

FIBROSE QUÍSTICA

25 perguntas frequentes
em pneumologia



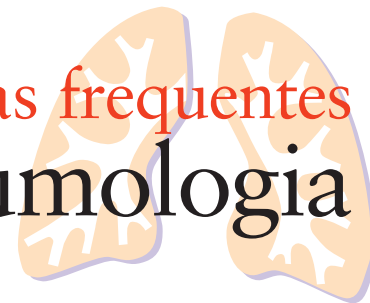
25 PERGUNTAS FREQUENTES EM PNEUMOLOGIA

FIBROSE QUÍSTICA

Natália Taveira
Ivone Pascoal
Sara Conde

FIBROSE QUÍSTICA

25 perguntas frequentes
em pneumologia



Coordenadores
Maria João Marques Gomes
Renato Sotto-Mayor

SINTA O EFEITO Foradil[®] NOS SEUS DOENTES

formoterol



ASMA

DPOC



Foradil[®]

formoterol

1 MINUTO PARA 12 HORAS DE ALÍVIO¹

Foradil[®]

formoterol

1 MINUTO PARA 12 HORAS DE ALÍVIO¹

1. Denominação do medicamento Foradil[®]-fumarato de formoterol. **2. Composição qualitativa e quantitativa** Princípio activo: fumarato de (+)-2'-hidroxi-5'-(RS)-1-hidroxi-2'[[[RS]-p-metoxi--metilfenil]-amino]etil] formanidiladidrilato (=fumarato de formoterol). Cada cápsula contém 12 µg de fumarato de formoterol. **3. Forma farmacéutica** Pó para inalação, em cápsulas. **4. Informações clínicas** **4.1. Indicações terapêuticas** Profilaxia e tratamento do broncoconstrição em doentes com doença obstructiva reversível das vias aéreas, tais como asma brônquica. Profilaxia do broncoespasmo induzido por inalação de alérgenos, ar frio ou exercício. Profilaxia e tratamento do broncoconstrição em doentes com doença pulmonar obstructiva crónica (DPOC) reversível ou irreversível, incluindo bronquite crónica e enfisema. Foradil demonstrou melhorar a qualidade de vida em doentes com DPOC. Uma vez que o efeito broncodilatador de Foradil continua a ser significativo 12 horas após a inalação, a terapêutica de manutenção duas vezes por dia permite, na maioria dos casos, controlar a broncoconstrição associada a condições crónicas, tanto durante o dia como à noite. **4.2. Posologia e modo de administração** Para uso no adulto e criança com idade igual ou superior a 5 anos. **Adultos Doença pulmonar obstructiva crónica** Na terapêutica de manutenção regular: 1-2 cápsulas para inalação (12-24 µg), duas vezes por dia. **Doença obstructiva reversível das vias aéreas** Na terapêutica de manutenção regular: 1-2 cápsulas para inalação (12-24 µg), duas vezes por dia. Em caso de necessidade, podem administrar-se diariamente, para alívio sintomático, 1-2 cápsulas para além das necessárias na terapêutica de manutenção. Se a necessidade de doses adicionais for mais que episódica (por exemplo, durante mais de 2 dias por semana), o médico deverá ser consultado para reavaliação terapêutica, uma vez que esta situação pode indicar um agravamento da patologia subjacente. **Profilaxia do broncoespasmo induzido por exercício ou antes de exposição inevitável a um alérgeno conhecido** O conteúdo de uma cápsula para inalação (12 µg), inalado cerca de 15 minutos antes da exposição. Nos doentes com asma grave, poderão ser necessárias 2 cápsulas para inalação (24 µg). Crianças com idade igual ou superior a 5 anos. **Doença obstructiva reversível das vias aéreas** Na terapêutica de manutenção regular: 1 cápsula para inalação (12 µg), duas vezes por dia. Em caso de necessidade, podem administrar-se diariamente, para alívio sintomático, 1-2 cápsulas para além das necessárias na terapêutica de manutenção. Se a necessidade de doses adicionais for mais que episódica (por exemplo, durante mais de 2 dias por semana), o médico deverá ser consultado para reavaliação terapêutica, uma vez que esta situação pode indicar um agravamento da patologia subjacente. **Profilaxia do broncoespasmo induzido por exercício ou antes de exposição inevitável a um alérgeno conhecido** O conteúdo de uma cápsula para inalação (12 µg), inalado cerca de 15 minutos antes da exposição. Foradil não está recomendado em crianças com idade inferior a 5 anos. **4.3. Contra-indicações** Hipersensibilidade a qualquer dos componentes do preparado. **4.4. Advertências e precauções especiais de utilização** Terapêutica anti-inflamatória: Na generalidade, os doentes asmáticos que requerem tratamento regular com um agonista β_2 devem ser igualmente tratados com doses regulares e adequadas de um agente anti-inflamatório inalado (por exemplo corticosteróides e/ou, na criança, cromoglicato de sódio) ou corticosteróides orais. Sempre que Foradil for prescrito, os doentes devem ser avaliados quanto à adequabilidade da terapêutica anti-inflamatória que são submetidos. Os doentes devem ser aconselhados a manter inalterada a terapêutica anti-inflamatória após a introdução de Foradil, mesmo quando se registar melhoria dos sintomas. A persistência dos sintomas, ou o aumento do número de doses de Foradil necessárias para controlo dos sintomas, indica geralmente um agravamento da patologia subjacente, tornando necessária uma reavaliação médica da terapêutica asmática. Patologias concomitantes Nos doentes tratados com Foradil, são necessários cuidados e monitorização especiais, com ênfase especial para os limites de dosagem, sempre que possam existir as seguintes patologias: Doença cardíaca isquémica, arritmias cardíacas, em especial bloqueio aurículoventricular de terceiro grau, descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiossincrática, cardiomiopatia obstructiva hipertrofica, tireotoxicose, suspeita ou diagnóstico de prolongamento do intervalo QT (QT>0,44 seg; ver secção 4.5). Dado o efeito hiperglicémico dos estimulantes β_2 , recomendam-se monitorizações adicionais da glicémia dos doentes diabéticos. Hipocalcémia A terapêutica com agonistas β_2 pode provocar hipocalcémia potencialmente grave. Recomenda-se precaução especial em doentes com asma grave, uma vez que este efeito pode ser potenciado pela hipóxia e pela terapêutica concomitante (ver secção 4.5). Nestas situações, recomenda-se a monitorização dos níveis de cálcio sérico. Broncoespasmo paradoxal Tal como com qualquer outra terapêutica inalada, o potencial para broncoespasmo paradoxal deve ser tido em conta. Caso ocorra, o tratamento deve ser imediatamente interrompido e substituído por uma terapêutica alternativa. **4.5. Interações medicamentosas e outras** Os fármacos como a quinidina, disipiramida, procainamida, fenotiazinas, anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos, poderão estar associados com um prolongamento do intervalo QT e um aumento do risco de arritmias ventriculares (ver secção 4.3). A administração concomitante de outros agentes simpaticomiméticos pode potenciar os efeitos indesejáveis de Foradil. A administração de Foradil a doentes tratados com inibidores da monoaminoxidase ou antidepressivos tricíclicos deve ser efectuada com precaução, uma vez que a acção dos estimuladores adrenérgicos β_2 sobre o sistema cardiovascular pode ser potenciada. O tratamento concomitante com derivados da xantina, esteróides ou diuréticos pode potenciar um possível efeito hipocalcémico dos agonistas β_2 . A hipocalcémia pode aumentar a susceptibilidade às arritmias cardíacas nos doentes tratados com digitálicos (ver secção 4.4). Os bloqueadores adrenérgicos β podem enfraquecer ou antagonizar o efeito de Foradil. Consequentemente, Foradil não deve ser administrado concomitantemente com bloqueadores adrenérgicos β (incluindo gotas oftálmicas), excepto nos casos em que a sua utilização esteja absolutamente justificada. **4.6. Gravidez e aleitamento** A segurança de Foradil durante a gravidez e a lactação não foi ainda devidamente estabelecida. O seu uso durante a gravidez deve ser evitado, excepto nos casos em que não existam quaisquer alternativas mais seguras. Tal como com outros estimuladores adrenérgicos β_2 , o formoterol pode inibir o trabalho de parto devido a um efeito relaxante sobre o músculo liso uterino. Desconhece-se se o formoterol passa ao leite materno. A substância foi detectada no leite das mães lactantes. As mulheres tratadas com Foradil pó para inalação não devem amamentar. **4.7. Efeitos indesejáveis Sistema musculoesquelético:** Ocasionalmente: tremores Raramente: câmbres, mialgias **Sistema cardiovascular:** Ocasionalmente: palpitações Raramente: taquicardia **Sistema nervoso central:** Ocasionalmente: cefaleias Raramente: agitação, fadiga, ansiedade, nervosismo, insónia **Tracto respiratório:** Raramente: broncoespasmo com agravamento **Irritação local:** Raramente: irritação orofaríngea **Outros:** Em casos isolados: reacções de hipersensibilidade tais como hipotensão grave, urticária, angioedema, prurido, exantema. Edema periférico, perversão do paladar, náuseas. **4.8. Sobredosagem** **Sintomas:** A sobredosagem de Foradil deverá provocar os efeitos típicos dos estimuladores adrenérgicos β_2 : náuseas, vômitos, cefaleias, tremores, sonolência, palpitações, taquicardia, arritmias ventriculares, acidose metabólica, hipocalcémia, hiperglicémia. **Tratamento:** Deverá recorrer a tratamento sintomático e de suporte. Nos casos mais graves deve-se proceder à hospitalização. Pode ser considerada o uso de bloqueadores beta cardioselectivos, embora estes devam ser utilizados com extrema precaução, uma vez que a utilização de bloqueadores adrenérgicos β pode provocar broncoespasmo. **5. Lista dos excipientes** Lactose 150 "mesh", tamizada. **6. Titular da autorização de introdução no mercado** Novartis Farma - Produtos Farmacéuticos, S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta do Belouro 2710-444 Sintra Medicamento sujeito a receita médica.

