

# **VISÃO ACADÊMICA**

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



**ISSN 1518-8361**

Vol. 20 Nº 3.1 - Jul./Set. - 2019



# VISÃO ACADÊMICA

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

---



Sistema Eletrônico de Revistas – SER  
Programa de Apoio à Publicação de Periódicos da UFPR Pró-Reitoria  
de Pesquisa e Pós-Graduação - [www.prppg.ufpr.br](http://www.prppg.ufpr.br)

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

ISSN 1518-8361

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

# VISÃO ACADÊMICA

## Reitor

Ricardo Marcelo Fonseca

## Direção do Setor de Ciências da Saúde

Claudete Reggiani

## Vice-Direção do Setor de Ciências da Saúde

Nelson Luis Barbosa Rebellato

## Corredor(a) do Curso de Farmácia

Nilce Nazareno da Fonte

## Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas

Coord. Maria Madalena Gabriel

## Editor Responsável

Obdulio Gomes Miguel (UFPR)

## Coordenador Editorial

Marilis Dallarmi Miguel (UFPR)

## Comissão Editorial

Maria Madalena Gabriel (UFPR)

Sandra Maria Warumbi Zanin (UFPR)

Marilu Lopes (UFPR)

Roberto pontarolo (UFPR)

Eliane Carneiro Gomes (UFPR)

Vitor Alberto Kerber (UFPR)

Marlene Maria Fregonezi Nery (UEL)

Sandra Mara Woranovicz Barreira (UFPR)

Rogério Luiz Koop (UFPR)

## Comissão de Publicação

Josiane de Fatima Gaspari Dias (UFPR) Patrícia

T. P. S. Pentado (UFPR)

Eliane Rose Serpe (UFPR)

Jorge Guido Chociai (UFPR)

Marilene da Cruz Magalhães Bufon(UFPR)

Cristiane Bezerra da Silva (UFPR)

## Comissão de Divulgação

Vinicius Bednarczuk de Oliveira (UFPR)

Mariana Saragioto Krause (UFPR)

Cristiane da Silva Paula (UFPR)

Francis José Zortéa Merino (UFPR)

Beatriz Cristina Konopatzki Hirota(UFPR)

## Conselho Consultivo

Adair Roberto Santos (UFSC)

Amélia Therezinha Henriques (UFRGS)

João Batista Calixto (UFSC)

Luiz Doni Filho (UFPR)

Ricardo Andrade Rebelo (FURB)

Carlos Cezar Stadler (UEPG)

Rosendo Augusto Yunes (UFSC)

Valquíria Linck Bassani (UFRGS)

Raquel Rejane Bonato Negrelle (NIMAD - UFPR)

Grace M.C. Wille (UFPR)

## Conselho Externo

Franco Delle Monache

Instituto di Chimica, Università Cattolica, Roma - Itália

Sixto Hugo Rabery Cáceres

Facultad de Ingeniería Agronómica-UNE, Assuncion - Paraguai

Fernando Fernández - Llimós

Universidad de Granada - Espanha

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

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

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

Correspondências e artigos para publicação deverão ser encaminhados à:

Universidade Federal do Paraná  
Setor de Ciências da Saúde - Curso de Farmácia  
Departamento de Farmácia

A/C Profa. Marilis Dallami Miguel  
Rua Prof. Lothário Meissner, 632, Jardim Botânico,  
CEP 80210-170 - Curitiba - PR  
Fone: (41) 3360-4070 / Fax: (41) 3360-4101  
e-mail: visaoacd@ufpr.br

## Bibliotecária

Clarice Siqueira Gusso

## Secretário Científico

Paulo Sérgio Diniz  
e-mail: psdiniz@ufpr.br

## Ficha Catalográfica

Visão Acadêmica / Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas da UFPR - Vol. 20, n. 3.1 - Curitiba, 2019 - Trimestral.

ISSN 1518-5192

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

CDD615

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



# EDIÇÃO ESPECIAL FIBROSE CÍSTICA

**UNIDOS PELA VIDA**  
INSTITUTO BRASILEIRO DE ATENÇÃO  
À FIBROSE CÍSTICA

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



INSTITUTO UNIDOS PELA VIDA

## **Editor científico**

Vinícius Bednarczuk de Oliveira

## **Consultores científicos**

Angelita Wisnieski da Silva

Evanirso Silva Aquino

Miriam Frankenthal Figueira

Miquéias Lopes Pacheco

Vanessa Cristina Nicolete

Verônica Del Gragnano Stasiak Bednarczuk de Oliveira

## **Organização**

Verônica Del Gragnano Stasiak Bednarczuk de Oliveira

Vinícius Bednarczuk de Oliveira

## **Comunicação**

Kamila Vintureli

## **Contato**

vinicius@unidospelavida.org.br

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

# VISÃO ACADÊMICA

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

## Sumário

<b>AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR ASSOCIADO A EXERCÍCIOS FÍSICOS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA</b> <b>ASSESSMENT OF PULMONARY FUNCTION ASSOCIATED TO PHYSICAL EXERCISES IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS</b> <i>LUCIELI BOSCHETTI VINHAL, FLAVIO MONTEIRO AYRES, YASMIM QUEIROZ DOS SANTOS, RAQUEL VIDICA FERNANDES, MARÍLIA DA SILVA GARROTE, LUSMAIA DAMASCENO CAMARGO COSTA.....</i>	<b>7</b>
<b>ASSOCIAÇÃO DE ASPECTOS BIOMECÂNICOS E FUNÇÃO VENTILATÓRIA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA</b> <b>ASSOCIATION OF BIOMECHANICAL ASPECTS AND VENTILATORY FUNCTION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS</b> <i>KAROLMARA PAULA NUNES, ROSA MARIA DE CARVALHO.....</i>	<b>21</b>
<b>PESQUISA FENOTÍPICA DA FORMAÇÃO DE BIOFILMES EM STAPHYLOCOCCUS AUREUS ISOLADOS DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA</b> <b>PHENOTYPICAL RESEARCH OF BIOFILM FORMATION IN STAPHYLOCOCCUS AUREUS ISOLATES FROM CYSTIC FIBROSIS PATIENTS</b> <i>JANNAINA F MELO VASCO, DANAYLA SANTOS COSTA, CARLOS ANTÔNIO RIEDI, LUIZA SOUZA RODRIGUES, LILIAN PEREIRA-FERRARI, KEITE DA SILVA NOGUEIRA, NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO.....</i>	<b>36</b>
<b>O IMPACTO DA COLONIZAÇÃO POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA NA CAPACIDADE FUNCIONAL E PULMONAR DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA</b> <b>THE IMPACT OF COLONIZATION BY PSEUDOMONAS AERUGINOSA ON THE FUNCTIONAL AND LUNG CAPACITY OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS</b> <i>NELBE NESI SANTANA, FERNANDA FIGUEREDO ALVES, CHRISTINE PEREIRA GONÇALVES, CÉLIA REGINA M. DE MIRANDA CHAVES, CLAUDIA DAYUBE PEREIRA, SAINT CLAIR DOS SANTOS GOMES JUNIOR.....</i>	<b>48</b>
<b>A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRECOCE PARA O TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA</b> <b>THE IMPORTANCE OF EARLY GENETIC DIAGNOSIS FOR THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS</b> <i>ANA BEATRIZ DE ALMEIDA FREITAS, SAINT CLAIR DOS SANTOS GOMES JUNIOR, CHRISTINE PEREIRA GONÇALVES, CÉLIA REGINA MOUTINHO DE MIRANDA CHAVES, KATTY ANNE CARVALHO MARINS, CLAUDIA DAYUBE PEREIRA, NELBE NESI SANTANA.....</i>	<b>59</b>
<b>REFLEXÕES ACERCA DO OTIMISMO NO PACIENTE ADULTO COMO FATOR ESTIMULANTE À MELHOR ADESÃO AO TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA</b> <b>REFLECTIONS ON OPTIMISM IN ADULT PATIENTS AS A STIMULATING FACTOR FOR BETTER ADHERENCE TO CYSTIC FIBROSIS TREATMENT</b> <i>VERÔNICA DEL GRAGNANO STASIAK BEDNARCZUK DE OLIVEIRA .....</i>	<b>68</b>
<b>A ATUAÇÃO DA TERAPIA OCUPACIONAL NA FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO</b> <b>THE PERFORMANCE OF OCCUPATIONAL THERAPY IN CYSTIC FIBROSIS: A REVIEW</b> <i>JULIANA NASCIMENTO DE OLIVEIRA, SELMA DENIS SQUASSONI, CECILIA MELO ROSA TAVARES, CLAUDIA DE AMAREZ DAMASIO SOARES, NADINE CRISTINA MACHADO, PRISCILA KESSAR CORODONI, ELIE FISS... </i>	<b>85</b>
<b>AS FERRAMENTAS DE EDIÇÃO GENÉTICA NA FIBROSE CÍSTICA</b> <b>GENETIC EDITING TOOLS IN CYSTIC FIBROSIS</b> <i>LETÍCIA WERZEL BASSAI, JHONATAN BASSO LINO, PATRÍCIA SHIGUNOV.....</i>	<b>96</b>

---

---

<b>AVANÇOS NO TRATAMENTO DA PSEUDOMONAS AERUGINOSA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA</b> <b>ADVANCES NO TREATMENT GIVES PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS</b> <i>LAURA OLIVEIRA ROLIM DE CARVALHO, MATHEUS RODRIGUES NÓBREGA, ANNE VIRGYNNIA ROLIM DE CARVALHO VIANA, HIANA BEATRIZ SANTOS LIMA GOMES DA SILVA, BRUNA STÉFANNI DE MEDEIROS RAMOS, SUELLEN MARIA PINTO DE MENEZES SILVA VIANA</i> .....	111
<b>HISTÓRICO DE IMPLANTAÇÃO DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA E UMA EXPERIÊNCIA DE INTERCONSULTAS COM A PSICOLOGIA</b> <b>HISTORY OF SETTING UP A REFERRAL CENTER FOR THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS AND AN EXPERIENCE OF PSYCHOLOGY CONSULTATIONS</b> <i>CARLA CRISTINA BORGES, ALINE CARNEIRO BEZERRA, DENISE RADESCA ALVARES SCAFF</i> .....	124
<b>ASPECTOS GENÉTICOS E FENOTÍPICOS DA FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA</b> <b>GENETIC AND PHENOTYPIC ASPECTS OF CYSTIC FIBROSIS: A CRITICAL LITERATURE REVIEW</b> <i>ANDRÉ KENJI HONDA, RAIRA FILOMENA DE AQUINO CORDEIRO</i> .....	136
<b>TERAPIA NUTRICIONAL E QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS COM FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA</b> <b>NUTRITION THERAPY AND QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS: AN INTEGRATIVE REVIEW</b> <i>MILENA NAOMI KOZIMA, CÍBELE PEREIRA KOPRUSZYNSKI</i> .....	157
<b>FIBROSE CÍSTICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: REFLEXÕES DE GÊNERO ACERCA DO CUIDADOR PRINCIPAL</b> <b>CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: GENDER REFLECTIONS ON THE PRIMARY CAREGIVER</b> <i>KATTY ANNE CARVALHO MARINS</i> .....	173
<b>FIBROSE CÍSTICA: ASPECTOS GERAIS</b> <b>CYSTIC FIBROSIS: GENERAL ASPECTS</b> <i>ROBERTA DE CÁSSIA NUNES CRUZ MELOTTI, LUANA DA SILVA BAPTISTA ARPINI, FERNANDA MAYRINK GONÇALVES LIBERATO, MARIA DA PENHA ZAGO GOMES</i> .....	188

---

---

## AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR ASSOCIADO A EXERCÍCIOS FÍSICOS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

### ASSESSMENT OF PULMONARY FUNCTION ASSOCIATED TO PHYSICAL EXERCISES IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Lucieli Boschetti VINHAL<sup>1</sup>, Flavio Monteiro AYRES<sup>2</sup>, Yasmim Queiroz dos SANTOS<sup>3</sup>,  
Raquel Vidica FERNANDES<sup>4</sup>, Marília da Silva GARROTE<sup>5</sup>, Lusmaia Damasceno  
Camargo COSTA<sup>6</sup>

1 - Fisioterapeuta, Mestre em Terapia Intensiva, Docente da Universidade Estadual de Goiás/UEG.

2 - *PhD* em Ciências Médicas e Docente da Universidade Estadual de Goiás/UEG.

3 - Fisioterapeuta, Mestre em ciência aplicada a produtos de saúde pela Universidade Estadual de Goiás/UEG.

4 - Mestranda Ciências da Saúde, Docente PUC Goiás e médica pneumopediatra.

5 - Mestre em Ciências da Saúde, Docente Residência médica UFG e médica pneumopediatra.

6 - Doutora em Ciências da Saúde, docente da Universidade Federal de Goiás/UFG e médica pneumopediatra do Hospital das clínicas HC/UFG.

Autor para correspondência: luboschetti@hotmail.com

#### RESUMO:

**Objetivo:** Avaliar a função pulmonar em pacientes com fibrose cística submetidos a um programa de exercícios. **Metodologia:** Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, controlado. A amostra foi composta por 14 participantes, divididos em grupo experimental (GE) e grupo controle (GC), no qual o GE foi submetido a um protocolo de exercícios aeróbicos e fisioterapia respiratória supervisionada e o GC a exercícios respiratórios não supervisionados. A função pulmonar foi avaliada através da espirometria e manovacuometria pré e pós- intervenções, com 40 sessões respectivamente. **Análise estatística:** Utilizou-se o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 23.0 para análise estatística, e adotou-se nível de significância de  $p < 0,05$ . **Resultados** Os grupos foram similares na avaliação inicial. Em relação à comparação intragrupos, observaram-se diferenças estatisticamente significantes no GE para volume expiratório forçado (VEF1), capacidade vital forçada (CVF), pressão inspiratória máxima (PI<sub>max</sub>) e pressão expiratória máxima (P<sub>max</sub>) após período de intervenção. **Conclusão:** A função pulmonar apresentou resultados benéficos após o protocolo de exercícios físico e respiratório.

**Palavras-chave:** Mucovicidose; exercícios físicos; espirometria; fisioterapia respiratória.

#### ABSTRACT:

**Objective:** To evaluate lung function in patients with cystic fibrosis undergoing an exercise program. **Methodology:** The study sample consisted of 14 participants, divided into experimental group (GE) and control group (CG), in which the EG was submitted to a protocol of aerobic exercises and supervised respiratory physiotherapy and the GC to unsupervised breathing exercises. Pulmonary function was assessed through spirometry and manovacuometry before and after interventions, with 40 sessions respectively. **Statistical analysis:** The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 23.0 was

used for statistical analysis, and a significance level of  $p < 0.05$  was used. Results The groups were similar at baseline. Regarding intragroup comparisons, we observed statistically significant differences in the EG for forced expiratory volume (FEV1), forced vital capacity (FVC), maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (PEmax) after the intervention period. **Conclusion:** The pulmonary function presented beneficial results after the protocol of physical and respiratory exercises.

**Keywords:** Mucoviscidose; physical exercises; spirometry; respiratory fisioterapia.

## 1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, crônica e progressiva, que apresenta manifestações multissistêmicas, sendo predominante na população de origem caucasiana. É uma patologia causada pela mutação do gene que codifica a proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, que é expressa em muitas células epiteliais e do sangue e que funciona como um canal de cloreto<sup>1</sup>. A tríade clássica se caracteriza por doença pulmonar obstrutiva supurativa crônica, insuficiência pancreática e eletrólitos elevados no suor (CONTO et al., 2014; MAUCH et al., 2016; RADTKE et al., 2017; EDGEWORTH et al., 2017).

As alterações do transporte iônico nos pulmões favorecem o aumento das secreções e a hiperviscosidade, acarretando diminuição da depuração mucociliar. Com a dilatação e hipertrofia das glândulas produtoras de muco, ocorre o acometimento das pequenas vias aéreas, evoluindo para obstrução bronquiolar e desencadeamento de um processo inflamatório crônico, o que leva a lesão pulmonar progressiva e em casos mais extremos a insuficiência respiratória e ao óbito (ANDRADE et al, 2001 ; RADTKE et al, 2017).

Atualmente com os avanços sobre os mecanismos fisiopatológicos, o diagnóstico é feito através da triagem neonatal, possibilitando a detecção nos primeiros meses de vida. Conseqüentemente, quanto mais precoce for o diagnóstico, melhor será o prognóstico do paciente, possibilitando a intervenção preventiva, e alterando o paradigma de “crianças doentes e com grande risco de evoluir para o óbito” para “adultos com uma doença crônica progressiva” (ATHANAZIO et al, 2017; HAACK et al, 2014 ; CONTO et al 2014).

As principais manifestações clínicas da patologia são tosse, dispneia, desnutrição proteica, redução da densidade óssea e redução de massa muscular. Além disso, podem desenvolver sinusite, bronquite, pneumonia, bronquiectasia, fibrose pulmonar, cor pulmonale e doença pulmonar obstrutiva crônica, tornando maior a resistência à expiração o que limita a realização de exercícios físicos mesmo em intensidade e atividades da vida diária (AVD's) leves, contribuindo para uma piora da qualidade de vida (CHAVES et al, 2007; LIMA et al 2018).

---

---

A avaliação da tolerância ao exercício e capacidade funcional de portadores de FC são medidas indispensáveis que identificam a gravidade da doença e suas complicações, a resposta ao tratamento, fornecendo um prognóstico. Os exercícios aeróbicos são aqueles que utilizam o oxigênio como principal fonte de energia e são realizados frequentemente, sendo recomendado por pelo menos 20- 30 minutos de duração, três a cinco vezes na semana. Se realizados de maneira regular, apresentam melhora na capacidade cardiopulmonar e na tolerância ao exercício (ATHANAZIO et al, 2017; CHAVES et al 2007).

A prática de exercícios físicos associada a fisioterapia respiratória são elementos chave que podem trazer benefícios a esses indivíduos, minimizando os distúrbios musculoesqueléticos, promovendo reeducação respiratória, desobstrução da árvore brônquica e melhora do condicionamento cardiorrespiratório (COUTINHO et al, 2013; GAL et al, 2016).

Desta forma, é importante conhecer os efeitos de um programa de exercícios na função pulmonar em pacientes portadores de FC, uma vez que pode prevenir a piora da função pulmonar e exacerbações dos sintomas, favorecendo maior independência e funcionalidade possíveis nas AVD's. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar os efeitos de exercícios aeróbico e respiratório na função pulmonar de pacientes com FC.

## **2.METODOLOGIA**

### **2.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado e controle, com participantes com FC, atendidos no ambulatório de Pediatria e Adulto do Hospital das clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG) no período de Janeiro de 2017 a julho de 2018. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Goiás – UFG, número do parecer 1.724.723. Está previsto todos os aspectos de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos (Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde).

### **2.2 Amostra**

A amostra foi composta de 14 participantes com os critérios de inclusão apresentar diagnóstico de FC, de ambos os sexos com faixa etária de sete a 21 anos e aceitar assinar

o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE). Os critérios de exclusão foram: Não terem possibilidade física de realização de treinamento; cognitivo não preservado; deterioração pulmonar (volume expiratório forçado (VEF1) <50%), condição clínica instável (hospitalização dentro de um período três meses anteriores), desordem musculoesquelética e psíquico prejudicando o exercício e os testes funcionais e de função pulmonar. Os participantes foram triados e convidados para participar da pesquisa no dia da consulta médica e assim, explicado os objetivos, os riscos e benefícios da pesquisa, o caráter voluntário, somente após a assinatura TCLE e/ou TALE para menores de 18 anos, iniciou-se a coleta de dados.

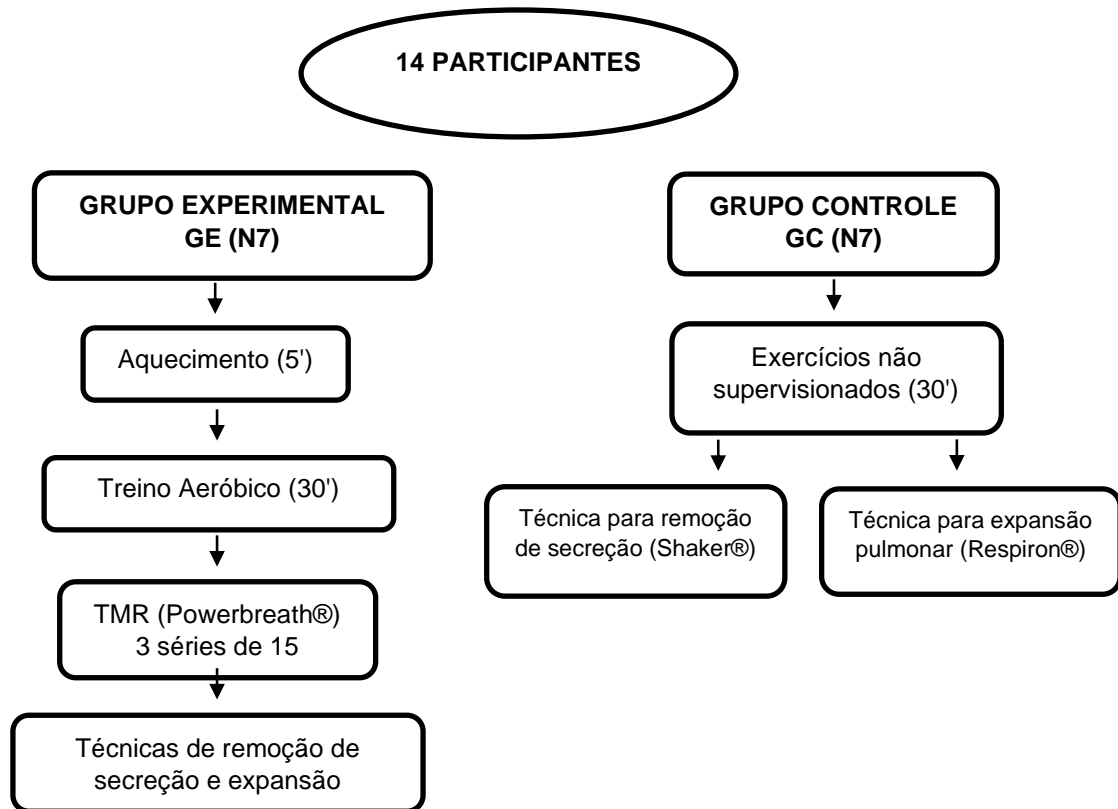
### **2.3 Procedimentos**

Após triagem e avaliação foi determinada a divisão dos grupos através de sorteio, bolas brancas para o grupo experimental (GE) n=7 e os que sortearam as bolas pretas para o grupo controle (GC) n=7.

O GE foi submetido ao um protocolo de treinamento de 40 sessões divididas em 2 vezes por semana, com duração de 50 minutos a 1 hora, composto de aquecimento com alongamentos gerais e exercícios leves, e em seguida foi realizado o treino aeróbico (bike, esteira e treino funcional com circuitos) com intensidade estabelecida pela fórmula de Karvonen 50 a 80% da frequência cardíaca máxima (FC<sub>máx</sub>) obtida através do teste de esforço (TE) por 30 minutos e finalizando com Treino Muscular Respiratório (TMR) através de um dispositivo de carga linear (PowerBreath® Plus) 3 séries de 15 repetições com intervalo de 2 minutos entre as séries com carga 50% da pressão inspiratória máxima (P<sub>imax</sub>) e técnicas de remoção de secreção e expansão pulmonar, conforme Figura 1.

O GC recebeu orientações para a realização de exercícios para remoção de secreção e expansão pulmonar através de dispositivos instrumentais (Oscilador oral de alta frequência/Shaker® e incentivador inspiratório a fluxo/Respiron®) adquiridos pelos próprios participantes, em sua residência, não supervisionada, 2x por semana com duração de 30 minutos, conforme Figura 1.

Ao término de 40 sessões, ambos os grupos foram reavaliados através da Manuovacuumetria para força muscular respiratória e Espirometria para Função Pulmonar.



**Figura 1** - Intervenções realizadas nos grupos experimental e controle. Fonte: dados da pesquisa

## 2.4 Instrumentação

Para a realização do registro dos dados coletados foram utilizados os seguintes materiais e instrumentos: TCLE e TALE, onde estão descritos os objetivos gerais da pesquisa e seu caráter voluntário, Ficha de avaliação contendo uma ficha de triagem contendo dados como: nome do paciente, endereço, sexo, faixa etária, queixa principal e principais medicamentos utilizados, Escala de Borg modificada é um instrumento utilizado para avaliar a percepção subjetiva de esforço, baseada em 10 pontos. Cada número é seguido de uma descrição escrita da intensidade de dispneia, desde "nenhuma falta de ar" até "falta de ar máxima", e a sensação de fadiga. (BRUNETTO et al., 2002).

Espirometria exame que fornece condições ventilatórias do paciente, nos parâmetros: volume expirado forçado (VEF1), capacidade vital forçada (CVF) e a relação VEF1/ CVF (ANDRADE et al, 2011). Foi utilizado modelo espirômetro portátil Spirobank G<sup>®</sup> (MIR, Roma, Itália). Os procedimentos técnicos e os critérios de aceitabilidade e de reprodutibilidade do teste de espirometria seguiram a padronização adotada pelo Consenso

Brasileiro de Espirometria (PEREIRA 2002).

A manovacuômetria teste que permitiu avaliar Pimax, por meio de um manovacuômetro analógico, previamente calibrado. O equipamento foi conectado a uma mangueira, acoplado a um filtro isolador e a uma peça com diâmetro interno de 2,5cm, que se conecta a um bocal, da marca Comercial Médica Angular Nº de Serie 185256, escalonado em -150 a + 150cmH<sub>2</sub>O. Todo teste foi executado na posição sentada, com os pés apoiados no solo e utilizando-se um clipe nasal. Antes da mensuração das pressões respiratórias máximas, os avaliadores demonstraram detalhadamente a realização das manobras. Cinco manobras respiratórias satisfatórias serão realizadas em cada avaliação (Pimax ou Pemax). O teste finalizou e foi considerado satisfatório quando se obteve três medidas aceitáveis.

O TE para prescrição de intensidade do treino aeróbico foi realizado no próprio ambulatório de fisioterapia respiratória do HC/UFG com o suporte médico da equipe de pneumologia pediátrica do HC/UFG, aplicado no cicloergômetro usando protocolo incremental. Os participantes receberão monitorização contínua do eletrocardiograma de 12 derivações acrescido de derivação manúbrio V5 (CM5), com medidas da PA em repouso, a cada dois minutos de exercício, no pico do esforço e a cada minuto da recuperação. A percepção de esforço foi medida pela Escala de Borg Modificada a cada dois minutos. Critérios de interrupção do teste: presença de exaustão, tontura, palidez, elevação da pressão arterial diastólica (PAD) >120mm/Hg; elevação da pressão arterial sistólica (PAS) > 260mm/Hg; queda sustentada da PAS; FCmax predita (220 – idade), manifestação clínica de precordialgia típica intensa, Escala de Borg > cinco e falência dos sistemas de monitorização e/ou registro.

## **2.5 Análise estatística**

A análise dos dados foi realizada no programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 23.0. Na análise descritiva realizou-se o cálculo de média e desvio padrão para as variáveis quantitativas e frequência e porcentagem para as variáveis qualitativas.

A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Na análise inferencial, para as comparações intragrupos foram utilizados os testes t de student para amostras pareadas (dados normais) e Wilcoxon (dados não normais), enquanto que para as comparações intergrupos foram utilizados os testes t de student para amostras independentes (dados normais) e Mann-Whitney U (dados não normais). Adotou-se nível de significância de  $p < 0,05$ .

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Participaram do estudo 14 sujeitos, sendo 9 (64,3%) homens e 5 (35,7%) mulheres, divididos igualmente em dois grupos: Grupo Controle (n=7) e Grupo Experimental (n=7). As características gerais dos grupos do estudo estão demonstradas na tabela 1.

Ambos os grupos se mostraram homogêneos quanto às características de idade, peso, altura e Índice de massa corporal (IMC), fato também documentado em outros estudos (COELHO et al., 2007; PEREIRA et al., 2011). A média de idade da amostra foi de 14,71 anos no GC e de 17,42 anos no GE. Similarmente em outro estudo, a média de idade foi de 14,9 (HATZIAGOROU, et al., 2016).

**Tabela 1.** Características dos grupos do estudo

	GC (n=7)	GE (n=7)	p*
Idade (anos)	14,71 (5,43)	17,42 (2,93)	0,268
<b>Sexo</b>			
Masculino	4 (57,1)	5 (71,4)	0,999
Feminino	3 (42,9)	2 (28,6)	
Peso (kg)	47,76 (34,15)	51,57 (13,31)	0,383
Altura (m)	1,53 (0,21)	1,64 (0,11)	0,270
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	18,51 (8,31)	18,88 (2,08)	0,165
<b>Queixa principal</b>			
Sem queixas	4 (57,1)	3 (42,8)	
Tosse	1 (14,3)	2 (28,6)	0,999
Dispnéia	2 (28,6)	1 (14,3)	
Secreção	0 (0)	1 (14,3)	

**Fonte:** Próprio autor. Legenda: GC = Grupo Controle; GE = Grupo Experimental; IMC = Índice de Massa Corporal. Kg= Quilogramas; m= metros; Kg/m<sup>2</sup>= Quilogramas por metro quadrado; Dados expressos em média e desvio padrão (Idade, peso, altura e IMC); Dados expressos em frequência e porcentagem (Sexo e queixa principal). \*Nível de significância de p<0,05.

As comparações intra e intergrupos para as variáveis avaliadas na Espirometria estão demonstradas na tabela 2.

Em relação à comparação intragrupos, observaram-se diferenças estatisticamente significantes no grupo controle para o VEF1, mostrando que o período sem intervenção, os

participantes tiveram um piora do marcador funcional. No grupo experimental, observaram-se diferenças estatisticamente significantes no VEF1, após o período de intervenção, os participantes tiveram melhores resultados. Em relação a comparação intergrupos, observaram-se diferenças estatisticamente significantes pós-intervenção do VEF1 a favor do grupo experimental.

O VEF1 tem sido um marcador fundamental para avaliação da função pulmonar e prognóstico da doença, utilizado em diversos estudos para avaliação não só do declínio, como também da melhora da função pulmonar nos desfechos aos métodos terapêuticos utilizados (HATZIAGOROU et al., 2016; COELHO et al., 2007; GALVÃO, 2006). O atual estudo mostra que houve um aumento do marcador na % do VEF1 no GE, o que se justifica pelo fato de terem sido submetidos a um treinamento contínuo e supervisionado.

Elbasan et al. 2013, em seu estudo com pacientes fibrocísticos associou exercícios aeróbicos e técnicas de respiração, três vezes por semana durante seis semanas, no qual identificou também o aumento significativo no padrão espirométrico do VEF1, favorecendo assim o aumento da aptidão física e o aumento da mobilidade torácica. Similarmente, outro estudo com 12 pacientes adultos com FC, foram submetidos a um programa de exercício aeróbico durante oito semanas com duração de 20-30 minutos, no qual obtiveram como resultado um aumento do VEF1 e melhora da capacidade funcional e aptidão cardiorrespiratória, dados que corroboram com o presente estudo (CLEMENTE; GARCIA, 2011).

Tucker et al. 2017, realizaram treinamento da capacidade máxima de exercício seguindo o protocolo de Godfrey em uma única sessão, com 33 indivíduos portadores de FC, avaliando a função pulmonar (VEF1, CVF) antes e após o exercício, como resultado houve um aumento da CVF e do VEF1. Esses dados correspondem com os resultados obtidos neste estudo.

**Tabela 2.** Comparação intra e intergrupos da espirometria nos momentos pré e pós-intervenção.

	GC (n=7)	GE (n=7)	p*
VEF1' (%) pré	81,65 (10,08)	72,71 (15,42)	0,223
VEF1' (%) pós	65,85 (10,44)	86,71 (13,16)	0,007*
<b>p*</b>	0,001*	0,000*	
CVF (%) pré	89,28 (6,87)	89,98 (14,79)	0,383
CVF (%) pós	89,28 (6,92)	92,71 (12,51)	0,538
<b>p*</b>	0,999	0,352	

**Fonte:** Próprio autor. Legenda: GC = Grupo Controle; GE = Grupo Experimental; m= metros; % = porcentagem; l= litros; Dados expressos em média e desvio padrão. \*Nível de significância de  $p < 0,05$ .

As comparações intra e intergrupos para as variáveis avaliadas na manovacuometria estão demonstradas na tabela 3. Em relação à comparação intragrupos, observaram-se diferenças estatisticamente significantes no grupo experimental para as variáveis Pimax e Pemax, melhores resultados após a intervenção. Em relação à comparação intergrupos, foram encontradas diferenças para a pressão inspiratória máxima após a intervenção, melhores resultados para o grupo experimental.

O TMR melhora diretamente o desempenho de toda musculatura, como consequência aumenta o recrutamento na ventilação pulmonar melhorando a função pulmonar e auxilia na clearance em pacientes com FC (GALVÃO 2006, SCHINDEH, DONADIO 2013).

Galvão 2006, avaliou os efeitos do TMR em pacientes com fibrose cística com uma mostra de 13 pacientes com a faixa etária entre 8 a 20 anos, atendidos no ambulatório de pediatria do HC/Unicamp e mostraram melhora da Pimax e Pemax em período de 6 meses.

Já Elena et al 2013, avaliou os efeitos de um TMR combinado com a força muscular dinâmica em pacientes ambulatoriais pediátricos com FC durante 12 meses e observou incremento de força muscular respiratória, o que corrobora com os achados.

Outro estudo avaliou efeito do programa de reabilitação em crianças e adolescentes com FC e verificou o aumento destes parâmetros Pimax e Pemax através do fortalecimento dos músculos inspiratórios com o dispositivo PowerBreath®, sendo este combinados com exercícios regular realizado 3 vezes na semana durante 8 semanas (RODRÍGUEZ; ZENTENO; MANTEROLA, 2013).

**Tabela 3.** Análise da força muscular respiratória por meio da manovacuometria antes e após a intervenção

	GC (n=7)	GE (n=7)	p*
Pimax pré	100 (20)	95,71(19,88)	0,692
Pimax pós	97,14 (24,29)	117,14 (7,55)	0,073
p*	0,317	0,026*	
Pemax pré	107,14 (14,96)	97,71 (14,43)	0,253
Pemax pós	102,85 (24,29)	114,28 (9,75)	0,410
p*	0,276	0,027*	

**Fonte:** Próprio autor. Legenda: GC = Grupo controle; GE = Grupo Experimental; Pimáx = Pressão Inspiratória máxima em cmH<sub>2</sub>O; Pemáx = Pressão expiratória máxima em cmH<sub>2</sub>O; 20 s = 20 sessões; 40 s = 40 sessões. Dados expressos em média e desvio padrão. \* Nível de significância de p<0,05.

#### 4. CONCLUSÃO

A função pulmonar apresentou resultados benéficos após o protocolo de exercícios. Esses dados indicam a importância de exercícios físicos regulares aliados a fisioterapia respiratória no manejo de portadores de FC, além disso, fornecem base para o uso de protocolos com esses pacientes, e implementação de mais pesquisas com novos protocolos e combinações, que promovam estratégias que visem maior adesão ao tratamento deste grupo. Sendo assim esses achados colaboram para o retardamento do declínio da função pulmonar que são esperados ao longo do tempo.

#### 5. REFERÊNCIAS

ANDRADE, E.F.; FONSECA, D. L. O.; SILVA, F. A. A.; BARRETO, S. S. M. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. **Jornal de Pneumologia**, v. 27, n. 3, p. 130-136, 2001.

ATHANAZIO, R. A.; FILHO, L. V. R. F. S.; VERGARA, A. A.; RIBEIRO, A. F.; RIEDI, C. A.; PROCIANOY, E. F. A. et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.

BRUNETTO, A. F.; PAULIN, E.; YAMAGUTI, W. P. S. Comparação entre a escala de BORG modificada e a escala de BORG modificada análogo visual aplicadas em pacientes com dispnéia. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 6, n 1, p. 41- 45, 2002.

CHAVES, C. R. M. M.; OLIVEIRA, Q. O.; BRITTO, J. A. A.; ELSAS, M. I. C. G. Exercício aeróbico, treinamento de força muscular e testes de aptidão física para adolescentes com fibrose cística: revisão da literatura. **Revista brasileira de saúde maternidade infantil**, v. 7, n. 3, p. 245-250, 2007.

CHEROBIN, I. A.; DALCIN, P. T. R.; ZIEGLER, B. Association between lung function, physical activity level and postural evaluation variables in adult patients with cystic fibrosis. **The Clinical Respiratory Journal**, v. 12, n. 4, p. 1510- 1517, 2016.

---

---

CLEMENTE, P. C.; GARCIA, J. M. L. Efectos de un programa de ejercicio físico supervisionado domiciliário sobre la capacidade funcional en pacientes adultos confibrosisquística. Estudio preliminar. **Apunts Medicina Esportiva**, v. 46, n. 171, p. 125-130, 2011.

CONTO, C. L.; VIEIRA, C. T.; FERNANDES, K. N.; JORGE, L. M.; CÂNDIDO, G. S.; BARBOSA, R. I.; DUTRA, R. C. Prática fisioterapêutica no tratamento da fibrose cística. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 39, n. 2, p. 96-100, 2014.

CURY, J. L.; BRUNETTO A. F.; AYDOS, R. D. Efeitos negativos da insuficiência renal crônica sobre a função pulmonar e a capacidade funcional. **Brazilian Journal of Physical Therapy/Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 14, n. 2, p. 91- 98, 2010.

DONADIO, M. V. F.; HEINZMANN- FILHO, J.; VENDRUSCULO, F. M.; FRASSON, P. X. H.; MAROSTICA, P. J. C. Six-MinuteWalkTest Results Predict Risk of Hospitalization forYouths with Cystic Fibrosis:A 5-Year Follow-Up Study. **The Journal of Pediatrics**, v. 189, n. 1, p. 204- 209, 2017.

EDGEWORTH, D.; KEATING, D.; ELLIS, M.; BUTTON, B.; WILLIAMS, E.; CLARCK, D.; TIERNEY, A.; HERITIER, S.; KOTSIMBOS, T.; WILSON, J. Improvement in exercise duration, lung function and well-being in G551D-cystic fibrosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over study with ivacaftor treatment. **Clinical Science**, v. 131, n. 15, p. 01- 18, 2017.

ELENA SANTANA-SOSA.; LAURA GONZALEZ-SAIZ.; IRIS F. GROENEVELD.; JOSÉ R. VILLA-ASENSI.; MARÍA I BARRIO GÓMEZ DE AGUERO.; STEVEN J FLECK.; LUIS M. LÓPEZ-MOJARES.; MARGARITA PÉREZ.; ALEJANDRO LUCIA. Benefits of combining inspiratory muscle with „whole muscle” training in children with cystic fibrosis: a randomised controlled trial. School of Doctorate Studies and Research, Universidad Europea de Madrid, Spain.Br J Sports Med Published Online published on May16, 2013as10.1136/bjsports-2012-091892.

EDUARDO, D. S.; GONÇALVES, N. T.; GARCIA, L. C. C.; ROSA, T. S.; CÔRREA, R. A.; MANCUZO, E. V. Efeito da reabilitação pulmonar na tolerância ao exercício de pacientes

com doença pulmonar avançada em lista de espera para transplante de pulmão. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 25, n. 1, p. 46- 51, 2015.

ELBASAN, B.; TULANI, N.; DUZGUN, I.; OZCELIK, U. Effect of chest physiotherapy and aerobic exercise training on physical fitness in Young children with cystic fibrosis. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 38, n. 2, p. 1- 5, 2012.

GAL, C. L.; VANDERVELDE, L.; PONCINB, W.; REYCHLER, G. Impact de l'exercice physique chez les patients atteints de mucoviscidose: revue systématiqueImpact of physical exercise in cystic fibrosis patients: A systematic review. **Revue des Maladies Respiratoires**, v. 33, n. 7, p. 573- 582, 2016.

GALVÃO, F. Avaliação dos efeitos do treinamento muscular inspiratório em pacientes com fibrose cística através do uso do threshold IMT. Dissertação [Mestrado]. **Campinas: Universidade Estadual de Campinas**, 2006.

HAACK, A.; ARGÃO, G. G.; NOVAES, M. R. C. G. Fisiopatologia da Fibrose Cística e drogas habitualmente utilizadas nas manifestações respiratórias: o que devemos saber. **Com. Ciências Saúde**, v. 24, n. 3, p. 145-154, 2014.

HATZIAGOROU, E.; KAMPOURAS, A.; AVRAMIDOU, V.; GEORGOPOULOU, V.; KIRVASILIS, F.; KONTOULI, K.; HEBESTREIT, H.; TSANAKAS, J. Exercise Responses Are Related to Structural Lung Damage in CF Pulmonary Disease. **Pediatric Pulmonology**, v. 51, n. 9, p. 914- 920, 2016.

LIMA, C. A.; ANDRADE, A. F. D.; CAMPOS, S. L.; BRANDÃO, D. C.; MOURATO, I. P.; BRITTO, M. C. A. Six-minute walk test as a determinant of the functional capacity of children and adolescents with cystic fibrosis: A systematic review. **Journal Respiratory Medicine**, v. 137, p. 83- 88, 2018.

MAUCH, R. M.; KMIT, A. H. P.; MARSON, F. A. L.; LEVY, C. E.; BARROS FILHO, A. A.; RIBEIRO, J. D. Associação dos parâmetros de crescimento e nutricionais com função pulmonar na fibrose cística: revisão da literatura. **Revista Paulista Pediátrica**, v. 34, n. 4, p. 503-509, 2016.

---

OCHMANN, U.; KOTSCHY- LANG, N.; WOLFGANG, R.; KELLBERGER, J.; NOWAK, D.; JORRES, R. A. Long-Term Efficacy of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Occupational Respiratory Diseases. **International Journal of Thoracic Medicine Respiration**, v. 84, n. 5, p. 396- 405, 2012.

OKURO, R. T.; RIBEIRO, M. A. G. O.; RIBEIRO, J. D.; MINSKY, R. C.; SCHIVINSKI, C. I. S. Alternative Indexes to Estimate the Functional Capacity From the 6-Minute Walk Test in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis **journal of the American Association for Respiratory Care**, v. 62, n. 3, p. 324- 332, 2017.

PARANJAPE, S. M.; BARNES, L. A.; CARSON, K. A.; BERG, K.; LOOSEN, H. et al. Exercise improves lung function and habitual activity in children with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 11, n. 1, p. 18-23, 2012.

PEREIRA, F. M.; RIBEIRO, M. A. G. O.; RIBEIRO, A. F.; TORO, A. A. D. C.; HESSEL, G.; RIBEIRO, J. D. Desempenho funcional de pacientes com fibrose cística e indivíduos saudáveis no teste de caminhada de seis minutos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.37, n. 6, p. 735- 744, 2011.

PEREIRA CA. Espirometria. **J Pneumol**. 2002;28(Suppl 3):S1-S82. 16. PEREIRA CA. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. **J Pneumol**. 1996;22(3):105-64.

RADTKE, T.; HEBESTREIT, H.; GALLATI, S.; SCHNEIDERMAN, J. E.; BRAUN, J.; STEVENS, D.; HULZEBOS, E. H. J.; TAKKEN, T.; BOAS, S. R.; URQUHART, D. S.; LANDS, L. C.; TEJERO, S.; SOVTIC, A. et al. CFTR Genotype and Maximal Exercise Capacity in Cystic Fibrosis: A Cross-sectional Study. **JOURNAL Annals of the American Thoracic Society**, v. 15, n. 2, p. 01- 44, 2017.

RODRÍGUEZ, I.; ZENTENO, D.; MANTEROLA, C. Efeitos do treinamento muscular respiratório domiciliar em crianças e adolescentes com doença pulmonar crônica, **J Bras Pneumol**. V.6,n.40,p.626-633,2014.

SCHINDEL, C. S.; DONADIO, M. V. F. Efeitos de programas de exercício físico em pacientes com fibrose cística. **Scientia Medica**, v. 23, n. 3, p. 187-190, 2013.

SOARES, M. R.; PEREIRA, C. A. C. Teste de caminhada de seis minutos: valores de referência para adultos saudáveis no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, n. 5, p. 576- 583, 2011.

TORRES, L.; HERNANDEZ, J. L. J.; ALMEIDA, G. B.; GOMIDE, L. B.; AMBRÓSIO, V.; FERNANDES, M. I. M. Avaliação clínica, nutricional e espirométrica de pacientes com fibrose cística após implantação de atendimento multidisciplinar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 6, p. 731- 737, 2010.

TUCKER, M. A.; CRANDALL, R.; SEIGLER, N.; RODRIGUEZ – MIGUELEZ, P.; MCKIE, K.; FORSEEN, C.; THOMAS, J.; HARRIS, R. A. A single bout of maximal exercise improves lung function in patients with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 16, n. 6, p. 752- 758, 2017.

ZANINI, A.; AIELLO, M.; ADAMO, D.; CHERUBINO, F.; ZAMPOGNA, E.; SOTGIU, G.; GHETTA, A.; SPANEVELLO, A. Effects of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Retrospective Analysis of Clinical and Functional Predictors of Efficacy. **Journal karger Respiration**, v. 89, n. 6, p. 525- 533, 2015.

ZIEGLER, B.; ROVEDDER, P. M. E.; LUKRAFKA, J. L.; OLIVEIRA, C. L.; BARRETO S. S. M.; DALCIN, P. T. R. Capacidade submáxima de exercício em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 3, p. 263- 269, 2007.

---

---

## ASSOCIAÇÃO DE ASPECTOS BIOMECÂNICOS E FUNÇÃO VENTILATÓRIA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

### ASSOCIATION OF BIOMECHANICAL ASPECTS AND VENTILATORY FUNCTION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Karolmara Paula Nunes<sup>1\*</sup>, Rosa Maria de Carvalho<sup>2</sup>

1 - Fisioterapeuta graduada pela Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF

2 - Professora Associada Aposentada da Faculdade de Fisioterapia da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF

\*e-mail para correspondência: karolmara.nunes@hotmail.com

#### RESUMO:

**INTRODUÇÃO:** Em pacientes com Fibrose Cística (FC), a obstrução das vias aéreas, o consequente desenvolvimento de doença pulmonar e a hiperinsuflação resultante geram adaptações biomecânicas e alterações posturais. Avaliou-se a relação entre aspectos biomecânicos do tórax e função ventilatória em crianças e adolescentes com FC. **MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo transversal observacional com crianças e adolescentes acompanhados em um Centro de Referência em Fibrose Cística de Minas Gerais. Foram realizadas: avaliação antropométrica, espirometria, avaliação postural, além de medidas e análise de relação entre diâmetros superior e inferior de tórax (DSIT) a partir de imagens radiológicas. **RESULTADOS:** 25 crianças e adolescentes (17 meninos e 8 meninas) com idade média de 10,03 ( $\pm 4,41$ ) anos participaram do estudo e, dessas, 15 foram submetidas às demais etapas de avaliação. Na espirometria os resultados foram: 88,8% ( $\pm 22,81$ ) para CVF, 82,13% ( $\pm 18,57$ ) para  $VEF_1$ , 82,41% ( $\pm 8,19$ ) para  $VEF_1/CVF$ , 84,8% ( $\pm 21,51$ ) para PFE e 76,29% ( $\pm 23,86$ ) para  $FEF_{25-75\%}$ . Na avaliação postural, os ângulos foram de 144,33 ( $\pm 5,76$ ) para protrusão de cabeça, 151,88 ( $\pm 11,16$ ) para protrusão de ombro, 102,18 ( $\pm 6,12$ ) para cifose torácica e 130,12 (117,6/139,6) para lordose lombar e não houve correlação com função pulmonar. DSIT foi de 0,64 ( $\pm 0,041$ ), apresentou correlação com idade ( $r: 0,60$ ;  $p:0,04$ ) no subgrupo igual ou superior a 10 anos, não se correlacionou com espirometria e apresentou correlação inversa com ângulo de protrusão de ombro ( $r:-0,75$ ;  $p:0,01$ ) e de cifose torácica ( $r:-0,74$ ;  $p:0,01$ ) no subgrupo de crianças e adolescentes com valores de DSIT menores que 0,657. **CONCLUSÃO:** Em crianças e adolescentes com FC, o padrão postural é variável e tende a apresentar maiores alterações com a idade.

**PALAVRAS CHAVE:** Fibrose cística; imagem radiológica; função pulmonar; postura; tórax.

#### ABSTRACT:

**INTRODUCTION:** In patients with cystic fibrosis (CF), obstruction of the airways, the consequent development of pulmonary disease and a resulting hyperinflation generate biomechanical adaptations and postural alterations. It was evaluated the relationship between biomechanical aspects of the chest and ventilatory function in children and adolescents with CF. **MATERIAL AND METHODS:** Cross-sectional observational study with children and adolescents accompanied at a Reference Center on Cystic Fibrosis of Minas Gerais. The following were performed: anthropometric evaluation, spirometry, postural evaluation, besides measurements and analysis of the relation between upper and lower thorax diameters (DSIT) as from radiological images. **RESULTS:** 25 children and adolescents (17 boys and 8 girls) with a mean age of 10.03 ( $\pm 4.41$ ) years participated in the study, of which 15 were submitted to the other stages of evaluation. In spirometry the results were: 88.8% ( $\pm 22.81$ ) for FVC, 82.13% ( $\pm 18.57$ ) for  $FEV_1$ , 82.41% ( $\pm 8.19$ ) for  $FEV_1 / FVC$ , 84.8% ( $\pm 21.51$ ) for PEF and 76.29% ( $\pm 23.86$ ) for  $FEF_{25-75\%}$ . In the postural evaluation, the angles were 144.33 ( $\pm 5.76$ ) for head protrusion, 151.88 ( $\pm 11.16$ ) for shoulder protrusion, 102.18 ( $\pm 6.12$ ) for thoracic kyphosis and 130.12 (117.6 / 139.6) for lumbar lordosis and there was no correlation with pulmonary function. DSIT was 0.64 ( $\pm 0.041$ ), presented a correlation with age ( $r: 0.60$ ;  $p: 0.04$ )

in the subgroup equal to or greater than 10 years, did not correlate with spirometry and had an inverse correlation with shoulder protrusion angle ( $r: -0.75, p: 0.01$ ) and of thoracic kyphosis ( $r: -0.74; 0.01$ ) in the subgroup of children and adolescents with DSIT values lower than 0.657. **CONCLUSION:** In children and adolescents with CF, the postural pattern is variable and tends to present larger changes with age.

## 1. INTRODUÇÃO

Na Fibrose Cística (FC), a mutação do gene *Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) compromete o funcionamento da proteína do mesmo nome e, conseqüentemente, a permeabilidade das membranas celulares, gerando desidratação das secreções produzidas, com conseqüente estase e obstrução (CASTRO; FIRMIDA, 2011). No pulmão, as manifestações da FC se iniciam nos primeiros meses de vida. A tosse, principal sintoma, inicialmente pode ser seca e posteriormente progredir para tosse produtiva, com presença de escarro, que varia no seu aspecto de mucoide a purulento. O paciente pode apresentar pneumonias de repetição, bronquiectasias, bronquiolite persistente, atelectasias, sendo possível evoluir para insuficiência respiratória crônica. O quadro obstrutivo gera hiperinsuflação pulmonar com aumento do diâmetro antero posterior do tórax e diversas adaptações biomecânicas que irão desencadear alterações na postura e no equilíbrio corporal, como protrusão de cabeça, de ombros e cifose torácica (PENAFORTES et al., 2013; CONTI et al., 2012; CHAVES et al., 2008; RICIERY, COSTA, ROSÁRIO, 2008; BOTTON et al., 2003; TATTERSALL, WALSHAW, 2003; HODGES, HEIJNEN, 2001; DORNELAS, FERNANDES, GALVÃO, 2000; OBSERWALDNER, 2000; LOGVINOFF et al., 1984).

