍSTICA – VISÃO CRÍTICA.

TÂNIA WROBEL FOLESCU

Médica assistente do Departamento de Pneumologia Pediátrica do Instituto Fernandes Figueira – Fundação Oswaldo Cruz (IFF-FIOCRUZ);
Mestre em Ciências Médicas pela FCM/UERJ.

RENATA WROBEL FOLESCU COHEN

Residente de Pediatria do Instituto Fernandes Figueira – Fundação Oswaldo Cruz (IFF-FIOCRUZ).

ARTIGO 6: A Radiologia do Tórax na Fibrose Cística.

DOMENICO CAPONE

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

RAQUEL E. B. SALLES

Médica do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

MAURÍCIO R. FREITAS

Médico Residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

LEONARDO AZEVEDO

Médico Residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

RODRIGO LUCAS

Médico Residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

OSWALDO MONTESSI

Médico Residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

CARLA JUNQUEIRA

Médica Residente do Serviço de Radiologia e

Diagnóstico por Imagem do HUPE/UERJ.

ARTIGO 7: TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR EM ADULTOS FIBROCÍSTICOS.

AGNALDO JOSÉ LOPES

(Vide Editorial)

ANAMELIA COSTA FARIA

Médica do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

THIAGO THOMAZ MAFORT

Residente de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

RENATO DE LIMA AZAMBUJA

Residente de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.

ROGÉRIO RUFINO

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

ARTIGO 8: O TRATAMENTO NA FIBROSE CÍSTICA E SUAS COMPLICAÇÕES

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

(Vide Editorial)

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

ARTIGO 9: TRANSPLANTE NA FIBROSE CÍSTICA.

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

(Vide Editorial)

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

AGNALDO JOSÉ LOPES

(Vide Editorial)

ARTIGO 10: O PAPEL DA FISIOTERAPIA NA FIBROSE CÍSTICA

SUELI TOMAZINE DO PRADO

Fisioterapeuta do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 11: CUIDADOS NA UTILIZAÇÃO E NA LIMPEZA DE NEBULIZADORES E COMPRESSORES PARA A REDUÇÃO DE INFECÇÕES RECORRENTES EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA.

SAMÁRIA A. CADER

Doutora em Fisioterapia.

ADALGISA I. M. BROMERSCHENCKEL

Fisioterapeuta especialista em Pneumofuncional; Coordenadora da Divisão de Fisioterapia da UERJ; Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UERJ.

SUELI TOMAZINE DO PRADO

(Vide Artigo 10)

ARTIGO 12: FIBROSE CÍSTICA E SUPORTE NUTRICIONAL NO ADULTO

CAROLINA FRAGA DE OLIVEIRA

Nutricionista da ACAM/RJ.

MARIANA JORGE FAVACHO DOS SANTOS

Nutricionista do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 13: GESTAÇÃO NA PACIENTE COM FIBROSE CÍSTICA

MARCOS CÉSAR SANTOS DE CASTRO

(Vide Editorial)

MÔNICA DE CÁSSIA FIRMIDA

(Vide Editorial)

ARTIGO 14: AS REPRESENTAÇÕES SOCIAIS DA FIBROSE CÍSTICA EM PACIENTES ADULTOS

LUCINÉRI FIGUEIREDO DA MOTTA SANTOS

Assistente Social do Ambulatório de Fibrose Cística da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ.

ARTIGO 15: O TRABALHO DA ASSOCIAÇÃO CARIOCA DE ASSISTÊNCIA A MUCOVISCIDOSE NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.

ROBERTA CRISTINA GUARINO

Assistente Social e especialista em Responsabilidade Social.

Coordenadora da ACAM/RJ.

TATIANE ANDRADE

Fisioterapeuta da ACAM/RJ;

Mestranda do Curso de Pós-graduação em Ciências do Cuidado da Saúde – EEAAC/UFF.

SOLANGE CUNHA

Assistente Social da ACAM/RJ e especialista em gestão de pessoas;

Coordenadora da ACAM/RJ.

ANA CAROLINA VICTAL

Psicóloga da ACAM/RJ.

CAROLINA FRAGA DE OLIVEIRA

Nutricionista da ACAM/RJ.

JOANA CARVALHO

Acadêmica de Serviço Social e estagiária da ACAM/RJ.

ELOÁ LOPES

Acadêmica de Fisioterapia e estagiária da ACAM/RJ.