	PVP Euros	Regime Geral 70%		Regime Especial 85%	
		Est. Euros	Ut. Euros	Est. Euros	Ut. Euros
Foradil [®] 12 mcg - 60 cáp.	35,56	24,89	10,67	30,23	5,33
Miflonide 200 mcg - 60 cáp.	11,06	7,74	3,32	9,40	1,66
Miflonide 400 mcg - 60 cáp.	18,34	12,84	5,50	15,59	2,75

NOVARTIS

Novartis Farma - Produtos Farmacéuticos, S.A.
Sede Social: Rua Centro Empresarial, Edif. 8
Quinta do Belouro # 2710 - 444, Sintra
Contribuinte nº 500 063 524 • Cap. Social: EUR 1.500.000
Registo Cons. Reg. Com. Sintra nº 11910/970429

1 - Adapted from van Noord JA, et al. Eur Respir J 1996.

FIBROSE QUÍSTICA

Natália Taveira
Ivone Pascoal
Sara Conde

25 perguntas frequentes em pneumologia



Coordenadores

Maria João Marques Gomes
Renato Sotto-Mayor

APRESENTAÇÃO

A Sociedade Portuguesa de Pneumologia tem tido desde sempre a preocupação de contribuir para a formação pós-graduada.

Nestes pequenos livros de bolso, abordaremos alguns dos temas mais frequentes na área da patologia do aparelho respiratório: a DPOC, a Asma Brônquica, o Tabagismo, as Pneumonias de Comunidade, a Tuberculose, etc. são alguns dos assuntos escolhidos. Optámos por uma forma de 25 perguntas e respostas. As perguntas dirigem-se aos médicos de família e aos médicos de outras especialidades. As respostas pretendem ser claras, sucintas e muito práticas de modo a que, pensamos nós, possam ter utilidade na vossa actividade diária.

À Novartis o nosso agradecimento pelo apoio incondicional que permitiu a realização desta série.



© 2002 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92 - 7º E

1050-084 Lisboa

Tel.: 21 315 60 81 Fax: 21 330 42 96



Impresso em papel totalmente livre de cloro



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

ISBN: 972-733-122-X

Dep. Legal: 134766/99

Ref.: 200AP022

Reservados todos os direitos.

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados nesta revista são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

SUMÁRIO

25 perguntas frequentes em Fibrose Quística

Introdução.....	
1. O que é a Fibrose Quística?	
2. Qual a etiopatogenia da Fibrose Quística?	
3. Quais os critérios de diagnóstico da Fibrose Quística?	
4. De que testes dispomos para diagnosticar a Fibrose Quística?	
5. Quais as manifestações clínicas da Fibrose Quística?	
6. Qual o interesse da radiologia na abordagem da doença pulmonar na Fibrose Quística?	
7. Que alterações da função respiratória ocorrem na Fibrose Quística?	
8. Como diagnosticar uma exacerbação pulmonar na Fibrose Quística?	
9. Na Fibrose Quística quais as complicações mais frequentes?	
10. Tratamento da Fibrose Quística – broncodilatadores?	
11. Que regime antibiótico nas exacerbações da Fibrose Quística?	

12. Correlação clinicobacterológica – indicador de tratamento na Fibrose Quística?.....
13. Qual o papel dos agentes mucorreguladores na Fibrose Quística?
14. Que importância tem a reabilitação respiratória na abordagem da Fibrose Quística?
15. Terapêutica domiciliária das exacerbações pulmonares da Fibrose Quística – uma alternativa a considerar?
16. Como abordar a insuficiência respiratória nos doentes com Fibrose Quística?.....
17. Qual o papel do transplante pulmonar na Fibrose Quística?
18. Quando referenciar um doente com Fibrose Quística para transplante pulmonar?
19. Fibrose Quística – quais os indicadores de progressão da doença?
20. Como monitorizar a Fibrose Quística?.....
21. A Fibrose Quística é uma doença estritamente do âmbito do pediatra?
22. Quando fazer o rastreio da Fibrose Quística?
23. Na Fibrose Quística é importante o aconselhamento genético?
24. Que apoios sociolegais existem para o doente com Fibrose Quística?
25. Fibrose Quística – perspectivas actuais e que futuro?

Bibliografia de referência

INTRODUÇÃO

A Fibrose Quística (FQ) é uma das doenças hereditárias mais comuns, mas a sua incidência varia com a população considerada. É a doença genética autosómica recessiva mais frequente nos indivíduos de origem caucasiana (indoeuropeia). Na América, cerca de 30.000 indivíduos sofrem de FQ. A frequência da doença é inferior noutras populações, nomeadamente nas populações africana e oriental.

Um em 20 caucasianos é portador de uma cópia anormal do gene da FQ.

Na maioria dos países europeus, calcula-se que, em média, 1:2.000 a 1:4.000 recém-nascidos sejam doentes. Extrapolando estes dados para a população portuguesa, devem nascer por ano cerca de 30 crianças com a doença.

A FQ foi descrita pela primeira vez em 1938 por Dorothy Andersen como uma doença “letal” na idade infantil – “FQ do pâncreas”. Em 1964 Doershuk e Matthews apresentaram os resultados de um programa de tratamento e controlo das infecções pulmonares.