Visando à avaliação postural, a biofotogrametria é descrita como uma técnica amplamente utilizada, com aplicabilidade em diversas populações e em diferentes faixas etárias. (PENAFORTES et al., 2013; SOUZA et al., 2011; RICIERY, COSTA, ROSÁRIO, 2008). Ainda em relação a aspectos biomecânicos e função pulmonar, um estudo desenvolvido por Park et. al. (2006) demonstrou, através de imagens radiológicas, que medidas dos diâmetros torácicos superior e inferior, assim como a relação entre os mesmos estão associadas à função pulmonar, sendo que, quanto mais reduzidos os volumes pulmonares, menor o resultado da relação entre as medidas dos diâmetros.

Neste sentido, levantou-se a hipótese de que, na FC, o componente obstrutivo da doença pudesse também alterar postura e a relação entre diâmetros torácicos. Avaliou-se, portanto, a relação entre aspectos biomecânicos do tórax e função ventilatória em crianças e adolescentes com FC.

---

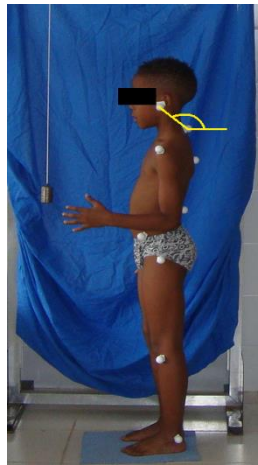
## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, tendo sido aprovado através do parecer 1.255.364 de 02 de outubro de 2015, sendo a pesquisa conduzida de acordo com os padrões éticos exigidos. Trata-se de estudo transversal observacional cuja amostra, de conveniência, foi composta por crianças e adolescentes com diagnóstico clínico de FC acompanhadas num centro de referência de Minas Gerais para tratamento desta doença, cujos pais ou responsáveis concordaram assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. Além disso, para os adolescentes, a participação dependeu de sua concordância através da assinatura do termo de assentimento. Foram considerados critérios de exclusão, ocorrência de hospitalização nos 30 dias anteriores ao dia de avaliação, incapacidade cognitiva para realização de avaliação espirométrica e presença de algum tipo de alteração músculo esquelética aguda que pudesse interferir na avaliação postural. Foram realizadas:

- Avaliação antropométrica: avaliados peso e altura, utilizando balança antropométrica com estadiômetro acoplado (modelo LD1050, Líder, Araçatuba, São Paulo, Brasil).
- Espirometria: realizada com espirômetro portátil (modelo MIR *Spirobank* USB®, Roma, Itália). Os testes foram conduzidos sempre pelo mesmo avaliador, respeitando-se os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade preconizados pela ATS (Miller et al., 2005). As crianças e adolescentes, usando um clipe nasal, sentados e com os pés apoiados no chão, foram instruídos a realizar esforços máximos inspiratórios e expiratórios, sendo medidos Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF<sub>1</sub>), Fluxo Expiratório Forçado entre os 25 e 75% da CVF (FEF<sub>25-75%</sub>) e Pico de Fluxo Expiratório (PFE.). Os resultados foram registrados e analisados em porcentagem do predito, tendo as equações descritas por Knudson et al (1983).
- Avaliação Postural: as crianças e adolescentes foram fotografados descalços, em plano sagital esquerdo, usando traje que permitisse a visualização dos pontos anatômicos analisados. Os cabelos foram presos acima da nuca, quando necessário, para garantir a visualização da região cervical. Pontos anatômicos foram demarcados utilizando-se marcadores passivos feitos com bolas de isopor e fixados à pele com fita adesiva dupla-face, através dos quais foram medidos os ângulos de posicionamento de cabeça, ombros e coluna vertebral. Foi utilizada câmera fotográfica, da marca Fujifilm Finepix S2950, 14 MP, pertencente aos pesquisadores, que foi posicionada em um tripé a uma altura de 1,5 metros e a 4 metros de distância do indivíduo. O processamento dos dados obtidos pela

avaliação postural foi realizado através do Software para Avaliação Postural, SAPO, disponibilizado gratuitamente pela FAPESP.

Para avaliar a protrusão de cabeça foi analisado o ângulo formado por uma linha horizontal passando por T7 e outra que, partindo deste ponto, se dirige ao trágus da orelha (figura 1), sendo que, quanto maior o ângulo, maior a protrusão de cabeça.



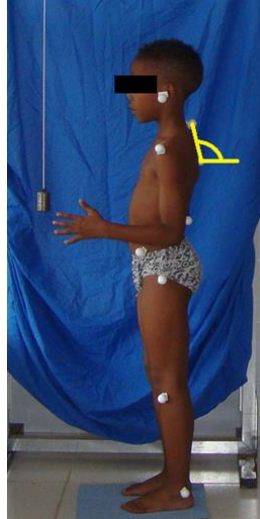
**Figura 1:** Medida de protrusão de cabeça

Para avaliar a protrusão de ombro, foi analisado o ângulo formado por uma linha horizontal passando por T7 e outra que, partindo deste ponto se dirige ao acrômio (figura 2), sendo que, quanto maior o ângulo, maior a protrusão de ombro.



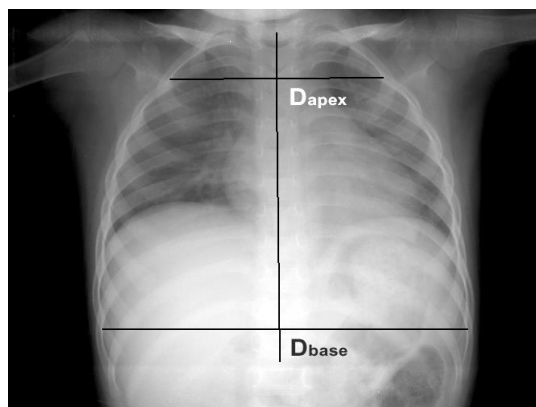
**Figura 2:** Medida de protrusão de ombros

Para avaliar a cifose torácica, foi analisado o ângulo formado por uma linha horizontal passando por T7 e outra que, partindo deste ponto se dirige a C7 (figura 3); quanto maior o ângulo, maior o grau de cifose torácica.



**Figura 3:** Medida da cifose torácica

- Avaliação da relação entre diâmetros superior e inferior do tórax (DSIT): através de imagens radiológicas (radiografias de tórax) das crianças e adolescentes, arquivadas no centro de referência e realizadas há no máximo um mês da data das avaliações postural e espirométrica, foram traçadas duas linhas horizontais para definir os diâmetros superior e inferior do tórax (figura 4): uma linha foi definida a partir dos pontos mais laterais do bordo inferior do segundo arco costal, constituindo o diâmetro superior do tórax (DS) e outra foi definida a partir dos pontos mais laterais do bordo inferior do nono arco costal, constituindo o diâmetro inferior do tórax (DI). A partir destas medidas, foi calculada a relação entre os dois diâmetros (DS/DI) cujo resultado definiu DSIT.



**Figura 4:** Medida dos diâmetros superiores e inferiores. Fonte: Park et al., 2006

A análise de dados foi realizada através do pacote estatístico SPSS versão 15.0. Foi realizada análise descritiva, a normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk, os testes t de Student e de Mann Whitney foram utilizados para comparação entre variáveis independentes, o teste de correlação de Pearson para variáveis quantitativas paramétricas e o teste de correlação de Spearman para variáveis quantitativas não paramétricas. Como nível de significância foi considerado 5% ( $p \leq 0,05$ ).

### 3. RESULTADOS

Das 37 crianças e adolescentes acompanhados no centro de referência 25 participaram do presente estudo. Destes, todos tiveram imagens radiológicas de tórax analisadas e 15 foram submetidas também a espirometria e avaliação postural. As características antropométricas do grupo estão apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1:** Características Antropométricas

N	25
Meninos/Meninas	17/8
Idade (anos)	10,03 ( $\pm 4,41$ )*
IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )	15,9 (13,2/24,6)**

Legenda: IMC: Índice de massa corporal;  $\text{Kg}/\text{m}^2$ : quilograma por metro quadrado; \*: média ( $\pm$  desvio padrão); \*\*: mediana (mínimo/máximo)

A seguir, a tabela 2 apresenta em termos de média ( $\pm$  desvio padrão) os valores da relação entre diâmetros superior e inferior do tórax (DSIT), obtidos na análise radiológica.

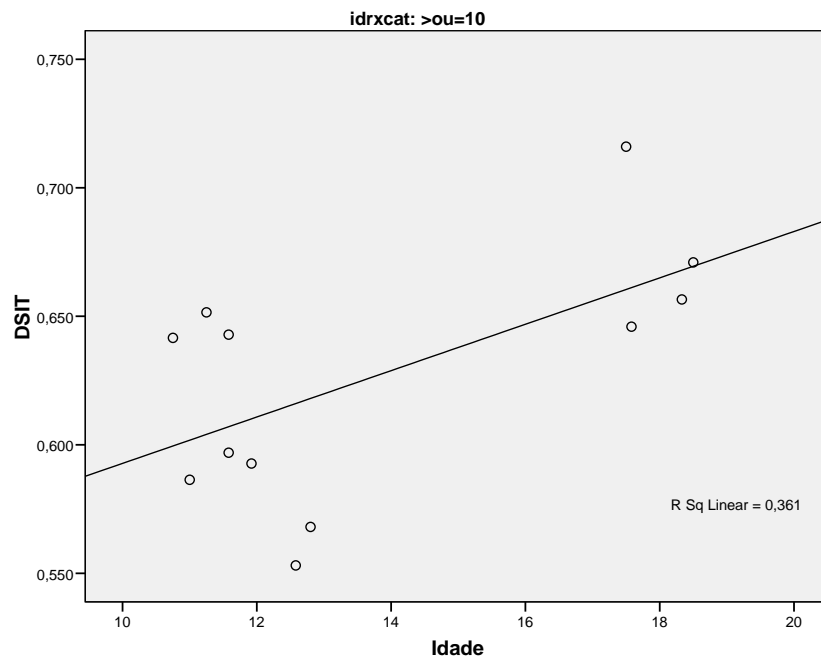
**Tabela 2:** DSIT

N	25
DSIT	0,64 ( $\pm 0,041$ )

Legenda: DSIT: Relação entre diâmetros superior e inferior do tórax;

Os valores de DSIT não apresentaram correlação com a idade ou com o IMC no grupo como um todo. No entanto, levando-se em consideração um ponto de corte de 10

anos, foi encontrada correlação entre DSIT e a idade ( $r: 0,60$ ;  $p:0,04$ ) no subgrupo de crianças e adolescentes com idade igual o superior a 10 anos (gráfico 1).



**Gráfico 1:** Gráfico de correlação entre DSIT e Idade no subgrupo de crianças e adolescentes com idade maior ou igual a 10 anos ( $r: 0,60$ ;  $p:0,04$ ).

Os valores de espirometria estão apresentados, em termos de média ( $\pm$  desvio padrão) de porcentagem do previsto na tabela 2 e os ângulos de avaliação postural, também em termos de média ( $\pm$  desvio padrão), na tabela 3, com exceção do Ângulo de lordose que, por não ter distribuição normal, é apresentado em termos de mediana (mínimo/máximo). Não foram encontradas diferenças entre os sexos.

**Tabela 2:** Espirometria

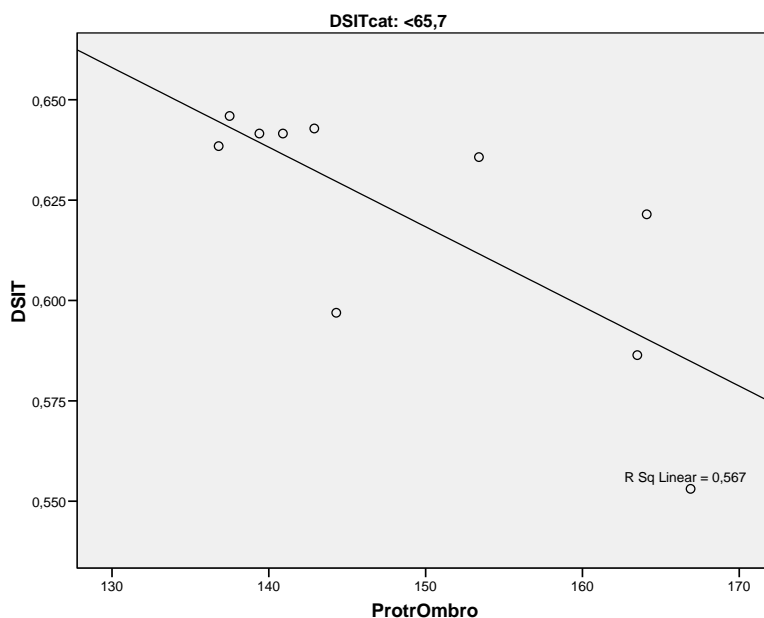
N	15
CVF (%)	88,8 ( $\pm$ 22,81)
VEF <sub>1</sub> (%)	82,13 ( $\pm$ 18,57)
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	82,41 ( $\pm$ 8,19)
PFE (%)	84,8 ( $\pm$ 21,51)
FEF <sub>25-75%</sub> (%)	76,29 ( $\pm$ 23,86)

Legenda: CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE: pico de fluxo expiratório; FEF<sub>25-75%</sub>: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF;

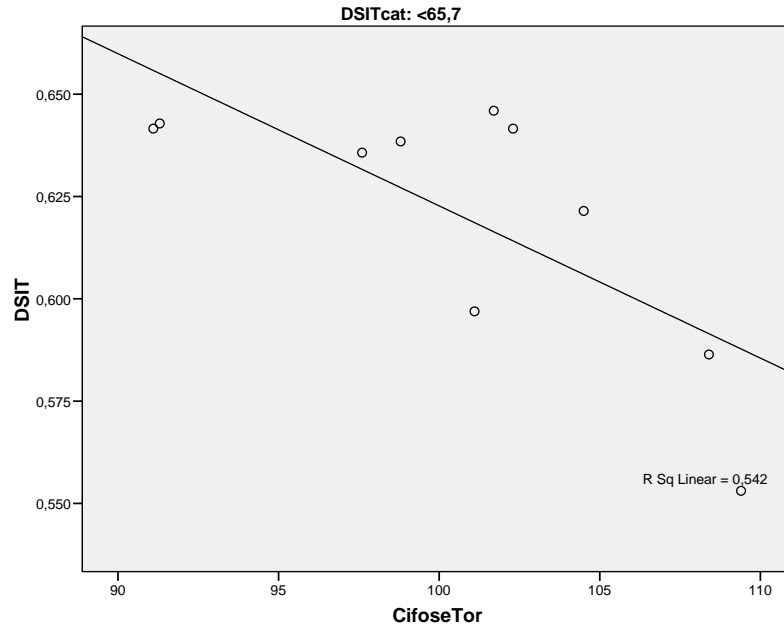
**Tabela 3:** Avaliação postural

N	15
Ângulo de protrusão de cabeça (°)	144,33 ( $\pm$ 5,76)
Ângulo de protrusão de ombro (°)	151,88 ( $\pm$ 11,16)
Ângulo de cifose torácica (°)	102,18 ( $\pm$ 6,12)
Ângulo de lordose (°)	130,12 (117,6/139,6)

Não foram encontradas correlações entre DSIT e valores espirométricos, assim como DSIT e aspectos posturais no grupo como todo. Porém, ao ser levado em consideração o ponto de corte em 0,657 para DSIT, foi encontrada correlação inversa entre esta medida e ângulo de protrusão de ombro ( $r$ :-0,75;  $p$ :0,01) (gráfico 2) e de cifose torácica ( $r$ :-0,74; 0,01) (gráfico 3) no subgrupo de crianças e adolescentes com valores menores que 0,657.



**Gráfico 2:** Gráfico de correlação entre DSIT e Protrusão de Ombro no subgrupo de crianças e adolescentes com valores inferiores a 0,657 para DSIT ( $r$ :-0,75;  $p$ :0,01).



**Gráfico 3:** Gráfico de correlação entre DSIT e Cifose Torácica no subgrupo de crianças e adolescentes com valores inferiores a 0,657 para DSIT ( $r$ :-0,74; 0,01)

#### 4. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar a relação entre aspectos biomecânicos do tórax e função ventilatória em crianças e adolescentes com FC.

A ênfase na abordagem postural de crianças e adolescentes com FC justifica-se pelo fato de que, nesta população, ocorre uma dupla demanda para o sistema musculoesquelético já que, além de atender às exigências posturais normais, músculos da região do tronco precisam suprir necessidades respiratórias aumentadas em função da doença pulmonar (MASSERY, 2005). Além disso, sabe-se que nesses pacientes há, frequentemente, relato de dor na musculatura esquelética, diminuição da densidade mineral óssea, deficiência de vitaminas e déficit na absorção de nutrientes que podem contribuir com as alterações posturais (MASSERY, 2005; BUNTAİN et al., 2004; GLUCK, COLICE, 2004; IONESCU et al., 2003; HAWORTH et al., 2002; HARDIN et al., 2001; CONWAY et al., 2000; MORTENSEN et al., 2000). Sendo assim, estudos têm mostrado que, quando comparados com indivíduos saudáveis, pacientes com FC tendem a apresentar alterações posturais como protrusão de cabeça, protrusão de ombros, cifose torácica e escoliose (SCHINDEL, 2015; MASSERY, 2005; ERKKILA, 1988).

Entretanto, não existe consenso em relação à presença dessas alterações numa fase precoce da infância enquanto que, na adolescência e na fase adulta, em função de maior gravidade da doença, essas alterações parecem ser mais evidentes (MASSERY, 2005; BUNTAIN et al., 2004; GLUCK, COLICE, 2004; IONESCU et al., 2003; HAWORTH et al., 2002; HARDIN et al., 2001; CONWAY et al., 2000; MORTENSEN et al., 2000).

Embora no presente estudo não tenha sido realizada comparação com um grupo controle, em um estudo prévio de nosso grupo (COSTA, BOTELHO, 2016), aspectos posturais – protrusão de cabeça e ombros e cifose torácica – da população com FC foram comparados com os de crianças e adolescentes saudáveis, não tendo sido encontradas diferenças, o que foi justificado pelas características das duas faixas etárias estudadas: segundo as autoras, para as crianças abaixo de 13 anos, a doença pulmonar leve parece ainda não interferir na postura e, para os adolescentes de 13 a 18 anos estudados, a ausência de diferença angular na avaliação postural parece estar relacionada a influência de hábitos posturais da vida diária próprios da faixa etária, não se caracterizando como um problema específico da FC.

Um aspecto inovador do presente estudo diz respeito à utilização da medida de diâmetros torácicos de crianças e adolescentes com FC, avaliados através de radiografia de tórax. Este tipo de medida foi previamente descrito por Park et al. (2006), em um estudo que comparou um grupo de crianças com paralisia cerebral com outro de crianças sem alteração de desenvolvimento. No referido estudo, observou-se que a relação entre os diâmetros tende a aumentar com a idade e está relacionada com o aumento da CVF. Além disso, os autores relataram menores valores dessa relação no grupo de crianças com paralisia cerebral, sendo este resultado justificado pelos menores volumes pulmonares concomitantemente observados nas crianças com paralisia cerebral. Somado às justificativas apontadas pelos autores para este resultado, acredita-se ainda que um menor diâmetro superior resultante de hipodesenvolvimento da cintura escapular e maior diâmetro inferior devido a ineficácia da musculatura abdominal em crianças com paralisia cerebral também influenciem os resultados descritos. Desta forma, a partir do trabalho de Park et al. (2006), foi levantada a hipótese de que, na FC, a relação entre os diâmetros superior e inferior do tórax – neste trabalho denominado DSIT – também pudesse refletir as alterações pulmonares características da doença.

Os resultados do presente estudo não mostraram correlação entre DSIT e idade no grupo como um todo. Questiona-se a possibilidade de que, no grupo de pacientes avaliados, a diversidade de quadros de gravidade da doença tenha contribuído para este

---

resultado. No entanto, ao se dividir a amostra, levando em consideração a idade, esta correlação foi encontrada no subgrupo com idade igual ou superior a dez anos. Diferente do que Park relatou ocorrer em crianças saudáveis, onde a relação entre os diâmetros aumenta conforme a idade em função de aumento normal de volumes pulmonares, na FC, com o aumento da idade, a tendência à progressão da doença e, conseqüentemente, do acometimento pulmonar, geram hiperinsuflação e conseqüente aumento do diâmetro superior, parecendo ser, esta condição, a responsável pelo aumento de DSIT observado.

Ainda em relação ao estudo de Park et al., a média de relação entre os diâmetros torácicos encontrada para a população de crianças saudáveis foi 0,657. No presente estudo, este valor foi utilizado como ponto de corte para categorizar dois subgrupos de crianças e adolescentes com FC, sendo observado, somente no subgrupo com valores menores que o ponto de corte, tendência para correlação inversa entre IMC e DSIT. O IMC representa o estado nutricional e, uma vez que pacientes com FC geralmente apresentam deficits nutricionais, devido principalmente à insuficiência pancreática, à má absorção intestinal e ao aumento da demanda energética, menores valores de IMC também estão relacionados a maior gravidade da doença (HANNA, WEINER, 2015; RAMÍREZ et al., 2015; NASR, DRURY, 2008; STALLINGS et al., 2008; GASKIN, 2004; ONENSTEIN, 2002). Acredita-se, portanto, que a correlação inversa encontrada aponte para o fato de que, crianças e adolescentes com valores aumentados de DSIT, provavelmente com maior hiperinsuflação torácica, apresentem também menores valores de IMC, sendo, ambos, fatores que podem indicar maior gravidade da doença (FORTE et al., 2015; HABIB et al., 2015; SNELL et al., 2014). Assim, em estágios mais avançados da FC, quando o IMC pode estar mais comprometido, DSIT também tende a aumentar, a medida que os diâmetros torácicos, em especial o superior, aumentam, devido ao agravamento da hiperinsuflação (NICHOLSON et al., 2016; BOREL et al., 2014; REILLY et al., 2006).

No presente estudo, a variação de valores de DSIT não se mostrou relacionada a variação de volumes e fluxos pulmonares avaliados pela espirometria, assim como a de ângulos de medidas posturais, no grupo como um todo. Por outro lado, mantendo-se a análise baseada no ponto de corte definido para DSIT, observou-se também no subgrupo com valores abaixo de 0,657, correlação inversa entre esta medida e os ângulos de protrusão de ombro e de cifose torácica. Estas alterações posturais correspondem às que são mais frequentemente descritas na literatura (SCHINDEL et al., 2015; OKURO et al., 2012; GORE, KWON, STENBIT, 2011; HALL, SPARKS, ARIS, 2010; MASSERY, 2005; ELKIN et al., 2001) e acredita-se que a protrusão de ombros e a cifose torácica tenham

gerado menores valores de diâmetro superior do tórax, o que, conseqüentemente, contribuiu para menores valores de DSIT.

## 5. CONCLUSÃO

Em crianças e adolescentes com FC, o padrão postural é variável e tende a apresentar maiores alterações com a idade.

Um fator de limitação do presente estudo diz respeito ao seu caráter unicêntrico e ao número restrito de pacientes. Por se tratar de doença rara, a extensão das avaliações nos diversos centros de referência no tratamento da FC poderá fornecer uma maior compreensão do comportamento biomecânico nas diferentes faixas etárias e, portanto, contribuir para a definição da melhor abordagem terapêutica.

## 6. REFERÊNCIAS

BOREL, B.; Mechanical Ventilatory Constraints During Incremental Exercise in Healthy and Cystic Fibrosis Children. *Pediatric Pulmonology*, v. 49, p. 221–229, 2014.

BOTTON, E.; Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine*, v 70, p. 327-335, 2003.

BUNTAIN, H.M.; Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax*, v.59, p.149-155, 2004.

CASTRO, M. C. S.; O tratamento na fibrose cística e suas complicações. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ*, v. 10, n. 4, p. 82 – 108, 2011.

CHAVES, C. R. M. M.; Exercício aeróbico, treinamento de força muscular e testes de aptidão física para adolescentes com fibrose cística: revisão da literatura. *Rev Bras Otorrinolaringol*, v. 74, n. 1, p. 16-20, 2008.

CONTI, P. B. M.; Alteração postural em pacientes com fibrose cística. *Pediatria Moderna*, v. 48, n. 12, 2012.

CONWAY, S. P.; Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis:

---

---

prevalence and associated factors. *Thorax*, v. 55, p. 798–804, 2000.

COSTA, C. P.; Função Pulmonar, Postura e Qualidade de Vida de Crianças e Adolescentes com Fibrose Cística. Trabalho de Conclusão de Curso, Faculdade de Fisioterapia da Universidade Federal de Juiz de Fora, 2016. Disponível em: <http://www.ufff.br/facfisio/graduacao/tccs/trabalhos/1o-semester-2016/>

DORNELAS, E. C.; Study OF LUNG Involvement in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*, v. 76, n. 4, p. 295-299, 2000.

ELKIN, S. L.; Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Osteoporosis*, v. 12, p. 366–372, 2001.

ERKKILA, J. C.; Spine deformities and cystic fibrosis. *Clin Orthopaed Related Res*, v. 131, p. 146–150, 1988.

FORTE, G. C.; Relationship Between Clinical Variables and Health-Related Quality of Life in Young Adult Subjects With Cystic Fibrosis. *Respiratory Care*, v. 60, p. 1459-1468, 2015.

GASKIN, K. J.; Exocrine pancreatic function. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, p. 1607–1623, 2004.

GLUCK, O.; Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases. *Chest*, v. 125, p. 1859–1876, 2004.

GORE, A. P.; A Roadmap to the Brittle Bones of Cystic Fibrosis. *Journal of Osteoporosis*, 2011.

HABIB, A. R. R.; A Systematic Review of Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Adolescents and Adults with Cystic Fibrosis. *AnnalsATS*, v. 12, n. 3, p. 420-428, 2015.

HALL, W. B.; Vitamin D Deficiency in Cystic Fibrosis. *International Journal of Endocrinology*, 2010.

HANNA, R. M.; Overweight and Obesity in Patients With Cystic Fibrosis: A Center-Based Analysis. *Pediatric Pulmonology*, v. 50, p. 35-41, 2015

HARDIN, D. S.; Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*, v. 84, p. 363–368, 2001.

HAWORTH, C. S.; A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, v. 57, p. 719–723, 2002.

HODGES P. W.; Postural activity of the diaphragm is reduced in humans when respiratory demand increases. *J Physiol*, v. 537, p. 999–1008, 2001.

IONESCU, A. A.; Hidden depletion of fat-free mass and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Chest*, v. 124, p. 2220–2228, 2003.

LOGVINOFF, M.M.; Kyphosis and pulmonary function in cystic fibrosis. *Clin Pediatr*, v. 23, n. 7, p. 389-392, 1984.

MASSERY, M.; Musculoskeletal and neuromuscular interventions: a physical approach to cystic fibrosis. *Journal Of The Royal Society Of Medicine*, v. 98, p. 55-66, 2005.

MORTENSEN, L. A.; Bone mineral status in prepubertal children with cystic fibrosis. *J Pediatr*, v. 136, p. 648–652, 2000.

NASR, S.; Appetite stimulants use in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, v. 43, p. 209–219, 2008.

NICHOLSON, T.T.; Relationship between pulmonary hyperinflation and dyspnoea severity during acute exacerbations of cystic fibrosis. *Journal Asian Pacific Society of Respiriology*, 2016.

OBERWALDNER, B.; Physiotherapy for airway clearance in Paediatrics. *European Respiratory Journal*, v. 15, p. 196-204, 2000.

OKURO, R. T.; Influência da alteração postural da coluna torácica em parâmetros cardiorrespiratórios de crianças e adolescentes com fibrose cística. *Jornal de Pediatria*, v. 88, n. 4, p. 310-316, 2012.

---

ONENSTEIN, D. M.; Cystic Fibrosis. Rudolph's Pediatrics. New York: McGraw Hill, p. 1969–1980, 2002.

PARK, E. S.; Comparison of the Ratio of Upper to Lower Chest Wall in Children with Spastic Quadriplegic Cerebral Palsy and Normally Developed Children. Yonsei Medical Journal, v. 47, n. 2, p. 237 - 242, 2006.

PENAFORTES, J.T.S.; Associação entre postura, função pulmonar e capacidade funcional na fibrose cística. Rev Port Pneumol., v. 19, n. 1, p. 1 – 6, 2013.

RAMÍREZ, I.; Improving Nutritional Status in a Pediatric Cystic Fibrosis Center. Pediatric Pulmonology, v. 50, p. 544–551, 2015.

REILLY, C. C.; Neural respiratory drive, pulmonary mechanics and breathlessness in patients with cystic fibrosis, 2006.

RICIERI, D. V.; Impacto da asma sobre a postura corporal de crianças entre 8 e 14 anos analisada pela biofotogrametria. Acta Fisiatr, v. 15, n. 4, p. 214 – 219, 2008.

SCHINDEL, C. S.; Physical Exercise Recommendations Improve Postural Changes Found in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis: A Randomized Controlled Trial. The Journal of Pediatrics, v. 166, p. 710-716, 2015.

SNELL, C.; Depression, Illness Severity, and Healthcare Utilization in Cystic Fibrosis. Pediatric Pulmonology, v. 49, p. 1177–1181, 2014.

SOUZA, J. A.; Biofotogrametria confiabilidade das medidas do protocolo do software para avaliação postural (SAPO). Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum, v. 13, n. 4, p. 299-305, 2011.

STALLINGS, V. A.; Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc, v. 108, p. 832–839, 2008.

TATTERSALL, R.; Posture in cystic fibrosis. J Royal Soc of Medic, v. 96, p. 18-22, 2003.

---

---

## PESQUISA FENOTÍPICA DA FORMAÇÃO DE BIOFILMES EM *Staphylococcus aureus* ISOLADOS DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

### PHENOTYPICAL RESEARCH OF BIOFILM FORMATION IN *Staphylococcus aureus* ISOLATES FROM CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

Jannaina F Melo Vasco<sup>1\*</sup>, Danayla Santos Costa<sup>2</sup>, Carlos Antônio Riedi<sup>3</sup>, Luiza Souza Rodrigues<sup>4</sup>, Lilian Pereira-Ferrari<sup>5</sup>, Keite da Silva Nogueira<sup>6</sup>, Nelson Augusto Rosário Filho<sup>7</sup>

1 - Biomédica - Mestre em Microbiologia, Parasitologia e Patologia pela UFPR. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente (UFPR).

2 - Acadêmica do Curso de Graduação de Biomedicina do UniBrasil

3 - Médico pneumologista - Doutor e Professor adjunto do Departamento de Pediatria da UFPR;

4 - Biomédica - Professora do Centro Universitário Autônomo do Brasil (UniBrasil). Mestre em ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

5 - Bióloga – Reitora do Centro Universitário Autônomo do Brasil (UniBrasil). Doutora em Genética pela Universidade Federal do Paraná e Toronto University/Canadá.

6 - Farmacêutica – Doutora e Professora adjunta do Departamento de Patologia Básica da UFPR.

7 - Médico pneumologista – Doutor e Professor titular da Universidade Federal do Paraná

\*Autor para correspondência: jannaina.vasco@gmail.com

#### RESUMO

*Staphylococcus aureus* é um colonizante comum dos pulmões de pacientes com fibrose cística (FC) e, apesar do tratamento com antimicrobianos resultam em infecções recorrentes. Com o aumento da duração da infecção pulmonar nesses pacientes *S. aureus* adapta suas estratégias para sobreviver e persistir neste ambiente. A produção de biofilme é uma dessas estratégias que resulta na geração de estirpes heterogêneas protegidas por uma densa camada de matriz extracelular, que protege a célula bacteriana da atuação do sistema imune e da ação de antimicrobianos. Em pacientes fibrocísticos as infecções pulmonares crônicas de difícil erradicação são o principal motivo de falência pulmonar e de óbito. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a capacidade de formação de biofilme, por método fenotípico, em isolados de *S. aureus* do trato respiratório de pacientes com FC, atendido no ambulatório de um hospital universitário de Curitiba-PR. A produção de biofilme foi avaliada pelo método em tubo (TM) utilizando solução de cristal violeta e leitura visual. Foram analisados 46 isolados de *S. aureus* previamente recuperados e identificados por procedimentos microbiológicos padrões. Do total de microrganismos avaliados, 20 (43%) foram positivos e 26 (57%) negativos para a produção *in vitro* de biofilme. Sabe-se que os microrganismos com crescimento em biofilmes são difíceis de serem erradicados, e que na fibrose cística contribuem para infecções recalcitrantes, para uma alta tolerância ao tratamento com antibióticos e, conseqüentemente, para a piora da função pulmonar. Portanto, uma importante tarefa para os pesquisadores é investigar como tais dados *in vitro* se correlacionam com o comportamento *in vivo* de *S. aureus*, e desenvolver estratégias de tratamento para infecções crônicas por microrganismos produtores de biofilme em pacientes com FC.

**Palavras-chave:** Fibrose cística; biofilmes; *Staphylococcus aureus*; doença pulmonar.

## ABSTRACT

*Staphylococcus aureus* is a frequent colonizer of the lungs of cystic fibrosis (CF) patients and despite antimicrobial treatment may be involved in recurrent infections. As the duration of pulmonary infection increases in these patients, *S. aureus* adapts its strategies to survive and persist in this environment. Biofilm production is one such strategy that results in the generation of heterogeneous strains protected by a dense extracellular matrix layer that protects the bacterial cell from the immune system and antimicrobial action. In patients with CF, chronic pulmonary infections difficult to eradicate are the main reason for lung failure and death. In this context, the aim of present study is to evaluate the capacity of biofilm formation of *S. aureus* isolates from respiratory tract of CF patients attended in university hospital in Curitiba-PR. Biofilm production was evaluated by tube method (TM) using violet crystal solution and visual reading. We have analysed 46 *S. aureus* isolates recovered and identified by standard microbiological procedures. Among the *S. aureus* isolates, 20 (43%) were positive and 26 (57%) negative for *in vitro* biofilm production. Biofilm-growing microorganisms are known to be difficult to eradicate, and in cystic fibrosis patients, it contributes to recalcitrant infections, to a high tolerance to antibiotic treatment and, consequently, to worsening lung function. Therefore, an important task for researchers is to investigate how such *in vitro* data correlate with the *in vivo* behaviour of *S. aureus*, and to develop treatment strategies for chronic biofilm-producing microorganism infections in CF patients.

**Key words:** Cystic fibrosis; biofilms; *Staphylococcus aureus*; pulmonary disease

## 1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) também denominada como mucoviscidose é uma doença hereditária autossômica recessiva causada por mutações no gene *CFTR*, localizado no cromossomo 7, que codifica a proteína também denominada CFTR (*Regulator Transmembrane Conductance Cystic Fibrosis* (REIS; DAMACENO, 1998). Esta por sua vez é encontrada na membrana apical de células epiteliais do trato respiratório, gastrointestinal, dentre outros órgãos. A função principal desta proteína consiste em atuar como canal de cloro, realizando o equilíbrio de íons e água nas células (BOARI; DE CASTRO, 2015; FIRMIDA, 2011). O diagnóstico desta doença é realizado inicialmente através do teste do pezinho pela pesquisa da tripsina imunoreativa (ITR), sendo considerados positivos níveis acima de 140 µg/L. Quando positivo é realizado novo exame de ITR com linha de corte entre 120/80 µg/L, se no segundo teste for positivo, é realizado o Teste de Suor que confirma a doença quando a concentração de cloro no suor for maior que 60 mEq/L. Pode-se também ser realizada a análise molecular das mutações no gene *CFTR* (SANTOS *et al.*, 2005).

A FC é definida clinicamente pelo comprometimento sistêmico das glândulas exócrinas, sendo o pulmão o local preponderante de manifestação da doença. Nele ocorre a desidratação das secreções respiratórias juntamente ao aumento acentuado da

viscosidade, dificultando o transporte mucociliar, evoluindo para obstrução crônica das vias aéreas inferiores e lesão estrutural pulmonar pela colonização e infecção bacteriana crônica. Apesar da resposta imune a infecção e a inflamação persistirem, originando extensa lesão tissular e disfunção respiratória progressivas facilitando a insuficiência respiratória (DA COSTA FERREIRA LEITE et al., 2017; SÁNCHEZ-BAUTISTA et al., 2019).

A colonização bacteriana se estabelece precocemente nesses pacientes, sendo *S. aureus* um dos colonizadores microbianos iniciais das vias aéreas na FC, seguido por outros organismos oportunistas, como *P. aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* (A.; A., 2010; B.C. et al., 2003). *S. aureus* é uma bactéria de ampla distribuição que pode permanecer viável por longos períodos, e ser encontrada em diversas regiões do corpo, tais como, fossas nasais, garganta, intestinos e pele. Esse microrganismo pode crescer em superfícies vivas ou inertes formando biofilmes, que é uma comunidade com células de *S. aureus* densamente compactadas circundadas por uma matriz auto secretada, que protege a bactéria da ação do sistema imune, bem como da ação de antimicrobianos (MOHAMMED et al., 2018).

Os biofilmes são definidos como um aglomerado de bactérias, fungos, protozoários, vírus e outros, estruturado e embebido em uma matriz polimérica autoproduzida constituída de polissacarídeo, proteínas e DNA. São associados à infecções crônicas e recorrentes, favorecendo o escape do microrganismo da resposta imune do hospedeiro e desempenhando um importante papel na resistência aos antibióticos, o que leva a uma ameaça global de resistência aos fármacos disponíveis (HASSAN et al., 2011; BJARNSHOLT et al., 2010; GOERKE; WOLZ, 2010). As células desta estrutura têm a capacidade de se comunicar por *quórum sensing*, o qual se caracteriza por ser um sistema de comunicação intra e interespecies, baseando-se na emissão de estímulos e respostas dependentes da densidade populacional, como uma colônia de microrganismos, essas podem estar aderidas a uma superfície biótica ou abiótica. Esta é uma habilidade de sobrevivência necessária nas infecções por biofilmes já que esses são normalmente compostos por várias espécies bacterianas, tais como as encontradas em infecções crônicas pulmonares de pacientes com fibrose cística (WOODS et al., 2019).

*S. aureus* evoluiu uma variedade de estratégias para se adaptar às diferentes pressões seletivas exercidas pelo sistema imunológico do hospedeiro, as frequentes intervenções terapêuticas e às interferências de outros microrganismos na FC. Assim, para se adaptar ao pulmão de paciente com FC o modo de crescimento em biofilme é ativado contribuindo para uma permanência longa e localizada, sem manifestação sistêmica. A

investigação *in vitro* da capacidade de formação de biofilme é importante na compreensão de sua correlação com a clínica do paciente e, assim, desenvolver estratégias terapêuticas adequadas para erradicação do microrganismo produtor de biofilme. Neste contexto, esse trabalho teve como objetivo avaliar a capacidade de formação de biofilme através do método fenotípico em isolados de *S. aureus* recuperados de amostras clínicas do trato respiratório de pacientes com fibrose cística.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o parecer de nº 2290.184/2010-07. As amostras de escarros e ou *swabs* de orofaringe foram coletadas de indivíduos com diagnóstico confirmado de FC, com idade variando entre de 0 a 59 anos, nos períodos de julho de 2016 a outubro de 2017, seguindo a rotina de consultas clínicas do ambulatório de FC de um grande hospital universitário federal da cidade de Curitiba-PR. Essas amostras foram processadas e os microrganismos isolados foram cedidos pelo setor de Bacteriologia desse mesmo hospital para as análises. No laboratório de Microbiologia Clínica de um Centro Universitário foram confirmadas as identificações das cepas de *S. aureus* por métodos fenotípicos microbiológicos padrões, seguindo o manual da American Society for Microbiology (ASM). Sendo esses microrganismos, após essas análises, congelados em freezer a  $-20^{\circ}\text{C}$  em microtubos contendo caldo BHI (Brain Heart Infusion) com 10% de glicerol.

Para a pesquisa da capacidade de produção de biofilme *in vitro*, foram selecionados de forma aleatória 46 isolados de *S. aureus* recuperados de diferentes pacientes com FC. Esses foram descongelados em temperatura ambiente, inoculadas em tubos com caldo BHI e, posteriormente, incubados em estufa bacteriológica a  $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$  por 24 horas. Após esse período, semeou-se a amostra em ágar Nutriente por semeadura por esgotamento e incubou-se novamente a  $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$  por 24 horas. Após o crescimento foram coletadas uma alçada (10  $\mu\text{L}$ ) da colônia bacteriana e transferidas para tubos tipo Falcon® de 15 mL, contendo 10 mL de caldo BHI enriquecido de 8% de glicose.

Após o período de 24 horas de incubação a  $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , o meio de cultura foi descartado, os tubos tipo Falcon® lavados com PBS (tampão de fosfato salino) e, em seguida os tubos foram corados com 10 ml da solução de Cristal de Violeta 0,1% por 7 minutos. Como etapa final realizou-se a lavagem com água destilada e os tubos foram invertidos até secagem.

A leitura e interpretação dos resultados qualitativos foram realizadas de acordo com os resultados das cepas controles (*Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 – controle positivo e *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 – controle negativo), através da observação da coloração e aglomerado de colônia na parede interna do tubo. O experimento foi realizado em duplicada para cada isolado de *S. aureus* e controles.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisadas 46 isolados de *S. aureus* previamente identificados pelo laboratório de Bacteriologia do hospital em estudo, das coletas de amostras de escarro e de *swabs* de orofaringe de pacientes diagnosticados com FC e atendidos no ambulatório de fibrose cística, no período de julho de 2016 até outubro de 2017. A idade desses pacientes variou entre 2 meses a 59 anos com uma média de 11,7 anos e mediana de 9 anos, sendo 51,2% do sexo feminino e 48,8% do sexo masculino. No laboratório de Microbiologia Clínica do Centro Universitário esses 46 isolados foram confirmados quanto a viabilidade, pureza e identificação como da espécie *S. aureus*, todos com resultados positivos para as provas fenotípicas de  $\beta$ -hemólise em ágar Sangue, fermentação de Manitol em ágar Manitol salgado, catalase, DNase e coagulase em tubo.

As vias aéreas de indivíduos com fibrose cística são cronicamente infectadas, sendo *S. aureus* a bactéria respiratória dominante em crianças com FC, podendo persistir até a vida adulta (KIEDROWSKI *et al.*, 2018). As opções de tratamento para infecções respiratórias por *S. aureus* na FC incluem, mas não se limitam, a antibióticos administrados por via oral (linezolid, rifampicina, clindamicina e vancomicina) e intravenosos (vancomicina e teicoplanina), e uma opção terapêutica com vancomicina inalada, atualmente submetida a ensaios clínicos (CHMIEL *et al.*, 2014; KIEDROWSKI *et al.*, 2018). No entanto, com o aumento da incidência de cepas de MRSA (*S. aureus* Meticilino Resistente) e VISA (*S. aureus* Resistência Intermediária à Vancomicina) e cepas resistente à linezolid, após tratamentos com antibióticos, é necessário uma melhor compreensão de maneiras eficazes de erradicar *S. aureus* em infecções crônicas, como na doença pulmonar da FC (DI BONAVENTURA *et al.*, 2014; KIEDROWSKI *et al.*, 2018; ZEMANICK *et al.*, 2017).

A doença crônica pulmonar é o quadro clínico mais grave da FC e a lesão pulmonar progressiva associada à infecção endobrônquica, à presença de *S. aureus* e depois de *Pseudomonas aeruginosa*, eventualmente leva à morte por falência das vias respiratórias

---

(CAKIR AKTAS *et al.*, 2013). Porém, o significado clínico da colonização / infecção por *S. aureus* é variável levando a numerosos regimes de prevenção e tratamento de pacientes colonizados com este patógeno (A.; A., 2010; BOSE *et al.*, 2009; CAKIR AKTAS *et al.*, 2013). Nesse contexto, durante a infecção crônica da FC os patógenos desenvolvem uma variedade de estratégias para se adaptar às mudanças de pressões seletivas exercidas pelo sistema imunológico do hospedeiro, às frequentes intervenções terapêutica e às interferências de outros microrganismos (DI BONAVENTURA *et al.*, 2014; KIEDROWSKI *et al.*, 2018; WOODS *et al.*, 2019). *S. aureus* além da resistência à meticilina adota outras estratégias adaptativa para se multiplicar e persistir por meses ou anos nas vias aéreas de paciente com FC, apesar da apropriada terapia estafilocócica (A.; A., 2010; B.C. *et al.*, 2003).

Assim, como outros patógenos comuns da FC *S. aureus* também é capaz de crescer como biofilme (comunidades organizadas de células agregadas e incorporadas em uma matriz de substâncias poliméricas extracelulares), o que torna a erradicação deste ainda mais difícil das vias aéreas de paciente com FC (GOERKE; WOLZ, 2010; MOHAMMED *et al.*, 2018; MOLINA *et al.*, 2008). Recentemente, tem sido sugerida uma associação entre a formação de biofilme e a presença de MRSA na FC, o que poderia conferir vantagens a este patógeno quando cronicamente colonizado (MOLINA *et al.*, 2008). Nossos resultados confirmaram que o modo de crescimento em biofilme ocorreu tanto em isolados de MSSA (*S. aureus* Meticilino Sensível) como em MRSA. Entretanto, nesse estudo não foi realizado uma comparação quanto a eficiência na formação de biofilme entre esses dois grupos. Já nos estudos de DI BONAVENTURA *et al.* (2014) foi demonstraram um aumento significativo para a formação de biofilme nas cepas de MRSA do que nas de MSSA, sugerindo que formação de biofilme e outro tipo agregação estão associados não apenas ao MRSA de infecções nosocomial, mas também a presença desse em amostras de pacientes com FC.

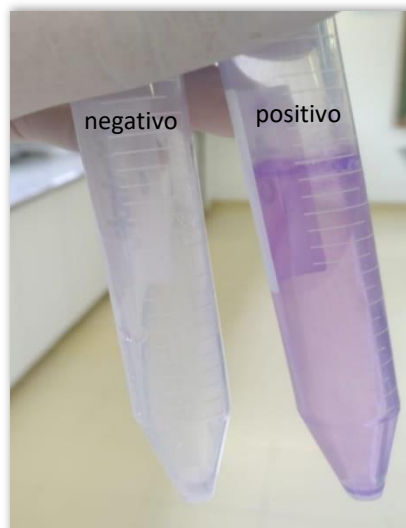
Dos 46 isolados de *S. aureus* que foram selecionadas aleatoriamente para a realização dos testes fenotípicos em tubos para a produção de biofilme, 20 (57%) foram lidas como resultado positivo para a formação de biofilme e 26 (43%) eram negativas através da leitura de coloração baseada nos tubos controles. Dado esse relativamente baixo quando comparado aos estudos de PIETRUCZUK-PADZIK, *et al.* (2010) que demonstraram 100% de formação de biofilme em 80 cepas de *S. aureus* isolados de amostras clínicas, como as do presente estudo. Apesar do número limitado de isolados estudados os dados nos mostram, assim como em outros estudos (HASSAN *et al.*, 2011;

MOHAMMED *et al.*, 2018; WOODS *et al.*, 2019) a importância de se avaliar a formação de biofilmes, uma vez que esse fenótipo possui várias características, incluindo: expressão diferencial de bombas de efluxo, presença autoproduzida ao redor das células de matriz polimérica extracelular (EPS), aumento da resistência a antimicrobianos e capacidade de escapar da resposta imune do hospedeiro (WOODS *et al.*, 2019). Assim, o crescimento em biofilme resulta em um aumento da resistência a estresses ambientais, e para sobreviver e permanecer nessa condição é necessário que a bactéria faça uso de uma habilidade de comunicação célula a célula conhecida como *quorum sensing*, e assim permanecerem como infecções por biofilme, juntamente com outras espécies (WOODS *et al.*, 2019; ZAPOTOCZNA; O'NEILL; O'GARA, 2016). Portanto, bactérias produtoras de biofilme são responsáveis por muitas infecções crônicas e são notoriamente difíceis de serem erradicadas. Elas exibem resistência aos antibióticos por vários métodos, como inibição da penetração de antibiótico nos biofilmes, diminuiu a taxa de crescimento bacteriano e expressão de genes de resistência (HASSAN *et al.*, 2011). Assim, para chegar a novos e eficazes agentes terapêuticos é necessário entender como se atingir o alvo microbiano, sendo esse um grande desafio para a química médica (MOHAMMED *et al.*, 2018).

A detecção da formação de biofilme pode ser avaliada por vários métodos, sendo os métodos fenotípicos mais utilizados como triagem para seleção dessas estirpes. Foi utilizado no presente estudo o método fenotípico do tubo (TM) por ser um teste de triagem geral de fácil execução e baixo custo para detecção de bactérias produtoras de biofilme em laboratórios. Esse teste é qualitativo e classifica os isolados bacterianos analisados em positivos e negativos quanto a produção de biofilme pela visualização da precipitação do corante cristal violeta 0,1% em tubos, com crescimento em caldo BHI acrescido de glicose. O uso de glicose é recomendado por outros autores pois, auxilia no potencial de expressão da formação de biofilme *in vitro* (BOSE *et al.*, 2009; GIRISH KUMAR; MENON, 2006; HASSAN *et al.*, 2011; KNOBLOCH *et al.*, 2002; RAMAGE *et al.*, 2009).

Na figura 1 está demonstrado os resultados considerados positivos, nos quais pode-se observar claramente a formação de um filme na cor roxa a azulada na parede do tubo, efeito da precipitação do corante cristal violeta 0,1%, considerado um teste positivo para formação de biofilme. Enquanto o tudo descrito como negativo essa coloração não é observada na parede do tubo. Essa é uma técnica que apresenta 73% de sensibilidade, 92,5% de especificidade e 80% de precisão para detecção de biofilme conforme demonstrada em alguns nos estudos (BOSE *et al.*, 2009; HASSAN *et al.*, 2011; PIETRUCZUK-PADZIK, *et al.*, 2010). No entanto, mesmo sendo um teste de triagem de

fácil execução, não é recomendado por alguns autores que esse seja utilizado como único teste de triagem para a formação de biofilme, devido à difícil classificação de cepas de *S. aureus* fracamente produtoras de biofilme (KNOBLOCH *et al.*, 2002). Bem como por se tratar de um teste qualitativo a difícil diferenciação entre produtores moderados, fracos e não produtores de biofilmes devido à discrepância nos resultados detectados por diferentes observadores (DIAZ IGLESIAS *et al.*, 2019; HASSAN *et al.*, 2011). Nos estudos de CAKIR AKTAS *et al.* (2013) e CAFISO *et al.* (2010) detectaram uma produção de biofilme maior e mais forte em cepas de pacientes com FC do que nas de pacientes sem FC, resultados consistentes com a capacidade desses microrganismos para aderir e persistir nos pulmões desses pacientes. Não foram analisados para os isolados do estudo os resultados dos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos, porém estudos retratam uma alta resistência demonstrada pelas cepas produtoras de biofilme frente aos antibióticos convencionais do que as cepas não produtoras (BOSE *et al.*, 2009; HART; HYRENBACH, 2002; HASSAN *et al.*, 2011).



Fonte: O AUTOR, 2019.

**FIGURA 1** - Tubos com a demonstração da leitura dos resultados fenotípicos negativos e positivos para formação de biofilme em isolados de *S. aureus* recuperados de amostras respiratórias de pacientes com fibrose cística.

#### 4. CONCLUSÃO

Microrganismos presentes em infecções e colonizações pulmonares de pacientes com fibrose cística apresentam características diferentes, sejam pela alta pressão seletiva

que sofrem com o uso contínuo de antimicrobianos ou pelo próprio ambiente pulmonar diferenciado pela fisiopatologia da doença. Essas comunidades bacterianas apresentam uma capacidade aumentada de formar biofilme como demonstrado no presente estudo e em concordância com outros, tornando ainda mais difícil a ação de agentes antimicrobianos e a erradicação desses patógenos. Podemos concluir pelo nosso estudo que o método TM é um método qualitativo, barato, de fácil execução, confiável e pode ser recomendado como triagem para a detecção de bactérias produtoras de biofilme em laboratórios.