Nos últimos 30 anos muito se tem investigado nesta área, já que é a doença pulmonar que determina o prognóstico e a sobrevida do doente. A criação de centros especializados de referência (em Portugal – H. S. João e H. Maria Pia, na zona norte; H. Pediátrico de Coimbra na zona centro; H. Sta. Maria e H. D. Estefânia, na zona sul) e os avanços nas áreas do diagnóstico precoce e tratamento dos indivíduos afectados têm conduzido a um aumento do seu tempo de sobrevida. Dados de 1992 referentes ao registo de doentes da *Cystic Fibrosis Foundation*, apontam para uma sobrevida média de 24,9 (25-30) anos.

Contudo, a expectativa média de vida do doente com FQ é ainda muito limitada, apesar das medidas terapêuticas disponíveis no momento. Investigações recentes, no campo da terapia génica e na patogénese da doença a nível molecular, tornam promissoras as alternativas terapêuticas no sentido de uma maior esperança de vida e mesmo cura da doença, especialmente para as suas manifestações pulmonares.

Dra. Natália Taveira
*Assistente Hospitalar Graduada do
Departamento de Pneumologia do
Centro Hospitalar de Gaia*

Dra. Ivone Pascoal
*Assistente Hospitalar do
Departamento de Pneumologia do
Centro Hospitalar de Gaia*

Dra. Sara Conde
*Assistente Hospitalar do
Departamento de Pneumologia do
Centro Hospitalar de Gaia*

1

O que é a Fibrose Quística?

A FQ, cujo nome deriva do aspecto quístico e fibroso do pâncreas, é uma doença crónica, hereditária causada por alterações genéticas que se transmitem de pais para filhos.

É uma doença com um modo de transmissão recessivo, isto é, para que um indivíduo manifeste a doença é necessário herdar duas cópias do gene FQ.

As pessoas com FQ herdaram pois dois genes FQ, um de cada progenitor. Os pais, que não têm qualquer sintoma, têm um gene FQ e um gene normal, sendo designados por portadores de FQ. Como cada progenitor transmite um dos seus dois genes ao filho, este pode herdar uma de três combinações possíveis: 25% herda dois genes normais, 50% herda um gene normal e um gene FQ (esta criança será um portador tal como os pais), e 25% herda os dois genes de FQ, portanto desenvolve doença.

São mais de 500 as mutações (alterações genéticas) no gene CFTR (cromossoma 7) capazes de provocar a doença. No entanto, a mutação deltaF508 é a mais frequente, estando presente em cerca de 42% dos genes FQ da população portuguesa. A identificação em cada indivíduo doente das duas mutações causadoras da doença – diagnóstico directo – nem sempre é possível. Assim, é muitas vezes necessário recorrer à análise de marcadores localizados no gene ou sua proximidade, que indicam, na família em estudo, o modo como o gene anómalo é transmitido – diagnóstico indirecto.

Um mau funcionamento das glândulas, particularmente das de secreção externa, provoca sintomas a nível do aparelho respiratório, tubo digestivo, aparelho reprodutor e glândulas sudoríparas, de aparecimento mais ou menos tardio.

Contudo, o diagnóstico da doença pode e deve ser realizado precocemente. É certo que o tempo de diagnóstico tem evoluído ao longo dos anos, e hoje o diagnóstico molecular por análise do ADN tornou-se possível no doente, no portador e no feto.

O objectivo do tratamento é a prevenção da progressão da doença pulmonar, proporcionando maior esperança de vida e uma melhor qualidade de vida.

2

Qual a etiopatogenia da Fibrose Quística?

O defeito genético na FQ é a consequência de uma mutação a nível do gene CFTR – gene regulador da condutância transmembrana – que codifica a proteína dos canais do cloro.

A patogénese da disfunção orgânica característica desta doença tem sido objecto de estudo na raça humana e de investigação no rato. Assume-se que o defeito básico reside na alteração da secreção pelo epitélio respiratório de iões cloreto, acrescido do aumento da absorção do sódio a nível do lúmen das vias aéreas.

Um achado adicional é um aumento da concentração de cloro no suor.

Esta alteração no transporte do cloro e sódio através do epitélio respiratório resulta na modificação das características reológicas das secreções brônquicas que se tornam espessas, viscosas e de difícil eliminação.

À obstrução crónica causada por estas secreções segue-se mais ou menos rapidamente a colonização das vias aéreas por bactérias patogénicas. A *Pseudomonas aeruginosa* e outras bactérias gram negativas adquirem frequentemente um fenótipo mucóide.

Se é verdade que algum grau de inflamação ocorre já antes da colonização bacteriana, é a infecção o principal estímulo para uma inflamação local mais ou menos exuberante e responsável pelas posteriores alterações a nível do sistema broncopulmonar.

Dados de investigação apontam para a ausência ou redução das propriedades antimicrobianas dos fluidos do epitélio respiratório, quando comparadas com indi-

víduos sem a doença, e estudos *in vitro* sugerem a multiplicação bacteriana no epitélio do doente com FQ, facto possível de correcção diminuindo localmente a concentração do cloreto de sódio.

A colonização frequente e a infecção persistente por *Pseudomonas* parecem em grande parte estar relacionadas com o defeito da proteína do gene CFTR – retarda alguns dos mecanismos normais de erradicação desta bactéria.

A alta concentração de cloreto de sódio nas secreções brônquicas pode também contribuir para um maior risco de ocorrência de infecção pulmonar.

3

Quais os critérios de diagnóstico de Fibrose Quística?

O diagnóstico de FQ é baseado em quadro clínico compatível com confirmação bioquímica ou genética.

Estaremos perante um quadro compatível com FQ se:

- Um ou mais dos seguintes critérios clínicos:
 - Doença sino pulmonar crónica.
 - Alterações gastrointestinais e anormalidades nutricionais.
 - Síndromes de perda de sódio.
 - Azoospermia obstrutiva.

Ou

- Historia de FQ em familiares.

Ou

- Teste *screening* de FQ positivo em recém-nascido.

E

- Teste de suor positivo em duas ou mais ocasiões.

Ou

- Identificação de mutações causadoras de FQ em testes genéticos.

Ou

- Demonstração *in vivo* de anormalidades características no transporte de iões através do epitélio nasal.

Adaptado de Rosenstein BJ, Cutting GR. J Pediatr 1998;132:589.

4

De que testes dispomos para diagnosticar a Fibrose Quística?

Existem vários exames complementares que nos ajudam no diagnóstico da doença, nomeadamente:

- Diagnóstico molecular: com análise directa de mutações, podendo ser acompanhada por uma grande variedade de técnicas para identificação de mutações específicas já conhecidas na sequência de nucleótidos do gene CFTR.
- Estudo dos potenciais transepiteliais nasais.
- Teste da tripsina imunoactiva.
- Estudo da secreção pancreática.
- Pesquisa e doseamento de gorduras nas fezes de 72 h.
- Estudo da digestão proteica.
- Estudo da absorção de glicídios.
- **Teste de suor**, mantém-se o *Gold Standard* para a FQ. Este teste é realizado estimulando a sudação pelo método de iontoforese da aloca-pina, colheita do suor e determinação química da concentração de sódio; considera-se positivo um valor de sódio superior a 60 mEq/l ou a osmolaridade superior a 200 mmol/Kg; estes valores devem ser confirmados por repetição de teste. Deveremos ter sempre em atenção que o achado isolado de valores positivos no teste numa criança assintomática não tem qualquer significado. Esta prova deve ser realizada por laboratórios de referência para maior fiabilidade dos resultados, apresentando alguns casos de falso negativos, nomeadamente no período neonatal (devido a edemas e inadequada produção e colheita do suor) e falsos positivos secundários a outras patologias que cursam com concentrações elevadas de sódio no suor, nomeadamente insuficiência adrenal, pseudohipoaldosteronismo, hipotiroidismo, diabetes insípida, etc.

Como métodos de diagnóstico pré-natal temos:

- Amniocentese com:
 - Estudo do cromossoma 7 do feto – permite estabelecer um diagnóstico à 10^a semana de gestação.
 - Doseamento da fosfatase alcalina no intestino do feto – realizada entre a 17^a e a 18^a semana de gestação, mas que apresenta uma taxa de falsos negativos de 10%.

5

Quais as manifestações clínicas da Fibrose Quística?

A FQ caracteriza-se por um atingimento multisistémico. O aparelho respiratório, gastrointestinal, genitourinário são os mais atingidos. As glândulas sudoríparas e salivares e aparelho musculoesquelético podem também apresentar alterações decorrentes da doença.

Aparelho respiratório

As alterações a nível do aparelho respiratório são a principal causa de morbilidade e mortalidade dos doentes com FQ.

O pulmão do doente com FQ é normal à nascença. É possível demonstrar a existência de bronquiectasias em 20% das crianças com 1 ano e na totalidade das crianças aos 2 anos de idade.

As alterações respiratórias aparecem normalmente na infância; em 40% das crianças a doença pulmonar constitui o quadro inaugural e habitualmente os sintomas respiratórios surgem precocemente. Há, no entanto, casos de doença ligeira em que o início das manifestações de doença pulmonar persistente ocorre na 2ª ou 3ª década de vida.

Manifestações clínicas da doença pulmonar:

- Episódios recorrentes de bronquiolites/asma.
- Quadro de tosse inicialmente seca e persistente e posteriormente produtiva e paroxística com secreções viscosas.
- Colonização das vias aéreas por bactérias (*Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* – na infância e posteriormente por *Pseudomonas aeruginosa*).

- Infecções respiratórias de repetição com supuração broncopulmonar, pneumonias recidivantes e atelectasias.
- Doença sinusal com panopacificação dos seios paranasais e em alguns casos polipose nasal bem como rinosinusite crónica.

Aparelho gastrointestinal

- Íleo do meconio – sinal precoce, apresentando-se em cerca de 10 a 20% dos recém-nascidos com FQ, sendo praticamente patognomónico do diagnóstico.
- Prolapso rectal – o seu aparecimento numa criança deve fazer pensar em FQ.
- Dores abdominais recorrentes (normalmente em jovens e adultos jovens).
- Oclusão, invaginação, abscesso intestinal e apendicite.
- Edemas por hipoproteinemia.
- Icterícia neonatal prolongada.
- Cirrose biliar com hipertensão portal, colelitíase e pancreatite recorrente.
- Défices vitamínicos (A, D, E, K).
- Vólvulo – idade fetal.

Aparelho genitourinário

- Infertilidade masculina (azoospermia obstrutiva: os doentes apresentam normal espermatogénese, mas com deficiência no transporte de espermatozoides; ausência de vasos deferentes).
- Infertilidade feminina (por amenorreia secundária a síndrome de má absorção e anormal produção de muco cervical que impede a progressão dos espermatozoides).

Outros

- Glândulas sudoríparas – apresentam uma morfologia normal, mas com produção de secreção anormal (altas concentrações de sódio, potássio e cloretos).

-
- Glândulas salivares, submaxilares e sublinguais
 - podem apresentar alterações semelhantes às das glândulas sudoríparas.
 - Atingimento cardíaco com fibrose miocárdica.
 - Alterações musculoesqueléticas:
 - Osteoartropatia hipertrófica.
 - Dedos em baqueta de tambor.
 - Dores articulares.
 - Atrofia muscular.

6

Qual o interesse da radiologia na abordagem da doença pulmonar na fibrose quística?

A telerradiografia torácica pode ser normal no doente com FQ (doença pulmonar ligeira). O aparecimento de alterações *de novo*, pode ser um dos elementos do diagnóstico de uma agudização pulmonar. Em fase avançada não há correlação radiológica com o grau de gravidade de doença.

As alterações radiológicas caracterizam-se por:

- Sinais indirectos de hiperinsuflação pulmonar – a alteração mais precoce (rectilinizacão dos diafragmas e costelas, aumento dos espaços intercostais, aumento do espaço retroesternal), inicialmente reversível (com o tratamento das exacerbações infecciosas) e posteriormente persistente e de agravamento progressivo.
- Alterações do interstício pulmonar, normalmente de aparecimento no lobos superiores e progredindo para os lobos inferiores com o avançar da doença.
- Imagens fibroareolares compatíveis com bronquiectasias.
- Formações quísticas.
- Pneumotórax, pneumonia e atelectasia.
- Cifose e deformidade do tórax.

A tomografia axial computadorizada torácica é útil no diagnóstico e definição da extensão das bronquiectasias, bem como para a caracterização de alterações focais (bronquiectasias, bolha de enfisema, áreas de atelectasia) passíveis de ressecção cirúrgica.

7

Que alterações da função respiratória ocorrem na Fibrose Quística?

O estudo funcional respiratório é um dos índices de progressão da doença e de mortalidade. Os doentes com FQ apresentam maiores variações da função pulmonar que o indivíduo normal. Estas variações reflectem flutuações no grau de inflamação da via aérea, sendo utilizadas como indicadores duma exacerbação ou da eficácia de um tratamento instituído.

A maioria dos doentes com FQ desenvolve um quadro de obstrução brônquica:

Na obstrução precoce:

- aumento da relação volume residual / capacidade pulmonar total (RV/TLC);
- diminuição do fluxo expiratório forçado 25-75%.

Com a progressão da doença:

- Diminuição do FEV_1 e do índice de Tiffeneau (FEV_1/FVC).
- A hiperinsuflação é demonstrada pelo aumento da TLC e RV.

No entanto, assiste-se sempre nestes doentes a um declínio progressivo da função pulmonar de base, que pode apresentar vários padrões, nomeadamente:

- Função pulmonar “quase normal” durante vários anos, seguida de um rápido declínio.
- Declínio linear do FEV_1 e FVC.
- Degraus de agravamento – agravamento da função pulmonar, seguida de uma fase de vários anos de estabilidade, com novo agravamento, seguida de nova fase de estabilidade.

A hiperreactividade brônquica é um achado comum nos doentes com FQ. A gasimetria arterial faz parte do estudo e seguimento destes doentes, quer na avaliação da evolução da doença pulmonar, quer no diagnóstico e monitorização da resposta à terapêutica.

8

Como diagnosticar uma exacerbação pulmonar num doente com Fibrose Quística?

Os doentes com FQ apresentam uma produção crónica e persistente de expectoração, com colonização das vias aéreas por bactérias patogénicas. Nem sempre é linear a relação entre o resultado do exame bacteriológico da expectoração e os quadros de infecção pulmonar aguda, dado que, normalmente, as bactérias identificadas em agudização são as mesmas que se identificam em exames bacteriológicos de rotina (bactérias colonizadoras).

Assim, devemos ter particular atenção a:

- aumento da intensidade e duração da tosse;
- aumento da quantidade e modificação das características da expectoração;
- febre, anorexia, perda de peso;
- dispneia e sinais de dificuldade respiratória;
- intolerância ao exercício;
- absentismo escolar e laboral;
- agravamento da função respiratória (o FEV₁ pode diminuir cerca de 10 a 15% com intercorrências agudas e voltar ao valor basal após a terapêutica);
- a gasimetria arterial confirma o agravamento ou instalação de um quadro de insuficiência respiratória.

A telerradiografia torácica pode não revelar alterações significativas relativamente à de base, ou pode evidenciar alterações *de novo* e mesmo algumas das complicações: atelectasia, pneumotórax.

9

Na Fibrose Quística quais as complicações pulmonares mais frequentes?