Entendemos, portanto, a importância de se investigar e relatar a presença de estirpes formadoras de biofilme *in vitro* e diante desses dados correlacionar com o comportamento *in vivo*, principalmente em infecções/ colonizações por *S. aureus* na FC. Uma vez que o biofilme pode conferir vantagens a este patógeno, em pacientes cronicamente colonizados, com piora no prognóstico e desempenhar um importante papel na resistência aos antimicrobianos. Sua compreensão é de suma importância para o entendimento da progressão da doença e para possível desenvolvimento de futuros e eficazes antibióticos contra essas cepas. Fica aqui o desafio para futuros estudos de sinergismo entre diferentes áreas como: medicina, microbiologia, bioquímica, genética, biologia molecular e química, que possam entender os diversos mecanismos de ação do biofilme, com implicações para potenciais desenvolvimento de novas terapias direcionadas ao biofilme.

## REFERÊNCIAS

A., Oliver; A., Mena. Bacterial hypermutation in cystic fibrosis, not only for antibiotic resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 16, n. 7, p. 798–808, 2010. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L359193017%0Ahttp://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03250.x>>

B.C., Kahl et al. Population dynamics of persistent *Staphylococcus aureus* isolated from the airways of cystic fibrosis patients during a 6-year prospective study. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 41, n. 9, p. 4424–4427, 2003. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L37099721%0Ahttp://dx.doi.org/10.1128/JCM.41.9.4424-4427.2003>>]

BJARNSHOLT, Thomas et al. Interference of *Pseudomonas aeruginosa* signalling and

---

---

biofilm formation for infection control. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, [s. l.], v. 12, n. April, p. 1–19, 2010.

BOARI, Letícia; DE CASTRO, Ney Penteado. Diagnosis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis: correlation between anamnesis, nasal endoscopy and computed tomography. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, [s. l.], v. 71, n. 6, p. 705–710, 2015. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)31236-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31236-2)>

BOSE, S. et al. Detection of biofilm producing staphylococci: Need of the hour. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [s. l.], v. 3, n. 6, p. 1915–1920, 2009.

CAFISO, V. et al. Methicillin resistance and vancomycin heteroresistance in *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, [s. l.], v. 29, n. 10, p. 1277–1285, 2010.

CAKIR AKTAS, Nilufer et al. Panton-valentine leukocidin and biofilm production of *Staphylococcus aureus* isolated from respiratory tract. **Journal of Infection in Developing Countries**, [s. l.], v. 7, n. 11, p. 888–891, 2013.

CHMIEL, James F. et al. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis: I. The microbiome, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, gram-negative bacteria, and multiple infections. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 11, n. 7, p. 1120–1129, 2014.

DA COSTA FERREIRA LEITE, Cassiana et al. Monitoring clinical and microbiological evolution of a cystic fibrosis patient over 26 years: experience of a Brazilian CF Centre. **BMC Pulm Med**, [s. l.], v.17, n.1, p.100, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12890-017-0442-2>>

DI BONAVENTURA, Giovanni et al. Exposure to extremely low-frequency magnetic field affects biofilm formation by cystic fibrosis pathogens. **Future Microbiology**, [s. l.], v. 9, n. 12, p. 1303–1317, 2014.

DIAZ IGLESIAS, Yvan et al. Activity of antibiotics against *Staphylococcus aureus* in an in

vitro model of biofilms in the context of cystic fibrosis: influence of the culture medium . **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], n. April, 2019.

FIRMIDA, Mônica De Cássia. Fisiopatologia e Manifestações fibrose cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, [s. l.], p. 11, 2011.

GIRISH KUMAR, C. P.; MENON, Thangam. Biofilm production by clinical isolates of *Candida* species. **Medical Mycology**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 99–101, 2006.

GOERKE, Christiane; WOLZ, Christiane. Adaptation of *Staphylococcus aureus* to the cystic fibrosis lung. **International Journal of Medical Microbiology**, [s. l.], v. 300, n. 8, p. 520–525, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.08.003>>

HART, Kristen M.; HYRENBACH, K. David. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 167–189, 2002.

HASSAN, Afreenish et al. Evaluation of different detection methods of biofilm formation in the clinical isolates. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 305–311, 2011. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1413-8670\(11\)70197-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1413-8670(11)70197-0)>

KIEDROWSKI, Megan R. et al. *Staphylococcus aureus* Biofilm Growth on Cystic Fibrosis Airway Epithelial Cells Is Enhanced during Respiratory Syncytial Virus Coinfection . **mSphere**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 1–17, 2018.

KNOBLOCH, Johannes K. M. et al. Evaluation of different detection methods of biofilm formation in *Staphylococcus aureus*. **Medical Microbiology and Immunology**, [s. l.], v. 191, n. 2, p. 101–106, 2002.

MOHAMMED, Yasser Hussein Eissa et al. Vision for medicine: *Staphylococcus aureus* biofilm war and unlocking key's for anti-biofilm drug development. **Microbial Pathogenesis**, [s. l.], v. 123, p. 339–347, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.07.002>>

MOLINA, Auxiliadora et al. High prevalence in cystic fibrosis patients of multiresistant hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST228-SCCmecl capable of

---

biofilm formation. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 62, n. 5, p. 961–967, 2008.

PIETRUCZUK-PADZIK, et al. [Evaluation of biofilm formation by Staphylococcus aureus isolated from sputum of cystic fibrosis patients]. **Med Dosw Mikrobiol**, [s. l.], v.62, n 1, p: 1-8, 2010.

RAMAGE, Gordon et al. Our Current Understanding of Fungal Biofilms Fungal biofilms Gordon Ramage et al. **Critical Reviews in Microbiology**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 340–355, 2009.

REIS, Francisco J. C.; DAMACENO, Neiva. Fibrose cística Cystic fibrosis. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 74, p. 76–94, 1998.

SÁNCHEZ-BAUTISTA, Antonia et al. Airway microbiota in patients with paediatric cystic fibrosis: Relationship with clinical status TT - Microbiota respiratoria en pacientes pediátricos con fibrosis quística: relación con la situación clínica. **Enferm. infec. microbiol. clín. (Ed. impr.)**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 167–171, 2019. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-ET3-2226>>

SANTOS, Grégor P. Chermikoski et al. Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: evaluation 30 months after implementation. **Jornal de pediatria**, [s. l.], v. 81, n. 3, p. 240–244, 2005.

WOODS, Paul W. et al. Maintenance of S. aureus in Co-culture With P. aeruginosa While growing as biofilms. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 10, n. JAN, p. 1–9, 2019.

ZAPOTOCZNA, Marta; O'NEILL, Eoghan; O'GARA, James P. Untangling the Diverse and Redundant Mechanisms of Staphylococcus aureus Biofilm Formation. **PLOS Pathogens**, [s. l.], v. 12, n. 7, p. e1005671, 2016.

ZEMANICK, Edith T. et al. Airway microbiota across age and disease spectrum in cystic fibrosis. **Eur. respir. j**, [s. l.], v. 50, n. 5, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00832-2017>>

---

---

## O IMPACTO DA COLONIZAÇÃO POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* NA CAPACIDADE FUNCIONAL E PULMONAR DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

### THE IMPACT OF COLONIZATION BY *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ON THE FUNCTIONAL AND LUNG CAPACITY OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

**Nelbe Nesi Santana<sup>1\*</sup>, Fernanda Figueredo Alves<sup>2</sup>, Christine Pereira Gonçalves<sup>3</sup>,  
Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves<sup>4</sup>, Claudia Dayube Pereira<sup>5</sup>, Saint Clair  
dos Santos Gomes Junior<sup>4</sup>**

1 - Coordenadora do Ambulatório de Fisioterapia Respiratória do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

2 - Fisioterapeuta Residente do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

3 - Fisioterapeuta do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

4 - Docente do Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

5 - Enfermeira do Instituto Nacional de Saúde da Criança, da Mulher e do Adolescente Fernandes Figueira

\*e-mail de correspondência: nelbenesi@iff.fiocruz.br

#### RESUMO:

A fibrose cística (FC) é uma doença crônica progressiva que compromete a depuração mucociliar, tornando os pulmões suscetíveis à infecção recorrente por patógenos oportunistas, como a *Pseudomonas aeruginosa*. O objetivo deste estudo foi comparar a capacidade funcional e a força muscular entre os grupos de pacientes com FC colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, os colonizados por outras bactérias e aqueles que se apresentaram negativos no momento da coleta. Para avaliar a capacidade funcional, foi realizado o teste de caminhada dos 6 minutos (TC6M). Para avaliar a força muscular respiratória e de membros superiores, foi realizada a manovacuometria e a dinamometria, respectivamente. Foram avaliados 57 pacientes, com idade média de 13,26±3,1 anos, 42,1% do gênero masculino, 43,9% com distúrbio ventilatório obstrutivo leve e 40,3% colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*. A distância média percorrida no TC6M foi de 96,9±9,5% do predito. Os valores médios da pressão inspiratória máxima (PI<sub>max</sub>) e da pressão expiratória máxima (PE<sub>max</sub>) obtidas através da manovacuometria foram de 83,1±35,3% e 61,1±24,9% do valor predito respectivamente. A força de prensão manual (FPM) obtida na dinamometria foi de 81,6±17,8% do valor predito. Os pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* caminharam 90,1±13,5% do predito, enquanto aqueles colonizados por outros patógenos e os negativos caminharam 98,7±8,8% e 99,2±8,5% respectivamente (p=0,014). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ao avaliar a PI<sub>max</sub>, a PE<sub>max</sub> e a FPM. Embora não tenha sido observada diferença na força muscular, as crianças e adolescentes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram menor capacidade funcional.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fibrose cística, Tolerância ao exercício, *Pseudomonas aeruginosa*.

**ABSTRACT:**

Cystic fibrosis (CF) is a chronic progressive disease that compromises mucociliary clearance, making the lungs susceptible to recurrent infection by opportunistic pathogens, such as *Pseudomonas aeruginosa*. The objective of this study was to compare functional capacity and muscle strength among the groups of CF patients colonized by *Pseudomonas aeruginosa*, those colonized by other bacteria and those who were negative at the time of collection. To evaluate functional capacity, the 6-minute walk test (6MWT) was performed. To evaluate the respiratory and upper limb muscle strength, manovacuometry and dynamometry were performed, respectively. Fifty-one patients were evaluated, with a mean age of  $13.26 \pm 3.1$  years, 42.1% of the male gender, 43.9% with mild obstructive ventilatory disorder and 40.3% with *Pseudomonas aeruginosa*. The mean distance walked on the 6MWT was  $96.9 \pm 9.5\%$  of predicted. The mean values of maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP) obtained through manovacuometry were  $83.1 \pm 35.3\%$  and  $61.1 \pm 24.9\%$  of predicted value, respectively. The manual gripping force (FPM) obtained in dynamometry was  $81.6 \pm 17.8\%$  of the predicted value. Patients colonized by *Pseudomonas aeruginosa* walked  $90.1 \pm 13.5\%$  of the predicted, while those colonized by other pathogens and the negatives walked  $98.7 \pm 8.8\%$  and  $99.2 \pm 8.5\%$  respectively ( $p = 0.014$ ) There was no statistically significant difference between the groups when assessing MIP, MEP and FPM. Although no difference in muscle strength was observed, children and adolescents colonized by *Pseudomonas aeruginosa* presented lower functional capacity.

**KEY WORDS:** Cystic fibrosis, Exercise tolerance, *Pseudomonas aeruginosa*.

**1. INTRODUÇÃO**

A fibrose cística (FC) é uma doença complexa de herança genética autossômico recessiva, caracterizada pela disfunção do transporte de íons de cloreto e bicarbonato na membrana de células epiteliais de diversos órgãos (ATHANAZIO *et al.*, 2017). A disfunção é causada pela alteração na proteína reguladora da condutância transmembrana (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator/CFRT*), gerando manifestações multissistêmicas como distúrbios gastrointestinais, nutricionais, pulmonares e outros, sendo as pulmonares a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes com FC (BARA *et al.*, 2018; FOLKESSON *et al.*, 2012; TERLIZZI *et al.*, 2018; STEFANI *et al.*, 2017).

No pulmão a disfunção da proteína CFRT gera secreção desidratada e espessa, que obstrui as vias aéreas, dificultando os mecanismos de defesa pulmonar (CIOS *et al.*, 2019). O comprometimento da depuração mucociliar torna os pulmões suscetíveis à inflamação crônica e a infecções recorrentes por patógenos oportunistas como as bactérias do complexo *Burkholderia cepacea* e a *Pseudomonas aeruginosa*, resultando em danos permanentes e graves nas vias aéreas (BARA *et al.*, 2018; ZEREN *et al.*, 2019; SMITH *et al.*, 2018).

Um dos microorganismos comumente encontrados no sistema respiratório de pacientes com FC é a *Pseudomonas aeruginosa*. A infecção ocasionada por essa bactéria assume caráter crônico e promove declínio acelerado da função pulmonar. A *Pseudomonas aeruginosa* é altamente adaptável e particularmente perigosa para o paciente com FC, pois

sua plasticidade genética a torna resistente à antibióticos e à resposta imune do hospedeiro. O surgimento de suas variantes fenotípicas específicas, como a *Pseudomonas aeruginosa* mucoide, aceleram ainda mais o declínio da função pulmonar (MALHOTRA *et al.*,2019).

A combinação dos fatores de virulência bacteriana e da resposta inflamatória persistente nas vias aéreas causam danos pulmonares progressivos, impactando diretamente na capacidade funcional e na qualidade de vida desses pacientes, que apresentam maiores taxas de hospitalização, tempo de internação hospitalar e de readmissão quando comparados com pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus* (MALHOTRA *et al.*,2019; CIOS *et al.*,2019).

O objetivo deste estudo foi comparar a capacidade funcional e a força muscular tanto respiratória quanto de membros superiores entre os grupos de pacientes com FC colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, os colonizados por outras bactérias e aqueles que se apresentaram negativados no momento da coleta.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal de março a outubro de 2016, tipo censo no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, que é Centro de Referência para o tratamento pediátrico de pacientes com FC no Estado do Rio de Janeiro e acompanha atualmente 176 pacientes.

Foram incluídos crianças e adolescentes com idade entre 8 e 19 anos incompletos, com diagnóstico de FC confirmado pelo teste do suor ( $\geq 60$  mmol/L de cloro) em duas amostras e/ou presença de duas mutações no gene da CFTR, conforme consenso da *Cystic Fibrosis Foundantion* (FARRELL *et al.*, 2008). Foram excluídos do estudo aqueles indivíduos com doença em fase aguda necessitando de internação, hipoxemia crônica dependentes de oxigênio, ou com alguma condição que impossibilitasse a realização dos testes.

Foram observadas variáveis demográficas (idade e sexo), clínicas (volume forçado do primeiro segundo-VEF<sub>1</sub>, considerando a classificação como : normal (VEF<sub>1</sub>> 80%), distúrbio ventilatório leve (VEF<sub>1</sub> entre 79% e 70%), distúrbio ventilatório moderado (VEF<sub>1</sub> entre 60% e 69%), distúrbio ventilatório moderadamente grave (VEF<sub>1</sub> entre 50% e 59%), distúrbio ventilatório grave (VEF<sub>1</sub> entre 35% e 49%) e distúrbio ventilatório muito grave (VEF<sub>1</sub> <35%) (PELEGRINO *et al.*,2005), escore de Shwachman-Kulczycki, tipo de mutação genética e colonização bacteriana) e funcionais (distância percorrida no teste de caminhada dos 6 minutos-TC6M e força muscular respiratória e de membros superiores).

A realização do teste de caminhada dos 6 minutos (TC6M), seguiu as normas da *American Thoracic Society* (ATS), em um corredor de 30 metros, onde os participantes

foram instruídos a caminhar o mais rápido possível durante os seis minutos e a cada minuto foram incentivados com frases pré-estabelecidas (American Thoracic Society, 2002). A força muscular respiratória foi quantificada através das medidas de pressão inspiratória máxima (PI<sub>max</sub>) e pressão expiratória máxima (PE<sub>max</sub>), realizadas através da manovacuometria com um manovacuômetro analógico Wika® de acordo com as normas da ATS. A força de preensão manual (FPM) foi obtida através da dinamometria, seguindo as normas da American Society of Hand Therapist (ASHT), utilizando o dinamômetro Jamar® e o valor utilizado foi a média das 3 medidas realizadas (American Society of Hand Therapists, 1992; SARTORIO *et al.*, 2002). Tanto a distância percorrida no TC6M quanto a PE<sub>max</sub>, a PI<sub>max</sub> e a FPM foram analisadas através do valor percentual do predito alcançado pelos pacientes.

Os dados foram analisados através do software SPSS Statistics Versão 25.0. A verificação da normalidade das variáveis foi realizada pelo teste Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com comportamento paramétrico foram apresentadas por média e desvio padrão e as não paramétricas, como mediana e mínimo-máximo. As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e percentuais. Os testes *t de student* não pareado e Mann-Whitney foram utilizados para a comparação entre dois grupos, de acordo com a distribuição dos dados, paramétrico ou não paramétrico, respectivamente. A comparação entre 3 ou mais grupos foi realizada pela análise de variância de uma via (ANOVA) seguida pelo pós-teste LSD (*Least Significant Difference test*). O teste Qui-quadrado foi usado para verificar a existência de diferenças entre proporções. Os dados das variáveis de capacidade funcional e força muscular foram analisados pelo valor previsto de acordo com as fórmulas presentes na literatura (PRIESNITZ *et al.*, 2009; SARTORIO *et al.*, 2002).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Instituição, pelo nº CAEE 52272115.0.0000.5269. Todos os participantes assinaram o termo de assentimento e os seus responsáveis o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 3. RESULTADOS

Das 176 crianças e adolescentes com FC cadastradas nos ambulatórios de FC do IFF/Fiocruz, 78 eram elegíveis para o estudo. Vinte pacientes foram excluídos do estudo e um paciente se recusou a participar. Foram coletados dados de 57 pacientes, com idade média de  $13,26 \pm 3,1$  anos, 42,1% do gênero masculino.

Na Tabela 1 estão descritas as características gerais da amostra. Em relação à

medida de VEF<sub>1</sub>, 43,9% da amostra apresentou distúrbio obstrutivo leve (grau 1) e apenas 3,5% distúrbio ventilatório obstrutivo muito grave (grau 5). Quanto à avaliação da gravidade da doença segundo à soma das pontuações do escore clínico de Shwachman-Kulczycki, os pacientes alcançaram uma mediana de 70 (35-75) para o total de 75 pontos.

Na descrição do mapeamento genético, 36,8% dos pacientes não possuíam esta análise registrada no momento da coleta. Naqueles que realizaram o exame, a mutação F508del foi a mais frequente.

Em relação à colonização bacteriana, 36,8% dos pacientes apresentaram-se negativados, 33,3% colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* mucóide crônica (PAM) e apenas 3,5% por *Staphylococcus aureus*. Entre os indivíduos colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* mucóide crônica, observou-se predominância do sexo feminino.

**Tabela 1.** Descrição demográfica, clínica e econômica de crianças e adolescentes com fibrose cística, segundo o gênero, atendidos no IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016.

	<b>TOTAL (n=57)</b>	<b>MENINOS (n=24)</b>	<b>MENINAS (n=33)</b>	<b>p-valor</b>
IDADE (anos)*	13,26 ± 3,1	13 ± 2,8	13,4 ± 3,4	0,631
VEF <sub>1</sub> (%)**	83 (20 – 109)	89 (20 – 113)	79 (28 – 109)	0,077
<b>VEF<sub>1</sub> (Classes) (n/%)</b>				
Grau 0	13 (22,8%)	9 (69,2%)	4 (30,8%)	0,267
Grau 1	25 (43,9%)	9 (36%)	16 (64%)	
Grau 2	4 (7%)	2 (50%)	2 (50%)	
Grau 3	8 (14%)	2 (25%)	6 (75%)	
Grau 4	5 (8,8%)	1 (20%)	4 (80%)	
Grau 5	2 (3,5%)	1 (50%)	1 (50%)	
Shwachman**	70 (30 – 75)	72 (30 – 75)	70 (50 – 75)	0,089
<b>Mutação Genética (n/%)</b>				
Sem mapeamento	21 (36,8%)	11 (52,4%)	10 (47,6%)	0,519
F508del/F508del	8 (14%)	2 (25%)	6 (75%)	
F508del/Outra	16 (28,1%)	7 (43,8%)	9 (56,2%)	
Outras Mutações	12 (21,1%)	4 (33,3%)	8 (66,7%)	
<b>Colonização Bacteriana (n/%)</b>				
Negativados	21 (36,8%)	8 (38,1%)	13 (61,9%)	0,062
SA	2 (3,5%)	2 (100%)	0 (0%)	
PANM	4 (7%)	4 (100%)	0 (0%)	
PAM	19 (33,3%)	5 (26,3%)	14 (73,7%)	
MRSA	6 (10,5%)	3 (50%)	3 (50%)	
CBC	5 (8,8%)	2 (40%)	3 (60%)	

\*Variáveis com distribuição normal. \*\*Variáveis que não apresentaram distribuição normal. #Teste do Quiquadrado. VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado do primeiro segundo. PFE: Pico de fluxo expiratório. SA: *Staphylococcus aureus*. PANM: *Pseudomonas aeruginosa* não mucóide. PAM: *Pseudomonas aeruginosa* crônica. MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilina resistente. CBC: Complexo *Burkholderia cepacea*.

Em relação ao TC6M, os pacientes caminharam em média  $634,7 \pm 66,8$ m, ou seja,  $96,9\% \pm 9,5\%$  do valor predito. Na avaliação da FPM, os pacientes alcançaram  $21,4 \pm 8,9$ Kgf na dinamometria, que corresponde a  $81,6 \pm 17,8\%$  do predito. As medidas de força muscular respiratória demonstraram que os pacientes apresentaram valores médios de P<sub>lmax</sub> e P<sub>E</sub>max de  $-82,3 \pm 36,1$ cmH<sub>2</sub>O e  $71,5 \pm 31,4$ cmH<sub>2</sub>O, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre meninos e meninas na avaliação pneumofuncional, exceto para a distância percorrida absoluta. Porém, após considerar a influência de diversos fatores utilizando a fórmula de predição, observou-se que os gêneros obtiveram valores previstos semelhantes (Tabela 2).

**Tabela 2:** Avaliação pneumofuncional (TC6M, dinamometria e manovacuometria).

	TOTAL	MENINOS	MENINAS	p-valor
TC6M (m)	$634,7 \pm 66,8$	$655,6 \pm 69,4$	$619,4 \pm 61,5$	0,043
TC6M (%)	$96,9 \pm 9,5$	$99,5 \pm 10,2$	$95,1 \pm 8,6$	0,082
FPM (kgf)	$21,4 \pm 8,9$	$23,5 \pm 10,6$	$19,8 \pm 7,2$	0,130
FPM (%)	$81,6 \pm 17,8$	$85,6 \pm 16,3$	$78,8 \pm 18,5$	0,155
P <sub>lmax</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	$-82,3 \pm 36,1$	$-90,4 \pm 37,4$	$-76,4 \pm 34,5$	0,148
P <sub>lmax</sub> (%)	$83,1 \pm 35,3$	$83,9 \pm 34,4$	$82,5 \pm 36,4$	0,145
P <sub>E</sub> max (cmH <sub>2</sub> O)	$71,5 \pm 31,4$	$77,7 \pm 34,7$	$67 \pm 28,5$	0,206
P <sub>E</sub> max (%)	$61,1 \pm 24,9$	$62,5 \pm 24,5$	$60 \pm 25,4$	0,377

TC6M: Teste de caminhada dos 6 minutos; FPM: Força de prensão manual; P<sub>lmax</sub>: Pressão inspiratória máxima; P<sub>E</sub>max: Pressão expiratória máxima.

Ao avaliar a colonização bacteriana, os indivíduos colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram menor distância percorrida em relação aos negativados e aos colonizados por outros microorganismos, sendo esta diferença estatisticamente significativa (Tabela 3).

**Tabela 3:** Comparação das médias das variáveis da avaliação pneumofuncional, segundo a colonização bacteriana.

	Negativados	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Outras	p-valor
TC6M%	$99,2 \pm 8,5^{\#}$	$90,1 \pm 13,5^{\#\#}$	$98,7 \pm 8,8^{\#\#}$	0,014*
FPM%	$81,8 \pm 18,9$	$79,8 \pm 16,5$	$84,6 \pm 19$	0,744
P <sub>lmax</sub> %	$92,2 \pm 39,2$	$76,6 \pm 34,1$	$79,8 \pm 29,5$	0,322
P <sub>E</sub> max%	$64 \pm 19,5$	$55,8 \pm 30,1$	$65,8 \pm 22,6$	0,418

\* ANOVA de uma via com pós-teste LSD. <sup>#</sup>  $p < 0,05$  quando comparados o grupo dos negativados com o grupo dos colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*. <sup>##</sup>  $p < 0,05$  quando comparados o grupo dos colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* com o grupo dos colonizados por outras bactérias. TC6M: Teste de caminhada dos 6 minutos. FPM: Força de prensão manual. P<sub>lmax</sub>: Pressão inspira

#### 4. DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se que os pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram menor distância percorrida no TC6M. Além disso, os indivíduos da amostra são predominantemente adolescentes do sexo feminino que possuem grau de obstrução respiratória leve e escore de Shwachman-Kulczycki excelente e são colonizados em maioria por *Pseudomonas aeruginosa*.

A boa condição clínica da amostra demonstra que não houve instabilidade clínica dos participantes durante a pesquisa e confirma que aqueles cronicamente instáveis foram excluídos do estudo, o que pode explicar os valores de capacidade funcional e de força muscular de membros superiores adequados. Além da exclusão dos pacientes cronicamente instáveis, as boas condições clínicas da amostra podem estar associadas ao acompanhamento adequado no centro de referência. Resultado semelhante foi obtido por Gulmans *et al* (1996), que ao avaliarem a reprodutibilidade do TC6M em 23 crianças e adolescentes com FC, encontraram valores altos relacionados à distância percorrida em uma amostra que também possuía pouco comprometimento da função pulmonar.

Entender a relação idade/VEF<sub>1</sub> é de grande importância, visto que na adolescência as probabilidades de quedas acentuadas da função pulmonar são grandes e ocorrem de maneira progressiva ano a ano até a idade adulta. Porém o declínio do VEF<sub>1</sub> não depende somente da faixa etária do indivíduo, mas também de diversos fatores de risco como a colonização por patógenos, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, o estado nutricional, o gênero e o meio social, o que justificaria a função pulmonar adequada na amostra mesmo com a colonização predominante encontrada (KONSTAN *et al.*, 2007; LIOU *et al.*, 2010).

Em relação à colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, a amostra do presente estudo coincide com o descrito por Silva Filho *et al* (2013) e Baldan *et al* (2014) que observaram que a prevalência de colonização por microorganismos varia de acordo com a faixa etária, visto que as infecções por *Staphylococcus aureus* ocorrem em crianças menores e as infecções por *Pseudomonas aeruginosa* costumam ocorrer à medida que o paciente envelhece. Ainda sobre a colonização, observou-se que houve predominância do sexo feminino entre os pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* mucóide crônica, o que sugere associação entre sexo e colonização.

Ao analisar os dados referentes ao TC6M, consideramos que a distância percorrida é adequada. Porém ao comparar quanto a colonização bacteriana, pode-se observar que

---

---

os pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* apresentam menor distância percorrida e esse fato pode ser justificado pelos achados de Leeuwen *et al* (2012), onde foi observado que adolescentes com FC colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* apresentam menor capacidade ao exercício.

Em relação à força muscular respiratória, foram observados valores de PEmax abaixo da normalidade. Assim, pode-se inferir que mesmo em boas condições clínicas, existe depleção muscular expiratória, ainda que na ausência de comprometimento inspiratório, visto que nos participantes deste estudo houve preservação da musculatura inspiratória. Resultados conflitivos sobre a força muscular respiratória em pacientes com FC são demonstrados em vários estudos (LANDS *et al.*, 1993; BARRY *et al.*, 2003; MIER *et al.*, 1990). Assim, pode-se inferir que valores acima do predito estão associados à tosse crônica e ao aumento do trabalho respiratório com treinamento desses músculos, o que leva a uma compensação associada à preservação da força muscular respiratória. Desta forma, a depreciação da força muscular expiratória associada à preservação da inspiratória encontrada neste estudo pode estar relacionada às boas condições clínicas dos participantes, visto que as agudizações na amostra foram menos frequentes, o que sugere menor impacto do treinamento pela tosse e trabalho respiratório dessa musculatura.

Ao avaliar o impacto da colonização por *Pseudomonas aeruginosa* na força muscular tanto respiratória quanto de membros superiores, observou-se que não houve diferença entre os grupos, ou seja, embora este microorganismo tenha afetado a capacidade funcional, parece não exercer alterações na força muscular esquelética.

## 5. CONCLUSÃO

As crianças e adolescentes colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram menores distâncias percorridas no TC6M. Assim, mesmo com a preservação da força muscular e as boas condições clínicas, a colonização por este patógeno exerce impacto na capacidade funcional dos indivíduos participantes deste estudo.

## 6. REFERÊNCIAS

**AMERICAN SOCIETY OF HAND THERAPISTS. Clinical Assessment Recommendations, 2nd ed., p. 41-45, 1992.**

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

ATHANAZIO, R. A. et al. diretrizes brasil de diag e trat da FC. **Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, [s. l.], v. 43, n. 3, p. 219–245, 2017.

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

BARA, J. J.; MATSON, Z.; REMOLD, S. K. Life in the cystic fibrosis upper respiratory tract influences competitive ability of the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. **Royal Society Open Science**, [s. l.], v. 5, n. 9, 2018.

BARRY, S. C.; GALLAGHER, C. G. Corticosteroids and skeletal muscle function in cystic fibrosis. **Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 95, n. 4, p. 1379–1384, 2015.

CIOS, K. et al. Impact of colonizing organism in the respiratory tract on the incidence, duration, and time between subsequent hospitalizations among patients with cystic fibrosis. **American Journal of Infection Control**, [s. l.], v. 000, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.12.021>>

DA SILVA FILHO, L. V. R. F. et al. Infecção por em pacientes com *Pseudomonas aeruginosa* fibrose cística: evidências científicas sobre o impacto clínico, diagnóstico. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 495–512, 2013.

FARRELL, P. M. et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 153, n. 2, p. S4–S14, 2008.

FOLKESSON, A. et al. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis airway: An evolutionary perspective. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 10, n. 12, p. 841–851, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2907>>

---

GULMANS V. A. M. et al. The six-minute-walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 85-89, 1996.

HEINZMANN-FILHO, J. P. et al. Normal values for respiratory muscle strength in healthy preschoolers and school children. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 106, n. 12, p. 1639–1646, 2012.

KONSTAN, M. W. et al. Risk Factors For Rate of Decline in Forced Expiratory Volume in One Second in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 151, n. 2, p. 134–139, 2007.

LANDS, C.; HEIGENHAUSER, G.J.; JONES, N. L. Respiratory and peripheral muscle function in cystic fibrosis. **American Review Respiratory Disease**, [s. l.], v. 147, n. 4, p. 865–869, 1993.

LIOU, T. G. et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 250–256, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2010.04.002>>

MALHOTRA, S.; HAYES, D.; WOZNIAK, D. J. Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa* and regional inflammation in the cystic fibrosis lung. **Journal of Cystic Fibrosis**, [s. l.], 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.04.009>>

MIER, A. et al . Respiratory muscle function in cystic fibrosis. **Thorax**, [s. l.], v. 45, n. 10, p. 750–752, 1990.

PELLEGRINO, R. et al. Interpretative strategies for lung function tests. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 948–968, 2005.

SMITH, S; ROWBOTHAM, NJ; CHARBEK, E. Inhaled antibiotics for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 10, 2010.

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

SARTORIO, A. et al. The impact of gender, body dimension, and body composition on hand-grip strength in healthy children. **Journal of Endocrinological Investigation**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 431–435, 2002.

STEFANI, S. et al. Relevance of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. **International Journal of Medical Microbiology**, [s. l.], v. 307, n. 6, p. 353–362, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2017.07.004>>

TERLIZZI, V. et al. Clinical expression of cystic fibrosis in a large cohort of Italian siblings. **BMC Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 1–8, 2018.

ZEREN, M.; ÇAKIR, E.; GURSES, H. N. Effects of inspiratory muscle training on postural stability, pulmonary function and functional capacity in children with cystic fibrosis: A randomised controlled trial. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 148, n. 189, p. 24–30, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.01.013>>

---

---

## A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRECOCE PARA O TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA

### THE IMPORTANCE OF EARLY GENETIC DIAGNOSIS FOR THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS

Ana Beatriz de Almeida Freitas<sup>1</sup>, Saint Clair dos Santos Gomes Junior<sup>2</sup>, Christine Pereira Gonçalves<sup>3</sup>, Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves<sup>2</sup>, Katty Anne Carvalho Marins<sup>4</sup>, Claudia Dayube Pereira<sup>5</sup>, Nelbe Nesi Santana<sup>6\*</sup>

1 - Fisioterapeuta Residente do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

2 - Docente do Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

3 - Fisioterapeuta do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

4 - Assistente Social do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

5 - Enfermeira do Instituto Nacional de Saúde da Criança, da Mulher e do Adolescente Fernandes Figueira

6 - Coordenadora do Ambulatório de Fisioterapia Respiratória do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

\* Autor para correspondência: nelbenesi@iff.fiocruz.br

#### RESUMO:

A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária, genética, com acometimento multissistêmico, no qual a proteína Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) encontra-se alterada. As infecções de repetição no sistema respiratório prejudicam o estado nutricional e ocasionam limitação funcional. O objetivo deste estudo foi realizar a comparação sob o ponto de vista clínico, nutricional e funcional de crianças e adolescentes que permaneceram com o diagnóstico de FC após a realização do mapeamento genético com aqueles que apresentaram exclusão diagnóstica em um Centro de Referência para FC no Rio de Janeiro. Foi realizado um estudo transversal com crianças e adolescentes com FC. Foram observadas variáveis demográficas (sexo e idade), clínicas (prova de função respiratória), nutricionais (índice de massa corporal para a idade e estatura para a idade) e funcionais (distância percorrida no teste de caminhada dos 6 minutos e força de preensão manual). Foram avaliados 57 pacientes com idade média de 13,26±3,1 anos, 42,1% do sexo masculino. Destes, após o resultado do mapeamento genético, 46 permaneceram com o diagnóstico de FC e 11 obtiveram exclusão diagnóstica. Ao comparar os grupos, observou-se que os pacientes com FC apresentaram valores menores das variáveis nutricionais e clínicas ( $p < 0,05$ ), embora as funcionais apresentassem valores semelhantes aos pacientes sem FC. Assim, pode-se concluir que clinicamente e nutricionalmente as crianças e adolescentes com diagnóstico confirmado de FC são diferentes dos indivíduos com exclusão diagnóstica, o que nos faz refletir sobre a importância do diagnóstico precoce como medida preventiva da qualidade de vida do indivíduo com diagnóstico duvidoso.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fibrose Cística; Estado Nutricional; Tolerância ao exercício.

#### ABSTRACT:

Cystic fibrosis (CF) is a hereditary, genetic disease with multisystemic involvement in which the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) protein is altered. Repeated infections in the respiratory system impair nutritional status and cause functional

limitation. The objective of this study was to perform the comparison from the clinical, nutritional and functional point of view of children and adolescents who remained with the diagnosis of CF after performing the genetic mapping with those who presented diagnostic exclusion in a Reference Center for CF in Rio de Janeiro. A cross-sectional study was conducted with children and adolescents with CF. Nutritional (body mass index for age and height for age) and functional (distance measured in the 6-minute walking test and manual grip strength) were observed for demographic variables (sex and age), clinical (respiratory function test). We evaluated 57 patients with a mean age of  $13.26 \pm 3.1$  years, 42.1% of males. Of these, after the result of the genetic mapping, 46 remained with the diagnosis of CF and 11 obtained diagnostic exclusion. When comparing the groups, it was observed that patients with CF had lower values of nutritional and clinical variables ( $p < 0.05$ ), although functional values were similar to those without CF. Thus, it can be concluded that clinically and nutritionally, children and adolescents with a confirmed diagnosis of CF are different from those with diagnostic exclusion, which makes us reflect on the importance of early diagnosis as a preventive measure of the quality of life of the individual with a doubtful diagnosis.

**KEY WORDS:** Cystic fibrosis; Nutritional status; Exercise tolerance

## 1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é definida como doença hereditária, genética, autossômica recessiva, com acometimento multissistêmico, no qual a proteína Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), encontra-se alterada (ATHANAZIO *et al.*, 2017) e seu diagnóstico se dá por teste do pezinho, teste do suor e/ou mapeamento genético (RIBEIRO *et al.*, 2002).

As infecções de repetições causadas por estas patologias, tendem a prejudicar o ganho de peso e conseqüentemente a estatura, associado a desnutrição ocasionando limitação funcional, logo o diagnóstico precoce é de suma importância para prevenção dessas complicações e com isso, aumenta a sobrevida do paciente (PEREIRA, 2011; SCHINDEL, DONADIO, 2013; HAACK, NOVAES, 2013; FIRMIDA, LOPES, 2011).

No Centro de Referência do Rio de Janeiro, um grupo de crianças e adolescentes que antes eram classificados como adoecidos por FC foram excluídos o diagnóstico, a partir da realização do Projeto denominado Genotipagem pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (GBEFC), no qual tem por objetivo a identificação das mutações. A exclusão diagnóstica conduziu a perda de acesso aos medicamentos e suplementações, assim como o vínculo com as associações e benefícios socioassistenciais. Além disso, os pacientes que antes realizavam um tratamento extenso e complexo com repercussão em sua qualidade de vida, após o exame, deixaram de realizá-lo. Assim, assegurar o diagnóstico precoce infere na prevenção da perda da qualidade de vida do paciente com diagnóstico duvidoso de FC.

---

---

O objetivo deste estudo foi realizar a comparação sob o ponto de vista clínico, nutricional e funcional de crianças e adolescentes que permaneceram com o diagnóstico de FC após a realização do mapeamento genético com aqueles que apresentaram exclusão diagnóstica em um Centro de Referência para tratamento pediátrico de pacientes com FC no Rio de Janeiro.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, observacional, descritivo e analítico entre março e novembro de 2016 em um Centro de Referência para o tratamento pediátrico de pacientes com FC no Estado do Rio de Janeiro, o qual, a atualmente, acompanha 176 pacientes.

Os dados foram coletados no dia da consulta de seguimento no Centro de Referência, por um único pesquisador. Foram incluídos crianças e adolescentes com idade entre 08 e 19 anos incompletos, com diagnóstico de FC assumido pela presença de dois Testes de Suor positivos e manifestações clínicas compatíveis com a doença. Foram excluídos do estudo os indivíduos com doença em fase aguda com necessidade de internação nos últimos 30 dias, hipoxemia crônica com dependência de oxigênio ou com alguma condição que impossibilitasse a realização dos procedimentos. Após o término da coleta dos dados, o mapeamento genético foi utilizado para separar os grupos de pacientes com o diagnóstico confirmados e os excluídos para FC.

Foram observadas variáveis relacionadas às características demográficas (sexo e idade), clínicas (prova de função pulmonar) e nutricionais (índice de massa corporal para a idade - IMCI e estatura para a idade - EI), as quais encontravam-se registradas no prontuário do paciente.

A avaliação da capacidade funcional foi realizada através do teste de caminhada dos 6 minutos (TC6M), que avalia a capacidade submáxima de exercício ou a capacidade para realizar as atividades de vida diária. O TC6M foi realizado conforme protocolo baseado nas normas da *American Thoracic Society* (ATS) (American Thoracic Society, 2002). Este teste avalia a distância máxima percorrida pelo paciente durante 6 minutos, em um corredor plano de 30 metros, demarcado a cada 3 metros e delimitado por 2 cones em suas extremidades, onde o participante foi orientado a caminhar o mais rápido possível.

Além do TC6M, foi realizada a dinamometria que é considerada um teste de caracterização do status funcional muscular e avalia a força muscular de membros superiores (MMSS). Para a realização da dinamometria, segundo as normas da *American Society of Hand Therapists* (ASHT),

o paciente permaneceu confortavelmente sentado, posicionado com o ombro levemente aduzido, o cotovelo fletido a 90° e o antebraço e punho em posição neutra. O paciente foi instruído a realizar a preensão manual máxima durante 3 segundos, utilizando seu membro superior dominante. Será utilizado o dinamômetro Jamar® e o valor utilizado foi a média das 3 medidas realizadas (American Society of Hand Therapists, 1992; SARTORIO *et al.*, 2002).

As variáveis espirométricas e funcionais foram expressas através do valor percentual do predito e as nutricionais, através de percentis. Os dados foram analisados através do software SPSS Statistics Versão 25.0. A verificação da normalidade dos dados foi realizada pelo teste Kolmogorov-Smirnov. As variáveis foram apresentadas por média  $\pm$  desvio padrão. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação entre os dois grupos, de acordo com a distribuição dos dados. Foi considerado estatisticamente significativo, o p menor ou igual que 0,05.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IFF/Fiocruz (nº 0052/07) e aprovado sob o número CAAE 52272115.0.0000.5269 e parecer número 2.133.819 em março de 2016. O Termo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE e TALE), explicando os objetivos, os riscos e os benefícios da pesquisa, bem como os direitos do participante, foi devidamente explicado pela pesquisadora ao paciente e assinado em duas vias por todos os participantes do estudo, incluindo as crianças, adolescentes e seus responsáveis.

### 3. RESULTADOS

Foram avaliados 57 pacientes com idade de  $13,26 \pm 3,1$  anos, 42,1% do sexo masculino. Destes, após o resultado do mapeamento genético, 46 permaneceram com o diagnóstico de FC e 11 foram excluídos da lista de pacientes com FC acompanhados no Centro de Referência.

O grupo com diagnóstico confirmado pelo mapeamento genético apresentou idade média de  $13,71 \pm 3,16$  anos, sendo 26% do sexo masculino. Já o grupo cujo diagnóstico foi excluído apresentou idade média de  $11,36 \pm 2,00$  anos, sendo 54,5% do sexo masculino.

Ao compararmos as crianças e adolescentes com FC com aqueles que apresentaram exclusão diagnóstica, pode-se observar que os grupos apresentaram parâmetros funcionais estatisticamente semelhantes, porém são diferentes em relação ao estado nutricional e clínico, segundo a espirometria (Tabela 1).

**Tabela 1.** Diferenças clínicas, nutricionais e funcionais entre os pacientes com e sem fibrose cística

	<b>Indivíduos com FC</b>	<b>Indivíduos sem FC</b>	<b>p-valor</b>
Idade (anos)	13,71±3,16	11,36±2,00	0,05
VEF <sub>1</sub> (%)	74,01±22,97	86,36±14,01	0,01
CVF (%)	85,06±20,39	92,55±13,31	0,03
EI (p)	32,93±22,89	35,40±35,36	0,02
IMCI (p)	33,18±24,54	40,76±34,52	0,04
TC6M (%)	94,28±12,17	100,09±7,24	0,21
FPM (%)	79,20±16,33	91,83±20,72	0,24

FC: fibrose cística. VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado do primeiro segundo. CVF: capacidade vital forçada. EI: estatura para a idade. IMCI: índice de massa corporal para a idade. TC6M: teste de caminhada dos 6 minutos. FPM: força de prensão manual.

#### 4. DISCUSSÃO

Crianças e adolescentes que antes eram diagnosticados com FC a partir da triagem neonatal (teste do pezinho), teste do suor e manifestações clínicas, após o projeto denominado “Genotipagem” realizado pelo GBEFC, obtiveram confirmação ou exclusão diagnóstica. O projeto, cujo objetivo é oportunizar gratuitamente o sequenciamento genético e o conhecimento das mutações desta população, traz consigo um novo rumo após o diagnóstico, pois crianças e adolescentes que por muitos anos foram tratadas com FC e não apresentavam a mutação genética característica da doença foram excluídas das listas com interrupção do tratamento.

A importância do diagnóstico preciso, já precocemente, se dá devido à alta complexidade do tratamento que impacta diretamente a qualidade de vida destes pacientes (SANTANA et al., 2018). Neste estudo, crianças que obtiveram seu diagnóstico confirmado pelo mapeamento genético, se diferenciaram das crianças com exclusão diagnóstica sob o ponto de vista clínico e nutricional, mesmo sem distinção funcional.

O estado nutricional de indivíduos com FC impacta diretamente no prognóstico da doença pulmonar, sendo um importante preditor de sobrevida. A desnutrição resulta do aumento metabólico, ingestão baixa de alimentos e má absorção (LUSMAN; SULLIVAN,

2016), ocasionando perda de massa muscular, diminuição de força, da resistência dos músculos respiratórios e da efetividade do diafragma (HART *et al.*, 2004). Como resultado a função pulmonar é prejudicada, favorecendo as infecções de repetição, aumentando o gasto energético e levando à piora do quadro pulmonar (SCAPARROTTA *et al.*, 2012). Talvez este desencadeamento tenha sido o motivo dos resultados deste estudo, onde os estados nutricionais e clínicos se apresentaram menores nos pacientes com FC.

As crianças com FC apresentaram-se menos nutridas que aquelas com o diagnóstico excluído, reforçando a importância do diagnóstico precoce da doença para que as repercussões da desnutrição sejam minimizadas através de estratégias de manutenção e recuperação do estado nutricional (HAUSCHILDA *et al.*, 2018). Neria *et al.* (2019) citam em seu estudo que o cuidado multidisciplinar precedente ao declínio nutricional e a disponibilidade de medicamentos e suplementos específicos para as crianças e adolescentes com FC são fundamentais para a manutenção do estado nutricional. Além disso, os autores evidenciaram que a abordagem distinta precoce, já na faixa etária pré-escolar, é imprescindível para um bom desfecho nutricional e sugeriram estratégias educativas como atividades para as crianças e seus cuidadores, materiais gráficos, vídeos ou mídias digitais, sendo estes de grande contribuição para o manejo do tratamento.

Em relação à capacidade funcional, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes com FC e aqueles sem FC, o que pode ser justificado pelo tratamento oferecido no Centro de Referência, minimizando as repercussões funcionais nesta população. Kerem *et al.* (2005) sugerem que o modelo multidisciplinar utilizado nos Centros de Referência para a FC está relacionado com o melhor prognóstico destes pacientes.

Considerar abordagem multidisciplinar como fator premente na qualidade de vida de crianças e adolescente com Fibrose Cística perpassa a imperativa reflexão acerca da integralidade no tratamento e cuidado em saúde, presente desde o diagnóstico, o que remete a universalidade e equidade do acesso aos exames de confirmação diagnóstica como o Teste do Pezinho, o Teste do Suor e o Exame Genético.

No ano de 2013 ocorreu a universalização da habilitação dos estados federativos brasileiros na Fase III do Programa de Triagem Neonatal (PTNT) e a incorporação do Teste do Suor pela CONITEC, quanto a dosagem de cloreto de sódio para confirmação diagnóstica de FC. Contudo, a universalização do PNTN na Fase III e a incorporação do Teste do Suor não significa a inexistência de heterogeneidade nas diversas regiões do país, quanto o acesso e a realização, somando-se a lacuna na disponibilidade gratuita do exame

---

---

genético em fase de confirmação diagnóstica, o que impacta na qualidade do diagnóstico frente ao tratamento/cuidado precoce nos indivíduos com FC e por conseguinte na qualidade de vida.

Deste modo, assegurar em efetividade a equidade de acesso aos exames de confirmação diagnóstica da FC (sobretudo o exame genético), além de ser consonante aos pressupostos legislativos de cuidado integral presentes desde da Constituição Federal de 1988, ratificado no Estatuto da Criança e do Adolescente – ECA (lei n. 8069/90) e na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (2014), atribui materialização aos direitos humanos fundamentais destes indivíduos em peculiar condição de desenvolvimento, os quais, embora vivenciem a complexidade cotidiana do adoecimento crônico, são crianças e adolescentes, dotados de subjetividades e singularidades, imersos em relações sociais permeadas por condicionantes socioeconômicos e culturais.

Por se tratar de um estudo inovador, há escassez de trabalhos que abordem sobre este tema, tendo em vista o recente mapeamento genético ofertado gratuitamente pelo GBEFC à população com FC. Como limitações deste estudo, pode-se citar o modelo transversal e o baixo tamanho amostral, visto que a doença é rara.

## **5. CONCLUSÃO**

O presente estudo mostrou que clinicamente e nutricionalmente as crianças e adolescentes com diagnóstico confirmado de FC são diferentes dos indivíduos com exclusão diagnóstica, o que nos faz refletir sobre a importância do diagnóstico precoce como medida preventiva da qualidade de vida do indivíduo com diagnóstico duvidoso.

## **6. REFERÊNCIAS**

American Society of Hand Therapists. Clinical assessment recommendations. Chicago; 1992.

American Thoracic Society. ATS Statement: guidelines for the six minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7.

ATHANAZIO, R. A., *et al.* Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. J Bras Pneumol. 2017; 43(3)219-245.

BRASIL. Constituição de 1988. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF 1988.

BRASIL. Lei n. 8069, de 13 de jul. de 1990. Estatuto da Criança e do Adolescente Brasília, DF jul. 1990.

BRASIL. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Brasília, DF jan.2014

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. CONITEC Relatório n. 42. Teste do Suor com dosagem de cloreto para diagnóstico da Fibrose Cística. Ministério da Saúde: Brasília, jul-2013.

FIRMIDA, M. C.; LOPES, A. J. Aspectos epidemiológicos da fibrose cística. Revista do hospital universitário Pedro Ernesto, Uerj. 2011.

HAACK, A.; NOVAES, MRG. Exercício físico e fibrose cística: uma revisão bibliográfica. Com Cienc Saúde. 2013;24(2):145-54.

HART, N, *et al.* Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis. Am J Clin Nutr. 2004;80:1201-6.

Hauschilda, D. B. *et al.* Associação do estado nutricional com função pulmonar e morbidade em crianças e adolescentes com fibrose cística: coorte de 36 meses. Rev Paul Pediatr. 2018;36(1):31-38.

KEREM, E. *et al.* Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros. 2005;4(1):7-26.

LUSMAN, S; SULLIVAN, J. Nutrition and growth in Cystic Fibrosis. Pediatr Clin North Am. 2016 Aug; 63(4):661-78.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Dados sobre o Programa de Triagem Neonatal. Disponível em:<http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/dados-sobre-o-programa-nacional-de-triagem-neonatal>. Acesso em: 17 de jun. 2019.

---

NERIA, L. C. L. *et al.* Avaliação do perfil nutricional em pacientes portadores de fibrose cística de acordo com faixa etária. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37(1):58-64.

PEREIRA, FM, *et al.* Functional performance on the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2011;37(6):735-44.

RIBEIRO, José Dirceu; RIBEIRO, Maria Ângela G. de O.; RIBEIRO, Antonio Fernando. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J. Pediatr.* 2002;78(2):171-186.

SANTANA, N. N. *et al.* Percepção da qualidade de vida em crianças com fibrose cística e seus cuidadores: perspectivas diferentes. *R. bras. Qual. Vida, Ponta Grossa*, v. 10, n. 3, e7587, jul./set. 2018.

SCALCO, J. C., *et al.* Propriedades Psicométricas dos testes de capacidade funcional em crianças e adolescentes: Revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr.* 2018; 36(4):500-510.

SCAPARROTTA, A, *et al.* Growth failure in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:393-405.