As complicações pulmonares na FQ são habitualmente manifestações da doença avançada, podem complicar as descompensações infecciosas e têm muitas vezes implicações prognósticas. As mais frequentes são: atelectasia, aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), pneumotórax, hemoptise e *cor pulmonale*.

O **pneumotórax** surge em 5 a 8% dos casos, habitualmente entre os 25 e 34 anos, associado a mau prognóstico em 5 a 20% dos casos, sendo a sobrevida após o 1º episódio de 29,9 meses. O tratamento começa como noutros casos pela drenagem pleural. A expansão pode ser difícil, atendendo às alterações subjacentes, podendo haver necessidade de avançar para outras opções terapêuticas desde a pleurodese química à pleuroscopia médica ou cirúrgica, o que pode dificultar o transplante no futuro.

As **hemoptises** ligeiras, habitualmente associadas a exacerbações infecciosas, são frequentes. A hemoptise maciça ameaçadora da vida tem uma incidência de cerca de 1% por ano, ocorre habitualmente em doentes com idade superior a 16 anos, com um pico entre os 25 e os 34 anos. Quando a hemoptise surge no contexto de infecção, pode ser suficiente a terapêutica habitual e o controlo da infecção. A embolização é o segundo passo, no caso de hemorragia persistente ou grave, estando a recessão pulmonar reservada para situações graves, não controladas e de localização difícil.

A **aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)** é uma complicação rara, com grande variabilidade regional, mas grave. Manifesta-se habitualmente entre os 18 e os 24 anos. Apesar da existência de critérios bem definidos, o diagnóstico pode ser difícil, porque as manifestações se confundem com as da própria doença. O tratamento de eleição é a corticoterapia sistémica eventualmente associada a itraconazol (200 mg/dia) e adjuvado por broncodilatadores e cinesiterapia respiratória.

10

Tratamento da Fibrose Quística – broncodilatadores?

Os objectivos do tratamento são restaurar a função pulmonar basal, diminuir a concentração de bactérias nas secreções e recuperar o bem-estar e a qualidade de vida. A antibioterapia, os broncodilatadores e a drenagem de secreções constituem a base do tratamento.

A obstrução brônquica é um aspecto central da doença pulmonar na FQ e é multifactorial. Nalguns doentes é demonstrada hiperreactividade brônquica, podendo mesmo apresentar um quadro clínico típico de asma (43% das crianças). A utilização de **broncodilatadores** não é consensual. Num número considerável de doentes com FQ é demonstrada melhoria do FEV₁ após a administração de beta-adrenérgicos ou anticolinérgicos. Esta melhoria é independente da presença de sintomas típicos de asma, mas é mais significativa em doentes com hiperreactividade demonstrada e doença pulmonar menos grave. A resposta aos broncodilatadores é variável ao longo do tempo. Em doentes com obstrução mais grave, a melhoria é menos provável, podendo mesmo haver efeito paradoxal num pequeno número de doentes instáveis. Deverá ser feita avaliação caso a caso, sendo recomendável, segundo alguns autores, ensaiar a utilização de beta-adrenérgicos em todos os doentes com obstrução e a sua utilização ser continuada naqueles em que há melhoria sintomática. A administração de beta-adrenérgicos é também recomendável antes das sessões de fisioterapia torácica.

11

Que regime antibiótico nas exacerbações da Fibrose Quística?

A erradicação bacteriana é extremamente difícil, devido a uma multiplicidade de factores. A escolha do regime antibiótico deve basear-se nos resultados das culturas de expectoração e nos testes de sensibilidade.

A via oral é apropriada nas exacerbações ligeiras por microrganismos sensíveis. Assim, o *Staphylococcus aureus* pode ser tratado com: amoxicilina + ácido clavulânico, dicloxacina, claritromicina, cefalexina, trimetoprim-sulfametoxazol. A *Pseudomonas aeruginosa* pode ser tratada com ciprofloxacina. O tratamento deve ser mantido durante 14 a 21 dias.

A via endovenosa é necessária se situação clínica grave, microrganismos resistentes aos antibióticos disponíveis para administração oral, ou quando um ciclo de tratamento oral não foi bem sucedido. Os gram negativos devem, se possível, ser tratados com associação de dois antibióticos, tirando partido do sinergismo e minorando o risco de indução de resistências.

O isolamento de microrganismos multirresistentes é frequente, particularmente nos casos de doença avançada e submetidos a múltiplos cursos de antibióticos. Os testes de sensibilidade tradicionais têm um valor limitado nestes casos e deverão ser utilizadas combinações de antibióticos apesar da resistência quando utilizados individualmente. Testes de sensibilidade a combinações de antibióticos, disponíveis nalguns centros, podem contribuir para melhorar o controlo da infecção nestes doentes.

Os esquemas mais vezes utilizados incluem um aminoglicosídeo, habitualmente tobramicina, e um betalactâmico com actividade anti-*Pseudomonas*: piperacilina, ticarcilina, ceftazidima, imipenem ou mero-

penem. Quando há isolamento simultâneo de *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina, o meropenem, imipenem, piperacilina + ácido clavulânico ou cefipime podem ser utilizados. No caso de resistência à meticilina deve ser utilizada vancomicina.

A utilização de antibióticos por via inalatória, nomeadamente a tobramicina, permite um aumento considerável da eficácia por serem atingidas concentrações que seriam tóxicas por via sistémica.

O tempo mínimo de tratamento é 10 dias, podendo chegar aos 21 dias.

É aconselhada monitorização dos níveis séricos, função renal e ototoxicidade.

12

Correlação clinicobacterológica – indicador de tratamento na Fibrose Quística?

A *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) é o microrganismo oportunista mais frequentemente descrito na FQ. É também o mais frequentemente isolado nas secreções brônquicas ou lavado broncoalveolar dos doentes com FQ de qualquer grupo etário.

Esta bactéria pode colonizar a árvore traqueobrônquica, originando uma resposta inflamatória local, que perpetuada aumenta o risco de infecção crónica. A colonização/infecção por Pa associa-se a doença pulmonar mais extensa, com obstrução brônquica mais acentuada e mais rápido declínio da função pulmonar. Assim, deve ser detectada tão precoce quanto possível e avaliada trimestralmente.

As estratégias terapêuticas anti-*Pseudomonas aeruginosa*, deverão ter sempre em conta estes aspectos, ou seja, a dicotomia colonização/infecção.

Neste contexto, apresentam-se algumas noções por certo importantes no manejo dos doentes com FQ.

Colonização pulmonar por Pa – presença de Pa na árvore brônquica na ausência de sinais directos (inflamação, febre, outros) ou indirectos (presença de anticorpos específicos) de infecção e agressão tecidual.

Colonização pulmonar crónica por Pa – presença de Pa na árvore traqueobrônquica pelo menos há 6 meses, confirmada num mínimo de 3 culturas positivas intervaladas de pelo menos 1 mês e sem sinais directos ou indirectos de infecção e agressão tecidual.

Infecção pulmonar por Pa – presença da bactéria na árvore traqueobrônquica com sinais directos ou indirectos de infecção e agressão tecidual; o diagnós-

tico de infecção pode também ser feito com base na presença de anticorpos específicos em pelo menos 2 exames e em doentes que não expectoram ou têm culturas bacterianas negativas.

Infecção pulmonar crónica por Pa – presença de Pa na árvore brônquica pelo menos desde há 6 meses, confirmada num mínimo de 3 culturas positivas intervaladas de pelo menos 1 mês e com sinais directos ou indirectos de infecção e agressão tecidual.

Terapêutica antibiótica de manutenção – terapêutica antibiótica prolongada, contínua ou intermitente, mesmo na presença de sintomas ligeiros e ausência de sinais de exacerbação aguda da doença pulmonar.

Terapêutica antibiótica profiláctica – antibioterapia utilizada na ausência de Pa, com a finalidade de prevenir a colonização e a infecção.

Antibioterapia *on demand* – prescrição de antibióticos na presença de sintomas e sinais de exacerbação aguda da doença pulmonar.

13

Qual o papel dos agentes mucorreguladores na Fibrose Quística?

Os doentes com FQ moderada a grave apresentam grande dificuldade de drenagem de secreções, que são muito abundantes e espessas.

A análise química do esputo demonstra glicoproteínas, filamentos de actina e ADN com alterações específicas e responsáveis pela elevada viscosidade das secreções.

Dos agentes mucorreguladores que demonstraram eficácia no tratamento dos doentes com FQ temos:

- **Alfadornase:** altera as características qualitativas das secreções brônquicas, por corte dos filamentos longos de ADN em pequenos segmentos, tornando-as mais fluidas e facilitando a sua drenagem.
É administrada sob a forma de aerossol (nebulização diária de 2,5 mg de Dnase) e não apresenta efeitos laterais relevantes.
Está particularmente indicada nos doentes que apresentem tosse com expectoração diária e alteração funcional obstrutiva moderada a grave.
- **N-acetylcysteína:** *in vitro* actua liquefazendo o muco dos doentes com FQ por quebra de ligações nas glicoproteínas.
Pode ser utilizada sob a forma de aerossol e oral.

14

Que importância tem a reabilitação respiratória na abordagem da Fibrose Quística?

A reabilitação respiratória cumpre um papel imprescindível como tratamento complementar às medidas farmacológicas. Trata-se, efectivamente, de uma continuidade de cuidados dirigidos ao doente e sua família, garantidos por uma equipa multidisciplinar, com o objectivo de manter o máximo nível de independência e funcionalidade do indivíduo.

São diversas as áreas que constituem um programa de reabilitação na FQ – educação, optimização terapêutica, cinesiterapia respiratória, treino ao exercício, apoio psicossocial, assistência respiratória domiciliária, terapia ocupacional e reabilitação profissional. O sucesso deste programa assenta na sua individualização e nível de aderência (um doente / uma família).

A cinesiterapia respiratória deverá ser precocemente instituída; a sua finalidade é a toilette brônquica diária para mobilização e eliminação das secreções; é feita através de sessões de autodrenagem (após educação ventilatória e técnicas de desobstrução brônquica) e de sessões dirigidas (supervisionadas).

O treino ao exercício inclui, para além do exercício físico geral (recomendado para todos os doentes), programas destinados a músculos ou grupos musculares específicos, na maior parte dos casos treino de *endurance*; há comprovado benefício fisiológico e psicológico, traduzido na maior e melhor capacidade em executar as tarefas da vida diária.

A assistência respiratória domiciliária, inclui a aerossolterapia (via de eleição para administrar fármacos de alívio sintomático, mucolíticos e mucorre reguladores, assim como a maior parte das terapêuticas

em investigação); a oxigenoterapia de longo termo, nas situações de insuficiência respiratória com hipertensão pulmonar a caminho do *cor pulmonale*; a ventiloterapia, na vertente não invasiva (pressão positiva intermitente) e invasiva (ventilação controlada).

Na avaliação dos resultados de um programa de reabilitação são importantes parâmetros como: nível de tolerância ao exercício, grau de alteração da função pulmonar, *performance* na eliminação das secreções e grau de dispneia. O prognóstico da doença parece depender de um programa correctamente delineado e eficaz no cumprimento dos objetivos predeterminados.

15

Terapêutica domiciliária das exacerbações pulmonares da Fibrose Quística – uma alternativa a considerar?

Tendo em conta os elevados custos dos internamentos repetidos e prolongados, tem sido encorajado o tratamento domiciliário das agudizações da doença pulmonar. O aperfeiçoamento do tipo de acessos e sistemas para administração de fármacos endovenosos tem facilitado esta abordagem. Alguns dos estudos disponíveis demonstram benefícios, no que respeita à redução de custos e menor impacto na qualidade de vida, desta modalidade terapêutica quando comparada com o tratamento hospitalar. Apesar da antibioterapia endovenosa constituir um aspecto fundamental do tratamento hospitalar, é indispensável o contributo das outras componentes do tratamento, nomeadamente uma eficaz drenagem de secreções. Antes de decidir propor o tratamento domiciliário deverá ser assegurado que é possível aplicar no domicílio todo o programa de tratamento hospitalar, incluindo o diagnóstico e tratamento das outras complicações da doença, correcção nutricional, fisioterapia e reabilitação em geral, bem como a adequada monitorização da resposta à terapêutica. Assim, em casos devidamente seleccionados, o tratamento domiciliário poderá constituir uma alternativa ao internamento hospitalar minimizando os custos económicos, a perda de qualidade de vida e o risco de infecção hospitalar.

16

Como abordar a insuficiência respiratória nos doentes com Fibrose Quística?

A insuficiência respiratória é a habitual causa de morte dos doentes com FQ. São factores contribuintes a inflamação, a alteração das características das secreções, a broncoconstricção, a fibrose com perda de parênquima, a fraqueza e fadiga muscular. Os objectivos do tratamento são retardar a hipertensão pulmonar e o *cor pulmonale* e prolongar a vida com qualidade. A abordagem inicial consiste no reforço do regime tratamento habitual: drenagem de secreções, controlo da infecção, tratamento da desnutrição e outras manifestações da doença, reabilitação, correcção da hipoxemia com **oxigénio** 18 a 24 h por dia, nocturno ou durante o esforço conforme indicado. A **ventilação invasiva** deverá ser reservada para situações agudas, potencialmente reversíveis e quando o transplante é eminente. Estudos controlados são necessários para avaliar a utilidade da **ventilação não invasiva** nestes pacientes.

Na fase terminal da doença a única terapêutica efectiva é o **transplante**.

17

Qual o papel do transplante pulmonar na Fibrose Quística?

O transplante pulmonar constitui uma alternativa viável na fase terminal da doença pulmonar. Os resultados são semelhantes aos obtidos noutras patologias, sendo a sobrevida aos 5 anos de 40 a 60%. A FQ é responsável por 33% dos transplantes pulmonares duplos em adultos, segundo a Sociedade Internacional de Transplantes de Coração e Pulmão. Os doentes com FQ apresentam algumas particularidades em relação a outros candidatos a transplante. Na FQ o transplante é considerado em idades jovens, em doentes com boa aderência ao tratamento e capazes de cumprir esquemas terapêuticos complexos; na FQ não ocorre recidiva da doença no pulmão transplantado. A infecção crónica dos seios perinasais e outras manifestações da doença: cirrose, insuficiência pancreática, diabetes mellitus, osteoporose e a síndrome obstrutiva intestinal persistem apesar do transplante, como importantes causas de morbilidade e mortalidade. A insuficiência pancreática e as alterações da motilidade intestinal interferem com a absorção da ciclosporina, dificultando a dosagem e obrigam a monitorização apertada dos níveis séricos e da função renal, por sua vez a corticoterapia pode agravar a diabetes e a osteoporose.

O número crescente de candidatos a transplante e a escassez de dadores fez aumentar o tempo de espera, que nalguns casos pode atingir 2 anos. A mortalidade dos doentes com FQ que aguardam transplante é elevada e superior à encontrada noutras patologias, variando entre 15 e 40%. Apesar de terem sido identificados factores associados a maior mortalidade: diabetes, hipertensão pulmonar e curta distância percorrida na prova dos 6 min de marcha, não foram encontrados até ao momento parâmetros que permitam gerir as listas de espera em função da urgência médica.