SCHINDEL, C. S.; DONADIO, M. V. F. Efeitos de programas de exercício físico em pacientes com fibrose cística. *Scientia Med (Porto Alegre)* 2013;23(3):187-90.

---

---

## REFLEXÕES ACERCA DO OTIMISMO NO PACIENTE ADULTO COMO FATOR ESTIMULANTE À MELHOR ADESÃO AO TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA

### REFLECTIONS ON OPTIMISM IN ADULT PATIENTS AS A STIMULATING FACTOR FOR BETTER ADHERENCE TO CYSTIC FIBROSIS TREATMENT

**Verônica Del Gragnano Stasiak Bednarczuk de Oliveira<sup>1</sup>**

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

#### RESUMO

Conviver com uma doença crônica como a Fibrose Cística (FC) pode ser visto como desafiador para os pacientes, ao considerar-se o tempo necessário para a realização do regime de tratamento prescrito que, segundo a literatura, pode variar entre duas e três horas diárias. Estudos mostram que 59% dos pacientes com FC aderem ao tratamento conforme prescrito, e outros estudos revelam que estratégias adotadas por pacientes adultos podem contribuir para a melhora da adesão ao tratamento, como por exemplo a postura ativa e otimista frente à condição de saúde. Utilizou-se de referenciais bibliográficos para a realização deste estudo de caráter qualitativo, que apresenta reflexões acerca da importância da adesão ao tratamento na FC, do papel do profissional da saúde neste processo e da importância da postura ativa e otimista do paciente enquanto protagonista deste tratamento, visando contribuir pela melhora na qualidade de vida, respeitando, por óbvio, suas limitações e condições clínicas peculiares.

**Palavras chave:** fibrose cística, adesão ao tratamento, otimismo.

#### ABSTRACT

Living with a chronic disease such as Cystic Fibrosis (CF) can be seen as challenging for patients, considering the time required to perform the prescribed treatment regimen which, according to the literature, can vary between two and three hours daily. . Studies show that 59% of CF patients adhere to treatment as prescribed, and other studies reveal that strategies adopted by adult patients can contribute to improved treatment adherence, such as active and optimistic posture regarding health condition. Bibliographic references were used to conduct this qualitative study, which reflects on the importance of adherence to CF treatment, the role of health professionals in this process and the importance of the patient's active and optimistic posture as a protagonist of this treatment. , aiming to contribute for the improvement in the quality of life, obviously respecting its limitations and peculiar clinical conditions.

**Keywords:** cystic fibrosis, adherence, optimism.

#### 1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC), segundo Athanzio (2017), é uma doença genética autossômica recessiva, que ocorre mais frequentemente em populações descendentes de caucasianos e é caracterizada pela disfunção do gene Regulador de Condutância

---

Transmembranar (CFTR). Nas últimas décadas, foram notados diversos avanços no diagnóstico e tratamento que mudaram drasticamente o cenário dessa doença, com aumento expressivo da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Segundo o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC, 2016), no Brasil, existem mais de 4.500 pacientes com FC e 28% dos pacientes tem mais de 18 anos.

Por tratar-se de uma doença de ordem crônica, a FC demanda tratamento constante e o boa parte do sucesso deste se dará em decorrência da qualidade da adesão ao tratamento por parte do paciente. Neste estudo, apresenta-se análises, discussões e reflexões acerca da importância da adesão ao tratamento adulto e do quanto a postura otimista pode contribuir para esta adesão e para a melhora da sua condição de saúde, respeitando, por óbvio, as peculiaridades das condições clínicas de cada paciente.

De modo geral, o regime de tratamento diário de uma pessoa com FC inclui nebulizações, fisioterapia respiratória, atividade física, ingestão de antibióticos, suplementos vitamínicos, enzimas pancreáticas e outros. De acordo com Sawick et al (2013), este regime de tratamento diário tende a durar entre duas e três horas, podendo ser visto pelos pacientes como oneroso, cansativo e complexo. Ferreira et al (2018) afirmam que, por ser um regime complexo de autocuidado, é comum a não aceitação do mesmo por parte dos pacientes com FC. Contudo, para que o paciente possa usufruir de uma melhora na sua qualidade de vida, é fundamental que ele tenha uma boa adesão ao tratamento proposto, além de bons hábitos de saúde, incluindo questões psicológicas, como o enfrentamento positivo frente à sua condição de saúde.

A adesão ao tratamento tem sido definida como a extensão na qual o comportamento do paciente coincide com o plano de cuidados acordado com os profissionais de saúde, incluindo médicos e outros profissionais (Ministério da Saúde, 2016). Borges e Porto (2014) afirmam que a definição de adesão aos tratamentos crônicos ressalta também outras dimensões, como o grau de comprometimento de uma pessoa, representado pela adoção do tratamento e da orientação dos profissionais de saúde, bem como da mudança nos estilos de vida individuais, visando à melhora da saúde através da redução dos sinais e sintomas da doença.

Porém, de acordo com Ferreira et al (2018), a baixa adesão ao tratamento do paciente com doença crônica é um problema grave que interfere negativamente na sua eficácia e na qualidade de vida. Segundo o autor, a equipe de saúde tem que estar alerta para esses sinais de não adesão a fim de evitar a ineficácia do tratamento. Por sua vez, a equipe multidisciplinar que atende pacientes com FC exerce papel importante no processo da adesão ao tratamento, considerando a periodicidade dos atendimentos e por muitas

vezes conhecer o paciente adulto desde a infância, contribuindo para a formação de vínculo.

Lask (1994) afirma que a não adesão ao tratamento da FC é um dos maiores problemas no manejo do tratamento, e que uma relação próxima, empática e sem julgamentos por parte dos profissionais da saúde é essencial no processo de melhora das taxas de adesão, que, segundo o autor, podem ter causas diversas.

Este texto busca trazer reflexões acerca da importância da adesão ao tratamento na FC, do papel do profissional da saúde neste processo e da importância da postura ativa e otimista do paciente enquanto protagonista deste tratamento, visando contribuir pela melhora na qualidade de vida, respeitando, por óbvio, suas limitações e condições clínicas peculiares.

## **2. METODOLOGIA**

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo. As pesquisas foram realizadas entre os meses de Março e Junho de 2019, nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, BVS Brasil, Science Direct, Periódicos Capes e Google Acadêmico. Os artigos pesquisados englobavam língua portuguesa e inglesa, sem delimitação de ano. Foram utilizados os seguintes descritores em ciências da saúde: fibrose cística, adesão ao tratamento, motivação, otimismo, doença crônica, Terapia Comportamental Cognitiva, e psicologia em saúde.

### **2.1 Fundamentação Teórica**

#### **2.1.1 Conceituando a Fibrose Cística**

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética, de caráter autossômico recessivo, que, segundo Firmida e Lopes (2011), o gene defeituoso responsável por desencadear a FC nos pacientes acarreta a disfunção de uma proteína que se situa na membrana apical das células epiteliais de muitos órgãos, e que tem como principal função ser um canal de transporte de cloro. Tanto o gene quanto a proteína são chamados de CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). A disfunção desta proteína CFTR resulta em uma doença sistêmica com grande variabilidade de sinais e sintomas, justificando as diferenças clínicas apresentadas pelos pacientes. Acomete, principalmente, os sistemas respiratório e

---

---

gastrointestinal, além de apresentar má absorção intestinal e concentração de cloretos elevada no suor. De modo geral, seus principais sintomas são a tosse crônica, pneumonias e infecções de repetição, dificuldade para ganhar peso e estatura, diarreia, pólipos nasais e suor mais salgado que o normal.

Apesar de já ter sido descrita como uma doença da infância, e definida pelo folclore popular "*pobre criança cuja testa o beijo é salgado, está enfeitada e logo morrerá*" (Welsh, Smith, 1995, apud Bredemeier 2005), não condiz mais com a realidade o conceito da FC como doença fatal, conforme afirmam Firmida e Lopes (2011). Segundo estes autores, avanços no conhecimento sobre os seus mecanismos fisiopatológicos básicos, associados ao progresso terapêutico e à disponibilidade de acompanhamento em serviços especializados, têm impulsionado uma mudança no paradigma do cuidado de "crianças doentes e morredoras" para o de "pessoas, crianças ou adultas, vivendo com uma doença crônica". E estando na fase adulta, este paciente poderá viver, além da sua rotina de tratamento, outras questões relacionadas à sua idade, como por exemplo o desejo de constituir família, gestar, iniciar uma carreira, dentre outros. Para tanto, em tratando-se de um adulto que convive com uma doença crônica, é necessário compreender que, para poder vivenciar tais experiências, faz-se necessária a correta adesão ao tratamento para que ela possa contribuir com a melhora clínica e estabilidade da doença, de acordo com a condição de cada paciente.

Delamater (2006) corrobora com tal reflexão quando revela que parte do sucesso da evolução dos pacientes deve-se à adesão ao tratamento, que pressupõe um envolvimento ativo e colaborativo do paciente em termos de emitir comportamentos que produzam resultados terapêuticos no sentido de controlar a doença.

Por se tratar de uma doença crônica, a FC demandará tratamento diário e por toda a vida, considerando que, até o momento, não há cura descrita para a patologia. De acordo com Sawick et al (2009), as diretrizes de tratamento em FC recomendam uma série de tratamentos crônicos de manutenção, incluindo broncodilatadores, mucolíticos, antibióticos inalatórios, antiinflamatórios e hidratadores das vias aéreas. Além disso, um regime vigoroso de limpeza das vias aéreas e exercícios físicos regulares são recomendados para a maioria dos pacientes com FC. Este regime de tratamento, por sua vez, é demorado e complexo, exigindo o uso de dispositivos específicos, como inaladores ou nebulizadores, com administração variada e tempos de limpeza e desinfecção dos mesmos. Além do cuidado pulmonar, a maioria dos indivíduos com FC requer terapias adicionais, como reposição de enzimas pancreáticas, suplementos vitamínicos, entre outros.

Luz et al (2019) afirmam que, pelo fato de ser uma doença genética e por não possuir elevada frequência na população geral, vivenciar o adoecer por FC em um membro da família constitui um momento de fragilidade e de reorganização de papéis no núcleo familiar. O desvelar da doença, segundo o autor, exige cuidados constantes dentro e fora do domicílio, bem como uma atenção especial dos profissionais de saúde que assistem aos indivíduos e suas famílias.

Os profissionais da saúde, portanto, terão papel fundamental na conduta terapêutica destes pacientes, além de acompanhá-los durante toda a jornada de tratamento ao longo da vida, bem como contribuir para a garantia de que os mesmos estão cumprindo com êxito o regime de tratamento prescrito. E este é um dos principais desafios enfrentados tanto pela equipe de saúde, no que tange à identificação de alternativas que possam estimular à boa adesão ao tratamento, quanto para os pacientes, que serão os diretamente impactados por este processo.

Cabe-se observar, portanto, que pela FC já não ser mais considerada como uma doença da infância, cada vez mais será possível encontrar adultos com FC buscando realizar metas de vida, e que, para tanto, a adesão ao tratamento ocupa importante papel, em tratando-se de uma doença crônica que necessitará de tratamento por toda vida. Neste ponto, ressalta-se a importância da adesão ao tratamento, e da relação aberta entre pacientes e profissionais da saúde, para que juntos possam discutir e trabalhar pela melhor implementação do regime terapêutico prescrito, além da postura otimista, que, para Santos e Wechsler (2015), refere-se a expectativas positivas generalizadas quanto aos eventos futuros, envolvendo a tendência em acreditar que os objetivos são atingíveis mesmo diante de dificuldades.

### **2.1.2 Reflexões acerca da adesão ao tratamento e da postura otimista do paciente adulto**

O conceito de adesão ao tratamento começou a ser desenvolvido por Haynes (1979, apud Romaniszen, 2013) e foi corroborado pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2003, p.3, apud Romaniszen, 2013) como “o grau em que o comportamento do doente (tomar a medicação, e cumprir outras prescrições médicas como dieta e mudança de estilo de vida) coincide com a prescrição clínica”.

Os autores Leite e Vasconcelos (2003) revelam que o conceito de adesão pode variar entre diversos autores, mas que, de forma geral, pode ser compreendido como a

---

---

utilização dos medicamentos prescritos ou de outros procedimentos em, pelo menos, 80% de seu total, observando horários, doses, tempo de tratamento, entre outros.

Porém, Tavares et al (2016) observam que a adesão é muito mais do que apenas seguir o que é prescrito pelos médicos. Os autores descrevem a adesão como sendo um fenômeno multidimensional determinado pela interação de um conjunto de fatores que afetam o comportamento e a capacidade das pessoas de seguir o tratamento, e que, por sua vez, pode contribuir pela melhora da sua condição de saúde. Deste modo, nota-se que para usufruir de uma melhora na condição clínica, não basta apenas os pacientes aderirem ao tratamento da maneira que lhes foi orientada, mas, entenderem que este tratamento é parte importante para a realização de metas, bem como observarem e cuidarem de tantos outros aspectos em suas vidas, como questões emocionais, psicológicas e sociais. Os autores Moraes, Rolim e Costa Jr (2009) corroboram com esta reflexão e observam ainda que as condições de saúde e de doença dos indivíduos são resultantes de um complexo processo de interação entre fatores biológicos, psicológicos e sociais, que podem ser analisadas em função dos comportamentos adquiridos e mantidos ao longo do tempo em determinados contextos.

Ao saber que um paciente têm determinada patologia e que para tal há tratamento, pode parecer óbvio para alguns que o que foi prescrito pelo médico será seguido pelo paciente. Presume-se, deste modo, que se o paciente apresenta alguma condição clínica, e se ele recebe tratamento indicado para tal, ele seguirá esta indicação à risca, aderindo ao que foi prescrito, visando melhorar sua qualidade de vida podendo usufruir de sua plena condição de saúde. Bredemeier (2003) afirma inclusive que, por muitos anos, assumia-se que a ordem dada por um médico seria simplesmente obedecida pelo paciente. Entretanto, o autor afirma que, entre os anos de 1974 e 1977, aproximadamente 250 pesquisas diferentes apontaram que até a metade dos pacientes falhavam em cumprir as recomendações médicas.

Bonfim (2016) revela que a pesquisa da adesão ao tratamento remonta aos primórdios da Medicina e a Hipócrates, o qual, ainda que em tempos remotos, notou que determinados pacientes fingiam seguir suas orientações medicamentosas. Hipócrates (IV AC) já havia feito alusão a não adesão ao tratamento, alertando que os pacientes muitas vezes mentiam quanto à tomada dos medicamentos (Haynes, 1979, apud Bonfim, 2016).

Seja em doenças de ordem crônica ou não, não é raro encontrar estudos que revelam que pacientes já deixaram de seguir o tratamento exatamente como foi prescrito, incluindo horários corretos, entre outros, além de dados que indicam que pacientes não

respondem verdadeiramente aos questionamentos realizados pelas equipes de saúde acerca da qualidade da adesão ao tratamento. E na FC, a baixa adesão ao tratamento pode resultar na piora do quadro clínico do paciente ou na não estabilização das suas condições, que, em alguns casos, poderiam ser estabilizadas ou minimizadas face à adequada adesão ao tratamento.

Tavares et al (2016) observa que os fatores relacionados com a não adesão ao tratamento descritos na literatura estão relacionados com características individuais do paciente, à doença em si, aos medicamentos utilizados e à interação entre o paciente e os serviços de saúde, entre outros. Quittner et al. (2014) revelam que muitos trabalhos apontam para uma proporção de adesão ao tratamento em FC próxima à observada em outras doenças crônicas, variando de 31% a 79%. Em estudo realizado por Arias Llorente et al (2008, apud Bonfim, 2016), nos Estados Unidos, com diferentes formas de tratamento de FC, a taxa geral de adesão verificada entre pacientes nas diferentes faixas etárias foi de 59%. Bonfim (2016) apresenta o fato de que estudos sobre adesão ao tratamento em FC são escassos no Brasil. Segundo o autor, Dalcin et al. (2007, apud Bonfim, 2016) avaliaram 38 pacientes adultos com FC em Porto Alegre, observando que 81,6% deles estavam no grupo de adesão elevada. No mesmo centro, Feiten et al (2016, apud Bonfim, 2016) investigaram a adesão à fisioterapia respiratória de crianças e adolescentes de seis à 17 anos, verificando que 41% dos participantes se encontravam no grupo de baixa/média adesão. Flores et al (2013, apud Bonfim, 2016) realizaram, também em Porto Alegre, um estudo de corte transversal com 63 adultos com FC, em que 60% deles foram incluídos no grupo de adesão elevada; 19%, no grupo de adesão moderada; e 21%, no grupo de adesão ao tratamento precária.

E por quais motivos o paciente com doença crônica e com acesso ao tratamento não adere à este regime, considerando todos os indicadores científicos que comprovam a probabilidade de melhora clínica a partir da adesão ao tratamento? Dood e Weeb (2000) afirmam que os aspectos de maior probabilidade de interferência na adesão são: a questão da apresentação de sintomas na doença (que, na FC, pode-se existir casos de pacientes com doença com manifestação clínica mais leve, em decorrência das suas variantes genéticas), o medo de efeitos colaterais dos medicamentos, a complexidade do tratamento e sua duração. A duração, por sua vez, corrobora com o estudo de Dziuban et al (2010, apud Bonfim, 2016), que identificou, em pesquisa realizada com adolescentes fibrocísticos norteamericanos, que as duas barreiras à adesão mais frequentemente referidas foram o esquecimento e a perda das medicações, além de o paciente ter outras atividades que o

---

mantinham muito ocupado. Metade dos participantes declarou sentir que seguir o tratamento da doença era um fator redutor da liberdade em suas vidas.

Azevedo, Guimarães e Pessoa (2017) revelam que a complexidade da prescrição medicamentosa no tratamento de FC é exemplo claro e objetivo para o favorecimento da não adesão. A utilização de diferentes medicamentos, por vias de administração distintas, distribuídos em múltiplos horários compromete a aceitação e uso por parte do paciente, que passa a fazer, por iniciativa própria, pequenos ajustes no horário e condições de uso.

Orestein et al (1989, apud Bredemeier, 2005), observa que o objetivo geral do tratamento preconizado para a FC é frear a progressão da doença. Segundo o autor, um tratamento regular, que mantenha as vias aéreas limpas, pode manter os pulmões relativamente saudáveis por longos períodos de tempo. Ao mesmo tempo em que se avalia os importantes ganhos em decorrência da adesão ao tratamento, Bredemeier (2005) revela que diversos outros autores concordam que o tratamento que o paciente com FC deve realizar, somado à progressão natural da doença, torna a experiência de ser fibrocístico uma tarefa difícil. Observa também que, apesar dos importantes avanços ocorridos no tratamento, o efeito devastador da FC ainda permanece para o paciente e para a família, afetando diversos aspectos como financeiros e emocionais.

Frente ao referencial exposto, nota-se que o desafio do paciente com FC se dará em conviver com uma doença crônica, ainda sem cura, que demandará tratamento constante e diário, ansiando pela estabilidade clínica para que, por sua vez, possa usufruir e vivenciar diferentes experiências em sua vida. E o desafio do profissional da saúde permeará na apresentação da importância da adesão ao tratamento, e na aplicação de técnicas que possam instigar o aumento da adesão ao tratamento. Contudo, cabe ressaltar que, apesar de importantíssimo, o profissional não é somente o único responsável pela adesão ao tratamento. A responsabilidade, deste modo, é de ambas as partes, conforme revelam Moraes, Rolim e Costa Jr. (2009) quando afirmam que o conceito de adesão pressupõe uma parceria entre quem cuida e quem é cuidado. Nesta parceria, segundo os autores, devem-se considerar algumas variáveis como os níveis de informação dos usuários, a atualização de conhecimentos dos profissionais de saúde, a especificidade dos procedimentos terapêuticos e seus efeitos colaterais, a duração dos tratamentos e a noção de saúde-doença do paciente e do cuidador. Esta mudança de perspectiva insere o cuidado com o paciente como ponto central para uma intervenção participativa de ensino e acompanhamento do processo saúde-doença do paciente (Friberg & Scherman, 2005, apud Moraes, Rolim e Costa Jr. (2009)). Os profissionais de saúde, por sua vez, devem ser

incentivados a adotar estratégias de comunicação e recursos didáticos que auxiliem pacientes e acompanhantes a compreender e aderir às recomendações médicas (Silva, 2005).

Ao mesmo tempo, o paciente, principalmente na fase adulta, ao assumir uma postura ativa, otimista e protagonista do tratamento, enxergando-se enquanto principal responsável pelo processo, poderá ter melhor domínio e entendimento do regime terapêutico e, compreendendo sua importância, apresente melhor adesão. Moraes, Rolim e Costa Jr. (2009) observam que o reconhecimento de que as orientações do profissional de saúde e os comportamentos do paciente são mediados por uma variedade de eventos que podem dificultar ou facilitar a comunicação, constitui-se como um requisito essencial para a maior probabilidade do estabelecimento de níveis interessantes de adesão ao tratamento. Inerente a tal reconhecimento está a premissa de que o profissional de saúde deve disponibilizar atenção incondicional positiva ao paciente, identificando as necessidades sob a perspectiva do próprio paciente. Segundo os autores, dados sociodemográficos, características individuais, condições de desenvolvimento, crenças e valores, constituem elementos essenciais ao estabelecimento do plano de cuidados a ser apresentado e discutido com o paciente e seus familiares.

Revela-se portanto a importância do profissional da saúde entender, pelo ponto de vista do paciente, quais são seus anseios e desejos, metas e planos, para que, juntos, possam identificar quais as melhores formas para realizá-los. Permeiar a discussão de modo que o paciente note que a adesão é parte para a realização dos seus sonhos e desejos, e que ela é parte importante da sua vida, de modo, inclusive, que passe a entender que o tratamento é feito para que ele viva melhor, não tendo a visão de que ele apenas vive para se tratar. Ele poderá, deste modo, ser conduzido ao entendimento de que ele se trata para viver, enxergando o tratamento como algo positivo, e não mais como um peso, e notando que o tempo que ele utiliza todos os dias para a realização do seu regime terapêutico é um investimento de tempo, e não tempo gasto.

Carter e Mac Goldrick (2001, apud Gonçalves, 2015) afirmam que cada doença crônica tem um perfil bastante específico que requer do doente e seus familiares adaptações também específicas a cada fase da doença, sem que isso possa comprometer o desenvolvimento das famílias como um todo. Contudo, o diagnóstico e tratamento de todos os tipos de doenças crônicas trazem inúmeras modificações na vida dos pacientes, seus cuidadores e profissionais de saúde.

Nota-se, frente ao exposto, que conviver com FC desenrola no âmbito emocional

---

---

diferentes situações. Cordeiro et al (2018) revelam que a literatura demonstra que a FC traz consigo um estigma social, considerando a fragilidade imposta pela rotina de tratamentos e as limitações biopsicossociais no cotidiano. O preconceito das pessoas e o medo de falar sobre a doença afastam os participantes de relacionamentos amorosos, por exemplo. Além disto, segundo o autor, uma pesquisa realizada nos EUA com adolescentes e adultos jovens diagnosticados com FC apontou que o sentimento de ser estigmatizado está relacionado com maiores índices de isolamento social, dificuldades financeiras, ansiedade e depressão. A presença do sentimento de vergonha faz com que eles evitem compartilhar com outras pessoas o fato de terem a doença.

Considerando que a FC é uma doença sem cura, que elicia no paciente diferentes questões emocionais, e que, apesar de toda a evolução de tratamento notada nos últimos anos, ainda demanda um complexo manejo de tratamento, o paciente adulto precisará, por sua vez, desenvolver suas estratégias de enfrentamento destas situações. Os profissionais, como supracitado, têm papel importante na condução e explicação da importância do tratamento, mas, ao saber que ambos têm igual importância, reforça-se aqui também o papel do paciente enquanto protagonista do seu tratamento.

E o paciente otimista, que enfrenta a doença de maneira positiva, obtém benefícios? A visão de que o tratamento é parte da sua rotina, ou que o paciente precisa se tratar para viver – e não viver para se tratar, sendo estas posturas positivas, pode resultar em ganhos positivos na qualidade de vida destes pacientes, associado à adesão ao tratamento.

O otimismo, segundo Carver, Scheier, & Segerstrom (2010), é um construto que se refere a expectativas generalizadas favoráveis com relação a acontecimentos futuros e, de modo geral, influencia a maneira como a pessoa percebe a si mesma e o mundo ao seu redor. As pessoas com tendência a ter uma visão otimista acreditam que alcançarão os resultados que desejam, mesmo quando se deparam com dificuldades (Scheier & Carver, 1992) e apresentam estratégias de enfrentamento mais adequadas, persistindo diante dos desafios (Carver & Scheier, 2002).

Santos e Wechsler (2015) afirmam que, ao longo do tempo, foram atribuídas ao otimismo conotações de ingenuidade e negação quanto à realidade, entretanto a investigação empírica tem contribuído para torná-lo um construto melhor respeitado no âmbito teórico e científico (Peterson, 2000, apud Santos e Wechsler, 2015). Nesse sentido, a mudança de visão quanto ao otimismo, ao longo dos anos, está relacionada a um crescente interesse de estudiosos que têm indicado em suas pesquisas a associação entre

o otimismo e benefícios relevantes em diferentes aspectos e contextos (Carver & Scheier, 2002).

Cordeiro et al (2018) revela que algumas das estratégias utilizadas pelos adultos para conviver com a FC, são a postura positiva, otimista e resiliente. A percepção otimista também foi relatada em estudo realizado no norte dos EUA. Seus resultados demonstraram que o otimismo aparece como um fator protetor para o funcionamento emocional, favorecendo a manutenção das perspectivas positivas em relação ao tratamento, assim como aceitar a doença de maneira otimista pode ajudar a lidar com os desafios da FC na vida adulta. Além disso, acreditar na própria competência e autoeficácia para superar as adversidades e serem persistentes também são fatores determinantes para o fortalecimento da resiliência de adultos que convivem com FC.

Entender que a FC é parte de sua rotina, e que a realização do tratamento pode ser parte fundamental para a realização de metas de vida, pode ser um fator favorável e positivo associado à adesão ao tratamento. E o profissional da saúde, enquanto ator fundamental, pode utilizar de estratégias de questionamentos acerca de quais são os sonhos e metas deste paciente para que, ao serem elucidadas, tornem-se fatores motivacionais ao processo de adesão ao tratamento.

Tal afirmação corrobora com os resultados da pesquisa realizada por Cordeiro et al (2018) onde relata que, apesar dos desafios vivenciados na convivência com a FC, os participantes da sua pesquisa elaboraram planos para o futuro que os motivaram a continuar a vida. Os participantes acreditavam que, após a cirurgia de transplante pulmonar, por exemplo, eles teriam autonomia, independência, poderiam casar, ter filhos, constituir família, continuar os estudos e encontrar um bom emprego. Já em estudo realizado em Newcastle, no Reino Unido (apud Cordeiro et al, 2018), a busca pela autonomia, independência e a esperança de uma vida livre das dificuldades da FC eram os principais planos para o futuro de jovens adultos com FC. Isso também foi observado em um estudo realizado na Austrália. As pessoas com FC esperavam ter um futuro livre das rotinas rígidas do tratamento e referiram que um dia poderiam viajar, trabalhar e estudar, deixando no passado as internações hospitalares.

Cordeiro et al (2018) observa que constituir família e tornarem-se pais tem sido cada vez mais apontado como perspectivas futuras de adultos que convivem com FC. De acordo o autor, em uma pesquisa realizada em Gante, na Bélgica, o desejo de ter filhos estava presente nessa população. Dos 46 participantes, 43% disseram que gostariam de ter filhos biológicos e apenas 11,1% indicaram a adoção como opção. O estudo evidenciou

---

---

que as implicações negativas decorrentes da FC no cotidiano dos adultos que convivem com a doença os impulsionam a buscar estratégias de enfrentamento e, mesmo diante do medo e das incertezas do diagnóstico e da possibilidade do transplante pulmonar, buscam concretizar seus projetos de vida.

Maldaner et al. (2008) apontam que características de personalidade são os principais preditores do envolvimento ativo do paciente no seu tratamento. Este apontamento e as afirmações descritas acima corroboram com a suposição de que pacientes com FC adultos, a partir do momento em que recebam uma explicação detalhada e didática da sua equipe de saúde sobre a função e importância de cada etapa do regime de tratamento prescrito, e que tenham visão otimista frente à sua condição clínica, passem a ter melhor adesão ao tratamento, pois a enxergarão como parte fundamental para a realização de metas e objetivos pessoais, e que, apesar das dificuldades citadas, tenham motivação para seguir seu tratamento em busca de qualidade de vida.

Vernon (1975) revela que a motivação é encarada como uma espécie de força interna que emerge, regula e sustenta todas as nossas ações mais importantes. Contudo, é evidente que motivação é uma experiência interna que não pode ser estudada diretamente. Naturalmente, com relação à adesão, não basta a postura motivada e otimista, nem tão pouco a explicação da equipe de saúde. Variáveis como suas condições clínicas, evolução, variantes genéticas, além da compreensão de que a melhora da adesão requer abordagens que levem em conta a percepção do paciente sobre os benefícios e consequências de mudança no padrão de comportamento diário, suas expectativas quanto ao tratamento, influências ambientais e culturais, sua prontidão para mudança, seus valores ideais de saúde e bem-estar, bem como suas características emocionais (Janson-Bjerklie, Ferketich, Benner & Becker, 1992), são fundamentais para que hajam avanços e melhoras clínicas.

Por fim, observa-se que a FC já não é mais uma doença somente da infância, e que inúmeros casos de pacientes adultos foram descritos na literatura. Além disso, é possível concluir que a adesão ao tratamento é primordial para que o paciente possa usufruir de melhora na sua condição de saúde ou observar uma estabilidade em seu quadro clínico, respeitando, porém, as condições clínicas peculiares à cada paciente. É possível analisar e concluir também que a postura otimista contribui para o enfrentamento da doença, bem como pode-se dizer que o papel do profissional de saúde é fundamental no manejo do regime terapêutico e ele, por sua vez, poderá contribuir para a adesão ao explicar e tornar claro para o paciente a importância e função de cada etapa do seu

tratamento, sendo, por fim, um parceiro nesta relação, e não apenas o profissional que cobra e exige resultados deste paciente.

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Analisa-se frente ao referenciado que o resultado positivo da correta adesão ao tratamento não se dará apenas pelo comportamento de seguir adequadamente o que foi prescrito, incluindo horários e demais orientações, mas de um conjunto de fatores que também inclui questões emocionais, como, por exemplo, a forma otimista pela qual o paciente exerga o processo de tratamento contínuo e sua motivação para fazê-lo. Ao receber a prescrição de tratamento, o paciente saberá, a partir da orientação do profissional da saúde que o atendeu, qual medicação deverá tomar, ou qual terapia deverá seguir. Como exposto, na FC comumente os pacientes precisam seguir um regime de tratamento que inclui a ingestão de medicamentos, além da prática da fisioterapia respiratória e da atividade física diária. Ao passo que o profissional da saúde explica detalhadamente cada etapa deste tratamento, e o paciente passa a entender exatamente o motivo pelo qual precisa cumprir com cada uma delas, espera-se que, ao sentir-se parte e entendendo o processo, seja um fator favorável na contribuição da adesão ao tratamento. Além disto, ao instigar o paciente a pensar no seu futuro, e em quantas realizações deseja alcançar, pode-se também demonstrar a importância da adesão ao tratamento enquanto parte fundamental para a realização destas metas, vendo-a como investimento de tempo e não tempo gasto com tratamento.

Outrossim, indagar o paciente acerca de quais são seus sonhos, anseios e metas de vida pode também ser visto como uma importante estratégia de engajamento no que tange à adesão. A pergunta “quais são seus sonhos”, e a afirmativa de que o tratamento adequado poderá ajudá-lo na realização pode auxiliar na mudança de ponto de vista. O paciente poderá tender-se à entender que ele pode se tratar para viver, e não viver para se tratar, além de assumir uma postura otimista e protagonista frente à sua real condição de saúde, respeitando, por óbvio, as limitações e condições clínicas peculiares de cada paciente.

Considera-se como possível limitação da presente pesquisa número reduzido de artigos acerca da FC em pacientes adultos, artigos sobre adesão ao tratamento e postura otimista, no âmbito da psicologia positiva e psicologia comportamental. Sugere-se, portanto, a realização de novas pesquisas que ampliem a relevante discussão acerca do tema apresentado.

---

#### 4. CONFLITO DE INTERESSE

A autora declara ter Fibrose Cística.

#### 5. REFERÊNCIAS

Athanazio, R. A, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal brasileiro de pneumologia**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017. Disponível em [http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v43n3/pt\\_1806-3713-jbpneu-43-03-00219.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v43n3/pt_1806-3713-jbpneu-43-03-00219.pdf).

Azevedo, M.F.M, Guimarães,J.A, Pessoa, V.L.M.P. Adesão ao tratamento medicamentoso em adolescentes com fibrose cística. **Boletim Informativo Geum**, v8., n.3, p.1-7, jul./set., 2017. Disponível em <https://ojs.ufpi.br/index.php/geum/article/viewFile/5624/4257>

Bonfim, B.S. Avaliação da adesão ao tratamento da Fibrose Cística entre crianças e adolescentes de um centro de assistência multidisciplinar. Dissertação de Mestrado. **Universidade Federal da Bahia**, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/21379/1/Bianca%20Sampaio%20Bonfim.pdf>

Borges, S.A.C., Porto, P.N. Por que os pacientes não aderem ao tratamento? Dispositivos metodológicos para a educação em saúde. *Saúde em Debate* [online]. 2014, v. 38, n. 101, pp. 338-346. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-1104.20140031>.

Bredemeier, J. A Experiência de crescer com Fibrose Cística: Investigações sobre qualidade de vida. Dissertação de Mestrado. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. 2005. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/8456/000576124.pdf?sequence=1>

Carver, C. S. & Scheier, M. F. (2002). Optimism. In C. R. Snyder & S. J. Lopez (Eds.), **Handbook of Positive Psychology** (231-243), New York, NY: Oxford University Press.

Carver, C. S., Scheier, M. F., & Segerstrom, S. C. (2010). Optimism. **Clinical Psychology Review**, 30, 879-889.

---

Cordeiro S.M., et al. Experience of adults with cystic fibrosis: a perspective based on social phenomenology. **Rev. Bras. Enferm.** [Internet]. 2018;71(6):2891-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0749>.

Delamater, A. M. (2006). Improving patient adherence. *Clinical Diabetes*. 24 (2): 71– 77. Disponível em [https://pdfs.semanticscholar.org/b23a/fdd002c389526d106d0ad32544d01a7f9db2.pdf?\\_ga=2.240262339.1139718972.1568916892-773849563.1568916892](https://pdfs.semanticscholar.org/b23a/fdd002c389526d106d0ad32544d01a7f9db2.pdf?_ga=2.240262339.1139718972.1568916892-773849563.1568916892)

Dodd, M. E., & Webb, A. K. (2000). Understanding non-compliance with treatment in adults with cystic fibrosis. **Journal of the Royal Society of Medicine**, 93 Suppl 38(Suppl 38), 2– 8. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1305877/>

Ferreira, D. P, et al. Adesão de adolescentes com fibrose cística a terapia de reposição enzimática: fatores associados. **Cien Saude Coletiva**. 2018/Jun. Disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/adesao-de-adolescentes-com-fibrose-cistica-a-terapia-de-reposicao-enzimatica-fatores-associados/16813?id=16813>

Firmida, M. C; Lopes, A. J. Aspectos Epidemiológicos da Fibrose Cística. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, [S.l.], v. 10, n. 4, dez. 2014. ISSN 1983-2567. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/8875/6757>.

Gonçalves, L.O. et al. Coping em pacientes crônicos, cuidadores e profissionais de saúde. **Rev. SPAGESP**, Ribeirão Preto, v. 16, n. 1, p. 107-121, 2015. Disponível em [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-29702015000100009&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-29702015000100009&lng=pt&nrm=iso)

Haynes, R.B. (1979). Introduction. In R. B. Haynes, D.W. Taylor, & D. L. Sackett (Eds.), *Compliance in health care* (pp. 1-10). **Baltimore: Johns Hopkins University Press**.

Janson-Bjerklie, S., Ferketich, S., Benner, P. & Becker, G. (1992). Clinical markers of asthma severity and risk: importance of subjective as well as objective factors. **Heart- Lung**, 21, 265-272.

Lask, B. Non-adherence to treatment in cystic fibrosis. **J R Soc Med**. 1994; 87 (Suppl 21): 25–27. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1294262/>

---

Leite, S.N. Vasconcellos, M.P.C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, 8(3):775-782, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v8n3/17457.pdf>

Luz, G.S, et al. "Peregrinando": vivências de familiares de pessoas com fibrose cística. **Revista Paranaense de Enfermagem**. v. 2, n. 1 (2019). Disponível em: <http://seer.fafiman.br/index.php/REPEN/article/view/518>

Maldaner C. R., Beuter M., Brondani C. M., Budó M. L. D., & Pauletto M. R. (2008). Fatores que influenciam a adesão ao tratamento na doença crônica: o doente em terapia hemodialítica. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, 29(4), 647-53. Disponível em [seer.ufrgs.br/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/7638](http://seer.ufrgs.br/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/7638)

Ministério da Saúde, 2016. Síntese de evidências para políticas de saúde: adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes portadores de doenças crônicas. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília/DF. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sintese\\_evidencias\\_politicas\\_tratamento\\_medicamentoso.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sintese_evidencias_politicas_tratamento_medicamentoso.pdf)

Moraes, A. B.; Rolim, G.; Costa Jr., A. O processo de adesão numa perspectiva analítico comportamental. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v. 11, n. 2, p. 329-345, 21 ago. 2009. Disponível em: <http://www.usp.br/rbtcc/index.php/RBTCC/article/view/408>

Quittner AL, et al. Pulmonary medication adherence and health-care use in cystic fibrosis. **Chest** 2014;146(1):142-51. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480974>

Romaniszen, C.S.R. Estratégias de intervenção para adesão a tratamentos de saúde: Análise da produção Científica realizada no Brasil. Dissertação de Mestrado. **Universidade Estadual de Londrina**. 2013. Disponível em: <https://studylibpt.com/doc/745506/estrat%C3%A9gias-de-interven%C3%A7%C3%A3o-para-ades%C3%A3o-a-tratamentos-de-s...>

Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), 2016. **Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística**. Disponível em <http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2018/10/>

Registro2016.pdf

Santos, M.C, Wechsler, S.M. Análise das publicações científicas sobre otimismo em saúde no último triênio. **PsicolArgum.** 2015 out./dez., 33(83), 470-482 (2015).

Sawicki, G. S., Sellers, D. E., Robinson, W. M. (2009). High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. **Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society**, 8(2), 91–96. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2680350/>

Sawicki, G. S., et al (2013). Treatment complexity in cystic fibrosis: trends over time and associations with site-specific outcomes. **Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society**, 12(5), 461–467. doi:10.1016/j.jcf.2012.12.009 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073628/>

Scheier, M. F., & Carver, C. S. (1992). Effects of optimism on psychological and physical well-being: theoretical overview and empirical update. **Cognitive Therapy and Research**, 16(2), 201-228.

Silva, M.J.P. (2005). **Comunicação tem Remédio**. São Paulo: Edições Loyola.

Tavares, D. M. S. et al. Qualidade de vida e autoestima de idosos na comunidade. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 11, p. 3557-3564, Nov. 2016. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232016001103557&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016001103557&lng=en&nrm=iso)>.

Tavares, N.U.L. et al. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. **Revista de Saúde Pública**. 2016; 50(supl 2):10s. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/rsp/v50s2/pt\\_0034-8910-rsp-s2-S01518-87872016050006150.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rsp/v50s2/pt_0034-8910-rsp-s2-S01518-87872016050006150.pdf)

Vernon, M. D. (1973). **Motivação humana**. Tradução de L. C. Lucchetti. Petrópolis: Vozes. (trabalho original publicado em 1969).

---

---

## A ATUAÇÃO DA TERAPIA OCUPACIONAL NA FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO

### THE PERFORMANCE OF OCCUPATIONAL THERAPY IN CYSTIC FIBROSIS: A REVIEW

**Juliana Nascimento de Oliveira<sup>1\*</sup>, Selma Denis Squassoni<sup>2</sup>, Cecilia Melo Rosa Tavares<sup>3</sup>, Claudia de Amarez Damasio Soares<sup>4</sup>, Nadine Cristina Machado<sup>4</sup>, Priscila Kessar Corodoni<sup>6</sup>, Elie Fiss<sup>7</sup>**

1 - Terapeuta Ocupacional Centro de Reabilitação Pulmonar da Faculdade Medicina do ABC.

2 - Doutora em Ciências da Saúde e Qualidade de Vida. Coordenadora e Fisioterapeuta do Centro de Reabilitação Pulmonar da Faculdade Medicina do ABC.

3 - Mestre em Ciências aplicada a Atividade Física. Psicóloga do Centro de Reabilitação Pulmonar.

4 - Fisioterapeuta Centro de Reabilitação Pulmonar da Faculdade Medicina do ABC.

5 - Doutoranda e Mestre em Ciências da Saúde. Fisiologista do exercício do Centro de Reabilitação Pulmonar.

6 - Professor Doutor em Pneumologia da Faculdade Medicina do ABC

\*e-mail de correspondência: juolive87@gmail.com.

#### RESUMO:

A Fibrose Cística (FC), ou mucoviscidose, é uma doença genética e sem cura caracterizada pelo defeito no transporte iônico, o que diminui a secreção dos fluidos, dificultando sua eliminação por conta do aumento da viscosidade. Pode causar suor mais salgado que o normal, pneumonias de repetição, diarreia, dificuldade de ganhar peso e estatura, dentre outros. Considerando estes sintomas e os prejuízos ocupacionais dos pacientes com FC, o objetivo desta revisão foi realizar levantamento na literatura acerca da temática: A atuação da Terapia Ocupacional (TO) na FC. A busca foi realizada nas bases de dado eletrônicas: MEDLINE, LILACS, PUBMED e SciELO, com as seguintes palavras-chave: TO e FC. Os resultados praticamente não apontam a intervenção nem algum protocolo específico de TO com pacientes FC e revelam a fragilidade no conhecimento dos profissionais sobre a doença. Essa atualização demonstrou escassez de estudos abordando tal temática. Foram encontrados apenas 52 estudos publicados entre 1954 – 2017 e destes apenas cinco tratavam do atendimento de TO com pacientes de FC, assim nota-se a necessidade de novos estudos sobre este tema. A FC é uma doença rara que atinge o campo físico, social, emocional afetando assim as áreas ocupacionais. Deve-se, portanto ser enfatizada a importância da equipe multidisciplinar, incluindo o TO como um agente importante deste tratamento.

**Palavras-chave:** Fibrose Cística e Terapia Ocupacional

#### ABSTRACT:

Cystic Fibrosis (CF), or mucoviscidosis, is a genetic disease that has no cure and is characterized by a defect in ion transport, which decreases fluid secretion, making it difficult to eliminate due to increased viscosity. It may cause saltier sweating than normal, recurrent pneumonia, diarrhea, difficulty in gaining weight and height, among others. Considering these symptoms and the occupational damage of patients with Cystic Fibrosis, the objective of this review was to conduct a literature review on the theme: The Performance of Occupational Therapy in Cystic Fibrosis. The search was performed in the electronic databases: MEDLINE, LILACS, PUBMED and SciElo, with the following keywords Occupational Therapy and Cystic Fibrosis. The results do not indicate the intervention or

any specific protocol of Occupational Therapy in patients with Cystic Fibrosis and reveal the fragility at the knowledge of professionals about the disease. This update demonstrated the scarcity of studies addressing this theme. We found only 52 studies published between 1954 - 2017 and out of these, only five dealt with the care of Occupational Therapists with patients of Cystic Fibrosis, thus there is a need for further studies on this topic. CF is a rare disease that affects physical and social fields, compromising the occupational areas. Therefore, the importance of the multidisciplinary team should be emphasized, including the occupational therapist as an important agent of this treatment.

**KEYWORDS:** Cystic Fibrosis and Occupational Therapy

## 1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC), também conhecida como mucoviscidose é uma doença rara, genética, autossômica recessiva, mais frequente em brancos caracterizada pela disfunção do *gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) que codifica uma proteína reguladora de condutância transmembrana de cloro, ocasionando um desequilíbrio eletrolítico que resulta no espessamento das secreções mucosas devido à disfunção das glândulas de secreção exócrina (Ribeiro *et al.*, 2002; Neto, 2008; Athanzio *et al.*, 2017). Trata-se de uma doença multissistêmica, que ameaça a vida e afeta fundamentalmente a vida do paciente e de seus familiares, impacta a saúde física e mental, econômica e social. Embora o prognóstico da doença tenha melhorado, ainda é uma doença incurável e reduz a expectativa de vida (Hodková, 2008).

A FC leva o organismo a produzir um muco mais espesso que o normal, o que causa bronquiectasias, devido ao acúmulo de secreção, ocasionando inflamações e infecções respiratórias de repetição, como pneumonias e sinusite. Os sintomas mais comuns são dificuldade para respirar, chiado no peito, falta de ar, infertilidade, desnutrição, fezes amolecidas com presença de gordura (no caso de insuficiência pancreática), suor salgado, entre outros (Dos Santos Feitosa *et al.*, 2019).

Atualmente à triagem neonatal (teste do pezinho) pode rastrear os pacientes com a doença, mas o diagnóstico deve sempre ser confirmado pelo teste do suor ou por exame genético. (Ribeiro *et al.*, 2002; Dos Santos Feitosa *et al.*, 2019).

No Brasil, a incidência da FC é estimada em 1:7000 nascimentos, porém essa incidência tem variações de acordo com a miscigenação de cada região. Em relatórios de 2014 do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística os números por região foram: região Sudeste com 1690 casos (48%), região Sul com 741 pacientes (21%), região Nordeste com 659 casos (19%), região Centro-Oeste apresentou 199 doentes (6%) e a região Norte com apenas 152 fibrocísticos (4%). Atualmente, o país dispõe de um programa

---

de ampla cobertura para a triagem neonatal de FC e centros de referência distribuídos nestas regiões para seguimento. (Neto, 2008; Athanazio *et al.*, 2017; Dos Santos Feitosa *et al.*, 2019).

A FC é uma doença que afeta a Função e Estrutura do corpo (Züge *et al.*, 2019), prejudicando assim muitas áreas de ocupação. (American Occupational Therapy, 2008) já que os sintomas podem ocasionar: ausência escolar e no trabalho devido ao número de hospitalizações e consultas médicas; piora na qualidade de sono e no descanso; limitação no lazer e participação social (Webb e Dodd, 1999; Domingues e Martinez, 2010; Haack e Novaes, 2013; Lorenzo e Metz, 2013). Diante desta demanda a presença de um profissional de Terapia Ocupacional (TO) pode contribuir diretamente no tratamento das ocupações descritas acima.

Para a ciência da TO a palavra “Ocupação” está relacionada à “Atividade Cotidiana” e considera que o envolvimento em ocupações estrutura a vida cotidiana e contribui para a saúde e para o bem-estar (American Occupational Therapy, 2008).

A TO é fundamentada na compreensão de que o envolvimento em “Ocupações” estrutura a vida cotidiana e contribui para a saúde e para o bem-estar da pessoa. Compreende, ainda, que estas são multidimensionais e complexas, o que envolve na intervenção os seguintes aspectos do desempenho: os subjetivos (emocionais e psicológicos) e os objetivos (fisicamente observáveis). Estes profissionais avaliam as diversas áreas ocupacionais (American Occupational Therapy, 2008), analisando e orientando o desempenho ocupacional para proporcionar o engajamento do indivíduo em seus papéis, hábitos e rotinas no contexto em que vive (De Terapia Ocupacional, 2015).

Em pacientes com FC a longo prazo há risco mais elevado para a depressão, ansiedade e suicídio. Na vida adulta, a saúde mental tem maior contribuição na satisfação com a vida do que a função pulmonar (Besier e Goldbeck, 2011).

A importância da intervenção do profissional de TO é envolver os pacientes nas ocupações e atividades que permitam a participação desejada ou necessária em casa, na escola, no local de trabalho e na vida comunitária tornando possível ao paciente fibrocísticos, participar de ocupações que o empoderam e tornam possível o envolvimento em ocupações positivas que promovem a saúde (Wilcock, 2006; American Occupational Therapy, 2008).

Outro aspecto importante para estes pacientes são as práticas esportivas e/ou Reabilitação Pulmonar, que contribuem com o desenvolvimento ósseo, habilidades motoras, condicionamento cardiovascular e autoestima (Webb e Dodd, 1999; Neto, 2008;

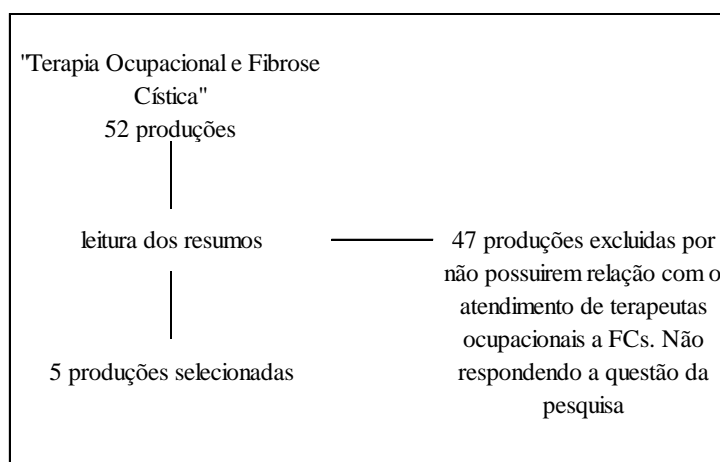
Haack e Novaes, 2013) e estas melhorias afetam positivamente as ocupações prejudicadas.

Considerando todas estas áreas de prejuízo ocupacional, percebe-se a importância do atendimento da TO nesta população. Apesar da TO não constar nas diretrizes de equipe multidisciplinar no Brasil para atendimento de FC (Athanzio *et al.*, 2017), este trabalho tem o objetivo de buscar as referências desta prática de atendimento, apontar a importância na equipe e também melhorar o conhecimento dos profissionais desta área, (Webb e Dodd, 1999), atualizando os conhecimentos referentes a TO na FC, que é considerado uma doença rara.

## 2. MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, LILACS, PUBMED e SciELO, no período de agosto de 2018 a janeiro de 2019. As palavras-chave usadas foram: *Fibrose Cística e Terapia Ocupacional*. A pesquisa não foi limitada por tempo devido ao baixo número de títulos encontrados neste assunto, nem idioma e idade. As referências consultadas também foram usadas como levantamento de publicações referente ao tema.

Conforme a Figura 1, dos 52 artigos encontrados, somente cinco eram relevantes ao tema proposto, isto é o atendimento de TO com FC. Os Outros artigos colocaram consideraram a palavra “Ocupação” com a função de “Trabalhar” e não “Atividade Cotidiana” como é compreendida na TO, que entende que o envolvimento em “Ocupações” estrutura a vida cotidiana e contribui para a saúde e para o bem-estar.



**Figura 1:** Fluxograma das produções selecionadas

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela 1 são apresentados os títulos e resumos dos artigos encontrados com as especificações do atendimento de TO com FC.

**Tabela1:** Produções selecionadas, acerca da temática da Terapia Ocupacional e a Fibrose Cística, Santo André, SP, 2019.