A modalidade de transplante é condicionada pela experiência de cada centro, pelas características do candidato e disponibilidade de órgãos.

As complicações do transplante na FQ são semelhantes às de outras patologias, sendo as mais frequentes a rejeição, a hemorragia, a falência multi-orgânica e a bronquiolite obliterante. Quando o transplante é bem sucedido a recuperação funcional é rápida nos primeiros três meses, a maioria dos doentes retoma a actividade profissional ou a escola em 6 a 9 meses, sem o peso da complexidade terapêutica da fase terminal da doença, com ganhos na qualidade de vida que se mantêm ao longo do tempo.

18

Quando referenciar um doente com Fibrose Quística para transplante?

São **critérios de inclusão**: $FEV_1 \leq 30\%$, hipoxemia ($PaO_2 < 55$ mmHg) e hipercapnia ($PaCO_2 > 50$ mmHg) ou no caso de $FEV_1 > 30\%$, deterioração funcional rápida, evidenciada por queda abrupta do FEV_1 ; aumento da frequência e duração das hospitalizações; agravamento da desnutrição apesar da otimização da terapêutica ou complicações *major*, por exemplo, hemoptises maciças.

Os **critérios de exclusão** variam de centro para centro: a infecção pelo VIH, hepatite B ou C, doença maligna ou disfunção orgânica grave, nomeadamente insuficiência renal.

Insuficiência hepática grave, insuficiência ventricular esquerda ou doença coronária intratável não serão contraindicações, se considerado transplante hepático ou cardíaco respectivamente.

Algumas condições que, não constituindo critérios de exclusão, são **contraindicações relativas** e/ou devem ser corrigidas enquanto o doente aguarda pelo transplante: doenças musculoesqueléticas com atingimento torácico, como a cifoesciose; a osteoporose; a desnutrição grave, com peso inferior a 70% do peso ideal; a corticoterapia em altas doses deve ser descontinuada ou reduzida para doses diárias menores ou iguais a 20 mg de prednisolona; utilização de drogas aditivas, como tabaco, narcóticos ou substâncias ilícitas; distúrbios psiquiátricos ou psicossociais capazes de interferir com a aderência à terapêutica; ventilação invasiva (a ventilação não invasiva não constitui contraindicação desde que satisfeitos outros critérios). Alguns centros excluem casos com infecção por microrganismos multirresistentes, *M. tuberculosis*, MNT, e *Aspergillus*. A tuberculose, desde que devida-

mente tratada, não é critério de exclusão. A abordagem dos pacientes infectados por organismos multirresistentes deve ser individualizada, e se possível devem ser referenciados a centros capazes de efectuar os procedimentos bacteriológicos e testes de sinergismo necessários. Embora a infecção por *P. aeruginosa* MR não esteja implicada num aumento da mortalidade pós-transplante, a infecção por *B. cepacia* está associada a piores resultados, segundo dados publicados na literatura.

19

Fibrose Quística – quais os indicadores de progressão da doença?

Na FQ a doença pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade. A exagerada resposta inflamatória à infecção leva a uma obstrução crônica e progressiva, ao aparecimento de lesões estruturais irreversíveis e complicações pulmonares. As exacerbações da doença pulmonar são motivo frequente de hospitalização – cerca de 31% dos doentes são internados pelo menos uma vez por ano. Apesar da radiologia torácica ser importante em documentar as complicações, a extensão das lesões (gravidade) e, consequentemente, a progressão da doença, o estudo da função respiratória assume neste âmbito um papel primordial. Nos doentes com FQ, o declínio anual do FEV_1 é de 1,4 a 4%. Com a progressão da doença, verifica-se ausência de resposta positiva aos broncodilatadores. Dados como FEV_1 , PaO_2 e $PaCO_2$ (gasimetria arterial), estão correlacionados com a sobrevida dos doentes com FQ. Um FEV_1 menor ou igual a 30% do previsto está habitualmente relacionado com mortalidade de 50% aos 2 anos. Este valor de FEV_1 acrescido de PaO_2 menor do que 55 e $PaCO_2$ maior do que 50 mmHg são os parâmetros habitualmente considerados na selecção para transplante pulmonar. Apesar da melhoria dos cuidados prestados a estes doentes e consequente aumento da sobrevida nas últimas décadas, ocorre deterioração progressiva da função pulmonar com evolução para a insuficiência respiratória – mais de 90% dos doentes morre por falência respiratória.

20

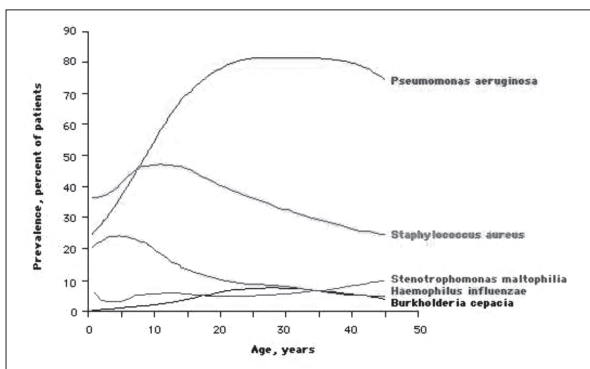
Como monitorizar a Fibrose Quística?

Na monitorização dos doentes com FQ temos a considerar basicamente dois parâmetros:

- Estudo funcional respiratório: como índice de progressão de doença ou indicador de exacerbação pulmonar, devendo ser executado anualmente.
- Exame bacteriológico de expectoração com teste de sensibilidade antibiótica: para identificação dos agentes colonizadores/infectantes. Este deve ser realizado pelo menos com uma frequência anual, para conhecimento das populações bacterianas existentes e potencial guia terapêutico em situação de exacerbação pulmonar, ponderando sempre a clínica, radiologia e a dualidade infectante/colonizante, sensibilidades *in vivo* / *in vitro*.

A prevalência bacteriana nas secreções brônquicas varia em função da idade:

- *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* na infância.



Prevalência bacteriana identificada nas secreções brônquicas de doentes com FQ.

Adaptado de Fundação de FQ 1997.

- *Pseudomonas aeruginosa* na adolescência e idade adulta (particularmente a *P. aeruginosa* mucóide – raramente observada em populações não FQ).

Outros microrganismos podem também ser encontrados frequentemente nas secreções destes doentes, nomeadamente:

- *Burkholderia cepacia*.
- *Stenotrophomonas maltophilia*.
- *Achromobacter xylosoxidans*.
- *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente.
- Mycobacterias não tuberculosas.
- *Aspergillus*.

A identificação persistente de *Pseudomonas aeruginosa* é por si só um factor de risco independente para perda acelerada de função pulmonar e diminuição da sobrevida.

21

A Fibrose Quística é uma doença estritamente do âmbito do pediatra?

A FQ é, por definição, uma doença multissistémica e uma doença crónica.

A disfunção multiorgânica que a caracteriza é de aparecimento prematuro mas de agravamento progressivo.

Tradicionalmente, a abordagem desta doença cabia quase estritamente ao pediatra.

Contudo, nas últimas décadas o panorama da FQ mudou substancialmente.

Índices de incidência e prevalência, o diagnóstico precoce, a expressão clínica da doença, a esperança e qualidade de vida, determinam na actualidade uma abordagem e monitorização multidisciplinares.

Os problemas pulmonares são a grande causa de morbidade e mortalidade pela doença.

Com o aumento da sobrevida média dos doentes com FQ, assistimos hoje a formas de expressão de doença pulmonar e suas complicações, que implicam estratégias de abordagem e tratamento no âmbito da medicina respiratória do adulto.