ANO	TÍTULO DO ARTIGO	PERIÓDICO	AUTORES	OBJETIVO	CONCLUSÃO
1984	Use of health services by chronically ill and disabled children	Medical Care	Smyth-Staruch k., Breslau N., Weitzman M., Gortmaker S.	Descrever o uso dos serviços de saúde para FC, Mielodisplasia, PC e Doenças Congênitas e investigar o tempo de uso deste serviço para cada grau da doença e fatores socioeconômicos.	Houve variação clínica entre os grupos comparados referente à hospitalização e ao atendimento dos profissionais de reabilitação dentre os quais : Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Fonoaudiologia e Nutrição. Referente a Terapia Ocupacional 40% do total dos pacientes desta pesquisa usaram o serviço (FC não houve retorno com TO). Esta pesquisa foi realizada com uma população de baixa renda de Ohio nos EUA.
2004	Mothering a child with hidden impairments	American Journal of Occupational Therapy	Cronin, A. F.	Esta pesquisa explora como a deficiência em criança influencia as rotinas e ocupações familiares. É um estudo qualitativo constituído em entrevistas com 22 mães de crianças com TDAH, transtorno comportamental e 22 mães de crianças com FC.	Nesta análise, as experiências de mães de crianças com FC foram consistentes com resultados de pesquisas em outras condições crônicas, a família lhes fornece amplo suporte físico e emocional. Embora as mães de crianças com FC relataram uma tristeza emocional persistente, elas sentiram que eram capazes de "normalizar" as suas rotinas diárias. Já as com as crianças TDAH referem muitas alterações em sua rotinas diárias.
2009	Rehabilitation and Transition After Lung Transplantation in Children	Elseiver Inc	Burton J.H., Marshall M.J., Munro P., Moule W., Snell G. I., Westall G. P.	Descrever os principais componentes de reabilitação pediátrica ambulatorial. O programa foi criado dentro do serviço de transplante de pulmão adulto. Com sessões semanais para pacientes e familiares, incluíram educação em saúde sobre o transplante (incluindo FC), de fisioterapia e terapia ocupacional.	Este programa intensivo de reabilitação e educação proporciona aos pacientes e suas famílias uma base de conhecimento sobre o transplante, permitindo uma recuperação física significativa. Mostra que a comunicação continua entre Equipe médica de transplante pulmonar, do terapeuta ocupacional, do fisioterapeuta durante esse período permite que o programa seja flexível e atendida às necessidades individuais dos pacientes e de suas famílias.
2013	Occupational therapy practitioners' knowledge and perceptions of childhood asthma and cystic fibrosis	Occupational Therapy in Health Care	Lorenzo R. Metz A.	Este estudo avaliou os profissionais de terapia ocupacional pediátrica, seus conhecimentos e percepções sobre as DRCs: asma e FC	Os entrevistados indicaram que a confusão sobre o papel da terapia ocupacional é uma barreira no atendimento de crianças com DRCs. Os resultados podem sugerir ajustes curriculares educacionais e propor cursos de educação continuada para expandir no conhecimento das CRDs.
2017	Occupational therapy to motivate adherence to nebulized therapy among children with cystic fibrosis: a token economy intervention (Apresentado em poster na Conferência Européia de FC)	Journal of Cystic Fibrosis	G. Paris, L. Graziano, T. Perelli, B. Giacomodonato, M. De Marchis, C. Fantacci, E. Bonci	Avaliar o impacto de uma intervenção "token economy", sistema de gestão de contingências baseado no reforço sistemático do comportamento-alvo, na melhora da adesão à terapia nebulizada em um grupo de crianças com FC.	Uma intervenção de terapia ocupacional baseada em "token economy" (técnica comportamental baseada em trocas e recompensas) poderia ser um meio adequado para melhorar a adesão a terapia nebulizada para pacientes pediátricos com FC. Houve melhora significativa no uso do tratamento e capacidade do exercício. Melhora não significativa na função pulmonar

\* FC = Fibrose Cística TDAH= transtorno de déficit de atenção e hiperatividade PC= Paralisia Cerebral DRC= Doenças Respiratórias Crônicas

Com base nos critérios pré-estabelecidos para esta revisão, foram encontrados cinco trabalhos, sendo que só um deles aponta uma proposta de intervenção para melhora da aderência ao uso da medicação (Paris *et al.*, 2017). Os demais mostram que TOs

atenderam as crianças e famílias, mas sem descrições da abordagem (Burton *et al.*; Smyth-Staruch *et al.*, 1984; Cronin, 2004), e apenas um discorre sobre o conhecimentos dos profissionais sobre as Doenças Respiratórias Crônicas (DRCs) (Lorenzo e Metz, 2013). Abordamos algumas informações sobre a prática de atendimento baseado no Documento de Estrutura a Prática da Terapia Ocupacional (American Occupational Therapy, 2008), considerando os principais pontos de avaliação e intervenção da TO que caberia a FCs. Como se viu no levantamento desta pesquisa, ainda há muito que se aprender e publicar sobre as doenças respiratórias e a TO. Esta pesquisa pode contribuir para nortear os profissionais da área sobre os principais focos de investigação dessa condição patológica e esclarecer sua importância neste atendimento multidisciplinar.

Na tabela 2 está descrito algumas complicações decorrentes da FC e diante destas peculiaridades de acometimento se faz necessário um modelo de atendimento multidisciplinar que possibilite tratamento mais extenso e eficaz, resultando em aumento da expectativa de vida dos pacientes.

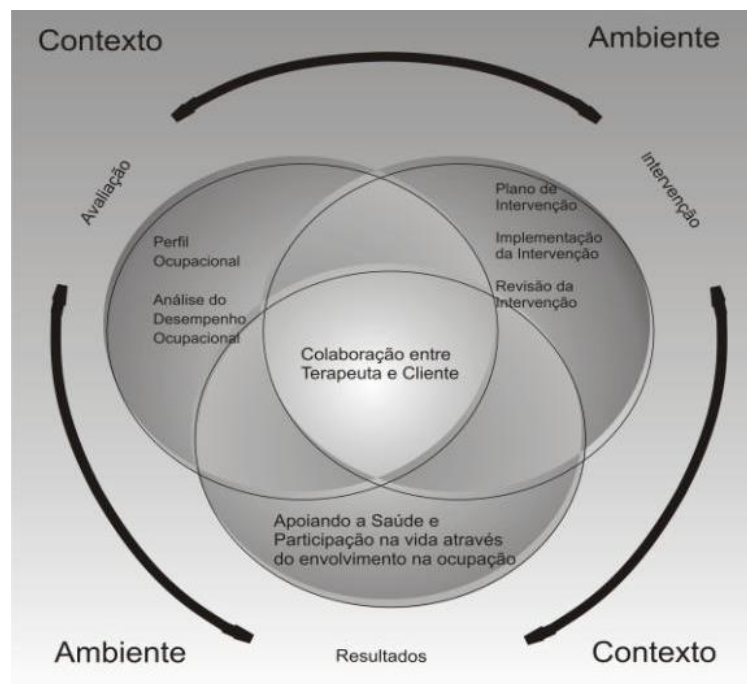
**Tabela 2:** Complicações FC. Chest 2004 (Yankaskas *et al.*, 2004)

Taxa de complicação em adultos e crianças FC		
complicações	Adultos%	Crianças%
Colonização de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	79	47
Resistência à ciprofloxacina	22	4
Resistência a tobramicina	15	6
Colonização da <i>Burkholderia cepacia</i>	6	2
Hemoptise maciça	1,8	0,1
Pneumotórax	1,4	0,2
Em suplementação de oxigênio continuamente	6	1
Diabetes ( relacionada FC ) que requer insulina	16,2	2,5

Em pesquisa relacionada à intervenção da TO nas Hospitalizações Gerais, a predominância do atendimento está na enfermagem com ênfase em: Promover o desenvolvimento neuropsicomotor, social e afetivo; orientação e apoio à família; intervenção no espaço físico dentre outras (Domingues e Martinez, 2010).

A avaliação ocupacional inicial do FC deve incluir: Atividade de Vida Diária; Atividades Instrumentais de Vida Diária; Sono e Descanso; Trabalho; Participação social; Educação e Lazer. Na infância verificar o desenvolvimento neuropsicomotor através do brincar dirigido e livre para prevenção e orientação aos pais sobre a importância do deixar brincar tanto para os aspectos físicos, como para os cognitivos e socioemocionais (American Occupational Therapy, 2008; Mieto *et al.*, 2013), que muitas vezes nas crianças FCs é interrompido ou impedido devido ao alto número de repetições de infecções respiratórias, uso de oxigenoterapia e/ou internações. A análise clínica se dá pensando em como a função e estrutura do corpo (Züge *et al.*, 2019) estão comprometidas pela doença e se afeta as áreas de ocupação já mencionadas.

A história clínica é focada na ocupação do paciente com FC e no caso das crianças, como a rotina é administrada pelos cuidadores, estes também são orientados junto à equipe multidisciplinar sobre: uso de medicações, hábitos alimentares, rotinas de sono e a importância do brincar e/ou lazer nas práticas esportivas. O diagnóstico de FC causa um estresse na vida dos pais, o que afeta a dinâmica familiar, daí a importância de um suporte social aos familiares, ampliando o atendimento para além do paciente (Neto, 2008), afetando positivamente na qualidade de vida do fibrocísticos. (Dalcin e Abreu E Silva, 2008; Pfeifer e Silva, 2009). Essa avaliação permite o levantamento das demandas ocupacionais e de como está o desempenho do portador de FC e assim possibilita a intervenção da TO adequada a cada paciente.



**Figura 2.** Possível Processo da Terapêutica Ocupacional na Fibrose Cística (American Occupational Therapy, 2008)

---

Em todo o processo desde a avaliação, intervenção e o resultado são imprescindíveis à participação e adesão do paciente, pois ele é o principal agente da sua saúde. O envolvimento nas ocupações pertinentes ao tratamento do FC como o uso adequado da medicação e a alimentação indicada pelo Nutricionista pode ser uma difícil tarefa para os pacientes FC. Nestes casos o TO pode contribuir com a organização desta nova rotina, encontrando estratégias junto ao paciente para melhorar a adesão aos tratamentos (Paris *et al.*, 2017).

Um estudo realizado na França relata que no “Trabalho” mais da metade dos FCs (em torno de 55%) consideram que tiveram limitações devido à doença, 67% acharam que a FC impediu de ter uma carreira e 37% acreditavam que era motivo da sua baixa renda. Apenas 33% contam em entrevista de emprego sobre a doença e 62% contam aos seus colegas. Adaptações de trabalho foram feitas para 22% dos pacientes e na maioria relacionada ao período de horas trabalhadas (Laborde-Castérot *et al.*, 2012). O “Trabalho” é uma área de ocupação importante para atuação da TO junto aos pacientes FC, tanto para adaptação como para readequação. (Roley *et al.*, 2008)

Pode-se encontrar TOs trabalhando em diferentes contextos – nas áreas de saúde, educação e social. Na saúde, trabalhando com promoção de saúde, prevenção, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos com pacientes que durante sua vida tenham apresentado alguma dificuldade de ordem motora, cognitiva, sensorial, funcional ou psíquica que afetem seu cotidiano e comprometam sua autonomia e qualidade de vida. Tanto pode ser o bebê que tem seu desenvolvimento atrasado quanto à criança que devido à evolução de uma doença vai perdendo habilidades; o jovem que precisa usar uma medicação contínua ou o adulto que quer maior autonomia para realizar seu autocuidado; ou ainda, o idoso que apresenta sinais de senilidade. Ou seja, o Terapeuta Ocupacional pode trabalhar com todas as etapas da vida, dentro da necessidade de cada uma.

Esta revisão trouxe informações relevantes sobre o conhecimento que o profissional de TO sabe sobre a FC e até mesmo de outras Doenças Respiratórias Crônicas (DRC's), sugerindo ampliar o conhecimento profissional (Lorenzo e Metz, 2013) para atendimento e futuras pesquisas sobre uma temática de tanta importância.

Vale ressaltar que há muito que se pesquisar a cerca desta temática e todas as minúcias que cada área ocupacional pode sofrer com uma diagnóstico de FC o que se pode concluir a importância do atendimento de TOs qualificados para estas demandas respiratórias, sendo que doença pulmonar evolui em praticamente 100% dos fibrocísticos para *cor pulmonale* (Ribeiro *et al.*, 2002), pois os profissionais de TO podem se especializar

---

---

na avaliação e intervenção em uma “Função do corpo” específica. (American Occupational Therapy, 2008).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise de estudos que abordamos a FC é uma doença rara que atinge o campo físico, social, emocional afetando assim as áreas ocupacionais. Deve-se, portanto ser enfatizada a importância da equipe multidisciplinar, incluindo o TO como um agente importante nestas ações, uma vez que esta pode favorecer a melhora do desempenho e o aumento da participação na vida cotidiana.

Sugere-se que mais estudos sejam desenvolvidos descrevendo tanto a prática de atendimento como também da ampliação dos conhecimentos do Terapeuta Ocupacional relacionada à Fibrose Cística e/ou DRC's.

#### 5. REFERÊNCIAS

AMERICAN OCCUPATIONAL THERAPY, A. Occupational therapy practice framework: Domain & Process 2nd edition. **Am J Occup Ther**, v. 62, p. 625-683, 2008.

ATHANAZIO, R. A. et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **Jornal brasileiro de pneumologia. Brasília. Vol. 43, no. 3 (mai./jun. 2017), p. 219-245**, 2017. ISSN 1806-3713.

BESIER, T.; GOLDBECK, L. Anxiety and depression in adolescents with CF and their caregivers. **Journal of cystic fibrosis**, v. 10, n. 6, p. 435-442, 2011. ISSN 1569-1993.

BURTON, J. H. et al. Rehabilitation and transition after lung transplantation in children. 1: Elsevier, 2009. p.296-299.

CRONIN, A. F. Mothering a child with hidden impairments. **American Journal of Occupational Therapy**, v. 58, n. 1, p. 83-92, 2004. ISSN 0272-9490.

DALCIN, P. D. T. R.; ABREU E SILVA, F. A. D. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. **Jornal brasileiro de pneumologia. Brasília. Vol. 34, n. 2**

(2008), p. 107-117, 2008. ISSN 1806-3713.

DE TERAPIA OCUPACIONAL, A. A. Estrutura da prática da Terapia Ocupacional: domínio & processo. **Rev Ter Ocup Univ São Paulo**, v. 26, p. 1-49, 2015.

DOMINGUES, A. C. G.; MARTINEZ, C. M. S. Hospitalização infantil: buscando identificar e caracterizar experiências de terapia ocupacional com crianças internadas. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, v. 9, n. 1, 2010. ISSN 2526-8910.

DOS SANTOS FEITOSA, M. et al. Fibrose cística em dois irmãos adultos em estado da Amazônia: estudo de caso. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n. 2, p. e128-e128, 2019. ISSN 2178-2091.

HAACK, A.; NOVAES, M. R. G. Exercício físico e fibrose cística: uma revisão bibliográfica. **Comun. ciênc. saúde**, v. 24, n. 2, p. 145-154, 2013. ISSN 1980-0584.

HODKOVÁ, P. Psychologické aspekty chronického onemocnění cystická fibróza-coping. 2008.

LABORDE-CASTÉROT, H. et al. Employment and work disability in adults with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 11, n. 2, p. 137-143, 2012. ISSN 1569-1993.

LORENZO, R. F.; METZ, A. E. Occupational therapy practitioners' knowledge and perceptions of childhood asthma and cystic fibrosis. **Occupational therapy in health care**, v. 27, n. 3, p. 256-270, 2013. ISSN 0738-0577.

MIETO, F. S. R.; BRUNELLO, M. I. B.; DA SILVA, C. D. Procedimentos de avaliação da qualidade do brincar na prática da terapia ocupacional: um estudo exploratório. **Revista de Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo**, v. 24, n. 2, p. 95-102, 2013. ISSN 2238-6149.

NETO, N. L. **Fibrose cística: enfoque multidisciplinar**. Hospital Infantil Joana de Gusmão, 2008. ISBN 8598854026.

PARIS, G. et al. 264 Occupational therapy to motivate adherence to nebulized therapy

---

---

among children with cystic fibrosis: a token economy intervention. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 16, p. S130, 2017. ISSN 1569-1993.

PFEIFER, L. I.; SILVA, M. A. D. Avaliação da qualidade de vida em crianças com fibrose cística. **Revista do NUFEN**, v. 1, n. 2, p. 118-130, 2009. ISSN 2175-2591.

RIBEIRO, J. D.; RIBEIRO, M. Â. G. D. O.; RIBEIRO, A. F. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. **Jornal de pediatria**, 2002. ISSN 0021-7557.

ROLEY, S. S. et al. Occupational therapy practice framework: domain & process 2nd edition. **The American journal of occupational therapy**, v. 62, n. 6, p. 625, 2008. ISSN 0272-9490.

SMYTH-STARUCH, K. et al. Use of health services by chronically ill and disabled children. **Medical Care**, p. 310-328, 1984. ISSN 0025-7079.

WEBB, A. K.; DODD, M. E. Exercise and sport in cystic fibrosis: benefits and risks. **British journal of sports medicine**, v. 33, n. 2, p. 77, 1999.

WILCOCK, A. A. **An occupational perspective of health**. Slack Incorporated, 2006. ISBN 1556427549.

YANKASKAS, J. R. et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. **Chest**, v. 125, n. 1, p. 1S-39S, 2004. ISSN 0012-3692.

ZÜGE, C. H. et al. Entendendo a funcionalidade de pessoas acometidas pela Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) sob a perspectiva e a validação do Comprehensive ICF Core Set da Classificação Internacional de Funcionalidade/Understanding the functionality of people concerned by Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) under the perspective and validation of the Comprehensive ICF Core Set of the International Classification of Functionality. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, v. 27, n. 1, 2019. ISSN 2526-8910.

---

---

## AS FERRAMENTAS DE EDIÇÃO GENÉTICA NA FIBROSE CÍSTICA

### GENETIC EDITING TOOLS IN CYSTIC FIBROSIS

Letícia Werzel Bassai<sup>1</sup>, Jhonatan Basso Lino<sup>1</sup>, Patrícia Shigunov<sup>1</sup>

1 - Laboratório de Biologia Básica de Células-Tronco - Instituto Carlos Chagas (FIOCRUZ - PARANÁ)

Autora correspondente: patricia.shigunov@fiocruz.br

#### RESUMO

A fibrose cística é uma doença genética causada por mutações no gene CFTR, não tem cura e causa obstruções nas vias aéreas do pulmão e nos ductos pancreáticos. O objetivo desta revisão é discutir os estudos de correção do gene CFTR utilizando três ferramentas de edição genética: CRISPR/Cas9, Zinc-Finger e TALEN. Todas essas estratégias envolvem a clivagem de uma região específica do DNA, geralmente uma região próxima à mutação. Após a clivagem, a célula ativa a maquinaria de reparo por homologia e utiliza como molde o DNA doador contendo a sequência correta. As técnicas apresentam capacidade de correção das mutações, porém ainda possuem baixa eficiência e podem causar efeitos adversos em outras regiões do DNA. Dessa forma, mais estudos são necessários a fim de tornar essas técnicas mais eficientes e seguras para aplicações futuras em terapias gênicas.

**Palavras chave:** CFTR, CRISPR/Cas9, TALENs, Zinc-finger, fibrose cística

#### ABSTRACT

Cystic fibrosis is a genetic disease caused by mutations in the CFTR gene, has no cure and causes obstructions in the lung airways and pancreatic ducts. The objective of this review is to discuss studies of the CFTR gene correction using three genetic editing tools: CRISPR / Cas9, Zinc-Finger and TALEN. All of these strategies involve the cleavage of a specific region of the DNA, usually a region close to the mutation. After the cleavage, the cell activates the homology repair machinery which uses a donor DNA containing the correct sequence as template. The techniques have the ability to correct the mutations, but they still have low efficiency and can cause adverse effects in other regions of the DNA. Thus, more studies are needed in order to make these techniques more efficient and safer for future applications in gene therapies.

**Keywords:** CFTR, CRISPR/Cas9, Zinc-finger, cystic fibrosis

## 1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística é uma doença genética, também conhecida como mucoviscidose, que afeta vários órgãos, sendo os pulmões os mais afetados. A doença é causada por defeitos (mutações) em um gene chamado “canal regulador que atravessa a membrana” e CFTR é a sigla desse gene em inglês. Como o próprio nome já diz, esse gene codifica uma

---

---

proteína que fica na membrana das células onde controla o movimento de água e íons de cloreto e sódio dos tecidos que revestem os alvéolos nos pulmões, intestinos, pâncreas, vesícula biliar, entre outros órgãos.

O gene CFTR está localizado no cromossomo 7 do genoma humano e é necessário que os dois alelos, um proveniente do pai e um da mãe, possuam a mutação, para a manifestação dos sintomas. Por isso, essa doença é classificada como autossômica recessiva. A ausência desse canal funcional na membrana das células altera a retenção de muco desses tecidos, tornando-o mais viscoso e favorecendo infecções pulmonares recorrentes, entre outros agravos (HODGES, CONLON, 2018).

Já foram descritas mais de 2.000 variantes do CFTR, das quais aproximadamente 346 foram determinadas como causadoras da fibrose cística (U. S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE CLINICAL TRIALS. GOV, 2019). Estas variantes ou combinações de variantes têm efeitos diferentes na quantidade e função da proteína CFTR. Algumas variantes estão associadas a sintomas mais leves ou a um órgão em particular, enquanto outras podem estar associadas a sintomas mais graves (BERICAL et al., 2019).

Essa doença não tem cura, no entanto há diferentes medicamentos que melhoram a qualidade de vida das pessoas portadoras dessa doença. A insuficiência pancreática, por exemplo, pode ser tratada com reposição de enzimas pancreáticas. Em relação aos efeitos sobre os pulmões, infecções são recorrentes exigindo a administração de antibióticos frequentemente. Além disso, existem diferentes medicamentos para modular a função da CFTR como: ivacaftor - um potenciador do CFTR (RAMSEY et al., 2011), Orkambi - combinação de um corretor de CFTR (Lumacaftor) com Ivacaftor (GRAEBER et al., 2018), Tezacaftor/ivacaftor - corretor de CFTR (TAYLOR-COUSAR et al., 2017), terapia tripla - tezacaftor, ivacaftor e Vx659 ou Vx445 (DAVIES et al., 2018; KEATING et al., 2018). Todos esses medicamentos amenizam os sintomas melhorando a qualidade de vida, mas devem ser utilizados por toda a vida do paciente com fibrose cística.

Por se tratar de uma doença genética, a terapia gênica é uma das esperanças para a cura definitiva dos portadores. Há mais de uma década, vários grupos têm utilizado a estratégia de entrega do gene CFTR correto por meio de vetores virais e plasmídeos (ALTON et al., 2015a ; ALTON et al., 2015b; GRIESENBACH, GEDDES, ALTON, 2004; U. S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE CLINICAL TRIALS.GOV, 2018, 2019). No caso de utilização de adenovírus, os maiores desafios foram as respostas imunológicas causadas pela necessidade de repetições da terapia, pois o gene não é integrado ao genoma das células e a expressão é efêmera (CRYSTAL, 1995). Os desafios foram ainda maiores nas

terapias utilizando plasmídeos administrados diretamente pelas vias respiratórias devido ao muco com alta densidade, o que dificultou a entrada do gene (ALTON et al., 2015a ; ALTON et al., 2015b; U. S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE CLINICALTRIALS.GOV, 2018, 2019). Além disso, deve ser levado em consideração a integração desse gene no genoma e o nível de expressão do gene promovida pelo promotor utilizado. Uma opção terapêutica que tem sido estudada na última década para as doenças genéticas é a terapia gênica por edição genética para corrigir as mutações. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo principal revisar os artigos científicos que utilizam ferramentas de edição genética, como CRISPR, Zinc Finger e TALEN para a correção das mutações no gene CFTR.

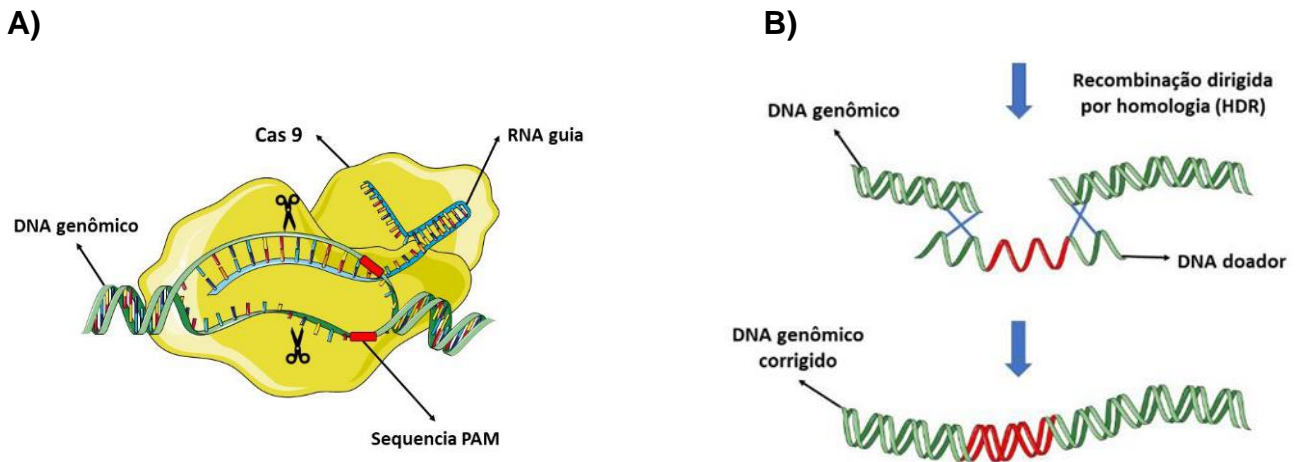
## 2. METODOLOGIA

Este trabalho abordou como tema principal a correção do gene CFTR. A metodologia empregada foi o estudo exploratório-descritivo baseado em publicações específicas sobre o assunto. Foram utilizadas as bases de dados Science Direct, Scielo e PubMed para buscas de artigos e livros utilizando as seguintes palavras-chave: correção de CFTR, “correction of CFTR”, CRISPR, ZINC-FINGER, TALEN e CFTR. Selecionou-se os artigos que apresentavam as características relevantes ao objetivo da revisão publicados nos últimos 10 anos.

## 3. REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 CRISPR

A técnica de edição genética denominada CRISPR/Cas9 vem sendo utilizada por vários grupos de pesquisa na tentativa de corrigir as mutações no gene CFTR. A técnica é baseada em dois elementos: o RNA guia e uma endonuclease denominada Cas9. A construção do RNA guia é feita com a fusão de duas sequências de RNA: (1) uma sequência específica capaz de parear com uma sequência de DNA de interesse e (2) uma sequência que irá ancorar na enzima Cas9. O complexo formado pela Cas9 e RNA guia irá parear no DNA de forma específica e se existir um sítio denominado *protospacer adjacent motif* (PAM), a nuclease será capaz de clivar a dupla-fita do DNA (Figura 1A) (ZHANG et al., 2015).



**Figura 1. Sistema de edição genética utilizando CRISPR-Cas9.** (A) O RNA guia reconhece a região alvo por pareamento de bases e a nuclease Cas9 realiza a clivagem do DNA. (B) Com a dupla quebra do DNA, a maquinaria de reparo da célula utiliza a homologia para a correção das sequências.

A quebra da dupla fita do DNA ativa os mecanismos de reparo da célula, sendo um deles o reparo dirigido por homologia. Neste caso, um DNA doador pode ser disponibilizado como molde para correção via recombinação homóloga (Figura 1B) (HSU et al., 2014). As regiões das extremidades do DNA doador devem parear com as sequências adjacentes da região clivada, assim, o mecanismo de reparo dirigido por homologia usa o DNA doador como molde para a união das fitas clivadas e restaura a sequência (SANZ et al., 2017). Embora o desenho do RNA guia seja específico para a sequência alvo, este pode parear de forma imperfeita (*mismatches*) em outras regiões do genoma (PENG et al., 2018). Se este pareamento ocorre próximo a um sítio PAM, pode ocorrer uma edição fora do alvo, denominada *off-target*. Essas edições podem gerar mutações em regiões codificantes, como genes que regulam a proliferação celular, e como consequência favorecer o surgimento de câncer. Dessa forma, os *off-targets* são um dos desafios da aplicação bem sucedida desta técnica. Atualmente, existem diferentes ferramentas *online* e gratuitas para desenho do RNA guia e mapeamento dos possíveis alvos (TABELA 1), o que auxilia no estudo, predição da eficiência e especificidade da técnica.

**TABELA 1** - Ferramentas disponíveis para o desenho do RNA guia

<b>Ferramenta</b>	<b>website</b>	<b>Referência</b>
CRISPR.mit	<a href="https://zlab.bio/guide-design-resources">https://zlab.bio/guide-design-resources</a>	Hsu <i>et al.</i> , (2013)
E-CRISPR	<a href="http://www.e-crisp.org/E-CRISP/">http://www.e-crisp.org/E-CRISP/</a>	Heigwer <i>et al.</i> , (2014)
CRISPOR	<a href="http://crispor.tefor.net/">http://crispor.tefor.net/</a>	Zhu <i>et al.</i> , (2014)
CRISPRscan	<a href="http://www.crisprscan.org/">http://www.crisprscan.org/</a>	Moreno-Mateos <i>et al.</i> , (2015)
EuPadget	<a href="http://grna.ctegd.uga.edu/">http://grna.ctegd.uga.edu/</a>	Peng <i>et al.</i> , (2015)
CRISPRdirect	<a href="http://crispr.dbcls.jp">http://crispr.dbcls.jp</a>	Naito <i>et al.</i> , (2015)
PROTOSPACER	<a href="http://www.protospacer.com/">http://www.protospacer.com/</a>	MacPherson; Scherf (2015)
CRISPR-DO	<a href="http://cistrome.org/crispr/tool">http://cistrome.org/crispr/tool</a>	Ma <i>et al.</i> , (2016)
CHOPCHOP	<a href="https://chopchop.cbu.uib.no/">https://chopchop.cbu.uib.no/</a>	Labun <i>et al.</i> , (2016)
CCTop	<a href="https://crispr.cos.uni-heidelberg.de/index.html">https://crispr.cos.uni-heidelberg.de/index.html</a>	Stemmer <i>et al.</i> , (2017)
GuideScan	<a href="http://www.guidescan.com/">http://www.guidescan.com/</a>	Perez <i>et al.</i> , (2017)
CASPER	<a href="https://github.com/TrinhLab/CASPER">https://github.com/TrinhLab/CASPER</a>	Mendoza; Trinh (2018)

Fonte: Adaptado de Cui *et al.*, (2018)

Há duas abordagens pelas quais a técnica de CRISPR pode ser aplicada na fibrose cística: (1) correção da mutação *in vitro* para corrigir o gene e restaurar a função do canal CFTR e (2) aplicação da técnica na construção de linhagens celulares contendo as mutações de fibrose cística como ferramenta para entender seu efeito e testar novas abordagens de correção.

Dentro da primeira abordagem, Hsu e colaboradores (2013) utilizaram a técnica de CRISPR/Cas9 para corrigir o gene CFTR de pacientes homocigotos para a mutação F508del. As células foram isoladas do intestino delgado e grosso em um modelo de cultura tridimensional (organoide). A transfeção de plasmídeos contendo a informação para expressão da proteína Cas9 da espécie *Streptococcus pyogenes*, sequência do RNA guia e DNA doador (sequência correta) foi realizada por agentes lipídicos. Após a seleção das células contendo o plasmídeo, a maior parte dos clones obtidos eram heterocigotos para a mutação F508del, apresentando uma eficiência de correção de cerca de 0,2%. Para confirmar a presença de *off-targets* nas regiões preditas, foi realizado o sequenciamento de um total de 16 clones e apenas um apresentou mutações. Para avaliar o funcionamento do

---

canal CFTR, os autores realizaram um ensaio com o ativador forskolina, avaliando por microscopia a expansão da área superficial nos organóides corrigidos, sugerindo que o canal estava funcional.

Posteriormente, Firth e colaboradores em 2015 isolaram fibroblastos da pele de pacientes com fibrose cística homocigotos para a mutação F508del do gene CFTR e reprogramaram essas células para células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs). A correção da mutação foi realizada pelo sistema CRISPR/Cas9 através de eletroporação do plasmídeo contendo a sequência da Cas9, um plasmídeo com a sequência do RNA guia, o DNA doador com a sequência correta e outros elementos (transposase). A confirmação da integração foi realizada por PCR resultando em uma eficiência de 16,7%, os *off-targets* foram verificados por sequenciamento do exossoma total. Os resultados demonstram que não houve mutações nos locais preditos, porém, observou-se alterações em outros locais do genoma, que segundo os autores não estão relacionadas com a técnica. Em seguida, as células corrigidas foram diferenciadas para células epiteliais de vias aéreas com a presença e função do CFTR na membrana detectada por diferentes técnicas.

Em 2019, Ruan e colaboradores compararam a entrega de plasmídeo versus ribonucleoproteína (RNP) através da transfecção por eletroporação e agentes lipídicos para gerar as mutações mais frequentes da fibrose cística (F508del, G542X e G551D) em células pluripotentes induzidas (iPSCs), avaliando assim a eficiência do método empregado, desenho do RNA guia e quantidade de mutações. A transfecção por eletroporação com entrega da ribonucleoproteína se mostrou o mais eficiente em relação a porcentagem de mutações geradas. Para realizar a correção da mutação F508del, foi utilizada uma linhagem de iPSC derivada de paciente homocigoto para a mutação. Após a aplicação da técnica, observou-se, a partir de dados de sequenciamento em larga escala, que cerca de 12% dos alelos foram corrigidos e não foram detectadas mutações nos locais preditos. Em seguida, a edição genética foi confirmada e não afetou a pluripotência e a capacidade de diferenciação da célula. Além disso, os autores também realizaram a correção em uma linhagem de células de adenocarcinoma CFPAC-1 com a mutação F508del e utilizando a mesma estratégia de edição obtiveram 1,07% dos alelos corrigidos. A funcionalidade do canal CFTR foi medida pelo efluxo de íons iodo e uso de sonda fluorescente, evidenciando a restauração funcional do canal CFTR.

As mutações G542X e W1282X de fibrose cística causam códons *stop* prematuros no mRNA causando a degradação e ausência do canal CFTR funcional na membrana apical da célula. Em 2018, Valley e colaboradores utilizaram a técnica de CRISPR/Cas9

para construção de três linhagens de células homocigotas para as mutações F508del, G542X e W1282X. O sistema CRISPR foi utilizado através da entrega da ribonucleoproteína e do DNA doador por eletroporação. Para confirmar a linhagem com as mutações, foram realizados sequenciamento das regiões alvo, entre outras técnicas, e não foram identificadas mutações nas regiões preditas. Em seguida, foram avaliados os efeitos de fármacos (Lumacaftor VX-809, G418, SMG1i) sobre essas linhagens. Desta forma, os autores pontuam que as linhagens obtidas através da técnica de CRISPR/Cas9 são modelos de estudo funcionais para ensaios de desenvolvimento de novas drogas.

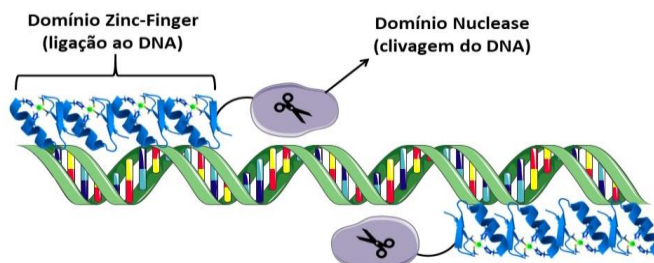
Em 2017, Sanz e colaboradores utilizaram o CRISPR/Cas9 para remover regiões do gene CFTR com mutações que prejudicam o processamento do mRNA. As mutações analisadas no trabalho afetam aproximadamente 1,5% dos indivíduos com fibrose cística, sendo elas: (1) c.1679+1634A> G; (2) c.3140-26A> G e (3) c.3718-2477C> T. No trabalho, os autores elaboraram um modelo artificial para estudar a correção dessas mutações. A linhagem de células de rim de embrião humano (HEK293T) foram transfectadas com plasmídeos contendo regiões do gene CFTR com as mutações citadas acima. Os autores transfectaram o sistema CRISPR nessa linhagem celular e obtiveram eficiência que variou de 25 a 47% de correção das mutações no plasmídeo. O trabalho não demonstrou estudos funcionais do canal CFTR e como se trata de um modelo artificial (as mutações expressas em plasmídeos) há dificuldade na extrapolação do resultado obtido nessas células para a mutação no genoma.

Por fim, Xia e colaboradores em 2018 buscaram a inserção de uma cópia correta do gene CFTR em uma região do genoma conhecida e que não tem efeitos adversos na célula, conhecido como locus AAVS1. Para este fim, os autores utilizaram vetores adenovirais que tem como vantagens a baixa imunogenicidade e entrega de grandes sequências. O adenovírus possuía a informação para expressão do RNA guia, proteína Cas9 e um cassete com a sequência correta do gene CFTR flanqueado por braços de homologia de 4000 bases. As células de linhagem epitelial pulmonar (A549 e iB3-1) com as mutações F508del e p.Trp1282Ter foram transduzidas com os adenovírus. Para aumentar a integração no genoma e inibir a via de reparo por união de extremidade não-homóloga, foi utilizada a molécula SCR7, um inibidor de DNA ligase, que aumentou a eficiência da integração em 1,5 vezes. A inserção do gene CFTR no locus AAVS1 foi confirmada, bem como a função do canal pela medida do efluxo de íons iodeto. Os autores não avaliaram a presença de *off-targets* ou inserções fora do *locus* estudado.

### 3.2 ZINC - FINGER

Zinc Finger (ZFN) são nucleases formadas por domínios proteicos que têm a propriedade de se ligarem ao DNA e são conhecidos como dedos de zinco. Essas enzimas possuem três ou mais dedos de zinco que são responsáveis por reconhecer uma seqüência de 3 pares de bases no DNA (Figura 2). Além disso, essa proteína possui outro domínio denominado FokI, capaz de promover uma dupla clivagem no DNA que pode ser reparado pelo mecanismo de reparo por homologia da célula (LEE et al., 2012).

Lee e colaboradores (2012) utilizaram essa estratégia para a correção da mutação F508del, para isso desenharam domínios de reconhecimento próximos da mutação no gene CFTR para correção via reparo dirigido por homologia em células do epitélio do brônquio e traquéia. Os autores relataram uma dupla quebra e uma frequência de reparo via união de extremidades não-homólogas de 7,8%. O reparo da mutação no gene CFTR pelo mecanismo de reparo dirigido por homologia com o DNA doador fornecido por um plasmídeo apresentou uma eficiência global menor que 1%. No estudo não foram avaliadas clivagens inespecíficas e também não foram feitos ensaios funcionais do canal.



**Figura 2. Sistema de edição genética utilizando Zinc-Finger.** O domínio zinc-finger reconhece de forma específica a região de interesse e o domínio nucleásico realiza a clivagem do DNA. Com a dupla quebra do DNA, a maquinaria de reparo da célula utiliza a homologia para a correção das seqüências (Figura 1B).

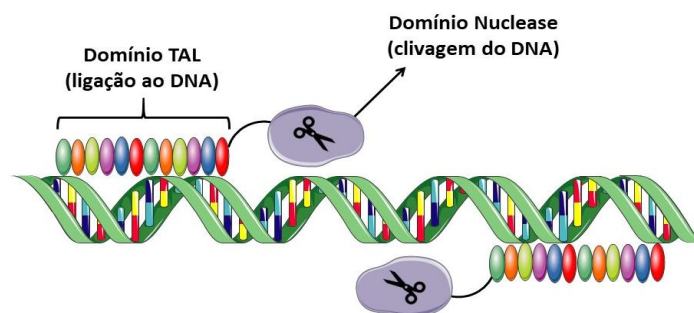
Em 2015, Crane e colaboradores utilizaram a técnica de *zinc finger* para corrigir o gene CFTR via reparo dirigido por homologia em células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) geradas a partir de fibroblastos isolados de pacientes heterozigotos com as mutações F508del e I507. O genoma dos clones positivos para a correção foi sequenciado e não foi detectada nenhuma mutação. As células corrigidas foram diferenciadas para epitélio, com a expressão e função do canal CFTR foram avaliadas, evidenciando a

capacidade de diferenciação das células corrigidas e funcionalidade do canal com a produção da glicoproteína CFTR madura e funcional.

Logo, no ano seguinte, Bednarski e colaboradores utilizaram uma célula de linhagem do epitélio bronquial com a mutação F508del como modelo de correção. Usando as nucleases direcionadas para o *locus* da mutação F508del, foi adicionada a sequência codificante (éxons 11 a 27), denominada pelo autor de super-éxon, para a produção do canal CFTR. A integração do super-éxon resultou na expressão de um mRNA corrigido e, através da medida da corrente elétrica, foi detectado que o transporte iônico também foi restaurado. Os autores identificaram integração aleatória do DNA doador no genoma mostrando a necessidade de otimização da estratégia.

### 3.3 TALEN

Esse outro sistema de edição gênica é baseado no sistema de uma nuclease efetora do tipo ativadora de transcrição (TALEN – transcription activator-like effector nucleases), ou seja, o sistema é formado por um domínio capaz de reconhecer uma região alvo do genoma e um domínio de endonuclease que irá realizar a clivagem do DNA dupla fita (Figura 3). A clivagem gerada pelo TALEN irá ativar o mesmo mecanismo de reparo de DNA por homologia do sistema CRISPR/Cas9. O domínio de ligação TALEN possui uma sequência repetida com cerca de 35 aminoácidos conservados, mas os resíduos da posição 12 e 13 são altamente variáveis e esses resíduos apresentam forte correlação com o reconhecimento de nucleotídeos específicos. A combinação desses resíduos nessas posições possibilita uma diversidade de sequências para regiões específicas do DNA (FERREIRA; BENTO; MIYAMOTO, 2016; VASCONCELOS; FIGUEIREDO, 2015).



**Figura 3. Sistema de edição genética utilizando TALEN.** O domínio TAL de ligação ao DNA reconhece de forma específica a região de interesse e o domínio nuclease realiza a clivagem do DNA. Com a dupla quebra do DNA, a maquinaria de reparo da célula utiliza a homologia para a correção das sequências (Figura 1B).

Em 2016, Suzuki e colaboradores foram capazes de gerar células-tronco pluripotentes induzidas a partir de células epiteliais traqueobrônquica de pacientes com fibrose cística. Em seguida, realizaram a correção da mutação pelo sistema TALEN e DNA doador com o gene do CFTR correto. Os autores confirmaram a ausência de mutações fora do alvo (*off-targets*) e essas células foram diferenciadas para células epiteliais da via aérea sob co-cultivo direto com uma linhagem de célula epitelial do brônquio pulmonar imortalizada (homozigota para a mutação F508del). As células diferenciadas apresentavam características de células epiteliais da via aérea pela expressão do marcador de superfície ZO1, além disso, possuíam atividade do canal CFTR para o transporte de íons cloreto. Por fim, verificaram também que as células-tronco pluripotentes induzidas tinham a capacidade de se diferenciar em linhagens de células inflamatórias quando submetidas ao processo de diferenciação mesoderme/hematopoiético, o que seria importante para a imunidade dos pacientes com fibrose cística no combate às infecções.

Por outro lado, Xia e colaboradores em 2019 utilizaram o sistema TALEN para introduzir um gene repórter *LacZ* e o gene CFTR em uma linhagem de célula epitelial da via aérea com as mutações F508del e W1282X. O vetor adenoviral foi utilizado para a entrega no interior das células do sistema contendo TALEN e o DNA doador direcionado para o locus AAVS1. Uma das vantagens observadas pelos autores foi a expressão transiente do sistema TALEN nas células de estudo, o que seria desejável para uma terapia gênica. Os autores obtiveram uma eficiência de integração do gene *LacZ* no genoma das células em cerca de 5% e com a adição do SCR7, que auxilia no reparo por homologia, houve acréscimo de 1,2% na integração do gene. A os níveis de expressão do mRNA de CFTR foram detectados até a 18ª passagem das células transfectadas e conseguiram detectar a proteína CFTR na membrana das células até a 12ª passagem. Além disso, a atividade do canal de condutância para o efluxo de cloreto e iodeto foi demonstrada.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As ferramentas de edição genética têm evoluído constantemente a fim de obter mais segurança e eficiência da correção para que a mesma possa ser utilizada como terapia. A eficiência das ferramentas descritas nesta revisão para corrigir o gene CFTR no genoma ainda é muito baixa, variando entre 0,2 a 16,7% em ensaios *in vitro*. Os estudos têm buscado moléculas que aumentem a eficiência dessa edição, como por exemplo a SCR7 que apresentou uma contribuição de apenas 1,2% na correção de mutações. A

especificidade da edição pela Zinc-finger e TALEN é fornecida por domínios proteicos que se associam ao DNA, diferente da técnica de CRISPR que tem o RNA guia como elemento central para o reconhecimento da região a ser editada. Dentre as diferentes estratégias, a técnica de CRISPR tem mostrado maior eficiência de correção comparado ao Zinc-finger e TALEN. Muitos estudos ainda são necessários com a finalidade de entender essas ferramentas moleculares e encontrar maneiras de otimizar suas funções junto à maquinaria de reparo das células. Ainda, estudos em animais serão necessários para saber quantas células devem ser corrigidas para que os sintomas da doença diminuam ou desapareçam e quais seriam as eficiências e efeitos sistemáticos dessas ferramentas no organismo.

## 5. AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Dra. Isabela Tiemy Pereira e Dra. Cintia Delai da Silva Horinouchi pela revisão desse trabalho. Esse trabalho foi financiado pela FIOCRUZ - Programa Inova.

## 6. REFERÊNCIAS

ALTON, E. W. F. W.; BOYD, A. C.; DAVIES, G.; et al. A phase I/IIa safety and efficacy study of nebulized liposome-mediated gene therapy for cystic fibrosis supports a multidose trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 192, n. 11, p. 1389-1392, 2015a.

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

BEDNARSKI, C.; TOMCZAK, K.; HÖVEL, B. V; et al. Targeted integration of a super-exon into the CFTR locus leads to functional correction of a cystic fibrosis cell line model. **PLoS ONE**, v. 11, n. 8, p. 1–15, 2016.

BERICAL, A.; LEE, R. E.; RANDELL, S. H.; et al. Challenges facing airway epithelial cell-based therapy for cystic fibrosis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 1–12, 2019.

CFTR2 Variant List History. **Clinical and Functional Translation of CFTR**, 2019. Disponível em: <[https://cftr2.org/mutations\\_history](https://cftr2.org/mutations_history)>. Acesso em: 22/06/2019.

---

---

CRANE, A.M; KRAMER, P.; BUI, J.H.; et al. Targeted correction and restored function of the CFTR gene in cystic fibrosis induced pluripotent stem cells. **Stem Cell Reports**, v. 4, n. 4, p. 569-577, 2015.

CRYSTAL, R. G.; JAFFE, A.; BRODY, S.; et al. A phase 1 study, in cystic fibrosis patients, of the safety, toxicity, and biological efficacy of a single administration of a replication deficient, recombinant adenovirus carrying the cDNA of the normal cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in the lung. **Human Gene Therapy**, v. 6, n. 5, p. 643-666, 1995.

CUI, Y.; XU, J.; CHENG, M.; et al. Review of CRISPR/Cas9 sgRNA Design Tools. **Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences**, v. 10, n. 2, p. 455–465, 2018.

DAVIES, J.C.; MOSKOWITZ, S.M.; BROWN C.; et al. Vx-659–tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two phe508del alleles. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 17, p. 1599–1611, 2018.

DOENCH, J. G.; FUSI, N.; SULLENDER, M.; et al. Optimized sgRNA design to maximize activity and minimize off-target effects of CRISPR-Cas9. **Nature Biotechnology**, v. 34, n. 2, p. 184–191, 2016.

FERREIRA, M. R.; BENTO, E. D. S.; MIYAMOTO, C. A. Sistemas de edição genômica – zfn, talens e crispr/cas9. **Revista Conexão Eletrônica**, v. 13, n. 1, 2016.

FIRTH, A. L.; MENON, T.; PARKER, G.S.; et al. Functional gene correction for cystic fibrosis in lung epithelial cells generated from patient iPSCs. **Cell Reports**, v. 12, n. 9, p. 1385-1390, 2015.

GRAEBER, S. Y.; DOPFER, C.; NAEHRLICH, L.; et al. Effects of lumacaftor-ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 197, n. 11, p. 1433–1442, 2018.

GRIESENBACH, U.; GEDDES, D. M.; ALTON, E. W. F. W. Advances in cystic fibrosis gene therapy. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 10, n. 6, p. 542–546, 2004.

HEIGWER, F.; KERR, G.; BOUTROS, M. E-CRISP: fast CRISPR target site identification. **Nature Methods**, v. 11, n. 2, p. 122–123, 2014.

HODGES, C. A.; CONLON, R. A. Delivering on the promise of gene editing for cystic fibrosis. **Genes and Diseases**, v. 6, n. 2, p. 97–108, 2018.

HSU, P. D.; SCOTT, D. A.; WEINSTEIN, J. A.; et al. DNA targeting specificity of RNA-guided Cas9 nucleases. **Nature Biotechnology**, v. 31, n. 9, p. 827–832, 2013.

Human mesenchymal stem cell infusion in patients with cystic fibrosis (HAPI). **U. S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov**, 2018. Disponível em:  
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03058068?cond=stem+cell+fibrose+cystic&rank=2>  
>. Acesso em: 22/06/2019.

KEATING, D.; MARIGOWDA, G.; BURR, L.; et al. VX-445–tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two phe508del alleles. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 17, p. 1612–1620, 2018.

LABUN, K.; MONTAGUE, T. G.; GAGNON, J. A.; et al. CHOPCHOP v2: a web tool for the next generation of CRISPR genome engineering. **Nucleic Acids Research**, v. 44, n. W1, p. W272–W276, 2016.

LEE, C. M.; FLYNN, R.; HOLLYWOOD, J.A; et al. Correction of the  $\Delta F508$  mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene by zinc-finger nuclease homology-directed repair. **Bio Research Open Access**, v. 1, n. 3, p. 99-108, 2012.

MA, J.; KÖSTER, J.; QIN, Q.; et al. CRISPR-DO for genome-wide CRISPR design and optimization. **Bioinformatics**, v. 32, n. 21, p. 3336–3338, 2016.

MACPHERSON, C. R.; SCHERF, A. Flexible guide-RNA design for CRISPR applications using Protospacer Workbench. **Nature Biotechnology**, v. 33, n. 8, p. 805–806, 2015.

MENDOZA, B. J.; TRINH, C. T. Enhanced guide-RNA design and targeting analysis for precise CRISPR genome editing of single and consortia of industrially relevant and non-model organisms. **Bioinformatics**, v. 34, n. 1, p. 16–23, 2018.

---

MORENO-MATEOS, M. A.; VEJNAR, C. E.; BEAUDOIN, J.; et al. CRISPRscan: designing highly efficient sgRNAs for CRISPR/Cas9 targeting in vivo. **Nature Methods**, v. 12, n. 10, p. 982–988, 2015.

NAITO, Y.; HINO, K.; BONO, H.; et al. CRISPRdirect: Software for designing CRISPR/Cas guide RNA with reduced off-target sites. **Bioinformatics**, v. 31, n. 7, p. 1120–1123, 2015.

PENG, H.; ZHENG, Y.; ZHAO, Z.; et al. Recognition of CRISPR/Cas9 off-target sites through ensemble learning of uneven mismatch distributions. **Bioinformatics**, v. 34, n. 17, p. i757–i765, 2018.

PEREZ, A. R.; PRITYKIN, Y.; VIDIGAL, J. A.; et al. GuideScan software for improved single and paired CRISPR guide RNA design. **Nature Biotechnology**, v. 35, n. 4, p. 347–349, 2017.

RAMSEY, B.W.; DAVIES, J.; MCELVANNEY, N.G.; et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 18, p. 1663–1672, 2011.

RUAN, J.; HIRAI, H.; YANG, D.; et al. Efficient gene editing at major CFTR mutation Loci. **Molecular Therapy-Nucleic Acids**, v. 16, p. 73-81, 2019.

Safety and tolerability study of allogeneic mesenchymal stem cell infusion in adults with cystic fibrosis (CEASE-CF). **U. S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov**, 2019. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02866721?cond=stem+cell+fibrose+cystic&rank=1>>. Acesso em: 22/06/2019.

SANZ, D. J.; HOLLYWOOD, J. A.; SCALLAN, M. F.; et al. Cas9/gRNA targeted excision of cystic fibrosis-causing deep-intronic splicing mutations restores normal splicing of CFTR mRNA. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, p. 1–13, 2017.

STEMMER, M.; THUMBERGER, T.; DEL SOL KEYER, M.; et al. CCTop: an intuitive, flexible and reliable CRISPR/Cas9 target prediction tool. **PLoS ONE**, v. 10, n. 4, p. e0124633, 2015.

SUZUKI, S.; SARGENT, R. G.; ILLEK, B.; et al. TALENs facilitate single-step seamless SDF correction of F508del CFTR in airway epithelial submucosal gland cell-derived CF-iPSCs. **Molecular Therapy - Nucleic Acids**, v. 5, n. 1, p. e273, 2016.

TARLETON, R.; PENG, D. EuPaGDT: a web tool tailored to design CRISPR guide RNAs for eukaryotic pathogens. **Microbial Genomics**, v. 1, n. 4, p. 1–7, 2015.

TAYLOR-COUSAR, J.L.; MUNCK, A.; MCKONE, E.F.; et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. **The New England journal of medicine**, v. 377, n. 21, p. 2013–2023, 2017.

VALLEY, H. C.; BUKIS, K. M.; BELL, A.; et al. Isogenic cell models of cystic fibrosis-causing variants in natively expressing pulmonary epithelial cells. **Journal of Cystic Fibrosis**, p. 8–15, 2018.

VASCONCELOS, M. J. V.; FIGUEIREDO, J. E. F. TALEN uma ferramenta na edição de genomas. **Documentos / Embrapa Milho e Sorgo, ISSN 1518- 4277**, 2015.

XIA, E.; DUAN, R.; SHI, F.; et al. Overcoming the undesirable CRISPR-Cas9 expression in gene correction. **Molecular Therapy-Nucleic Acids**, v. 13, p. 699-709, 2018.

XIA, E.; ZHANG, Y.; CAO, H.; et al. TALEN-mediated gene targeting for cystic fibrosis-gene therapy. **Genes**, v. 10, n. 1, p. 39, 2019.

ZHANG, X. H.; TEE, L. Y.; WANG, X. G.; et al. Off-target effects in CRISPR/Cas9-mediated genome engineering. **Molecular Therapy - Nucleic Acids**, v. 4, n. 11, p. e264, 2015.

ZHU, L. J.; HOLMES, B. R.; ARONIN, N.; et al. CRISPRseek: a bioconductor package to identify target-specific guide RNAs for CRISPR-Cas9 genome-editing systems. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. 1–7, 2014.

---

---

## AVANÇOS NO TRATAMENTO DA PSEUDOMONAS AERUGINOSA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

### ADVANCES NO TREATMENT GIVES PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

Laura Oliveira Rolim de Carvalho<sup>1</sup> \*, Matheus Rodrigues Nóbrega<sup>2</sup>, Anne Virgynnia  
Rolim de Carvalho Viana<sup>3</sup>, Hiana Beatriz Santos Lima Gomes da Silva<sup>4</sup>, Bruna  
Stéfanni de Medeiros Ramos<sup>5</sup>, Suellen Maria Pinto de Menezes Silva Viana<sup>6</sup>

1 - Graduanda em Medicina da Faculdades Integradas de Patos

2 - Graduando em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba

3 - Pós-graduada em Saúde da Família pela Instituto Superior de Educação Ateneu

4 - Graduanda em Medicina do Centro Universitário de João Pessoa

5 - Graduanda em Medicina Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande

6 - Orientadora e Professora do Centro Universitário de João Pessoa

\*Autor para correspondência: laurarolim123@hotmail.com

#### RESUMO:

A Fibrose Cística é uma doença autossômica recessiva, que se caracteriza por uma disfunção na Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), ocasionando um espessamento das secreções em diversos órgãos. Dessa maneira, há uma maior vulnerabilidade desses pacientes a infecções oportunistas por infecções bacterianas, dentre elas, as causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Esse patógeno é uma bactéria gram-negativa que infecta o pulmão de pacientes com FC e promove um declínio acelerado da função pulmonar provocando uma cronicidade da infecção. Embora, atualmente, haja métodos terapêuticos para o combate a *Pseudomonas aeruginosa*, eles não têm mostrado uma alta eficácia, devido aos fatores de virulência e a alta capacidade de mutações desse patógeno, o que culmina com a multirresistência. O objetivo do trabalho é discutir os avanços no tratamento da *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística. Trata-se de uma revisão sistemática baseada em bibliografias que registraram os possíveis avanços na terapia contra a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com Fibrose Cística. Dessa forma, realizou-se uma seleção sistemática com trabalhos publicados nos serviços: SCIELO, PubMed/MEDLINE, BVS e BJBHS, onde foram incluídos estudos publicados nos últimos 6 anos (2013 a 2019), sem restrição linguística. Diante da análise dos estudos, foi observado a importância das novas perspectivas terapêuticas, como antimicrobianos, imunomoduladores e outras terapias modificadoras de doenças que podem impactar profundamente a vida dos pacientes com FC. Dessa maneira, concluímos que esses avanços trazem novas esperanças para os profissionais engajados no manejo e acompanhamento dos pacientes com fibrose cística.

**Palavras-chave:** Fibrose Cística, *Pseudomonas aeruginosa* e Estratégias.

#### ABSTRACT:

Cystic Fibrosis is an autosomal recessive disease characterized by a dysfunction in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), causing a thickening of secretions in various organs. Therefore, there is a greater vulnerability of these patients to opportunistic infections due to bacterial infections, including those caused by *Pseudomonas*

*aeruginosa*. This pathogen is a gram-negative bacterium that infects the lungs of CF patients and promotes an accelerated decline in lung function leading causing chronic infection. Although, there are currently therapeutic methods for combating *Pseudomonas aeruginosa*, they have not been shown to be highly effective, due to virulence factors and the high mutation capacity of this pathogen, which culminates in multidrug resistance. The aim of this paper is to discuss the advances in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. This is a systematic review based on bibliographies that recorded the possible advances in therapy against the bacterium *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. Thus, a systematic selection was performed with works published in the: SCIELO, PubMed / MEDLINE, VHL and BJHBS, which included studies published in the last 6 years (2013 to 2019), without language restriction. In the analysis of the studies, the importance of new therapeutic perspectives was observed, such as antimicrobials, immunomodulators and other disease-modifying therapies that can profoundly impact the lives of CF patients. Hence, we conclude that these advances bring new hopes for professionals engaged in the management and follow-up of cystic fibrosis patients.

**Keywords:** Cystic Fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa* and Strategies.

## 1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) foi reconhecida nos últimos 70 anos como uma importante doença hereditária e potencialmente letal. Trata-se de uma doença multissistêmica mais frequente em populações descendentes de caucasianos. No sexo masculino, sua incidência é maior que no feminino e a sobrevida mais longa (SANTOS et al., 2017).

As manifestações clínicas desta patologia resultam da disfunção de uma proteína denominada proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística ou Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR). Esta proteína atua como canal de cloreto, regulando o balanço entre íons e água através do epitélio e é encontrada na membrana apical de células do trato respiratório, de glândulas submucosas do pâncreas exócrino, do fígado, dos ductos sudoríparos, do trato reprodutivo, entre outros sítios (SILVA et al., 2015).

Em decorrência da disfunção da CFTR, há uma disfunção imune, além, de vulnerabilidade para infecções bacterianas. Dessa maneira, fatores de virulência bacteriana permitem a liberação de produtos inflamatórios do hospedeiro, que têm efeitos colaterais danosos no tecido pulmonar saudável, o que contribui ainda mais para a disfunção imunológica, iniciando um ciclo de doenças recorrentes e eventualmente crônicas em um ambiente de inflamação patológica (MOTA et al., 2015).

A FC é caracterizada pela disfunção das glândulas exócrinas ocasionando secreções espessas, devido à alteração no funcionamento das trocas de água e sódio nas células das glândulas exócrinas. Como consequência, essas secreções causam obstruções em órgãos, tais como pulmões, pâncreas, intestino, sistema reprodutivo e glândulas

---

sudoríparas. Com isso, os pacientes podem apresentar diferentes manifestações clínicas, isoladas ou combinadas no órgão afetado: tosse crônica, pneumonia recorrente, baixo peso, absorção deficiente de alimentos, pancreatite, íleo meconial e alta concentração de cloreto no suor (REISINHO, GOMES; 2016).

Embora o recém-nascido com FC seja histopatologicamente comparável a um pulmonar saudável, a mutação no CFTR causa defeitos primários significativos na imunidade inata, por exemplo, desidratação e acidificação do líquido de superfície. Essas lacunas nas defesas básicas das vias aéreas predispõem a infecção precoce por patógenos bacterianos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* (Malhotra S; Hayes Jr D; Wozniak DJ, 2019).

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria gram-negativa que comumente infecta o pulmão de um paciente com FC, promovendo um declínio acelerado da função pulmonar. As infecções causadas por esse patógeno frequentemente adquirem um caráter de persistência (cronicidade), e as cepas sofrem uma mudança fenotípica, caracterizada pela produção de um polissacarídeo denominado alginato. Esse fenótipo bacteriano, denominado mucóide, está associado à maior dificuldade (ou quase impossibilidade) de erradicação do patógeno, resultando em uma grande resposta inflamatória e em uma aceleração da perda funcional e piora do prognóstico dos pacientes (SILVA FILHO et al., 2013).

A tobramicina inalatória é o antibiótico mais estudado, assim, como o colistimetato de sódio e o aztreonam na terapêutica de infecções crônicas por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com Fibrose Cística. Embora, atualmente, ainda não haja um tratamento tão eficaz para o manejo desse patógeno em pacientes com FC é essencial discutirmos novas estratégias para a manipulação dessa bactéria. (PESSOA et al., 2015)

Pacientes com essa patologia apresentam necessidades complexas para o manejo da sua doença, necessitando de atendimento especializado que envolva uma equipe multidisciplinar, além de uma adequada estrutura de saúde e acesso a recursos médicos avançados (ATHANAZIO et al., 2017). Dessa forma, o estudo, em questão, objetiva discutir os avanços no tratamento da *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática exploratória realizada por meio de uma revisão bibliográfica, tendo como base livros e artigos obtidos em sites e periódicos relacionados à área da saúde.

A revisão sistemática permite a realização de uma investigação focada em questão bem definida, que visa identificar, selecionar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis. (GALVÃO, PEREIRA; 2014)

Como trata-se de uma pesquisa realizada utilizando base de dados para uma revisão sistemática, não houve a necessidade de o estudo ser encaminhado para análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

O estudo foi realizado em quatro fases. A primeira fase consistiu na definição do título do trabalho com a finalidade de responder a seguinte questão norteadora: “Quais as evoluções na terapia medicamentosa da *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com Fibrose Cística?”. Dessa forma, definimos o seguinte título: “Avanços no tratamento da *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com Fibrose Cística”.

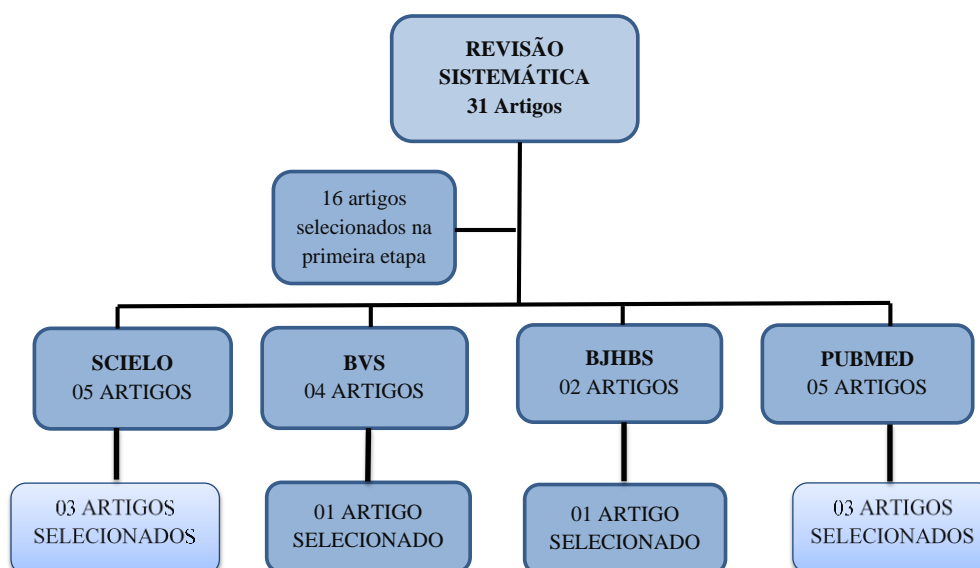
A segunda etapa consistiu em buscar a disponibilidade do tema na literatura científica usando os descritores em ciência da saúde (DECS) “cystic fibrosis”, “*Pseudomonas aeruginosa*” e “strategies”. As bases de dados eleitas foram o SciELO, PubMed/ MedLine e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), além da Brazilian Journal Brazilian Journal of Health and Biomedical Sciences (BJHBS).

Após essas duas fases, foram aplicados os seguintes filtros: espécie humana, artigos completos e gratuitos, publicações entre 2013-2019 e artigos disponíveis em qualquer idioma.

Por fim, foi criada uma tabela com os artigos finais onde foram considerados para análise dos estudos encontrados nesta revisão: O autor/ano, o título, os objetivos e os resultados/conclusões.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Conforme a figura 1 foram encontrados 31 artigos, sendo selecionados 16 artigos após a primeira análise, e, devido a leitura aprofundada para adequação do objetivo da pesquisa, restaram 8 estudos, sendo 3 na SCIELO, 3 na PubMed/MEDLINE, 1 na BVS e 1 na BJHBS, os quais foram utilizados para a revisão. Diante dos achados, 1 (12,5%) é do ano de 2013, 3 (37,5%) do ano de 2016, 2 (25%) do ano de 2017, 1 (12,5%) do ano de 2018 e 1 (12,5%) do ano de 2019. Os artigos selecionados estão descritos no quadro 1, apresentado o autor/ano, o título, os objetivos, e os resultados/conclusões.



**Figura 1:** Fluxograma dos artigos de pesquisa selecionados nas bases de dados.

**Quadro 1:** Características dos estudos selecionados entre *P. aeruginosa* e Fibrose Cística entre 2013-2019

AUTOR, ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	RESULTADOS/CONCLUSÕES
Silva Filho et al, 2013	Infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em pacientes com fibrose cística: evidências científicas sobre o impacto clínico, diagnóstico e tratamento	Abordar conceitos atuais sobre o impacto clínico, o diagnóstico e o tratamento das infecções por <i>P. aeruginosa</i> em pacientes com FC.	Existem diversas evidências de que a colonização precoce por <i>P. aeruginosa</i> tem um impacto significativo no prognóstico de pacientes com FC. O diagnóstico precoce da infecção por <i>P. aeruginosa</i> ainda é um desafio na prática clínica, e a sorologia anti- <i>P. aeruginosa</i> ainda não tem um papel bem estabelecido no dia a dia. O tratamento apresenta novas opções terapêuticas, embora se tenham evidências favoráveis com o tratamento já estabelecido.
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Examinar a associação entre o	Foram encontradas diferenças entre centros nas práticas de tratamento

Smith et al, 2016	antibiotic resistance in Australian cystic fibrosis centres	local de tratamento, sua intensidade e resistência a antibióticos por <i>P. aeruginosa</i> na população australiana com FC.	e perfis de suscetibilidade a antibióticos por <i>P. aeruginosa</i> , além de avaliar o aumento da resistência aos antibióticos em pediatria. Enfatizou-se a necessidade de desenvolver uma maior compreensão das ações antibióticas na doença pulmonar por FC para que possam ser usados de forma mais eficaz e segura.
Souza, et al 2016	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> em hospital da microrregião de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.	Avaliar a qualidade microbiológica da água utilizada em um hospital da microrregião de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil e antibiograma das bactérias encontradas.	A partir dos resultados do antibiograma foi possível analisar a sensibilidade do isolado frente aos principais antibióticos utilizados em tratamentos de infecções. A bactéria se mostrou sensível à tazobactam/piperocilina;aztreonam, ceftazidina, cefepime, imipenem,polimixina,amicocina, ciprofloxacino, gentamicina.
Nebes et al, 2016	Pesquisa de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> na fibrose cística e caracterização de cepas mucóides	Analisar em amostras de escarro e swab de orofaringe a presença do patógeno, identificando sua característica morfotintorial, colonial e presença de cepas com fenótipo mucóide (MUC).	No teste de susceptibilidade aos antibióticos 48% foram sensíveis, 19% apresentaram resistência intermediária e 33% foram resistentes . Contudo uma melhor capacitação profissional e identificação microbiológica, proporcionar um diagnóstico correto, é de muita importância, para uma melhor sobrevida ao paciente fibrocístico.

<p>Athanazio, et al, 2017</p>	<p>Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística</p>	<p>Reunir as principais evidências científicas que norteiam o manejo de pacientes com fibrose cística, incluindo o tratamento da doença respiratória por <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p>O tratamento de erradicação da infecção respiratória inicial por <i>P. aeruginosa</i> é a tobramicina inalatória, enquanto que os antibióticos inalatórios Aztreonam, Colistimettao, de sódio e trobamicina são os recomendados na supressão da infecção crônica por <i>P. aeruginosa</i>. O cenário da fibrose cística no país e no mundo vem sofrendo mudanças drásticas, decorrentes da incorporação de novas tecnologias para o diagnóstico e tratamento da doença.</p>
<p>Santos, EB, 2017</p>	<p>Estudo do uso de Carbapenémicos em uma Unidade de Terapia Intensiva Adulta de um Hospital Público do Município de Vitória da Conquista-Bahia.</p>	<p>Foi analisado o uso deste tipo de antibiótico no trato de pacientes em UTI e analisar as nuances acerca do uso destas drogas de maior prescrição.</p>	<p>As pesquisa, conforme as culturas feitas viu-se 124 (78,48%) sensíveis aos carbapenêmicos e 34 (21,52%) resistentes aos carbapenêmicos</p>
<p>Lee A C; Jones A L, 2018</p>	<p>Multi-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ST235 in cystic fibrosis</p>	<p>Avaliar a introdução de cefalosporina na prática clínica através de um relato de caso.</p>	<p>Estudos recente têm mostrado que novas cefalosporinas como o ceftolozano-tazobactam e a ceftazidima-avibactam (beta-lactamases) exibem atividade contra cepas resistentes de <i>P. aeruginosa</i>. Além disso, foram estimuladas pesquisas simultâneas sobre o papel das terapias não-antibióticas</p>

			incluindo péptidos antimicrobianos, terapia de fagos e nanopartículas metálicas para ajudar na gestão de infecções por <i>P. aeruginosa</i> .
Malhotra S; Hayes Jr D; Wozniak DJ, 2019	Cystic Fibrosis and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : the Host-Microbe Interface	Revisar o entendimento atual da interface do hospedeiro-patógeno que conduz a doença pulmonar da FC.	Até que uma cura seja descoberta, os investimentos continuam no estudo da patogênese da FC doença pulmonar em ambas as áreas laboratorial e clínica. O trabalho futuro nesta área continuará a examinar o combate entre infecção bacteriana e respostas do hospedeiro a fim de observar como alterações nos microambientes locais dentro da via aérea de FC contribuem para o processo de doença, o que contribui para o desenvolvimento de novas terapêuticas modificadoras de doenças que poderiam impactar profundamente a vida dos pacientes com FC.

De acordo com o objetivo desta revisão, ou seja, analisar possíveis avanços no tratamento da *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com FC, conseguimos observar nos artigos que compõem a amostra, estudos que corroboram com a evolução da terapêutica na FC. Para melhor compreensão, dividimos os nossos resultados da seguinte forma:

### 1. Complicação recorrente da infecção crônica pela *P.aeruginosa*

De acordo com Silva Filho et al. (2013) uma complicação comum que ocorre em pacientes com Fibrose Cística é a Exacerbação Pulmonar Aguda (EPA). Frequentemente, a EPA é intercalada com a infecção crônica e requer terapia antibiótica adicional e mais agressiva, dessa maneira, provoca maior resistência bacteriana e perda funcional pulmonar

que habitualmente não é totalmente recuperada com o tratamento.

Da mesma forma, Malhotra; Hayes; e Wozniak (2019) relata que as infecções por *Pseudomonas* são caracterizadas por exacerbações pulmonares apresentadas por aumento da tosse, dispneia, alteração no volume ou cor do escarro, perda de peso e redução da função pulmonar. Assim como alterações bruscas e irreversíveis da anatomia das vias aéreas e do parênquima (bronquiectasias, alterações císticas, obstrução do muco e enfisema), que culminam com a insuficiência pulmonar, levando o paciente ao transplante pulmonar ou morte.

## **2. Diagnóstico precoce da infecção por *Pseudomonas aeruginosa***

Segundo Athanazio et al. (2017), o diagnóstico precoce é fundamental para o bom prognóstico do paciente com FC. Entretanto, apesar dos diversos avanços no diagnóstico e tratamento é notório uma grande heterogeneidade no acesso a esses métodos. Dessa maneira, há uma janela terapêutica que é perdida e culmina com a infecção crônica por bactérias oportunistas, como a *Pseudomonas aeruginosa*.

Da mesma forma, Nebes et al. (2016) mostra a importância no diagnóstico prematuro do microrganismo *Pseudomonas aeruginosa* na Fibrose Cística, uma vez que o início imediato do tratamento nos primeiros anos de vida associado ao acompanhamento constante, através amostras de escarro e de orofaringe em pacientes fibrocísticos facilita o seu tratamento, já que nesse estágio há maior quantidade de cepas multissensíveis.

Entretanto, quando diagnosticado tardiamente, essa bactéria é responsável por danos pulmonares grandiosos, como a perda de peso progressiva ocasionando estados de desnutrição. Além disso, nessa fase a tipagem molecular da *P. aeruginosa* é multiclonal com maior virulência é transmissibilidade. (Souza et. al, 2016)

## **3. Avanços na terapia medicamentosa**

Um grande avanço no que se diz respeito a antibioterapia da *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com FC é encontrado no estudo de Nebes et al. (2016), por se tratar de um estudo completo, cujo método baseou-se no estudo de amostras de escarro e swab de orofaringe. Nele, foi percebido que os antibióticos colistina e meropenem apresentaram 100% de sensibilidade em cepas com característica mucóide (MUC), que nada mais são do que alteração fenotípica destas cepas devido a cronicidade da doença,

tornando-as mais resistentes aos antibióticos de uso comum.

Corroborando com o estudo de Nebes sobre antibioterapia da *Pseudomonas aeruginosa* podemos citar o estudo de Santos, E.B (2017) que enfatizou a sensibilidade da *P. aeruginosa* frente ao meropenem.

Estudos recentes têm mostrado que novas cefalosporinas como o ceftolozane-tazobactam (beta-lactama / beta-lactamase) e a ceftazidima-avibactam (beta-lactama / beta-lactamase) exibem atividade contra cepas resistentes de *P. aeruginosa*. O uso bem sucedido de ceftolozane e tazobactam foi documentado em exacerbações pulmonares de FC com MDR *Pseudomonas aeruginosa*. Nesse sentido, o uso dessas cefalosporinas quando introduzidas na prática clínica, podem ter maior eficácia contra bactérias resistentes a múltiplas drogas (Lee A C; Jones A L, 2018).

Além dos antibióticos, novas opções terapêuticas vêm sendo implementadas com o objetivo de ajudar no combate dos micro-organismos. Dentre elas, pode-se citar a imunoterapia passiva com gamaglobulina G hiperimune, que promove opsonização contra antígenos de superfície da *P. aeruginosa*. Além disso, está em fase de desenvolvimento um novo anticorpo humano recombinante (KB001) que tem como objetivo interferir no mecanismo de virulência da *Pseudomonas aeruginosa*. Assim como um estabilizador de surfactante, que também está em fase de pesquisa na tentativa de combater a colonização e infecção da via aérea pela *Pseudomonas aeruginosa*. (Smith et. al, 2016)

Outrossim, novas drogas para uso inalatório, dentre elas: aztreonam, colimicina, gentamicina e tobramicina em pó seco, foram recentemente testadas a fim de ampliar o leque de possibilidades terapêuticas, no sentido de buscar benefícios nas esferas de resistência bacteriana, tolerabilidade e praticidade de administração. Isso tem forte impacto na segurança e em uma melhor qualidade de vida ao paciente. Dentre elas, aztreonam, colimicina, gentamicina e tobramicina em pó seco. (Silva Filho et al, 2013)

Na área pediátrica, um antibiótico inalatório que vem obtendo grande destaque é o Aztreonam inalatório, o qual vem reduzindo significativamente a densidade de expectoração em pacientes portadores de FC com infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, além disso, ele tem apresentado uma boa tolerabilidade nessa faixa etária. (Smith et. al, 2016)

Uma ferramenta útil 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-organismo. (Lee A C; Jones A L, 2018).

Neste cenário, a adesão ao tratamento passa a ser um fator de grande impacto no resultado clínico e no prognóstico desses pacientes, posto que a falta de compreensão das orientações médicas por pacientes e familiares traz consigo más repercussões clínicas. As terapias por nebulização e a fisioterapia têm os piores índices de adesão, e há evidências de que essas influências apresentam desfechos clínicos relevantes, como a maior necessidade de hospitalização. Portanto, a adesão ao tratamento passa a ser um fator de alto impacto no resultado clínico e no prognóstico desses pacientes (Silva Filho et al, 2013).

#### 4. CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se observar que existem diversas evidências de que a colonização precoce por *P. aeruginosa* tem um impacto significativo no prognóstico de pacientes com Fibrose Cística e que estratégias de erradicação devem ser empregadas, ainda que haja controvérsia sobre qual o melhor esquema terapêutico para tal.

Portanto, o diagnóstico precoce da infecção por *P. aeruginosa* ainda é um desafio na prática clínica e a sorologia anti-*P. aeruginosa* ainda não tem um papel bem estabelecido no dia a dia. As EPAs representam um grande problema para pacientes com FC e sua identificação e tratamento são complexos, resultando frequentemente em perda funcional significativa.

O tratamento de manutenção de pacientes com infecção crônica por *P. aeruginosa* inclui drogas como azitromicina e antibióticos inalatórios e, a despeito de várias evidências favoráveis, ao uso de tobramicina inalatória, a higiene das vias aéreas, a prática de atividades físicas, ao uso de mucolíticos, broncodilatadores, oxigênio, agentes anti-inflamatórios e suporte nutricional, os quais têm o objetivo de melhorar significamente a qualidade de vida desses pacientes na passagem para a vida adulta, embora haja associação da Fibrose Cística com altas taxas de morbidade e mortalidade à idade crescente.

Com base na literatura apresentada, evidencia-se a importância das novas perspectivas terapêuticas, como antimicrobianos, imunomoduladores e outras terapêuticas modificadoras de doenças que poderiam impactar profundamente a vida dos pacientes com FC, mais especificamente a terapia gênica, Imunoterapia passiva com gamaglobulina G

hiperimune, a vacinação por uma vacina bivalente a partir do flagelo da *P. aeruginosa*, como também a dosagem de anticorpos contra *Pseudomonas aeruginosa*. (Ryall, et al. 2014; Tiiddens, et al. 2015)

Assim, essas terapias trazem novas esperanças para todos os profissionais engajados no manejo e acompanhamento dos pacientes com fibrose cística, impactando profundamente a vida dos pacientes com FC.

## 5. REFERÊNCIAS

ATHANAZIO, Rodrigo Abensur et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 43, n. 3, p.219-245, jun. 2017.

CASTRO, M. C. S.; FIRMIDA, M. C.. O tratamento na fibrose cística é suas complicações. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 82-108, 2011.

GALVÃO, T.; PEREIRA, M. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 23, n. 1 p. 183-184, jan/mar. 2014.

LEE, Annabelle C.; JONES, Andrew L.. Multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ST235 in cystic fibrosis. **Paediatric Respiratory Reviews**, [s.l.], v. 27, p.18-20, jun. 2018.

MALHOTRA, Sankalp; HAYES, Don; WOZNIAK, Daniel J. Cystic Fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*: The Host-Microbe Interface. **Clinical Microbiology Reviews**, [s.l.], v. 32, n. 3, p.1-46, 29 maio 2019.

MOTA, Laís Ribeiro et al. Estudos genéticos sobre a Fibrose Cística no Brasil: uma revisão sistemática. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p.238-249, 18 fev. 2016. Universidade Federal da Bahia.

NEBES, Fernando Biscoto, et al, 2016. Pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* na fibrose cística e caracterização de cepas mucóides. **Cad. da Esc. de Saúde, Curitiba**, V.1 N.15: 96-109, 2016.

---

PESSOA, Ingrid Lacerda e et. al. FIBROSE CÍSTICA: ASPECTOS GENÉTICOS, CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR**, João Pessoa, v.11, n.4, p. 30-36, Jun - Ago 2015.

REISINHO, Maria da Conceição Marinho Sousa Ribeiro Oliveira; GOMES, Bárbara Pereira. Nursing interventions in monitoring the adolescent with Cystic Fibrosis: a literature review. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 24, e2845, 2016 .

RYALL, Ben et al. The Mucoïd Switch in *Pseudomonas aeruginosa* Represses Quorum Sensing Systems and Leads to Complex Changes to Stationary Phase Virulence Factor Regulation. **Plos One**, [s.l.], v. 9, n. 5, p.961-966, 22 maio 2014.

SANTOS, Sueli Maria dos Reis; et al. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E SOCIAL DA FIBROSE CÍSTICA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA **Saúde (Santa Maria)**, Vol. 43, n. 1, p. 112-122, Jan./abr, 2017

SANTOS, E. B; PEREIRA, K.M. Estudo do uso de Carbapenêmicos em uma Unidade de Terapia Intensiva Adulta de um Hospital Público do Município de Vitória da Conquista-Bahia. **Revista multidisciplinar e psicologia**. c. V.11, N. 35. Maio/2017

SILVA FILHO, L.V.R.F. e et al. Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística: evidências científicas sobre o impacto clínico, diagnóstico e tratamento. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 495-512, 2013.

SMITH, Daniel J. et al. *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic resistance in Australian cystic fibrosis centres. **Respirology**, [s.l.], v. 21, n. 2, p.329-337, 28 dez. 2015.

SOUZA, Henrique Bianco. Et al. *Pseudomonas aeruginosa* em hospital da microrregião de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. **Infarma Ciências farmacêuticas**. v28.e4.a.pp234-240. 2016

TIIDENS, H.A.W.M, et al, Open label study of inhaled aztreonam for *Pseudomonas* eradication in children with cystic fibrosis: The ALPINE study. **Journal of Cystic Fibrosis**. Volume 14, Pag 111-119, 2015.

---

---

## HISTÓRICO DE IMPLANTAÇÃO DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO TRATAMENTO DA FIBROSE CÍSTICA E UMA EXPERIÊNCIA DE INTERCONSULTAS COM A PSICOLOGIA

### HISTORY OF SETTING UP A REFERRAL CENTER FOR THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS AND AN EXPERIENCE OF PSYCHOLOGY CONSULTATIONS

Carla Cristina Borges<sup>1\*</sup>, Aline Carneiro Bezerra<sup>2</sup>, Denise Radesca Alvares Scaff<sup>3</sup>

1 - Doutoranda do Programa Interdisciplinar em Ciências da Saúde

2 - Psicóloga pela Universidade Federal do Pará, Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza

3 - Instituto de Filosofia e Ciências Humanas/Universidade Federal do Pará

\*e-mail de correspondência: carlaborges.psi@gmail.com

#### RESUMO

Este artigo descreve a realização de um projeto de pesquisa desenvolvido por um grupo de pesquisadores de Psicologia, junto à equipe de profissionais e usuários do programa de Fibrose Cística de um centro de referência no tratamento da doença, localizado na região Norte do Brasil. Foi dada ênfase ao resgate da história da criação do Programa dentro da Instituição, através de entrevistas com funcionários da Instituição e a realização de Interconsultas, junto à profissionais de diferentes áreas do Programa. Pelo levantamento histórico, o Programa de Fibrose cística foi criado por iniciativa dos próprios profissionais envolvidos no atendimento desses pacientes e não pela Instituição. Já as Interconsultas mostraram a importância da integração do Psicólogo na equipe multiprofissional, no sentido de organizar as demandas que se apresentam no contexto do adoecimento crônico, oriundas tanto dos pacientes quanto dos profissionais envolvidos no tratamento.

**Palavras-chave:** Fibrose cística; adoecimento crônico; interconsulta.

#### ABSTRACT

This article describes the realization of a research project developed by a group of Psychology researchers, together with the team of professionals and users of the Cystic Fibrosis program of a reference center in the treatment of the disease, located in the northern region of Brazil. Emphasis was placed on retrieving the history of the creation of the Program within the Institution, through interviews with employees of the Institution and conducting Interconsultations with professionals from different areas of the Program. From the historical survey, the Cystic Fibrosis Program was created at the initiative of the professionals involved in the care of these patients and not by the institution. The Interconsultations, on the other hand, showed the importance of integrating the Psychologist in the multidisciplinary team, in order to organize the demands that are presented in the context of chronic illness, coming from both patients and professionals involved in treatment.

**Keywords:** Cystic fibrosis; chronic illness; consults.

## 1. INTRODUÇÃO

A Fibrose cística (FC) é uma doença crônica, hereditária e de origem genética. O

acometimento pulmonar é responsável pela maior morbimortalidade dos pacientes (GBEFC, 2016). Além de um diagnóstico complexo, o tratamento da doença, inscreve no horizonte desses indivíduos, de seus cuidadores e dos profissionais que com eles trabalham, uma relação marcada pela necessidade de acompanhamento por toda a vida.

Dada a essa complexidade, o diagnóstico e tratamento da doença são realizados em hospitais específicos que contam com equipes de saúde especializadas nesse adoecimento. Tais serviços são intitulados “Centros de referência no tratamento da FC” e estão espalhados, mesmo que de forma desigual, em todas as regiões do Brasil. Na região Norte, segundo o levantamento do Grupo Brasileiro de Estudos de FC (GBEFC) referente ao ano de 2016, o centro de referência no tratamento da FC com mais usuários estava localizado na capital do estado do Pará (PA), no Hospital Universitário João de Barros Barreto<sup>1</sup> (HUJBB).

Este artigo descreve os principais resultados de um projeto de pesquisa desenvolvido por um grupo de pesquisadores de Psicologia, da Universidade Federal do Pará, junto à equipe de profissionais e usuários do programa de FC do HUJBB.

## 1.1 Percurso até o projeto

A entrada do grupo de pesquisa no HUJBB ocorreu em 2011, através de um primeiro projeto, intitulado “O adoecimento da criança e as possibilidades de intervenção: Interseção entre demandas familiares e da equipe técnica”<sup>2</sup> no qual foi realizado um levantamento das demandas da equipe de saúde e dos responsáveis das crianças usuárias do ambulatório de pediatria, por meio de entrevistas, a partir das quais se constatou que a maioria dos pacientes usuários do ambulatório de pediatria do HUJBB pertencia aos programas de patologias específicas.

Entre os programas do ambulatório de pediatria, existia o de FC, cujo surgimento ocorreu em 2003. No entanto, a história da implantação desse Programa não foi registrada dentro da Instituição. A ausência desse registro mobilizou a equipe de pesquisa de Psicologia a realizar o resgate dessa história, junto a seus participantes, o que deu origem a um novo projeto de pesquisa, realizado no período de 2012 a 2014, cujo título era “O estudo da relação médico-paciente no programa de Fibrose Cística: aspectos psíquicos oriundos da patologia”. O projeto previa entre os seus objetivos, o levantamento da história

---

<sup>1</sup> Instituição de assistência, ensino e pesquisa ligada a Universidade Federal do Pará (UFPA), que presta serviços à comunidade através do Sistema Único de Saúde (SUS), localizada no bairro do Guamá, cidade de Belém/PA.

<sup>2</sup> Projeto de pesquisa realizado no período de 2011-2012 no ambulatório de Pediatria do HUJBB.

do programa de FC na instituição e a realização de Interconsultas. O referido projeto teve aprovação do CEP/HUJBB nº 223760/2013.

Nesse sentido, através de entrevistas com membros do programa de FC e com outros funcionários do hospital, que também fizeram parte dessa história, buscou-se levantar e compreender o trabalho realizado por aqueles profissionais, como tais relações se iniciaram, seus percalços e suas ligações com a cultura do hospital. Partindo dessa compreensão, todos os envolvidos foram tornados atores de uma trama, a qual foi investigada e compreendida para, assim, ser construída junto aos profissionais do programa de FC e, seus usuários e cuidadores.

## **1.2 A Doença**

### **1.2.1 Caracterização, Incidência e os Centros de Referência**

A FC ocorre a partir de uma mutação do cromossomo 7 que acarreta em uma produção deficitária da proteína CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulation*), o que afeta o funcionamento dos sistemas respiratório, gastrointestinal, hepático e genitourinário (GBEFC, 2016).

Cerca de 30.000 crianças e adultos nos EUA e 70.000 no mundo todo são afetados por essa doença. Sua incidência varia em diferentes países ou regiões. Na União Europeia, 1 em cada 2.000 a 3.000 recém-nascidos são afetados por FC, e nos EUA está frequência é de 1 em cada 3.500 (WHO, 2004; FIRMIDA e LOPES, 2011).

No Brasil, segundo o relatório referente a 2016 do GBEFC há 4.654 pacientes com diagnóstico de FC assistidos pelos centros de referência no tratamento especializado desta doença. A distribuição desses pacientes entre os estados do Brasil acompanha esses centros, que se tratam de Hospitais referência, ligados ao SUS, distribuídos nos estados de Amazonas, Bahia, Ceará, Espírito Santo, Goiás, Maranhão, Minas Gerais, Pará, Paraíba, Pernambuco, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Sergipe e São Paulo.

O maior número de pacientes registrados encontra-se na região Sudeste, sendo o estado de São Paulo o que concentra a maioria dos pacientes (27,3%), o que significa a maior incidência do país. Tais centros de referência oferecem um acompanhamento multidisciplinar com uma equipe de profissionais treinada para oferecer um tratamento de qualidade aos pacientes de FC.

### 1.2.2 Diagnóstico e expectativa de vida

Somente no fim de 2012 instituiu-se a fase IV do PNTN em âmbito nacional (Portaria nº2.829 de 14/12/2012), o que tornou obrigatório a triagem da FC nas Instituições de saúde ligadas ao SUS.

Apesar dos esforços profissionais nos Centros de Atendimento à FC, um dos grandes problemas a serem enfrentados refere-se ao diagnóstico. Estima-se que para cada diagnóstico de FC, existam quatro pessoas não diagnosticadas. Uma possível explicação para tal questão baseia-se no fato do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) não incluir no *teste do pezinho* de todos os estados do Brasil o teste para FC. Atualmente o diagnóstico ocorre através da análise do DNA, por se tratar de uma doença genética autossômica recessiva, ou mais comumente pelo Teste do Suor, considerado padrão ouro para o diagnóstico da doença, que mede os níveis de Cloro (>60mEg/l), mas que não é recomendado para crianças com menos de dois meses (BARJA e REBOLLO, 2009; D'ALESSANDRO *et al.*, 2009).

Embora algumas vezes tardio, o diagnóstico na grande maioria dos casos ocorre antes dos dezoito anos. Em decorrência disso, há um início tardio no tratamento, que pode afetar diretamente na média de expectativa de vida desses pacientes (LENTINI *et al.*, 2014; RIZZO *et al.*, 2015).

Mesmo que a média de idade estimada de sobrevivida para pessoas com FC tenha aumentado significativamente nas últimas duas décadas, essa ainda é uma questão que desafia o tratamento. De acordo com dados do Registro da Cystic Fibrosis Foundation (CFF, 2015), em 1985 a média de sobrevivida nos EUA era de 27 anos e em 2009 subiu para 35,9. Apesar de existirem pequenas variações nestes registros ano a ano, é clara a tendência de aumento no decorrer do tempo (FIRMIDA e LOPES, 2011). No Brasil, a média de expectativa de vida é inferior aos 40 anos, conforme apontam os dados dos relatórios GBEFC (GBEFC, 2009-2016).

### 1.2.3 O Programa de FC do HUJBB: Breve Histórico

No estado do Pará, o centro de referência no tratamento da FC é o Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB). Por volta do ano de 2002/2003, o programa de FC teve início enquanto um trabalho compartilhado entre médicos, enfermeiros, assistentes sociais e psicólogos para o atendimento dos pacientes com a doença. Na

época, esses profissionais, que não eram exclusivamente pertencentes ao programa de FC, conseguiram constituir uma equipe que atendia pacientes e seus familiares a partir de demandas identificadas pelo serviço da enfermagem.

Informalmente, no sentido de não haver um protocolo e profissionais exclusivamente contratados para este serviço, ao passar pelas consultas com a enfermagem, o que ocorria sempre que o paciente ia ao hospital, este profissional avaliava a necessidade de envolver outras áreas específicas de atendimento a este usuário e o encaminhava quando julgava pertinente. Aos poucos o serviço social, a psicologia e a nutrição, assim como profissionais da farmácia e da genética, passaram a dividir e compartilhar entre si as histórias de tais pacientes e a necessidade de atendimentos especializados para alguns casos.

Formou-se, então, uma equipe de trabalho que, para além do atendimento nas consultas, passou a ouvir as famílias e fazer visitas domiciliares, a atender ou encaminhar estes pacientes para outros profissionais, empreendendo um trabalho interdisciplinar. Este grupo possibilitou um melhor atendimento aos pacientes/cuidadores e trouxe a necessidade de criação e sistematização do trabalho de equipe, pensando multidisciplinarmente, para que o atendimento na FC pudesse atingir os anseios dos seus profissionais e dos usuários/cuidadores.

A equipe foi criada, e os louros deste trabalho coroaram a criação formal deste grupo que conseguiu agregar desde os profissionais que trabalhavam com o diagnóstico genético e laboratorial, ao médico, enfermeiro, assistente social, psicólogo, nutricionista, fisioterapeuta e quantos outros serviços necessários, incluindo-se os profissionais da farmácia, que administravam a disponibilização dos medicamentos indicados para cada paciente. Esta rede de atendimento possibilitou a discriminação de casos e o empreendimento mais eficaz de atendimento ao paciente e seus cuidadores.

Entretanto, este trabalho inicialmente interdisciplinar, tornou o trabalho de todos mais complexo, exigindo uma dedicação maior, e as dificuldades não tardaram a aparecer. Uma delas foi a necessidade de exclusividade dos membros da equipe para exercer sua função no programa de FC. No entanto, o hospital não pôde dispor destes profissionais para, de forma exclusiva, cobrir tais necessidades. Em decorrência disso, a intermitência destes trabalhos provocou uma desagregação da equipe e aos poucos o trabalho arduamente construído foi sendo cada vez mais exercido apenas em caso específicos, considerados mais urgentes.

Embora o embrião de um serviço multidisciplinar tenha sido implantado, dado ao

---

---

cotidiano do hospital, sua execução foi subjugada por necessidades diretamente decorrentes de direções tomadas pelas políticas de saúde pública no Brasil, pelas dificuldades financeiras de um hospital-escola, que junto às necessidades federais foram sendo dilapidadas em seus aspectos de formadores de profissionais voltados ao atendimento da comunidade, abarcando aspectos de produção de conhecimento para além de seus patrimônios físicos.

Com esta exposição brevíssima, pretendeu-se mostrar que a (re)construção da equipe profissional do programa de FC, que visava manter sua formação multidisciplinar, foi possível graças, sobretudo, à excelência e comprometimento dos profissionais envolvidos, que, mesmo com uma visão voltada para uma área específica, compreenderam a necessidade do trabalho de grupo, e, mesmo com os limites da Instituição e os seus próprios, promoveram um trabalho realmente voltado para o paciente e seus familiares, e não apenas para o trabalho de um patologista. Este início, marcado pela busca e realização de um serviço de excelência em saúde, foi sendo esfacelado, deixando atrás de si uma forte frustração entre seus atores, mas também a marca de uma experiência que apontava para um caminho que poderia e deveria ser retomado, e explorado novamente.

Concluindo, embora, até 2012, a equipe do programa de FC não existisse formalmente como tal, a tentativa de manter o trabalho, iniciado em 2003, persistiu a ponto de demandar sua (re)construção. Foi nesse cenário, que no ano de 2012, uma equipe de pesquisadores da Psicologia da Universidade federal do Pará desenvolveu um projeto de pesquisa, visando investigar as relações entre estes atores institucionais e propuseram, através da pesquisa participativa, contribuir no processo de (re)construção da equipe multidisciplinar do programa de FC do HUIBB.

A seguir será descrito a composição da equipe e a funcionalidade do programa de FC do HUIBB no ano de 2013.

#### **1.2.4 A Equipe Multiprofissional**

A equipe do programa de FC do HUIBB, no ano de 2013, tratava-se de uma equipe multiprofissional composta por: médicos, assistente social, enfermeiro, nutricionista e fisioterapeuta. Não havia um profissional de psicologia que integrasse a equipe. Os casos em que os profissionais do Programa solicitavam atendimento psicológico eram repassados ao Serviço de Psicologia do Hospital, que assistia a todos os setores da Instituição dentro de suas possibilidades, disponibilidade e conveniência.

No que se referia ao funcionamento do Programa, os atendimentos médicos ocorriam semanalmente às terças e quintas-feiras nos períodos da manhã e tarde. Durante a manhã, eram atendidos os pacientes adultos (maiores de 18 anos), e à tarde ocorriam os atendimentos pediátricos (menores de 18 anos), que representavam a grande maioria dos pacientes do programa. A frequência de cada paciente dependia de sua estabilidade no tratamento, podendo variar entre casos de pessoas que eram atendidas a cada quinze dias e outras que compareciam ao hospital em intervalos mensais, sendo o mais longo o período de três meses.

Na prática, o paciente em sua ida ao hospital, além da consulta médica, era acompanhado pela assistente social, pela nutricionista e pela enfermeira do Programa. Com o início desse projeto de pesquisa, a Psicologia passou a compor a equipe, tornando-a mais uma especialidade na rede de atendimento disponível ao paciente e seu acompanhante.

### **1.2.5 Os usuários do Programa e a Amostra da Pesquisa**

Em relação aos pacientes assistidos no Programa, o Hospital reconhecia como números oficiais: 187 pacientes, sendo que 2 entraram em óbito e, do total, somente 10 eram cadastrados no GBEFC. No entanto, comparativamente aos registros do GBEFC nos relatórios disponíveis para consulta, referente aos anos de 2009 a 2016, em 2013, no PA, havia 55 pacientes registrados (GBEFC, 2013).

Para compor a amostra desta pesquisa, foram selecionados os pacientes que ingressaram no Programa a partir de 2005. Este ano foi adotado como o ano de corte uma vez que, segundo relatos dos profissionais do Programa, os pacientes admitidos a partir de 2005 eram os que mais frequentam os serviços do Programa.

Foi utilizada a data de realização do Teste do suor<sup>3</sup> informada na lista de pacientes fornecida pelo Hospital como sendo a data de entrada no Programa. Duas pacientes que não constavam na lista oficial do Programa foram incluídas, pois começaram a ser atendidas pelo serviço no ano de 2013, enquanto a pesquisa ocorria. Ambas foram atendidas pela equipe desta pesquisa e, apesar de não constarem na lista, atendiam ao critério máximo da pesquisa (entrada no Programa a partir de 2005) e, portanto, passaram a compor esta amostra.

Ressalta-se que uma das referidas pacientes, no momento de seu atendimento, não

---

<sup>3</sup> Exame utilizado no diagnóstico da FC realizado no HUUJBB como requisito de entrada no Programa.

---

---

havia recebido o diagnóstico definitivo de FC, uma vez que o resultado do Teste do

Suor fora inconclusivo devido à idade da paciente (1 ano e 5 meses). Nesses casos, o recomendado é a realização de um Estudo genético, o que não havia sido possível até o final da pesquisa, pois o equipamento para realização do procedimento da Instituição se encontrava danificado. Diante da situação, os profissionais do Programa decidiram por incluí-la no serviço de maneira preventiva, até a obtenção definitiva do diagnóstico.

Após a seleção, a amostra ficou composta por 82 pacientes, sendo 52 do sexo Masculino (63%) e 30 do sexo Feminino (37%).

### **1.2.6 O Adoecimento**

Na prática, pessoas com FC fazem uso diário de muitos medicamentos e suplementos alimentares, além das frequentes consultas médicas, fisioterapia e dieta nutricional especializada. Somando-se a isso, podem também existir limitações físicas que, por sua vez, poderão dificultar a realização de determinadas atividades físicas e contraindicação para a ingestão de substâncias específicas, como o álcool (VEIGA & LEITÃO, 2009).

Observou-se que muitos pacientes receberam tratamento durante anos para outras doenças, comprometendo ainda mais sua condição pelo uso de medicamentos e realização de procedimentos que mais agravaram do que aliviaram os sintomas da FC. Há casos em que foram submetidos a cirurgias que não obtiveram sucesso, e outros foram a óbito sem ter tido conhecimento de sua real doença.

### **1.2.7 Os Atendimentos**

Ao entrar no Programa, por meio da realização desta pesquisa, houve um endereçamento do atendimento psicológico aos pesquisadores, oriundo dos pacientes, seus familiares e profissionais do Programa. No entanto, no início deste projeto não havia a previsão de realização de atendimentos clínicos, porém, diante do pedido da equipe, os pesquisadores incluíram em suas atividades tais atendimentos.

Foram realizados, entre os meses de julho e novembro de 2013, o total de 33 atendimentos clínicos ambulatoriais de Psicologia. Tais atendimentos ocorreram a partir de encaminhamento da médica do Programa ou através de demanda espontânea do paciente/acompanhante. Somente um dentre todos os atendimentos foi exclusivo para o

acompanhante.

No caso do único atendimento exclusivo ao acompanhante, o pai foi chamado ao Hospital pela Assistente Social do Programa para conhecer o serviço, na tentativa de aproximá-lo ao tratamento de seu filho. Na ocasião, o pai participou de uma reunião com a médica, a assistente social, a nutricionista e uma das pesquisadoras representou a Psicologia. Após receber esclarecimentos acerca do tratamento de seu filho com as profissionais citadas, participou de atendimento clínico psicológico.

### **1.2.8 As Interconsultas**

Outro objetivo desta pesquisa foi a realização de Interconsultas, que são uma proposta metodológica, na qual o psicólogo participa ativamente da consulta médica, ou de outro profissional da saúde, tendo como foco principal os aspectos subjetivos da relação (GAZOTTI e PREBIANCHI, 2014). Devido a mudanças nas equipes do Programa, somente foi possível a realização de seis interconsultas com os profissionais de Medicina (04), Assistência Social (01) e Nutrição (01).

Nas interconsultas da medicina, o profissional usava parte do seu atendimento para relatar ao profissional da psicologia o que ele identificava como “errado” em relação ao estilo de vida e tratamento da criança e seu cuidador, segundo as recomendações dadas pela equipe do Programa.

Ao se reportar à demanda psicológica, era comum a médica fazer um resumo dos dilemas familiares da criança, ou dificuldades da mesma em aderir ao tratamento, justificando a necessidade de atendimento psicológico, por acreditar que isso seria capaz de resolver tudo aquilo que não era da ordem do biológico, sobretudo na questão da adesão ao tratamento.