Não é raro a expressão da doença ocorrer em idades “tardias”. Vejam-se os casos de infertilidade no adulto jovem. É frequente assistirmos a situações de grave subnutrição nos estadios avançados da doença, assim como deformidade torácica importante. Complicações várias ocorrem para além das classicamente e inicialmente descritas e conhecidas.

Os progressos a nível da investigação e consequente conhecimento sobre a doença, particularmente

nas áreas da genética e das novas terapêuticas, constituem hoje a esperança do sucesso da medicina preventiva e curativa.

Assim, nos dias de hoje, especialidades médicas como a Pneumologia, Endocrinologia e outras, não podem estar ausentes numa estratégia global na abordagem, monitorização e tratamento do doente com FQ.

22

Quando fazer o rastreio da Fibrose Quística?

Calcula-se que na Europa e na América do Norte o estado de portadores é de 1:25 a 1:30. Em Portugal, embora não haja dados concretos, tudo aponta para que existam valores semelhantes.

Um portador de FQ não tem qualquer problema de saúde resultante do seu gene FQ, já que também possui um gene normal. No entanto, caso constitua família com outro portador de FQ, ele tem um risco de 25% de ter a sua descendência afectada.

Por isso, antes de uma gravidez, os portadores devem consultar o seu médico para que o seu cônjuge seja testado.

Outra situação em que um casal deve efectuar o teste de portador, é quando um dos membros do casal (ou os dois), tem um risco aumentado de ser portador por existirem casos de doença na família.

23

Na Fibrose Quística é importante o aconselhamento genético?

Após a detecção de um caso de FQ, a família deve dirigir-se a uma consulta de genética.

Nesta situação, o especialista procurará:

Ajudar a compreender o risco de ter uma outra criança afectada com a doença.

Indicar quais os membros da família que deverão realizar o teste de portador e o porquê da necessidade de o fazer.

Explicar e discutir os resultados do teste de portador.

Pôr o casal em risco perante as várias opções quanto à sua reprodução, incluindo o diagnóstico pré-natal, que permite prevenir o aparecimento de novos casos de descendência com a doença.

Apresentar as novas modalidades de diagnóstico pré-natal e as suas implicações.

24

Que apoios sociolegais existem para o doente com Fibrose Quística?

O doente com FQ beneficia de isenção de taxas moderadoras (para consultas médicas e exames), e custos de medicação. Tal disposição da Direcção Geral de Saúde incluiu também doentes em idade não pediátrica.

Os doentes com incapacidade moderada a grave beneficiam de algumas regalias sociais: subsídio de abono complementar até à idade dos 24 anos e posteriormente subsídio de grande invalidez por terceiros.

Todos os doentes com FQ têm o apoio da sua associação.

A Associação Portuguesa de FQ (APFQ) está constituída desde 12 de Junho de 1987, e é uma Instituição Particular de Solidariedade Social (IPSS). Dela fazem parte técnicos de saúde, pais e amigos dos doentes com FQ.

São seus objectivos:

Promover a divulgação da doença a nível nacional.

Obter e tornar efectivos, junto das entidades oficiais, todos os meios de acção que visem proporcionar facilidades de diagnóstico, terapêutica, reabilitação e integração do doente, bem como todo o apoio aos seus familiares.

Estabelecer intercâmbio com organizações internacionais congêneres.

Angariar fundos junto de entidades oficiais e privadas, a fim de tornar possíveis os seus objectivos.

É com reconhecido mérito, que esta associação se tem afirmado, junto das entidades superiores que gerem a saúde neste país, como real defensora dos interesses dos doentes que representa.

Existe ainda um longo caminho a percorrer na melhoria das condições de vida do doente com FQ.

25

Fibrose Quística – perspectivas actuais e que futuro?

Nas últimas 4 décadas, os regimes terapêuticos instituídos na FQ tinham como alvo a obstrução crónica, a inflamação e a infecção. O seu benefício traduzia-se na alteração da progressão da doença, na redução das complicações pulmonares, na melhoria da qualidade de vida e no aumento da esperança de vida.

Prosseguiu a investigação, sobretudo na área da patologia e patogenia da doença e assim se foram introduzindo avanços na sua abordagem, traduzidos em ganhos de saúde e esperança de vida.

Numerosos regimes de tratamento estão a ser investigados nos domínios da sua eficácia e segurança por quase toda a Europa e América do Norte.

A investigação clínica assenta na procura do combate à infecção, na diminuição da inflamação das vias aéreas, na alteração das propriedades das secreções brônquicas, e na transferência de genes “saudáveis” para as células dos indivíduos doentes.

As “novas” terapêuticas serão as novas classes de agentes anti-inflamatórios (pentoxifylina), nas vacinas para a *Pseudomonas aeruginosa*, na gelsolina, um potencial mucolítico, nas magaininas, peptídeos com propriedades antibacterianas, nos compostos purinérgicos (UTP), que em conjugação com o amilorido interferem no transporte dos cloretos.

Os avanços na terapia génica podem tornar possível o tratamento do defeito genético causal da doença e a sua cura.

O futuro está também por certo nas acções de sensibilização a todos quantos representam potenciais dadores de pulmões.

Bibliografia

- Davis PB, Del Rio S, Munts JÁ, et al. Sweat chloride concentration in adults with pulmonary disease. *Am Ver Respir Dis* 1983;138:34.
- Davis PB. Pathophysiology of the lung disease in cystic fibrosis. Em: *Cystic Fibrosis*. Davis PB (ed). New York: Marcel Dekker 1993:193.
- DiSant'Agnese PA, Hubbard VS. The gastrointestinal tract. Em: *Cystic Fibrosis*. Taussing LM (ed). New York: Thieme-Stratton, 1984:212.
- Doring G, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;16:749-67.
- Dorkin HL, Schidlow DV, Wilmott RW. Cystic Fibrosis: Pathogenesis and new Therapies – an education service to cystic fibrosis caregivers by Genentech, Inc.
- Eggleston PA, Rosenstein BJ, Stackhouse CM, et al. A controlled trial of long-term bronchodilator therapy in cystic fibrosis. *Chest* 1991;99:1088.
- Hiatt P, Eigen H, Yu P, et al. Bronchodilatador responsiveness in infants and young children with cystic fibrosis. *Am Ver Respir Dis* 1988;137:119.
- Katkin JP. Genetics and pathogenesis of cystic fibrosis. *UpToDate* 2001;9:2. www.uptodate.com
- Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187.
- Lang BJ, Aaron SD, Ferris W, Hebert PC, MacDonald NE. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 2241-45.
- Orenstein DM. Cystic Fibrosis a guide for patient and family. 2ª ed. Lippincott-Raven 1997;1-101:269-81.
- Pond MN, Newport M, Joanes D, Conway SP. Home versus hospital intravenous antibiotic therapy in the treatment of young adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1994;7:1640-4.
- Saiman L, Mehar F, Niu WW, et al. Antibiotic susceptibility of multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis, including candidates for transplantation. *Clin Infect Dis* 1996;23:532-7.
- Taveira N, et al. Terapêutica inalatória – Curso interativo de Pneumologia. Vol 8. Lisboa: Permanyer Portugal 2002:17-67.
- Vizza CD, Yusen RD, Lynch JP, Fedele F, Patterson GA, Trulock EP. Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:819-25.
- Welsh MJ, Tsui LC, Boat T, et al. Cystic fibrosis. Em: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. (eds). New York: McGraw-Hill 1995:3799.
- Wolter JM, Bowler SD, Nolan PJ, McCormack JG. Home intravenous therapy in cystic fibrosis: A prospective randomized trial examining clinical, quality of life and cost aspects. *Eur Respir J* 1997;10:896.
- Yankaskas JR, Mallory GB Jr. Lung transplantation in cystic fibrosis: Consensus conference statement. *Chest* 1998;113:217-26.