Outro aspecto importante observado nas interconsultas médico-psicológicas, foi como a criança, independentemente da idade, era tratada como mero coadjuvante daquela cena. O discurso do profissional de medicina, à exceção de instruções do tipo “vamos subir na maca”, “respire fundo”, “solte o ar devagar”, era todo direcionado ao acompanhante. Dessa forma, ocorria uma espécie de exclusão da criança do seu processo de adoecimento e tratamento, embora a compreensão fosse de que o paciente devia ser considerado como sujeito ativo e como o maior responsável por seu tratamento. Desta forma, a relação médico-paciente tornava-se, quase que exclusivamente, relação médico-cuidador.

Ao não se sentir parte ativa daquele processo, a criança retira-se de seu lugar

---

de protagonista de sua própria condição de saúde, passando a ter dificuldades na adesão ao tratamento. A chegada à adolescência, parecia agravar ainda mais essa situação. Uma vez que a responsabilidade do tratamento era repassada totalmente ao cuidador, a criança se eximia do seu processo de “cura” e as demandas psicológicas apontadas pelo profissional de medicina só aumentavam.

Demandas de atendimentos psicológicos também foram solicitadas para algumas mães ao longo das interconsultas, para aquelas quais, segundo o médico, passavam por um processo de adoecimento decorrente da dinâmica exaustiva de cuidados constantes às crianças pacientes do Programa. Não foram raros os casos em que o médico se dirigiu à psicóloga pesquisadora comparando a cuidadora com algum personagem de ficção infantil no intuito descrever sua percepção do estado físico da mãe. Segundo o profissional de medicina, a cuidadora apresentava sinais de desgaste físico e psíquico devido ao cuidado com a criança, “esquecendo de cuidar de si”.

É importante ressaltar que, embora a nutrição e a assistência social tivessem uma agenda de atendimento, muitas vezes a medicina, que geralmente fazia o primeiro atendimento, observava problemas de ordem nutricional e social, e no mesmo dia encaminhava às profissionais essa hipótese de demanda, mesmo que isso implicasse na sobrecarga desses profissionais. No entanto, nenhum destes profissionais deixava de atender nenhum dos encaminhamentos.

Um exemplo desses encaminhamentos foi o caso de um adolescente que durante a consulta médica expressou seu interesse em ter seu pai participando do seu tratamento. A mãe explicou à médica o que estava acontecendo e esta imediatamente participou o caso para a assistência social, que se encarregou de entrar em contato com o pai do adolescente.

Nas interconsultas com os profissionais da nutrição e da assistência social, ambos, além de falarem com a mãe, também se dirigiram à criança, ouvindo delas suas questões. No caso da nutrição, uma vez que uma das principais dificuldades em aderir ao tratamento era o fato da criança não entender que sua dieta restringia alguns alimentos, ela ouvia a queixa da criança, em relação aos alimentos que a mesma não gostava ou aqueles que ela queria comer em excesso, embora não pudesse fazê-lo e explicava o porquê de tal impossibilidade, ressaltando a importância da alimentação adequada e, quando possível, indicando alternativas nutricionais mais agradáveis à criança.

As experiências descritas até aqui contribuíram à compreensão de que, no campo de atuação onde ocorrem interconsultas, o foco da interface das relações está no paciente,

um paciente que, para além da doença, tem suas próprias demandas subjetivas e carece de um atendimento holístico que leve em consideração seu aspecto biopsicossocial. Nesse sentido, além das condições psíquicas próprias da patologia, tais pacientes respondiam ao adoecimento de forma única, apresentando demandas que se acumulavam expressas, muitas vezes, em suas relações intersubjetivas e em suas condições internas (intrasubjetivas), que expunham e reclamavam uma compreensão que extrapolava os aspectos oriundos da patologia.

## REFERÊNCIAS

BARJA, Y. S.; REBOLLO, G. M. J. Manejo nutricional em Niños y adolescentes com Fibrosis Quística. **Revista chilena de pediatria**. v. 80, n. 3, p. 274-284, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.829 de 14 de [Dezembro](#) de 2012. Inclui a Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pela Portaria nº 822/GM/MS, de 6 de junho de 2001. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 14 de dezembro de 2012. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829\\_14\\_12\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829_14_12_2012.html)>. Acesso em: 18 nov. 2013.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION. 2015 Patient Registry Annual Data Report. **Cystic fibrosis foundation**. p.1-90. 2015.

D'ALESSANDRO, V. *et al.* Compación del estado clínico-funcional em niños com fibrosis quística detectados por pesquisa neonatal o por sintomas clínicos. **Archivos Argentinos de pediatria**. v. 107, n. 5, p. 430-435, 2009.

FIRMIDA, M.; LOPES, A. J. Aspectos epidemiológicos da Fibrose Cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**. Rio de Janeiro, RJ , v. 10, n. 04, out-nov, 2011.

GAZOTTI, T.C.; PREBIANCHI, H.B. Caracterização da interconsulta psicológica em um hospital geral. **Revista Psicologia: Teoria e Prática**. v. 16, n. 1, p. 18-30. São Paulo, 2014

GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA. Registro brasileiro de fibrose cística. **Grupo brasileiro de estudo de fibrose cística**. p. 1-51, 2013.

GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA. Registro brasileiro de fibrose cística. **Grupo brasileiro de estudo de fibrose cística**. p. 1-55, 2016.

LENTINI, E. *et al.* Fibrosis quística: aumento de La sobrevida en un centro especializado a 10 años de seguimiento. **Revisita chilena de pediatria**. v. 85, n. 3, p. 281-287, 2014.

RIZZO, L. C. *et al.* Profile of cystic fibrosis in two reference centres in southern Brazil. **Revista da Associação médica brasileira**. v. 61, n. 2, p. 150-155, 2015.

VEIGA, D. S.; LEITÃO, E. M. P. Sobrevivendo na adolescência. **Adolescência e Saúde**, Rio de Janeiro, RJ, v. 6, n. 1, p. 24-27, abril, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human Genetics Programme Chronic Diseases and Health Promotion. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. **World health organization**. 2004.

---

---

## ASPECTOS GENÉTICOS E FENOTÍPICOS DA FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA

### GENETIC AND PHENOTYPIC ASPECTS OF CYSTIC FIBROSIS: A CRITICAL LITERATURE REVIEW

André Kenji Honda<sup>1</sup>, Raira Filomena de Aquino Cordeiro<sup>2</sup>

1 - Escola de Educação Permanente, HCFMSUP- Incor

2 - Instituto de Biomedicina do ABC

\*e-mail de correspondência: andrek.honda@gmail.com

#### RESUMO:

Esse trabalho foi feito a partir de revisões da literatura nas bases de dados Medline, Lilacs, PubMed, Nature e Scielo entre 1998 e 2019. Artigos publicados antes de 1990 foram excluídos a fim de manter uma revisão atualizada. O objetivo é discutir as mutações de maior frequência no gene CFTR, apresentando dados referentes a heterogeneidade molecular dos alelos do gene CFTR na população brasileira. Os estudos sobre a heterogeneidade molecular da CFTR demonstraram que a F508del, apesar da grande variação da frequência entre os estados brasileiros, continua sendo a mutação mais comum. Desta forma, observamos que avançamos muito na análise molecular da FC, mas ainda precisamos de estudos sobre a epidemiologia da fibrose cística e heterogeneidade da CFTR na população brasileira, pois dessa forma é possível um melhor aconselhamento genético e rastreamento da FC no Brasil. Devido à alta miscigenação que o país possui torna se difícil estabelecer quais mutações são mais prevalentes em todo o território nacional, determinando apenas as principais mutações que são encontradas no mundo.

**Palavras-chave:** Fibrose Cística. F508del. Gene CFTR. Epidemiologia. Heterogeneidade.

#### ABSTRACT:

This work was based on a literature review on Medline, Lilacs, PubMed, Nature and Scielo database between 1998 and 2019. Articles published before 1990 were removed in order to keep an up-to-date review. The objective was to discuss the most frequent mutations of the CFTR, also presenting data regarding the molecular heterogeneity of the CFTR gene alleles in the Brazilian population. Studies on the molecular heterogeneity of CFTR have shown that F508del despite the large frequency variation among Brazilian states remains the most common mutation. Thus, we note that we have advanced a lot in molecular analysis of CF, but we still need studies on the epidemiology of Cystic Fibrosis and CFTR heterogeneity in the Brazilian population, therefore better genetic counseling and CF tracking in Brazil is possible. Due to the high miscegenation the country has, it is difficult to establish which mutations are more prevalent throughout the national territory, determining only the main mutations that are found in the world.

**Keywords:** Cystic fibrosis. F508del. CFTR gene. Epidemiology. Heterogeneity.

## 1. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) também conhecida como mucoviscidose, é uma doença

---

genética de herança autossômica recessiva, causada por mutações no gene que codifica a proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) que está localizado no cromossomo 7, mais especificamente na região 7q3.1. (NETO; ANTUNES, 2009, pg. 26 e 29). Na doença autossômica recessiva, o indivíduo herda um gene CFTR da mãe e um do pai, e ambos os genes são chamados alelos CFTR, neste caso os pais são portadores do gene mutado e não apresentam sintomas da doença, pois, quando a mutação é encontrada em somente um alelo o indivíduo é chamado de portador da FC. A probabilidade, em cada gravidez, é de um filho(a) com doença (25%), ou portador (50%), ou saudável (25%). (ANTUNES, 2009, pg. 29).

Atualmente a fibrose cística é a doença letal mais comum da infância e de difícil diagnóstico nos países em desenvolvimento, pelo menos precocemente ao nascer ou até serem descobertos sinais ou sintomas. (REIS; DAMACENO, 1998 pg. 90). Foi observado uma melhora na expectativa de vida dos pacientes com FC nos países onde há o controle de doenças neonatais feito ao nascimento, podendo dessa forma, beneficiar diversos pacientes que incluem a melhora na qualidade de vida. (FIRMIDA; LOPES, 2008).

Assim, com o incremento de estratégias focadas no diagnóstico e esclarecimento sobre a patologia se justifica a importância dessa revisão na busca de melhores perspectivas para esses pacientes em países em desenvolvimento que buscam por um melhor prognóstico.

A incidência da FC varia bastantes entre países, como é possível observar na figura 3. A frequência da doença é maior entre caucasianos e sua incidência é mais alta em indivíduos descendentes de europeus ocidentais e centrais, ocorrendo em 1 a cada 2.500 nascidos aproximadamente. (DE LUCA; MENEZES; OCAMPOS, 2009, pg. 78). A incidência de fibrose cística no Brasil só começou a ser estudada em 2009, ano em que foi criado o Registro Brasileiro de fibrose cística (REBRAFC). Entretanto, os dados obtidos contabilizam apenas pacientes cadastrados em centros específicos de tratamento. Além disso, outra dificuldade do rastreamento da FC na população brasileira foi devida a implementação tardia do teste de detecção para FC na triagem neonatal (PNTN), dado que esse foi implantado apenas em 2011, pela Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001. Porém, de acordo com o Ministério da Saúde, a fibrose cística afeta 1 a cada 10 mil pessoas no Brasil (1:10.000).

A região sul do Brasil, é que apresenta a incidência mais alta e parecida com a população caucasiana europeia, podemos correlacionar isso devido aos altos índices de descendentes europeus nesta região. (NETO, 2009, pg. 28). Analisando regiões

específicas do Brasil, um estudo com 2.683 recém-nascidos de cinco estados brasileiros, encontrou resultados surpreendentes, mostrando que a incidência da doença no Sul e Sudeste é de 1:7.576 nascidos vivos. No Estado do Rio Grande do Sul, foi observada a mais alta frequência, variando entre 1:1.600 e 1:6.700 (similar a maioria dos países europeus). Isso implica que 1:20 habitantes é portador do gene da FC. (ANTUNES, 2009, pg. 28). Em outras populações a frequência da doença pode atingir 1 para 18.000 nascimentos na raça negra e 1 para 90.000 nascimentos entre os orientais, sendo variável nas diversas populações, em decorrência da miscigenação racial. (DE LUCA; MENEZES; OCAMPOS, 2009, pg. 78)

Desde a identificação do gene CFTR, aproximadamente 2.000 mutações foram identificadas, porém até o presente momento a mutação  $\Delta F508$  é a mais frequente na população mundial, embora outras, como G542X, G551D, N1303K e W1282X, podem ser consideradas frequentes, dependendo da origem étnica da população. (ANTUNES, 2009, pg. 29). A gravidade da fibrose cística depende de diversos fatores, entre eles, podemos destacar os fatores ambientais, genes modificadores em regiões associadas e classes das mutações no gene CFTR. (COUTINHO et al., 2013). As mutações no gene CFTR são divididas em seis classes associadas à gravidade da doença. Mutações de classe I, II e III causam maior gravidade fenotípica e pior prognóstico do que as de IV, V e VI. (PEREIRA et al., 2019). Nas mutações de classe I: a ausência de síntese; Classe II: maturação proteica defeituosa e degradação prematura; Classe III: regulação desordenada como a diminuição de ligação e hidrólise de ATP; Classe IV: condutância ao cloro defeituosa ou a abertura do canal alterada, e Classe V: número reduzido de transcritos CFTR; Classe VI: turnover" acelerado e precoce na superfície celular. (ROWE, MILLER, SORSCHER, 2005).

O fenótipo da doença se caracteriza principalmente por acometimento dos pulmões, tanto por infecções decorrentes de microrganismos como por obstruções das vias respiratórias, além de poder existir insuficiência pancreática. (ROSA et al., 2008). Outros órgãos podem também ser afetados, dentre esses podemos citar intestino, fígado, estômago, trato reprodutor feminino e masculino, gerando diversos problemas que diminuem a qualidade de vida dos fibrocísticos.

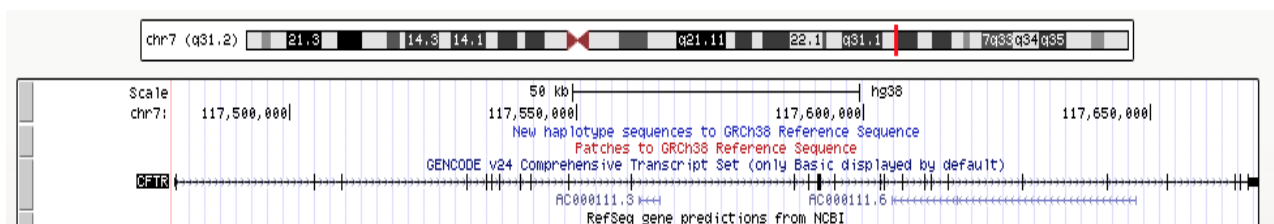
O presente trabalho tem como objetivo através de uma revisão crítica da literatura, apresentar as mutações de maior frequência causadas no gene CFTR e sua contribuição com o fenótipo da fibrose cística.

## 2. ASPECTOS GENÉTICOS E CLÍNICOS DA FIBROSE CÍSTICA

A FC é uma doença genética com padrão de herança autossômico recessivo, o que significa que, para desenvolver FC, uma pessoa deve possuir os dois alelos alterados. É causada por mutações em um único gene localizado no braço longo do cromossomo 7, região 7q3.1, constituído por 27 exons. Esse gene codifica uma proteína transmembrânica reguladora da condutância iônica (CFTR) que age como canal de cloreto. (BONADIA, 2011, pg. 7).

O mRNA é sintetizado no núcleo, enquanto a proteína é sintetizada por ribossomos no retículo endoplasmático. Posteriormente, a proteína é glicosilada no complexo de Golgi.

Com base nos estudos moleculares já se sabe que o gene CFTR abrange 188,703 pares de base de DNA genômico e está dividido em 27 éxons. Esse gene é transcrito em um mRNA maduro de 6,5 kb cuja tradução dá origem a uma proteína composta por 1.480 aminoácidos, com peso molecular de 168 kDa. (PEREIRA et al., 2011, pg. 160).



**Figura 1.** Posição do gene no cromossomo 7, braço longo q31.2 na imagem superior e representação do gene onde os traços representam os 27 exons do gene.

A proteína codificada pelo gene CFTR funciona como um canal direto na membrana epitelial que realiza o transporte do íon cloro através da membrana apical e o interior da célula, sendo regulado por cAMP. (PEREIRA et al., 2011, pg. 161).

Assim, nas células normais, o canal do cloro, quando estimulado pelo AMPc ou pelo cálcio (Ca) ionóforo, se abre dando saída ao cloro. Na fibrose cística o canal do cloro não responde ao estímulo do AMPc, somente os canais estimulados pelo Ca ionóforo se abrem, determinando uma diminuição relativa da permeabilidade ao íon cloro. A menor saída de Cl da célula traz como consequência uma maior reabsorção de sódio para manter o equilíbrio Cl/Na dentro da célula. (ROSA, 2008, p. 729).

---

A proteína "CFTR, consiste em um canal de cloro que é sintetizado no núcleo celular, sofre maturação nas organelas citoplasmáticas (fosforilação e glicosilação), e assume sua localização final na membrana apical da célula. Essa proteína é essencial para o transporte de íons através da membrana celular, participando também da regulação de cloro (Cl), sódio (Na) e água (H<sub>2</sub>O)". (PESSOA et al., 2015, pg. 2).

Assim, a fisiopatologia da fibrose cística pode ser entendida, de uma maneira simplificada, da seguinte forma: como a CFTR age como canal que além de transportar ânions de cloreto inibe a absorção de cátions de sódio pelo ENaC (do inglês, epithelial Na + channel), a falta ou o mau funcionamento da CFTR na membrana apical de células onde deveria ser expressa, faz com que os ânions cloreto permaneçam contidos dentro da célula e a absorção de sódio seja exacerbada, aumentando a pressão osmótica intracelular, o transporte de água para o interior da célula e, como consequência, levando ao aumento da viscosidade do muco extracelular. (BONADIA, 2011, pg. 15).

A expressão do gene FC (CFTR) é restrita em células epiteliais do trato respiratório, em que se transcreve em concentrações moderadamente baixas. Os mais altos níveis de RNA são encontrados no pâncreas, nas glândulas salivares, nas glândulas sudoríparas, no intestino e no trato reprodutor (REIS; DAMACENO, 1998, pg. 77), e como desregulação da função provocam uma alteração de fluxo do Cl<sup>-</sup> e do Na<sup>+</sup> na membrana das células dos afetados, ocasionando altas concentrações de íons no suor dos pacientes. As células mutadas no gene do CFTR, quando comparadas às células normais, possuem uma diminuição na secreção de cloreto e um aumento na absorção de sódio, causando altas concentrações destes íons no suor do paciente. (DE LUCA; MENEZES; OCAMPOS, 2009, pg. 80).

Além de funcionar como um canal de cloro, a proteína CFTR também atua como um regulador de condutância, exercendo influências modulatórias sobre outros canais iônicos (Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>), sobre o transporte de proteínas e sobre processos como mecanismos de liberação de ATP, regulação da secreção de bicarbonato, produção de óxido nítrico, entre outros. (GUGGINO e STANTON Apud PEREIRA et al., 2011, pg. 161).

A proteína CFTR contém dois domínios transmembranares, dois domínios de ligação de nucleotídeos e um domínio regulatório.

---

A CFTR contém duas regiões transmembrana e duas regiões de nucleotídeos (NBFs), propondo-se que os dois grupos que se fundem com a membrana sejam repetidos, hidrofóbicos e uma região hidrofílica que mostrou seqüência similar de nucleotídeos (NBFs) às proteínas de transporte ligadas às membranas. Os (NBFs) possuem sítios que ligam e clivam ATP, o que promove energia para o transporte. O resíduo de fenilalanina deletado na mutação mais comum ( $\Delta F508$ ) fica no primeiro NBF, o qual mostra significativa homologia com outros nucleotídeos ligados à proteína. (REIS; DAMACENO, 1998, pg. 78).

Segundo Pereira e et al. (2011, pg. 161), “os domínios NBD são responsáveis pela ligação e pela hidrólise de ATP e fornecem a energia necessária para a atividade do canal. O domínio regulatório modula a atividade de CFTR e pode ter um efeito inibitório ou estimulatório”.

Como proposto por vários artigos, a mutação  $\Delta F508$  é a mais prevalente em diferentes populações, principalmente nos países europeus e entre os caucasianos, podendo variar de acordo com a origem étnica e regional da população (figura 3).

“Foi identificada uma deleção de três pares de bases, citosina-timina-timina (CTT) no gene CFTR, éxon 10, o que resulta na perda de um único aminoácido, a fenilalanina, na posição 508 da proteína. A mutação  $\Delta F508$  apresenta-se em cerca de 70% dos cromossomos FC, mas nunca nos normais; estes últimos consistem nos cromossomos não FC em pais saudáveis de crianças com FC1”. (PESSOA et al., 2015 pg. 31).

A G542X, segunda mutação mais frequente, ocorre por uma substituição de uma adenina por uma timina, criando um códon prematuro de parada na posição 1756 do exon 11. (CORREIA apud KEREM et al., 1990).

A terceira mutação mais frequente descrita é a G551D, que promove a troca de uma guanina por uma adenina, que substitui o aminoácido glicina por um aspartato, na posição 1784, também no exon 11. (CORREIA apud CUTTING et al., 1990).

Outra mutação descrita é a N1303K que consiste em uma substituição de uma citosina por uma guanina na posição 4041 do exon 21, que troca o aminoácido asparagina por uma lisina. (CORREIA apud OSBORNE et al., 1991).

### 3. FISIOPATOLOGIA

As manifestações clínicas da doença resultam do aumento da viscosidade das secreções, que resulta em obstrução das células epiteliais dos ductos. O fenótipo clássico da FC ou mucoviscidose é caracterizado por infecções pulmonares, insuficiência pancreática, má absorção de nutrientes, doença hepática, infertilidade masculina e perda de eletrólitos no suor. (BARNI et al, 2017 p. 337).

Segundo Reis et al. (1998, p. 81). “as manifestações clínicas mais comuns da FC são tosse crônica, diarreia crônica e desnutrição; entretanto, ela pode se manifestar de várias outras maneiras, por ser uma doença que acomete vários sistemas ou órgãos”.

Cada órgão que depende da proteína CFTR – pulmões, pâncreas, intestino, glândulas sudoríparas e vasos deferentes – expressa esta disfunção de maneira diferente, de acordo com a sensibilidade de cada um deles ao déficit funcional. Os tecidos dos canais deferentes são os que mais exigem o funcionamento adequado da CFTR, seguidos das glândulas sudoríparas e do pâncreas. (FIRMIDA et al, 2008 p. 50).

Conforme Reis et al. (1998, p. 80). “a CFTR exerce ainda funções sobre o muco, grânulos secretórios e organelas intracelulares”.

Estima-se que 85-90% dos pacientes com FC têm insuficiência pancreática, sendo a síndrome disabsortiva a apresentação clássica. (FIRMIDA et al, 2008 p. 51).

Caracteriza-se por diarreia crônica, com evacuações volumosas, gordurosas e fétidas. A perda de calorías e proteínas através dessa má digestão, aliada ao aumento das necessidades calóricas devido às infecções respiratórias de repetição, contribui de forma decisiva para o déficit nutricional. (LIMA, 2004, p. 95).

No fígado, a CFTR se localiza na superfície das células dos pequenos ductos biliares. (FIRMIDA et al, 2008 p. 52). Pela dificuldade do transporte de água e eletrólitos, gerada por disfunção da CFTR, a bile produzida por estes pacientes é espessa e viscosa, causando bloqueio dos ductos biliares intra-hepáticos. (MACHADO, 2011, p. 186).

Diante do déficit funcional da CFTR, os ductos biliares tornam-se obstruídos pela secreção espessa, podendo resultar em cirrose hepática. (FIRMIDA et al, 2008 p. 52).

As manifestações gastrintestinais são, na sua maioria, secundárias à insuficiência pancreática (IP). A obstrução dos canalículos pancreáticos por tampões mucosos impede

---

---

a liberação das enzimas para o duodeno, determinando má digestão de gorduras, proteínas e carboidratos. (ROSA, 2008, p. 729).

No intestino, a CFTR é único canal de cloro da membrana celular apical da maioria das regiões. Sua disfunção compromete a secreção de cloretos para o lúmen intestinal que, em indivíduos normais, se acompanha da movimentação de água para a mesma região. Em consequência, o material fecal fica espesso, contribuindo para a ocorrência de síndromes obstrutivas intestinais relacionadas à FC: íleo meconial, obstrução intestinal distal e constipação (FIRMIDA et al, 2008 p. 52).

O metabolismo alterado dos sais biliares favorece a formação de cálculos biliares em, aproximadamente, 12%-15% dos pacientes fibrocísticos. A cirrose hepática ocorre em, aproximadamente, 5% dos pacientes, sendo a retenção de sais biliares hepatotóxicos um fator contribuinte para o aparecimento da doença hepática. (ROSA, 2008, p. 731).

No epitélio respiratório, há falha na secreção de cloro, o que acarreta uma absorção excessiva de sódio, resultando em maior influxo de água para as células e, portanto, aumentando a viscosidade do muco. O muco torna-se cerca de 30 a 60 vezes mais espesso que o normal. Não afeta de forma direta o batimento mucociliar, porém o mesmo torna-se ineficaz no clearance de substância tão viscosa, gerando estase, que predispõe a obstrução dos óstios e aumento de colonização bacteriana. (CARVALHO, 2008, p. 553).

A obstrução de vias aéreas na FC ocorre primariamente por acúmulo de secreção. A tosse aparece como um dos sintomas mais frequentes da doença pulmonar; entretanto, a sibilância é um sintoma bastante referido. (MURAMATU, 2013, p. 53).

A doença pulmonar e a sinusal são crônicas, com períodos de reatizações ou exacerbações: sinusites, bronquites, pneumonias e bronquectasias. A sintomatologia respiratória é geralmente constituída de tosse crônica persistente, excesso de produção de escarro mucoso, muito espesso e, muitas vezes, francamente purulento. (REIS, 1998 p. 81).

O acometimento pulmonar difere do de outros órgãos em inúmeros aspectos, a começar pela falta de linearidade observada entre o grau de disfunção da CFTR e a gravidade da doença pulmonar. No entanto, a doença pulmonar é a principal causa de

morbidade e mortalidade na FC. (FIRMIDA et al, 2008 p. 53).

A doença pulmonar na fibrose cística caracteriza-se pela colonização e infecção respiratória por bactérias que levam a dano tissular irreversível. Os microorganismos, na maioria das vezes, aparecem nas vias aéreas na seguinte ordem: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonasaeruginosa*, *Pseudomonasaeruginosa* mucóide, *Pseudomonascepaciae* membros do complexo *Burkholderiacepacia*. (ROSA et al, 2008, pg. 729).

De acordo com Firmida et al. (2008 p. 54) estes tendem a seguir certa cronologia de aparecimento, mas a bactéria de maior prevalência na FC é a *Pseudomonasaeruginosa*.

Outras manifestações incluem atraso puberal, azoospermia, baqueteamento digital, hérnia inguinal, osteopatia hipertrófica, suor salgado e vasculite, que são conseqüências do defeito básico, secundárias a sua evolução ou às complicações da doença e, até mesmo, do tratamento. (RIBEIRO, 2002, p. 175). O quadro 1 resume os achados clínicos da fibrose cística.

**Quadro 1:** Achados Fenotípicos consistentes com o diagnóstico de fibrose cística. Fonte: DALCIN, 2008.

1. Doença sinopulmonar crônica manifesta por:
  - a) Colonização/infecção persistente com patógenos típicos de fibrose cística, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* não-típavel, *Pseudomonas aeruginosa* mucóide e não-mucóide, e *Burkholderia cepacia*.
  - b) Tosse e expectoração crônicas.
  - c) Anormalidades persistentes no exame radiológico do tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados e hiperinsuflação).
  - d) Obstrução das vias aéreas com sibilância e alçapamento aéreo.
  - e) Pólipos nasais, anormalidades radiográficas ou tomográficas dos seios paranasais.
  - f) Baqueteamento digital.
2. Anormalidades gastrointestinais e nutricionais, incluindo:
  - a) Intestinal: íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal e prolapso retal.
  - b) Pancreática: insuficiência pancreática e pancreatite recorrente.
  - c) Hepática: doença hepática crônica manifesta por evidências clínicas ou histológicas de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular.
  - d) Nutricional: prejuízo de desenvolvimento (desnutrição proteico-calórica), hipoproteïnemia e edema, complicações secundárias à deficiência de vitaminas lipossolúveis.
3. Síndromes perdedoras de sal: depleção aguda de sal e alcalose metabólica crônica.
4. Anormalidades urogenitais masculinas resultando em azoospermia obstrutiva (ausência congênita bilateral dos ductos deferentes).

Adaptado de Rosenstein & Cutting<sup>(9)</sup>.

---

## 4. DIAGNÓSTICO

Nos dias de hoje, de acordo com o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (2014), com a preconização da triagem neonatal, é pertinente ressaltar a diminuição da taxa de mortalidade e o melhoramento do estado nutricional dos pacientes, além disso com o tratamento precoce é possível intervir no desenvolvimento de complicações pulmonares. Com o diagnóstico precoce da FC e o tratamento adequado é possível manter a qualidade de vida e aumentar a expectativa de vida em aproximadamente três vezes quando comparada com os primeiros casos de FC, e/ou aqueles pacientes que não conseguem realizar o tratamento adequado ou não possuem o diagnóstico precocemente.

A sobrevida mediana, que era de apenas 16 anos em 1970, “saltou” para aproximadamente 32 anos em 2000. E, mais ainda: para as crianças nascidas na década de 1990, a sobrevida mediana prevista já ultrapassa os 40 anos de idade (LIMA, 2004, p. 91).

Os critérios para se estabelecer o diagnóstico de FC consistem em (1) rastreio neonatal positivo, (2) uma ou mais manifestações clínicas sugestivas ou (3) presença de história familiar. Os critérios devem ser acompanhados de evidência laboratorial de disfunção da CFTR - teste do suor positivo (TS) ou diferença de potencial nasal (DPN) positivo - ou pela identificação de duas mutações conhecidas como causa de FC nos genes da CFTR. (PESSOA et al., 2015, pg. 34).

Para um diagnóstico cada vez mais precoce, foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) no ano de 1992 o Teste do Pezinho, uma das solicitações à triagem Neonatal, através da Portaria GM/MS nº 22, de 15 de janeiro de 1992, postulando a obrigatoriedade do teste em todos os recém-nascidos vivos. A partir de 2011, pela Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001, o Ministério da Saúde acabou adotando o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), auxiliando o diagnóstico precoce para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes, hemoglobinopatias e FC. Dessa forma, conforme o Ministério da saúde aponta os testes deverão ser realizados até o 30º dia de vida (preferencialmente entre o 2º e o 7º dia de vida), todo recém-nascido suspeito de ser portador de uma das patologias triadas deverá ser reconvocado para a realização dos exames complementares confirmatórios, de acordo com o estabelecido no Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal.

Todo recém-nascido vivo identificado e confirmado portador de uma das patologias triadas tem direito ao acompanhamento, à orientação e ao tratamento adequado, conforme descrito no Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal e nos respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Foi recomendada pelo Ministério da Saúde como rastreamento neonatal a dosagem da tripsina imunorreativa (IRT). Conforme Cabello et al. (2003 p. 16). “A dosagem IRT, por ser um teste de rastreamento populacional, foi padronizada a partir de amostra eluída de sangue coletado em papel-filtro (Guthriecard). O precursor (IRT) da enzima pancreática, tripsinogênio, encontra-se elevado em recém-nascidos com fibrose cística”.

Assim, “a dosagem do IRT é um indicador indireto da doença, pois avalia a integridade da função pancreática. Se esta estiver normal por ocasião do nascimento, o teste poderá ser negativo”. (ROSA et al., 2009, pg.108).

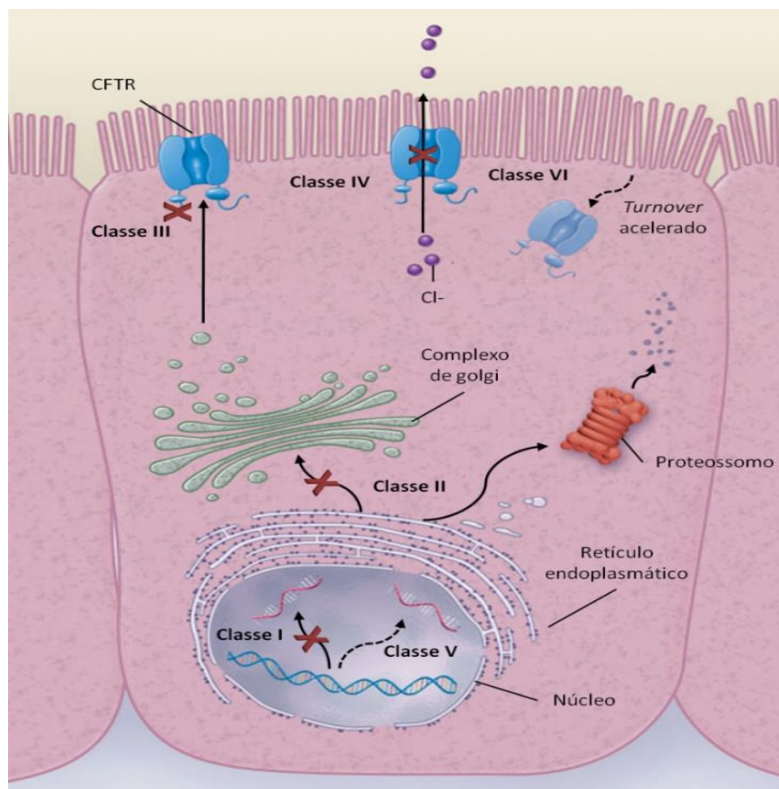
Embora o TS continue sendo o indicador mais sensível da FC, para que seja considerado o “padrão ouro”, ele deve ser realizado segundo a técnica de Gibson & Cooke (GC), também denominada TS por iontoforese quantitativa com pilocarpina. (SERVIDONI apud GIBSON LE; COOKE RE, 2017 pg. 121).

O exame é realizado através da estimulação das glândulas sudoríparas pela aplicação de pilocarpina em área de pele do antebraço, com coleta de suor para iontoforese. (CORREIA apud ALVAREZ, 2002).

Medidas da diferença de potencial nasal são utilizadas para avaliar a voltagem através do epitélio nasal que está relacionada com o transporte de sódio e cloro através das membranas celulares. (NG, 2013, pg. 25). O valor encontrado relaciona-se ao transporte de íons através da membrana celular, em especial os íons sódio (Na<sup>+</sup>) e cloro (Cl<sup>-</sup>), sendo o lado mucoso mais negativo em relação ao interior celular. Valores normais situam-se em torno de -20 mV. Na fibrose cística (FC) o transporte do Cl<sup>-</sup> afetado pelo defeito no canal CFTR (Cystic Fibrosis Conductance Transmembrane Regulator) e a hiperabsorção do Na<sup>+</sup> pelos canais ENaC geram uma DPN mais negativa, cerca de duas vezes os valores normais. (PROANCINOY, 2011, pg. 125).

Dando um enfoque no diagnóstico molecular, o desenvolvimento nas técnicas de análise molecular permitiu a identificação de aproximadamente 2000 mutações da CFTR, conforme Banco de Dados de Mutações da Fibrose Cística (Cystic Fibrosis Mutation Data base – <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>). As mutações genéticas têm sido classificadas

em 6 classes baseados no seu efeito funcional, dividindo-se em I, II e III estão associadas a severas alterações, já as mutações das classes IV, V e VI possuem o gene CFTR suficientemente funcional e resultam fenótipos leves, demonstrados resumidamente na figura 2.



**Figura 2.** Classe das mutações no gene CFTR. Fonte: Unidos pela vida, 2013.

O conceito de mutações leves e mutações moderadas surgiram como uma explicação da heterogeneidade da fibrose cística. Contudo, a sua ampla variedade clínica e o grande número de mutações identificadas tornaram a caracterização da relação genótipo- fenótipo muito difícil, com exceção da mutação  $\Delta F508$ . (DE LUCA; MENEZES; OCAMPOS, 2009, pg. 85).

Para a realização do diagnóstico molecular, podemos citar alguns exemplos que vem contribuindo para um aumento da acurácia no diagnóstico. Dentre elas podemos citar a hibridização de ácidos nucléicos, PCR (reação da cadeia de polimerase) e microarranjos de DNA e/ou a técnica de "lab-chip". Devido a utilização dessas técnicas melhoramos o diagnóstico da Fibrose Cística cada vez mais; para identificação de mutações e até mesmo para reconhecer novas mutações. (DE LUCA; MENEZES; OCAMPOS,2009, pg. 89). A investigação das mutações no gene CFTR está descrita no Quadro 2.

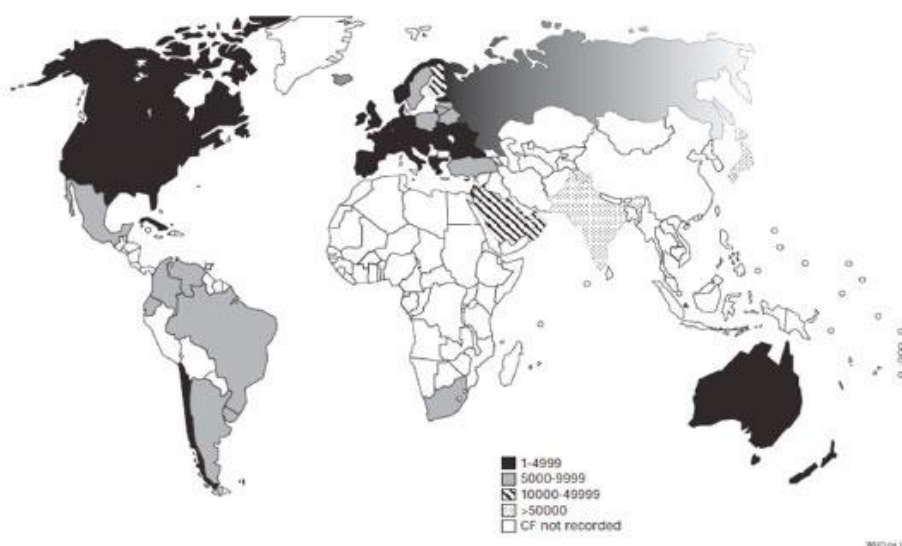
**Quadro 2.** Análise molecular escalonada para identificação de mutações no gene *CFTR*.

Fonte: ATHANAZIO et al, 2017.

Mutações	Técnica	Motivo
F508del	PCR convencional ou em tempo real	Maior prevalência
Pesquisa de duas mutações já identificadas na família	PCR sítio dirigida, RFLP, hibridização por <i>reverse dot-blot</i> , ARMS, mini sequenciamento ou técnica similar	Presença na família do caso-índice
Identificação individual de mutações de maior prevalência por painéis direcionados	Sondas de hibridização para PCR em tempo real, <i>arrays</i> e kits de mutações comerciais	Elevada prevalência, necessidade de infraestrutura pequena
Mutações não identificadas nos testes anteriores	Sequenciamento bidirecional do gene <i>CFTR</i> pelo método analítico de Sanger ou sequenciamento de próxima geração, de todos os éxons e regiões flangeadoras de éxons/introns do gene <i>CFTR</i> , incluindo as variantes poliT no íntron 8	Identificação de mutações no gene <i>CFTR</i> com menor prevalência
Mutações não identificadas nos testes anteriores	Análise de grandes rearranjos no gene <i>CFTR</i> , incluindo deleções, inserções e duplicações, por técnicas semiquantitativas, como PCR em tempo real, MLPA ou técnicas fluorescentes quantitativas (PCR multiplex fluorescente)	Identificação de mutações no gene <i>CFTR</i> com menor prevalência

PCR: *polymerase chain reaction* (reação em cadeia da polimerase); RFLP: *restriction fragment length polymorphism*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; e MLPA, *multiplex ligation-dependent probe amplification*.

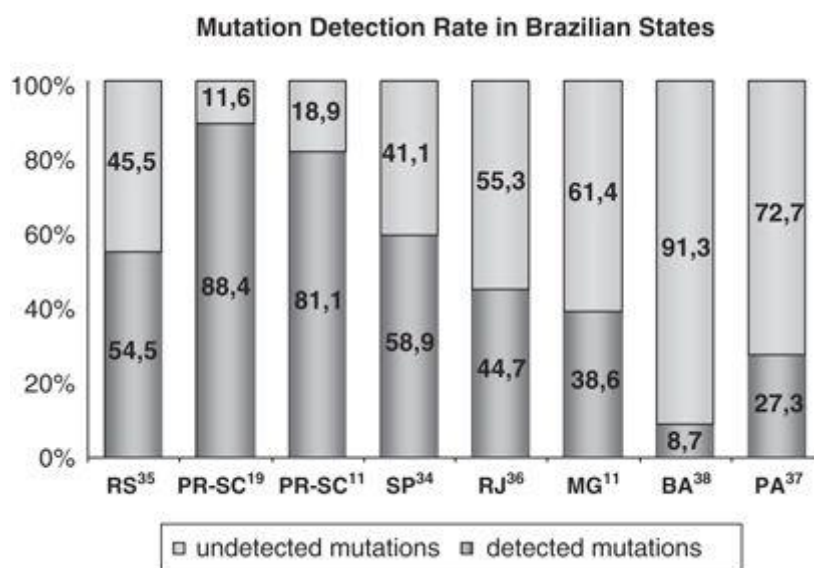
Vale ressaltar que a descoberta de mutações que determinam o fenótipo é uma premissa fundamental da pesquisa genética e que serão extremamente facilitadas pelas novas abordagens de sequenciamento de última geração. As abordagens convencionais, focadas na descoberta de mutações que fazem uso da PCR para amplificação de sequências genômicas selecionadas, estão sendo amplamente facilitadas por estratégias de segunda geração, principalmente quando se trata de rastrear grandes deleções e inserções, como a técnicas de MLPA (**multiplex ligation-dependent probe amplification**) ou a PCR em Tempo-Real. (CABELLO, 2011).

**Figura 3:** Incidência da fibrose cística pelo mundo. Fonte: OMS, 2004.

## 5. HETEROGENEIDADE DA FC

A população brasileira é uma das mais heterogêneas do mundo, com indígenas, africanos e descendentes de europeus e possui alta taxa de miscigenação. Uma consequência dessa mistura étnica é a extensa heterogeneidade molecular dos alelos do gene CFTR na população brasileira. (FAUCZ et al, 2010). De acordo com o Registro Brasileiro de Fibrose Cística de 2016 (REBRAFC), a  $\Delta F508$ , G542X, 3120+1G->A, R334W e R1162X são as mais comuns na nossa população. Essas cinco mutações representaram apenas 56% dos alelos do CFTR no Brasil, com suas frequências variando de estado para estado. Aparentemente, a alta heterogeneidade da população brasileira foi por causa de diferentes ondas migratórias. (FAUCZ et al, 2010).

Em um estudo feito por Fautz et al. (2010) objetivando estimar a prevalência das mutações no gene CFTR no Brasil demonstrou a taxa de detecção nos estados brasileiros conforme os dados na figura 4.



**Figura 4:** Taxa de detecção de mutações nos estados brasileiros: os estados são apresentados de sul a norte. Rio Grande do Sul (RS), Santa Catarina (SC), Paraná (PR), São Paulo (SP), Rio de Janeiro (RJ), Minas Gerais (MG), Bahia (BA) e Pará (PA). Fonte: FAUCZ et al, 2010.

As mutações do CFTR no sul do Brasil apontam para forte influência da descendência europeia, principalmente de italianos. Podem ser mostrados quando comparamos a ocorrência das nove mutações mais frequentes na Itália (que consiste em

70% de todas as mutações neste país), com as de outras populações. (FAUCZ et al, 2010).

No estudo de Faucz et al, (2007) encontraram nove mutações com frequências maior de 1% ( $\Delta F508$ : 45,5%; G542X: 6,3%; N1303K: 4,5%; G85E, R334W e R1162X: ao todo 3,6%; 2183AA4G e W1282X: 2,7%; e R553X: 1,8%) em pacientes com FC no Paraná e Santa Catarina (sul do Brasil). Estas nove mutações representaram 74,1% do gene CFTR. A detecção destas mutações que totalizam quase 90% de todos os genes CFTR e irão melhorar bastante os testes moleculares e aconselhamento genético nos estados do Paraná e Santa Catarina. A mutação G542X é encontrada mais frequentemente em São Paulo (19,6%) e Minas Gerais (13,8%) do que em outros estados, como Rio de Janeiro (2,1%), Rio Grande do Sul (4,9%), Santa Catarina (6,2%) e Paraná (8,7%). (FAUCZ et al, 2010).

A mutação mais comum da comum da FC,  $\Delta F508$  mostra grande variação na frequência entre os estados brasileiros. No estudo de Faucz et al. (2010) ele demonstra que os estados do Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, São Paulo e Minas Gerais apresentam frequências entre 45,5 e 50%; Rio de Janeiro e Pará têm frequências de 28,42% e 22,73%. No Rio de Janeiro, a população é principalmente de origem africana (52%), seguida de origem europeia (40%) e indígenas (8%), o que explica a baixa frequência da  $\Delta F508$ .

Em Minas Gerais, encontraram a mutação  $\Delta F508$  em 47,4% dos 310 cromossomos dos pacientes euro-brasileiros e em apenas 10,5% dos 76 cromossomos de pacientes afro-brasileiros; estudos sugerem que a mutação  $\Delta F508$  foi introduzida na população europeia após a divergência de grupos continentais. (RASKIN et al, 2003 apud FAUCZ et al, 2010). No caso de Minas Gerais, possui uma taxa de mistura de cerca de 50%, a frequência de 10,52% em pacientes africanos-brasileiros, isso poderia ser explicado pela mistura com os euro-brasileiros. No Pará, a proporção é contrária à do Rio de Janeiro, origem europeia 47%, indígenas 41% e origem africana 12%, sugerindo que a menor frequência de mutação pode ser resultado da mistura de imigrantes europeus com as populações originais da Amazônia. (FAUCZ et al, 2010).

E o estado que apresenta a menor frequência de apenas 8,68% é a Bahia, cuja população é majoritariamente de africanos e portugueses. Neste estado, apenas a mutação  $\Delta F508$  da FC foi estudada, a sua baixa prevalência pode ser por causa da mistura de afro-brasileiros com descendentes de europeus, principalmente portugueses. (FAUCZ et al, 2010).

---

As outras mutações da FC que afetam os pacientes na Bahia (BA) são desconhecidas e estudos genéticos são necessários para caracterizar as bases genéticas da FC nessa região, considerando a alta taxa de miscigenação e o forte componente africano e português. (FAUCZ et al, 2010).

Vários outros estudos sobre a prevalência da fibrose cística no Brasil têm sido realizados indicando uma frequência menor da mutação  $\Delta F508$  em comparação aos estudos europeus e norte-americanos (cerca de 70% a 80%), provavelmente devido à grande miscigenação de raças no Brasil. (NETO, 2009, pg. 32).

O estudo de Mota et al. (2018) mostra que a identificação de mutações do gene CFTR que são raras ou que ainda não foram descritas em pacientes com FC no Brasil, evidenciam a alta heterogeneidade genética na população. Ademais, realizar pesquisa do gene CFTR em pacientes brasileiros com FC pode contribuir para o desenvolvimento de painéis de mutação específicos para a investigação genética, bem como para auxiliar na compreensão da complexa relação genótipo/fenótipo.

## 6. CONCLUSÃO

A Fibrose Cística afeta principalmente descendentes de europeus, mas com a diversidade genética hoje em dia a doença é relatada em todas as raças e etnias. Ela é caracterizada por secreções viscosas nas vias aéreas dos pulmões e nos ductos do pâncreas que causam obstruções que levam à inflamação, dano tecidual e destruição de ambos os sistemas orgânicos. Nesta revisão observamos que avançamos muito na análise molecular da FC, mas ainda precisamos de estudos sobre a epidemiologia da Fibrose cística e heterogeneidade da CFTR na população brasileira, pois dessa forma é possível um melhor aconselhamento genético e rastreamento da FC no Brasil.

Devido à alta miscigenação que o país possui torna-se difícil estabelecer quais mutações são mais prevalentes em todo o território nacional, determinando apenas as principais mutações que são encontradas no mundo como a  $\Delta F508$ , e associados por diversos estudos com alguns estados do país. Dessa forma, é imprescindível a realização da triagem neonatal e o aconselhamento adequado aos pais de crianças com fibrose cística, pois dessa forma gera-se um tratamento adequado e um aumento na expectativa de vida dessas pessoas.

## 7. REFERÊNCIAS

ARAUJO, F.G. Prevalence of DF508, G551D, G542X, and R553X mutations among cystic fibrosis patients in the North of Brazil. Ribeirão Preto: **Braz J MedBiol Res**, v. 38, n. 1, Jan. 2005.

ATHANAZIO, R. A. et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **J. bras. Pneumol.** São Paulo, J. bras. pneumol. vol.43 no.3 São Paulo Mai/Jun. 2017. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132017000300219&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132017000300219&lng=en&tlng=en)>. Acesso em: 29 setembro 2018.

BARNI, G. C. et al. Factors associated with malnutrition in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 43, n. 5, p. 337-343, Set. 2017. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132017000500337&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132017000500337&lng=en&nrm=iso)>. access on, 4 July 2018. Epub July 31, 2017.

BONADIA, L. C. Correlação entre aspectos clínicos, moleculares e fisiológicos de pacientes adultos com hipótese diagnóstica de fibrose cística de um centro de referência no Brasil. 2011. 185 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências Biomédicas, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, Campinas, 2011. Cap. 1. Disponível em: <[http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/308606/1/Bonadia\\_LucianaCardoso\\_D.pdf](http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/308606/1/Bonadia_LucianaCardoso_D.pdf)>. Acesso em: 28 Maio 2018.

BRASIL. Constituição (2001). **Constituição da República Federativa do Brasil**. Lei Nº 8069, de 08 de Junho de 2001. Portaria Nº 822, de 06 de Junho de 2001. 4. ed. São Paulo, SP: Editora Ms, 13 Jul. 1990. v. 4, n. 7, Seção 3, p. 1-19.

CABELLO, G. M. K. Avanços da genética na fibrose cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**. Vol. 10 N. 4 Ano 2011. Disponível em <[http://revista.hupe.uerj.br/detalhe\\_artigo.asp?id=71](http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=71)>. Acesso em: 31 Maio 2018.

CABELLO, G. M. K.; CABELLO, P. H.; ROIG, S. R. Rastreamento da fibrose cística usando-se a análise combinada do teste de IRT neonatal e o estudo molecular da mutação  $\Delta F508$ . **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, p. 15-20.

---

03 mai. 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v39n1/v39n1a03>>. Acesso em: 13 Jul. 2018.

CARVALHO, C. P. et al. Manifestações Otorrinolaringológicas da Fibrose Cística: Revisão da Literatura. **Arq. Int. Otorrinolaringol**, São Paulo, v. 4, n. 12, p.552-558, 19 nov. 2008. Disponível em: <<http://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/pdfForl/571.pdf>>. Acesso em: 28 Jul. 2018.

CORREIA, Cyntia Arivabeni de Araujo. **PREVALÊNCIA DE SEIS MUTAÇÕES NO GENE CFTR EM PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA DA REGIÃO DE CAMPINAS**. 2005. 101 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmacologia, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005. Cap. 1. Disponível em: <[http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/310912/1/Correia\\_CyntiaArivabenideAraujo\\_M.pdf](http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/310912/1/Correia_CyntiaArivabenideAraujo_M.pdf)>. Acesso em: 30 Set. 2018.

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

**CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE**. 2011. Disponível em: <<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>>. Acesso em: 20 Abr. 2018.

Dalcin P. T. R., Silva F. A. A. e. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. **J BrasPneumol**. 2008;34(2):107-117

FAUCZ, F. R. et al. CFTR allelic heterogeneity in Brazil: historical and geographical perspectives and implications for screening and counseling for cystic fibrosis in this country. **Journal of Human Genetics**. Brasil, p. 71-76. 27 set. 2009. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/jhg2009123.pdf>>. Acesso em: 23 Jul. 2018.

FAUCZ, F. R. et al. Cystic fibrosis in a southern Brazilian population: characteristics of 90% of the alleles. **J. Clin. Genet**. 72, 218–223 (2007). Disponível em: <<http://public-files.prbb.org/publicacions/c3bf9e80-481b-012a-a763-000c293b26d5.pdf>>. Acesso em: 27 Ago. 2018.

FILHO, L. V. R. F. S. (São Paulo). **Hcfmusp**. Fibrose Cística. 4. ed. São Paulo: Edusp, 2014. 34 p.

FIRMIDA M.C., Marques B.L., Costa C.H. Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**. 2011;10(4):47-58.

FIRMIDA, M. C.; LOPES, A. J. Aspectos Epidemiológicos da Fibrose Cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**. Vol. 10 N. 4 Ano 2011. Disponível em <[http://revista.hupe.uerj.br/detalhe\\_artigo.asp?id=70](http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=70)>. Acesso em: 20 Abr. 2018.

LIMA, A. do N. et al. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos, funcionais e tomográficos. **Pulmão Rj**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 2, p.90-96, 29 jun. 2004. Semanal. Disponível em: <[http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/\\_sopterj\\_redesign\\_2017/\\_revista/2004/n\\_02/05.pdf](http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2004/n_02/05.pdf)>. Acesso em: 28 Jul. 2018.

MACHADO, L. R.; RICACHINEWSKY, C. D. Manifestações gastrintestinais na fibrose cística. **Rev. Hcpa**, Porto Alegre, v. 31, n. 2, p.185-191, 14 Jul. 2011. Semanal. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/122615>>. Acesso em: 28 Jul. 2018.

MARSON, F. A. L.; BERTUZZO, C. S.; RIBEIRO, J. D. **Genes modificadores na Fibrose Cística**. 2013. Disponível em: <<http://unidospelavida.org.br/genes-modificadores-na-fibrose-cistica/>>. Acesso em: 25 Set. 2018.

MOTA. L.R. et al. Description of rare mutations and a novel variant in Brazilian patients with Cystic Fibrosis: a case series from a referral center in the Bahia State. **Mol Biol Rep** 2018; 45(6):2045-2051. Dez. 2018.

MURAMATU L. H.; STIRBULOV. R., Forte, W. C. N. Características funcionais pulmonares e uso de broncodilatador em pacientes com fibrose cística. **J Bras Pneumol**. 2013;39(1):48-55.

NETO, N. L. **Fibrose cística: Enfoque multidisciplinar**. Florianópolis: Secretaria de Estado de Saúde. 2008. Disponível em: <<http://www.kern.prof.ufsc.br/files/2011/06/FCM2aEd.pdf>>. Acesso em: 20 Abr. 2018.

---

NG, Ronny TahYen. **Fibrose Cística: Avaliação diagnóstica através da Diferença de Potencial Nasal e sua correlação com duas mutações genéticas**. 2013. 94 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, Campinas, 2013. Cap. 4. Disponível em: <[http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/309204/1/Ng\\_Ronny\\_TahYen\\_M.pdf](http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/309204/1/Ng_Ronny_TahYen_M.pdf)>. Acesso em: 30 Jul. 2018.

PEREIRA S.V. ET al. Novel, rare and common pathogenic variants in the CFTR gene screened by high-throughput sequencing technology and predicted by in silico tools. **Sci Rep** 2019; 9(1):6234. 17 Abr. 2019.

PESSOA, I. L. Fibrose Cística: Aspectos genéticos, clínicos e diagnósticos. Paraíba: Brazilian **Journal of Surgery and Clinical Research** – BJSCR, Vol.11, n.4,pp.30-36 (Jun - Ago 2015).

PROCIANOY, E. F. A. DIFERENÇA DE POTENCIAL NASAL: UM NOVO TESTE PARA DIAGNÓSTICO DE FIBROSE CÍSTICA. **RevHcpa**, Porto Alegre, v. 2, n. 31, p.125-130, 06 Jul. 2011. Semanal.

**Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC)**. 2014. Disponível em: <[http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2016/11/Registro2014\\_v09.pdf](http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2016/11/Registro2014_v09.pdf)>. Acesso em: 02 Jun. 2018.

**Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC)**. 2016. Disponível em: <<http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2018/10/Registro2016.pdf>>. Acesso em: 08 Ago. 2019.

REIS, Francisco J. C.; DAMACENO, Neiva. Fibrose cística. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 74, n. 1, p.76-94, 15 maio 1998. Anual. Disponível em: <<http://www.jpmed.com.br/conteudo/98-74-S76/port.pdf>>. Acesso em: 28 Maio 2018.

RIBEIRO, J. D.; RIBEIRO, M. Â. G. de O.; RIBEIRO, A. F. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. **J. Pediatria** (Rio J.), Porto Alegre, v. 78, supl. 2, p. 171-186, Dez. 2002. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=)

S0021-75572002000800008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 24 Jul.

ROSA, F. R. et al. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 21, n. 6, p. 725-737, Dec. 2008. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-52732008000600011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732008000600011&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 22 Jul. 2018

ROWE S. M., MILLER S., SORSCHER E.J. Mechanisms of disease: Cystic Fibrosis. **N Engl J Med**. 12 Maio 2005. Disponível em: <[https://pedclerk.bsd.uchicago.edu/sites/pedclerk.uchicago.edu/files/uploads/2005\\_0.pdf](https://pedclerk.bsd.uchicago.edu/sites/pedclerk.uchicago.edu/files/uploads/2005_0.pdf)> Acesso em. 08 Ago. 2019.

SARAIVA-PEREIRA, M. L. et al. A genética na fibrose cística. *Rev.Hcpa*, Porto Alegre, v. 2, n. 31, p.160-167, 03 Jul. 2011. Semanal. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/hcpa/article/viewFile/20905/12468>>. Acesso em: 28 maio 2018.

---

---

## TERAPIA NUTRICIONAL E QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS COM FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

### NUTRITION THERAPY AND QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS: AN INTEGRATIVE REVIEW

Milena Naomi KOZIMA<sup>1</sup>, Cíbele Pereira KOPRUSZYNSKI<sup>2</sup>

1 - Acadêmica do curso de Nutrição da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba, PR, Brasil

2 - Professora do Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba, PR, Brasil

Autor correspondente: [milena Naomi@hotmail.com](mailto:milena Naomi@hotmail.com)

#### RESUMO:

**Objetivo:** Verificar os efeitos da terapia nutricional no desenvolvimento e na qualidade de vida de crianças com fibrose cística. **Métodos:** Revisão integrativa, por meio de busca de artigos científicos nas bases de dados PubMed e BVS (MEDLINE), publicados entre os anos 2015 e 2018. A busca resultou em 2644 artigos, destes 2036 foram excluídos devido ao ano de publicação fora do estabelecido. Também foram excluídos 214 por serem revisões e 42 em outros idiomas. Após a aplicação desses critérios de exclusão, restaram 352 artigos para leitura dos resumos, dos quais 336 foram excluídos por não apresentarem relação com a questão norteadora. Apenas 16 artigos foram elegíveis para leitura na íntegra, sendo que destes, 8 eram duplicados, totalizando 8 artigos. **Resultados:** Os artigos selecionados apontaram uma associação entre o estado nutricional e a qualidade de vida em crianças com fibrose cística. **Discussão:** Através da análise dos artigos, emergiram duas categorias temáticas: acompanhamento a longo prazo e qualidade de vida dos portadores de fibrose cística. Os artigos apontam que a terapia nutricional influencia positivamente na qualidade de vida das crianças. **Considerações finais:** A terapia nutricional deve iniciar logo após o diagnóstico, a fim de evitar complicações relativas à doença, propiciando maior expectativa e qualidade de vida às crianças.

**Palavras-chave:** Terapia nutricional. Qualidade de Vida. Fibrose Cística. Criança.

#### ABSTRACT:

**Objective:** To verify the effects of nutrition therapy in development and quality of life of children with cystic fibrosis. **Methods:** Integrative review, by searching scientific articles in the databases PubMed and BVS (MEDLINE), published between the years 2015 and 2018. The search resulted in 2644 articles, of these 2036 were excluded due to the year of publication being outside the established. Were also excluded 214 for being reviews and 42 in other languages. After applying these exclusion criteria, 352 articles remained to read the abstracts, of which 336 were excluded because they were not related to the guiding question. Only 16 articles were eligible to read it in full, of those 8 were duplicates, totalizing 8 articles. **Results:** The selected articles pointed out an association between nutritional status and quality of life in children with cystic fibrosis. **Discussion:** Through articles' analysis, two thematic categories emerged: long-term follow-up and quality of life of patients with cystic fibrosis. The articles indicate that nutrition therapy positively influences children's quality of life. **Final considerations:** Nutrition therapy should start right after the diagnosis, in order to avoid complications related to the disease, providing better expectation and quality of life for children with cystic fibrosis.

**Keywords:** Nutrition Therapy. Quality of Life. Cystic Fibrosis. Child.

## 1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva com acometimento multissistêmico, comprometendo principalmente pulmões e pâncreas, os quais são afetados pelo aumento da produção e da viscosidade de muco que é produzido exacerbadamente pelas glândulas exócrinas (BRASIL. Ministério da Saúde, 2017). No Brasil, o Registro Nacional de Fibrose Cística do ano de 2016 apontou 4654 pessoas com a doença, sendo 2241 com idade inferior a 18 anos, correspondendo à infância e adolescência (GBEFC, 2016).

A FC é uma doença progressiva e possui um alto índice de mortalidade, sendo que os problemas nutricionais estão diretamente associados com a progressão da doença. Entretanto o tratamento mudou notavelmente nos últimos anos em relação à terapia nutricional, farmacológica e cuidado domiciliar, resultando no aumento da expectativa e qualidade de vida dos portadores (BRASIL. Ministério da Saúde, 2017; CHAVES; CUNHA, 2012; OLIVEIRA; SANTOS, 2011).

Em face desta realidade, o objetivo deste artigo é verificar, por meio de revisão integrativa, os efeitos da terapia nutricional no desenvolvimento e na qualidade de vida de crianças com fibrose cística.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

Portadores de FC têm grande dificuldade em manter o estado nutricional adequado, sendo que o maior problema é a desnutrição, a qual acarreta na progressão da doença e aumento nas taxas de mortalidade. Isso ocorre devido a diversos fatores, entre eles: o aumento das necessidades nutricionais, a redução da ingestão alimentar e o aumento das perdas intestinais, que se relacionam com a insuficiência pancreática, doença hepática, metabolismo de sais biliares, alteração da parede intestinal por hipersecreção da mucosa e ressecções intestinais (AMBROSIO et al., 2012).

Na infância, período que se evidencia um rápido desenvolvimento físico e motor, torna-se importante uma atenção especial devido à maior vulnerabilidade à desnutrição, que usualmente inclui déficit pômbero-estatural por deficiências de macro e micronutrientes (ATHANAZIO et al., 2017).

Uma das principais causas da depleção nutricional é o aumento do gasto energético devido à inflamação proveniente da infecção pulmonar, caracterizando a estreita relação entre o estado nutricional e a função pulmonar. Este aumento na demanda metabólica combinado com a baixa ingestão oral pode causar diminuição da força do músculo

respiratório, redução do fluxo ventilatório e alteração da função imunológica, conseqüentemente maior frequência de exacerbações de infecções respiratórias e hospitalizações (OLIVEIRA; SANTOS, 2011; ENGELEN; COM; DEUTZ, 2014).

Chaves e Cunha (2012) apontam que a perda de peso é reconhecida como o pior marcador no prognóstico da doença e que deficiências nutricionais podem ocorrer precocemente, enfatizando a importância da avaliação do estado nutricional e do tratamento logo após o diagnóstico. O tratamento nutricional é um elemento chave para controlar sintomas e retardar a progressão da FC em crianças.

Neste contexto a terapia nutricional (TN) contribui como um importante procedimento terapêutico, utilizada para manutenção ou recuperação do estado nutricional de indivíduos desnutridos ou em risco nutricional. Pode ser realizada por via oral, enteral e/ou parenteral, podendo ser necessária por um longo período de tempo (MAZUR et al., 2014).

## **2.1 NUTRIÇÃO E QUALIDADE DE VIDA**

De acordo com a Diretriz da Organização de Atenção Nutricional do Programa Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN), a atenção nutricional é definida como “cuidados relativos à alimentação e nutrição voltados à promoção e proteção da saúde, prevenção, diagnóstico e tratamento de agravos, devendo estar associados às demais ações de atenção à saúde do SUS, para indivíduos, famílias e comunidades, contribuindo para a conformação de uma rede integrada, resolutiva e humanizada de cuidados” (BRASIL. Ministério da Saúde, 2013).

Neste cenário, de uma forma geral a TN apresenta-se como um procedimento indispensável para a promoção e proteção à saúde, possuindo como principais objetivos a prevenção e o tratamento da desnutrição, melhora da resposta imunológica, preparo dos pacientes para procedimentos, prevenção e tratamento das complicações decorrentes de doenças, redução da mortalidade e do tempo de internação hospitalar, conseqüentemente melhorando a qualidade de vida (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016).

Com relação à FC, a TN visa prevenir a progressão da doença, antecipar e tratar os déficits nutricionais, além de manter o estado nutricional e o crescimento adequados. Assim, a qualidade de vida de crianças com FC está relacionada ao estado nutricional, o qual contribui diretamente na sobrevivência destes pacientes (AMBROSIO et al., 2012; SBNPE; SBCM; ABRAN, 2011).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), qualidade de vida é “a percepção do indivíduo de sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e

preocupações” (THE WHOQOL GROUP, 1995). O conceito envolve a saúde física, mental, nível de independência, relações sociais e crenças pessoais (AZEVEDO et al., 2013).

Em crianças com FC, o número de hospitalizações e infecções influencia diretamente a qualidade de vida. Quanto maior este número, maior será a mudança na rotina da criança, que conseqüentemente afeta o processo de socialização, formação da identidade e desenvolvimento físico e emocional (PFEIFER; SILVA, 2009; DEUS et al., 2019).

Problemas respiratórios, manifestações digestivas (exemplo: diarreia crônica) e atraso no desenvolvimento são sintomas frequentes em portadores de FC, podendo alterar o processo digestivo, com a conseqüente má absorção de nutrientes, desnutrição e várias manifestações relacionadas ao trato gastrointestinal. Portanto, o estado nutricional dos portadores deve ser regularmente avaliado, a fim de se estabelecer medidas terapêuticas nutricionais que possam prevenir as complicações (SBNPE; SBCM; ABRAN, 2011).

Dentre as estratégias nutricionais, preconizam-se dietas hipercalóricas e hiperproteicas, suplementações vitamínicas, terapia de reposição enzimática e controle de infecções, prevenindo exacerbações e outras comorbidades advindas da FC (ATHANAZIO et al., 2017).

O cenário frente à FC continua evoluindo e novas perspectivas estão emergindo por meio do desenvolvimento científico e tecnológico. Avanços desafiam os profissionais da saúde a se manterem atualizados e atentos, além de intervir de forma integrada, visando o bem-estar do paciente, oferecendo-lhe tratamento eficaz baseado em evidências (BRASIL. Ministério da Saúde, 2017; ATHANAZIO et al., 2017).

### **3. METODOLOGIA**

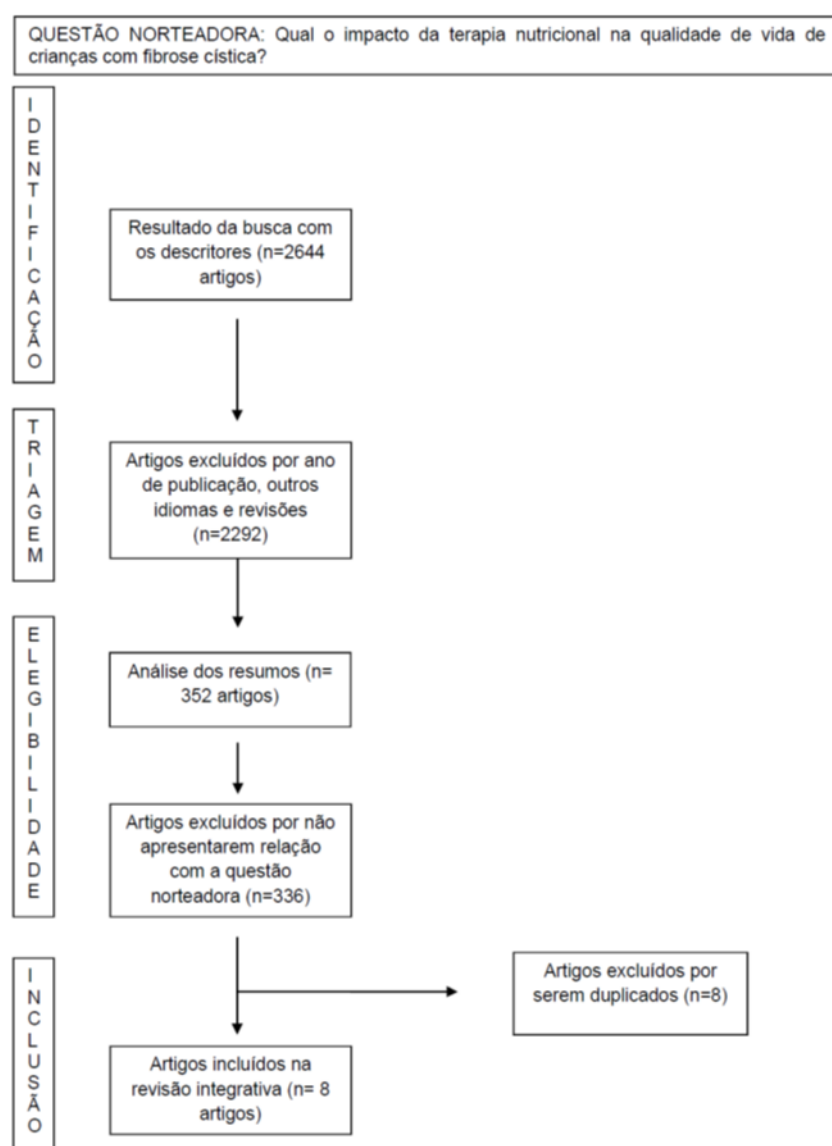
Foi realizada uma revisão integrativa, percorrendo as seguintes etapas: estabelecimento da questão norteadora da pesquisa, seguida da busca na literatura, categorização e avaliação dos estudos, interpretação e discussão dos resultados e, por último, a apresentação da revisão (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). Para nortear este estudo, foi elaborada a seguinte questão: Qual o impacto da terapia nutricional na qualidade de vida de crianças com fibrose cística?

A busca de artigos científicos foi realizada nas bases de dados PubMed e BVS por meio dos descritores “fibrose cística” (“cystic fibrosis”) e “criança” (“child”) combinados com “terapia nutricional” (“nutrition therapy”), “qualidade de vida” (“quality of life”) ou “estado nutricional” (“nutritional status”), todos no idioma inglês e com seus respectivos sinônimos.

Como critérios de inclusão foram considerados artigos publicados entre os anos 2015 e 2018, no idioma inglês e relacionados a crianças. Foram excluídos artigos de revisão

bibliográfica, artigos cujo resultado não apresentava relação com a questão norteadora e artigos duplicados. Para a pré-seleção foi realizada a leitura do título e resumo, e os elegíveis para compor esta revisão foram lidos na íntegra.

A busca resultou em 2644 artigos, sendo que destes, foram excluídos 2036 devido à data de publicação. Também foram excluídos 214 por serem revisões e 42 em outros idiomas. Após a aplicação desses critérios de exclusão, restaram 352 artigos para leitura dos resumos, dos quais 336 foram excluídos por não apresentarem relação com a questão norteadora. Apenas 16 foram elegíveis para leitura na íntegra, sendo que destes, 8 eram duplicados, totalizando 8 artigos incluídos na revisão. Detalhes relacionados à busca estão representados na FIGURA 1. A busca realizada na base BVS resultou em artigos com diferentes origens, entretanto os 8 incluídos são originários da base de dados MEDLINE.



**FIGURA 1** – DIAGRAMA DE ELEGIBILIDADE DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS  
 FONTE: A autora (2019).

#### 4. RESULTADOS

Os artigos selecionados estão apresentados abaixo (QUADRO 1) em ordem cronológica de publicação.

**QUADRO 1 – ARTIGOS INCLUÍDOS NA REVISÃO**

Título/ Tradução/ Autores	Ano de Publicação/ Periódico	Objetivos	Metodologia	Resultados de interesse
Behavioral and Nutritional Treatment for Preschool-Aged Children With Cystic Fibrosis: A Randomized Clinical Trial.  Tratamento comportamental e nutricional para crianças de idade pré-escolar com fibrose cística: um ensaio clínico randomizado.  Powers et al.	2015  Journal of the American Medical Association Pediatrics	Testar se o tratamento comportamental e nutricional (intervenção) é superior a um tratamento de controle de atenção e educação em crianças com idade de dois a seis anos.	Ensaio clínico randomizado realizado com 78 crianças com FC e insuficiência pancreática, divididas em grupo controle e de intervenção.	A intervenção resultou em maior ingestão energética e melhora do escore de estatura para idade comparando com o grupo controle. Este estudo dá suporte para incluir esse tratamento como parte de cuidado baseado em evidência para melhorar o estado nutricional de crianças com FC.
Improving Nutritional Status in a Pediatric Cystic Fibrosis Center.  Melhorando estado nutricional em um centro de fibrose cística pediátrico.  Ramírez et al.	2015  Pediatric Pulmonology	Melhorar o estado nutricional, com o objetivo de atingir o percentil 50 ou maior, de pacientes pediátricos em um centro de FC.	Projeto desenvolvido com 173 crianças e adolescentes para melhorar o estado nutricional dessa população com baixo IMC.	Foi evidenciada uma melhora no IMC de pacientes que apresentavam percentil inferior a 50. Os autores apontam a necessidade de uma equipe multidisciplinar e envolvimento de pacientes e familiares neste processo.

(Continua)

**QUADRO 1 – ARTIGOS INCLUÍDOS NA REVISÃO (Continuação)**

Título/ Tradução/ Autores	Ano de Publicação/ Periódico	Objetivos	Metodologia	Resultados de interesse
<p>Supplementation of ursodeoxycholic acid improves fat digestion and absorption in cystic fibrosis patients with mild liver involvement.</p> <p>Suplementação de ácido ursodesoxicólico melhora digestão e absorção de gordura em pacientes com fibrose cística com envolvimento moderado do fígado.</p> <p>Drzymała-Czyż et al.</p>	<p>2016</p> <p>European Journal of Gastroenterology &amp; Hepatology</p>	<p>Determinar o impacto da suplementação de ácido ursodesoxicólico na digestão e absorção de gordura em portadores de FC com insuficiência pancreática e envolvimento moderado do fígado.</p>	<p>Estudo prospectivo, não randomizado e intervencional com 23 pacientes. Foi avaliada a suplementação de ácido ursodesoxicólico com e sem enzimas pancreáticas e após um mês da retirada do suplemento.</p>	<p>A suplementação de ácido ursodesoxicólico aparenta melhorar a digestão e absorção de gordura. Este resultado ressalta o possível impacto dessa suplementação no estado nutricional e a importância de tratamentos não usuais além de enzimas pancreáticas.</p>
<p>Dynamics of Disease Progression and Gastrostomy Tube Placement in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis: Application of Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data.</p> <p>Dinâmicas da progressão da doença e colocação do tubo de gastrostomia em crianças e adolescentes com fibrose cística: um estudo longitudinal.</p> <p>Szczesniak, Su e Clancy.</p>	<p>2016</p> <p>Internal Medicine Review (Washington, D.C.: Online)</p>	<p>Desenvolver um modelo epidemiológico com potencial utilidade prognóstica na avaliação da necessidade de iniciação de gastrostomia.</p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo longitudinal feito com registros de 18911 crianças e adolescentes, sendo que destes 4034 colocaram gastrostomia. Foi desenvolvido uma equação preditiva para identificar fatores de risco para iniciação da gastrostomia, além de caracterizar a redução da função pulmonar.</p>	<p>O estudo indicou que o declínio da função pulmonar está associado com o aumento do risco da suplementação com gastrostomia. Esta pesquisa pode auxiliar no entendimento da iniciação da gastrostomia e dos resultados clínicos na prática.</p>

**QUADRO 1 – ARTIGOS INCLUÍDOS NA REVISÃO (Continuação)**

Título/ Tradução/ Autores	Ano de Publicação/ Periódico	Objetivos	Metodologia	Resultados de interesse
<p>Clinical impact of vitamin D treatment in cystic fibrosis: a pilot randomized, controlled trial.</p> <p>Impacto clínico do tratamento com vitamina D na fibrose cística: um ensaio piloto randomizado, controlado.</p> <p>Pincikova et al.</p>	<p>2017</p> <p>European Journal of Clinical Nutrition</p>	<p>Estabelecer uma estratégia de dose e investigar a eficácia das vitaminas D2 e D3 em aumentar a concentração de s25OHD.</p>	<p>Ensaio piloto randomizado e controlado com 16 pacientes, divididos em três grupos (com vitamina D2, D3 e controle). Foi realizado três meses de suplementação seguido de dois meses sem.</p>	<p>O estudo sugere a necessidade de altas doses de vitamina D para contribuir na melhora da função respiratória. Precisa-se de mais estudos a longo prazo e controlado por placebo.</p>
<p>The effect of enteral tube feeding in cystic fibrosis: A registry based study.</p> <p>Efeito da alimentação por sonda enteral em fibrose cística: um estudo baseado em registro.</p> <p>Libeert et al.</p>	<p>2018</p> <p>Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society</p>	<p>Avaliar se a nutrição enteral tem um impacto benéfico em relação ao estado nutricional e função pulmonar a longo prazo.</p>	<p>Estudo longitudinal com 336 registros, destes 113 receberam nutrição enteral. Foi avaliada a evolução clínica comparando com grupo controle.</p>	<p>Nos pacientes com a nutrição enteral, foi observado uma melhora no IMC e da função pulmonar, menor taxa de hospitalização e menor necessidade de tratamento com antibióticos. Os autores apontam a necessidade de mais estudos.</p>
<p>Lack of efficacy of <i>Lactobacillus GG</i> in reducing pulmonary exacerbations and hospital admissions in children with cystic fibrosis: A randomised placebo controlled trial.</p> <p>Falta de eficácia do <i>Lactobacillus GG</i> em reduzir exacerbações pulmonares e admissões em hospitais, em crianças com fibrose cística: um ensaio randomizado controlado por placebo.</p> <p>Bruzzese et al.</p>	<p>2018</p> <p>Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society</p>	<p>Investigar os efeitos da suplementação de <i>Lactobacillus GG</i> sobre o trato intestinal e respiratório em crianças com FC.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado com 81 crianças de dois a dezesseis anos. Após seis meses de avaliação inicial, as crianças receberam <i>Lactobacillus GG</i> ou placebo por um ano.</p>	<p><i>Lactobacillus GG</i> não evidenciou melhora significativa sobre o trato intestinal e respiratório. Mais estudos devem ser realizados para investigar o efeito de probióticos sobre o estado nutricional e a função pulmonar em crianças com FC.</p>

**QUADRO 1 – ARTIGOS INCLUÍDOS NA REVISÃO (Conclusão)**

<b>Título/ Tradução/ Autores</b>	<b>Ano de Publicação/ Periódico</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Resultados de interesse</b>
Effect of synbiotic supplementation in children and adolescents with cystic fibrosis: a randomized controlled clinical trial.  Efeito da suplementação de simbiótico em crianças e adolescentes com fibrose cística: um ensaio clínico randomizado controlado.  Freitas et al.	2018  European Journal of Clinical Nutrition	Avaliar o efeito da suplementação de simbiótico nos marcadores da resposta inflamatória sistêmica em crianças e adolescentes com FC.	Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo com 72 crianças e adolescentes, divididos em três grupos (grupo controle, grupo placebo com FC e grupo simbiótico com FC).	A suplementação de simbiótico mostrou potencial para diminuir os marcadores pró-inflamatórios IL-6, IL-8 e NOx. Os autores apontam necessidade de mais estudos, com maior tempo de acompanhamento.

FONTE: A autora (2019)

**5. DISCUSSÃO**

Através da análise dos artigos para esta revisão integrativa emergiram duas categorias temáticas, que trazem de forma sintetizada o que os autores dos estudos trouxeram como importância da terapia nutricional e seus impactos sobre a qualidade de vida em crianças com FC, e são: 5.1) Acompanhamento de Pacientes com Fibrose Cística a Longo Prazo e 5.2) Qualidade de Vida dos Portadores de Fibrose Cística.

**5.1 Acompanhamento de pacientes com fibrose cística a longo prazo**

A FC é uma doença de característica genética e incurável, por esta razão o acompanhamento clínico e nutricional deve percorrer em todos os estágios da vida dos portadores, a partir de seu diagnóstico (ATHANAZIO et al., 2017).

Estudo desenvolvido por Powers et al. (2015), comparou um tratamento comportamental e nutricional a outro de controle de atenção e educação. O foco do estudo foi realizar uma intervenção precoce para maximizar o estado nutricional das crianças. Como resultado, foi observado um aumento na ingestão energética e na estatura em

relação ao grupo controle. As intervenções foram aplicadas no decorrer de um ano e meio, portanto há a necessidade de tratamentos a longo prazo para se obter resultados relevantes. Os autores apontaram como limitação do estudo uma ampla variação do estado nutricional de seus participantes ao iniciarem a pesquisa, o que gerou dificuldades para analisar os possíveis efeitos benéficos do tratamento.

Em estudo realizado no ano de 2015 (RAMÍREZ et al., 2015), cujo objetivo foi melhorar o estado nutricional de crianças que apresentavam baixo IMC, foi desenvolvido um algoritmo que inclui avaliação do estado nutricional e adequação da ingestão calórica com acompanhamento de nutricionista. Os autores encontraram melhora no IMC dos participantes, porém não foi evidenciada alteração significativa na função pulmonar. A causa provável deste resultado foi a duração limitada de seis meses da intervenção, o que reforça a importância de tratamentos e acompanhamentos a longo prazo.

Para Drzymala-Czyż et al. (2016), é necessário introduzir novas formas de tratamento além dos convencionais. A suplementação de ácido ursodesoxicólico é uma promissora forma de tratamento para melhorar a digestão e absorção de gorduras, auxiliando na manutenção do estado nutricional. O tratamento padrão da FC é a reposição enzimática, entretanto com o aumento da expectativa de vida, os autores apontam que o número de doenças hepáticas acompanhará esta evolução, o que impactará na digestão e absorção de nutrientes e conseqüentemente no estado nutricional dos portadores. Portanto é essencial acompanhar, prevenir e tratar tais complicações desde o início da vida.

Em recente pesquisa longitudinal (LIBEERT et al., 2018), avaliou-se o impacto da terapia nutricional enteral no estado nutricional e na função pulmonar de pacientes fibrocísticos. Foram coletados dados do Registro de FC da Bélgica para comparar a população com nutrição enteral a um grupo controle com alimentação via oral. Os pacientes que receberam enteral apresentaram melhora no estado nutricional e na função pulmonar. Entretanto a interpretação dos resultados foi limitada devido à falta de informações sobre a razão e data de início e fim da terapia nutricional enteral, a densidade energética ofertada e a aderência ao tratamento.

A longo prazo a nutrição enteral é fundamental no tratamento de pacientes com FC desnutridos ou em risco nutricional, pois viabiliza a recuperação do estado nutricional e conseqüente a melhora do prognóstico. Entretanto há necessidade de atenção para as possíveis complicações que são inerentes a esta terapia, as quais devem ser adequadamente manejadas. Vale salientar que a terapia nutricional enteral em crianças é uma prática utilizada em âmbitos hospitalares e/ou domiciliar, na maioria das vezes por

---

---

pacientes que apresentam baixa ingestão oral, inadequado crescimento e desenvolvimento, baixo peso e desnutrição. A terapia visa adequar o estado nutricional, atendendo as demandas energéticas quando a via oral está impossibilitada ou insuficiente (CARVALHO et al., 2014).

Bruzzese et al. (2018) testaram a suplementação do probiótico *Lactobacillus GG* em crianças com FC. Os autores não encontraram melhora significativa no estado nutricional e na função respiratória, entretanto apontam o pioneirismo do estudo pelo tempo prolongado de um ano de suplementação, que pode ser considerado uma qualidade mas também uma limitação, pois estudos longitudinais desencorajam os pacientes e seus cuidadores. Os autores indicam a necessidade de motivar os pacientes a participarem de estudos longitudinais para obter resultados relevantes.

Outro estudo associou os efeitos da suplementação de simbióticos (FOS, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* e *B. lactis*) com o estado nutricional e a função respiratória em crianças e adolescentes com FC. Os autores não evidenciaram uma melhora significativa, apontando que a provável causa foi o curto período de três meses de suplementação, pois há estudos com metodologias similares que encontraram resultados positivos (FREITAS et al., 2018).

Pela análise dos artigos contemplados nesta revisão, é possível inferir que a terapia nutricional na FC deve ser instituída e acompanhada a longo prazo para resultar em efeitos benéficos no estado nutricional, na função pulmonar e consequentemente na melhora da qualidade de vida.

## **5.2 Qualidade de vida dos portadores de fibrose cística**

A qualidade de vida deve abranger aspectos físicos, emocionais, sociais e culturais, considerando a integralidade do indivíduo além de suas percepções e autonomia. Neste contexto, muitos avanços científicos e sociais contribuem para a melhoria da qualidade de vida além de garantir sua condição de cidadania plena (AZEVEDO et al., 2013; BEIER, 2011).

Pesquisa realizada por Powers et al. (2015) resultou em melhora na ingestão energética e na estatura de crianças por meio de tratamento comportamental e nutricional. Portadores de FC na infância tendem a ter um crescimento atrasado e por esta razão é essencial melhorar o escore z para estatura, pelo possível impacto positivo no prognóstico e resultados clínicos. Um aumento na ingestão energética também é importante, pois as

necessidades da criança são maiores e uma baixa ingestão tende a deteriorar o estado nutricional e a função pulmonar (POWERS et al., 2015; AMORIM et al., 2011).

No estudo de Ramírez et al. (2015), foi encontrado um aumento no IMC dos participantes, possibilitando uma melhora na qualidade de vida, já que o IMC é considerado um importante marcador do estado nutricional. Os autores enfatizam a importância da nutrição e da equipe multidisciplinar, além do comprometimento da família e do paciente para se obter esse efeito benéfico. Entretanto para Bruzzese et al. (2018) o IMC não é um marcador confiável quando utilizado isoladamente.

Freitas et al. (2018) realizaram suplementação de simbióticos com crianças e adolescentes com FC para avaliar os efeitos sobre a função pulmonar, estado nutricional e processos inflamatórios. Os autores concluíram que a suplementação demonstrou potencial para reduzir marcadores pró-inflamatórios IL-6, IL-8 e NOx, consequentemente atenuando a inflamação e reduzindo dano à função pulmonar e ao estado nutricional.

Em outro estudo, foi comparada a suplementação de vitamina D2 e D3 com um grupo controle em portadores de FC. A vitamina D3 apresentou resultados mais promissores em aumentar a s25OHD e melhorar a função pulmonar. Os autores apontam que a suplementação desta vitamina pode afetar positivamente o sistema imune e levar a uma melhora na função pulmonar, entretanto para isso é necessário altas doses, que por meio da alimentação diária não são atingidas (PINCIKOVA et al., 2017).

No trabalho de Szczesniak, Su e Clancy (2016), foi desenvolvido uma equação preditiva utilizando dados de pacientes com idade entre seis e vinte e um anos do Registro de Pacientes da Fundação de FC dos Estados Unidos. Os autores evidenciaram que pacientes que colocaram a gastrostomia apresentavam pior estado nutricional, função pulmonar, maior uso de enzimas pancreáticas, infecções e doença do refluxo gastroesofágico, entretanto essas associações mudaram ao longo do acompanhamento. Os autores indicam que pacientes que mantêm ou melhoram a função pulmonar, possuem menos chance de colocar a gastrostomia, o que pode auxiliar na qualidade de vida.

E na pesquisa de Libeert et al. (2018), em que foi realizada a avaliação da terapia nutricional enteral, os autores encontraram melhora no IMC e na função pulmonar, o que resultou em menores taxas de hospitalização e menor necessidade de tratamento com antibiótico. Estes resultados são essenciais para a criança com FC dispor de desenvolvimento físico e emocional adequado e assim desfrutar de uma rotina como uma criança sem a doença (PFEIFER; SILVA, 2009; DEUS et al., 2019).

Crianças portadoras de FC necessitam de acompanhamento, com a observação da resposta ao tratamento e cuidados nutricionais, com a finalidade de adequar e aprimorar a assistência, controlando a progressão da doença e conseqüentemente proporcionando que vivam mais e com qualidade.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a FC não seja curável, seu tratamento evoluiu notavelmente nos últimos anos por meio do desenvolvimento científico e tecnológico, possibilitando uma maior expectativa e qualidade de vida.

Há uma importante associação entre o estado nutricional e a sobrevida dos portadores de FC. Nesse sentido, a TN é imprescindível para obter uma resposta adequada ao tratamento e corrigir complicações da doença. Para isso, deve-se tratar crianças com FC desde o diagnóstico e realizar acompanhamento ao longo da vida com equipe multidisciplinar, tendo a nutrição um papel essencial neste processo.

## 7. REFERÊNCIAS

AMBROSIO, V.L.S. et al. **Protocolo de atendimento nutricional em fibrose cística**. São Paulo, 2012. Disponível em: <[http://www.spsp.org.br/spsp\\_2008/download/Protocolo%20-%20Fibrose.pdf](http://www.spsp.org.br/spsp_2008/download/Protocolo%20-%20Fibrose.pdf)>. Acesso em 11 mai. 2019.

AMORIM, P.G. et al. Hormônio de crescimento em crianças e adolescentes com fibrose cística. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.55, n.9, p.671-676, 2011.

ATHANAZIO, R.A. et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. **J. Bras. Pneumol.**, [s.l.], v.43, n.3, p.219-245, 2017. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v43n3/pt\\_1806-3713-jbpneu-43-03-00219.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v43n3/pt_1806-3713-jbpneu-43-03-00219.pdf)>. Acesso em 11 mai. 2019.

AZEVEDO, A.L.S. et al. Doenças crônicas e qualidade de vida na atenção primária à saúde. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.29, n.9, p.1774-1782, 2013.

BEIER, S. A intervenção do serviço social em crianças com fibrose cística e suas famílias.

---

**Rev. HCPA**, [Porto Alegre], v.31, n.2, p.203-210, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Alimentação e Nutrição**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_alimentacao\\_nutricao.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_alimentacao_nutricao.pdf)>. Acesso em 13 mai. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual de terapia nutricional na atenção especializada hospitalar no âmbito do Sistema Único de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_terapia\\_nutricional\\_atencao\\_hospitalar.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_terapia_nutricional_atencao_hospitalar.pdf)>. Acesso em 14 mai. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria conjunta nº 08, de 15 de agosto de 2017**. Aprova os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática. Brasília, DF, 2017. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/05/protocolos-clinicos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-da-Fibrose-CisticaManifestacoes-Pulmonares-e-Insuficiencia-Pancreatica-05-09-2017.pdf>>. Acesso em: 10 mai. 2019.

BRUZZESE, E. et al. Lack of Efficacy of Lactobacillus GG in Reducing Pulmonary Exacerbations and Hospital Admissions in Children with Cystic Fibrosis: A Randomised Placebo Controlled Trial. **J. Cyst. Fibros.**, [Amsterdã], v.17, n.3, p.375–82, 2018.

CARVALHO, A.P.P.F. et al. **Protocolo de terapia nutricional enteral e parenteral da comissão de suporte nutricional**. Goiânia, Hospital das Clinicas da Universidade Federal de Goiás, 2014, 162p. Disponível em: <<http://www2.ebserh.gov.br/documents/222842/1033900/Manual+de+Nutricao+Parenteral+e+Enteral.pdf/98898f78-942a-4e5e-93be-4e13c63ee8cd>> Acesso em: 5 jun. 2019

CHAVES, C.R.M.M.; CUNHA, A.L.P. Avaliação e recomendações nutricionais para crianças e adolescentes com fibrose cística. **Rev. Paul. Pediatr.**, São Paulo, v.30, n.1, p. 131-138, 2012.

---

DEUS, J.C. et al. Qualidade de vida de crianças e adolescentes com fibrose cística. **Rev. Enferm. UFPE online**, Recife, v.13, n.3, p.551-9, 2019. Disponível em: <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/viewFile/236410/31525>>. Acesso em 14 mai. 2019.

DRZYMALA-CZYŻ, S. et al. Supplementation of Ursodeoxycholic Acid Improves Fat Digestion and Absorption in Cystic Fibrosis Patients with Mild Liver Involvement. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, [Londres], v.28, n.6, p.645-49, 2016.

ENGELEN, M.P.K.J.; COM, G.; DEUTZ, N.E.P. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with Cystic Fibrosis. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, [s.l.], v.17, n.6, p.515–520, 2014.

FREITAS, M. B. et al. Effect of Synbiotic Supplementation in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Eur. J. Clin. Nutr.**, [Londres], v.72, n.5, p.736–43, 2018.

GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC). **Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2016**. 8. ed, [s.l.]. 2016. Disponível em: <<http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2018/10/Registro2016.pdf>>. Acesso em: 10 mai. 2019.

LIBEERT, D. et al. The Effect of Enteral Tube Feeding in Cystic Fibrosis: A Registry Based Study. **J. Cyst. Fibros.**, [Amsterdã], v.17, n.2, p.264–70, 2018.

MAZUR, C.E. et al. Terapia Nutricional Enteral Domiciliar: interface entre direito humano à alimentação adequada e segurança alimentar e nutricional. **Demetra: Alimentação, Nutrição & Saúde**, [s.l.], v.9, n.3, p.757-769, 2014.

MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enferm.**, Florianópolis, v.17, n.4, p.758-64, 2008.

OLIVEIRA, C.F.; SANTOS, M.J.F. Fibrose cística e suporte nutricional no adulto. **Rev. Hosp. Univ. Pedro Ernesto**, [Rio de Janeiro], v.10, n.4, p.132-139, 2011.

PFEIFER, L.I.; SILVA, M.A. Avaliação da qualidade de vida em crianças com fibrose cística. **Rev. do Nufen**, [s.l.], v.01, n.02, 2009.

PINCIKOVA, T. et al. Clinical Impact of Vitamin D Treatment in Cystic Fibrosis: A Pilot Randomized, Controlled Trial. **Eur. J. Clin. Nutr.**, [Londres], v.71, n.2, p.203–05, 2017.

POWERS, S.W. et al. Behavioral and Nutritional Treatment for Preschool-Aged Children With Cystic Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Pediatr.**, [Chicago], v.169, n.5, p.e150636, 2015.

RAMÍREZ, I. et al. Improving Nutritional Status in a Pediatric Cystic Fibrosis Center: Improving Nutritional Status in CF. **Pediatr. Pulmonol.**, [Filadélfia], v.50, n.6, p.544–51, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL (SBNPE); SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA (SBCM); ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA (ABRAN). **Terapia Nutricional na Fibrose Cística**. Projeto Diretrizes: AMB, CFM, 2011. Disponível em: <[https://diretrizes.amb.org.br/\\_BibliotecaAntiga/Terapia\\_nutricional\\_na\\_fibrose\\_cistica.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/Terapia_nutricional_na_fibrose_cistica.pdf)>. Acesso em 15 mai. 2019.

SZCZESNIAK, R.; SU, W.; CLANCY, J.P. Dynamics of Disease Progression and Gastrostomy Tube Placement in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis: Application of Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data. **Intern. Med. Rev.**, Washington,, DC, v.2, n.9, 2016.

THE WHOQOL GROUP. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc. Sci. Med*, [s.l.], v.41, n.10, p.1403-1409, 1995.

---

---

## FIBROSE CÍSTICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: REFLEXÕES DE GÊNERO ACERCA DO CUIDADOR PRINCIPAL

### CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: GENDER REFLECTIONS ON THE PRIMARY CAREGIVER.

Katty Anne Carvalho Marins<sup>1\*</sup>

1 - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. IFF-Fiocruz  
\*e-mail de correspondência: kattyannemarins@gmail.com

#### RESUMO:

Este estudo apresenta reflexões acerca do adoecimento crônico por Fibrose Cística em crianças e adolescentes, as repercussões em sua cotidianidade a partir do diagnóstico e a introdução de uma rotina de medicamentos/tratamentos diários, implicando em transformações, construções e desconstruções na vivência da mulher-mãe como cuidadora principal. Deste modo, pauta-se nas concepções do materialismo dialético, na abordagem da categoria de gênero e na divisão social e sexual do trabalho, a fim de tecer considerações frente à permanência do trabalho doméstico delegado ao feminino e as implicações com as práticas de cuidado.

**Palavras-chave:** Fibrose Cística, Gênero, Divisão social e sexual do trabalho.

#### ABSTRACT:

This study presents reflections about chronic illness due to Cystic Fibrosis in children and adolescents, repercussions in their daily lives from the diagnosis and the introduction of a daily medication / treatment routine, implying transformations, constructions and deconstructions in the life experience of the mother woman as the primary caregiver. Thus, it is based on the conceptions of dialectical materialism, on the approach to the category of gender and on the social and sexual division of labor, in order to make considerations regarding the permanence of the domestic work delegated to the feminine and the implications with the practices of care.

**Key words:** Cystic Fibrosis, Gender, Social and sexual division of labor.

## 1. INTRODUÇÃO

A condição de adoecimento crônico remete a uma ampla categorização de agravos em saúde, os quais caracterizam “problemas de saúde que requerem gerenciamento contínuo por um período de vários anos ou décadas” (OMS, 2002, p. 15). A doença crônica relaciona-se a diversidades de causas, gradualmente manifestas, com prognósticos incertos, dada a longa e/ou indefinida duração, marcada por períodos de exacerbação do quadro clínico, tornando necessário o uso contínuo de tecnologias em saúde, as quais modificam as condições de vida e o processo de cuidado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A doença crônica exige tratamento prolongado por toda a vida na busca por amenizar sofrimentos e inferir na qualidade de vida do indivíduo, o que não implica necessariamente em cura. Na infância e adolescência o adoecimento crônico infere diretamente no processo de crescimento, desenvolvimento, socialização e organização/relações familiares. Logo, o processo de cuidado remete a interação entre os fatores doença, o próprio sujeito cronicamente adoecido e o espaço direcionado as relações familiares e sociais.

Dentre as inúmeras doenças orgânicas crônicas diagnosticadas na infância, este artigo volta-se para o adoecimento crônico por FC em crianças e adolescentes, considerando suas repercussões quanto o recorte de gênero do cuidador-principal, geralmente mulheres-mães, posto ser a dimensão do cuidado, comumente delegada ao feminino, característico da esfera do trabalho reprodutivo, em uma conjuntura de divisão social e sexual do trabalho.

As considerações deste artigo delineiam-se em caráter qualitativo utilizando-se de referenciais bibliográficos para subsidiar as reflexões. Pautando-se na observação participante do cotidiano interventivo do Serviço Social junto às crianças e adolescentes cronicamente adoecidos por FC e seu cuidador principal, atendidos no ambulatório de Pneumologia de um Centro de Referência no Atendimento de Crianças e Adolescentes com Fibrose Cística, localizado no município do Rio de Janeiro.

Deste modo, as reflexões apresentadas buscam fomentar o debate teórico acerca do adoecimento crônico por FC em crianças e adolescentes, e a divisão sexual do trabalho frente às implicações do cuidado ao gênero feminino.

### **1.1 Nascer, desenvolver, adoecer ...**

Ao pensarmos em crianças e adolescentes remetemos a espaço semântico das experimentações, avidez, energia em abundância, enfim caracterizamos em nosso imaginário um processo de desenvolvimento saudável. Contudo, ao defrontar-se com o adoecimento, sobretudo, quando crônico, a criança e o adolescente têm o seu cotidiano modificado e o adoecimento paulatinamente toma a regência de suas vidas.

A complexidade do adoecimento crônico e a adoção de uma terapêutica “impõe modificações na vida da criança/adolescente e sua família, exigindo readaptações frente à nova situação e estratégias para o enfrentamento” (VIEIRA; LIMA, 2002, p.553). É exigido conviver com as limitações ditadas pelo adoecimento crônico; a dinâmica de tratamento; a

---

familiarização com o vocabulário clínico, os procedimentos e medicamentos; as hospitalizações, ou seja, altera-se o processo de socialização comumente referenciada a faixa etária, quanto às relações sociais estabelecidas entre os pares, as brincadeiras, o lazer, a escolarização entre outras.

A Associação Brasileira de Apoio a Mucoviscidose (ABRAM) define FC (ou Mucoviscidose) por uma doença genética crônica, até o momento sem cura, que afeta principalmente os pulmões, pâncreas e o sistema digestivo, sendo a doença genética grave mais comum da infância. Um gene defeituoso e a proteína produzida por ele fazem com que o corpo produza muco de 30 a 60 vezes mais espesso que o usual, este muco leva ao acúmulo de bactérias e germes nas vias respiratórias, podendo causar inchaço, inflamações e infecções, trazendo danos aos pulmões. Sendo característico do adoecimento “a doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática com a má digestão/ má absorção e consequente desnutrição secundária, além de níveis elevados de eletrólito no suor” (FURTADO; LIMA, 2003, p.67).

O diagnóstico precoce em FC e a observância da dinâmica de tratamento adequado favorecem melhorias na qualidade de vida da criança e do adolescente. Este diagnóstico considera a presença de sintomas clínicos e o histórico familiar, remete a necessidade de realização de exames clínicos fundamentais à confirmação, dos quais é essencial que se inicie pela Triagem Neonatal (teste do Pezinho), quando alterado para FC implica na realização de Teste do Suor, além do mapeamento genético.

Segundo última publicação do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC, 2016), do total de 3126 indivíduos cronicamente adoecidos por Fibrose Cística no Brasil, 2241 encontram-se na faixa etária pediátrica (idade inferior a 18 anos), o que corresponde a 71,7% desta população. Portanto, a vivência do adoecimento ocorre paralela as experimentações da infância e adolescência, embora seja significativo o crescimento do quantitativo de indivíduos que pelo acesso a tecnologias em saúde conseguem atingir ingressar na vida adulta.

A introdução das rotinas de medicamentos e tratamentos, repetidas vezes ao dia, modificam o cotidiano das crianças/adolescentes cronicamente adoecidos por FC ao passo que favorecem o desenvolver de atividades diárias, inferindo na qualidade de vida.

Contudo, a FC pode caracterizar estigmas decorrente das impressões físicas e a necessária rotina de cuidados, por vezes limitando aceitação social plena e a realização de atividades referenciadas aos seus grupos, apresentando rebatimentos no processo de interação social e na adesão ao tratamento.

Pizzignacco et al (2010, p.03), sinaliza que as crianças e adolescentes como estratégias para minimizar o estigma, revelam o “segredo” do adoecimento apenas aos mais íntimos, burlam o tratamento tanto para evitar o conhecimento pelos outros, quanto na busca por aproximar-se de uma normalização, esquecendo por um período a doença. Além disso, aponta que os adolescentes buscam “proximidade com outros que compartilham do estigma [...] [auxiliando] a reduzir a percepção de ser diferente, o encontro com outras pessoas [...] com que se sintam menos sozinhos e partilhem experiências”.

O processo de normalização está presente em todos os momentos da vida da criança/adolescente cronicamente adoecido por FC, diferindo quanto à estratégia de manutenção a cada fase da doença. A vivência cotidiana com a dinâmica de adoecimento, o tratamento e cuidados apresentam a criança/ao adolescente e seus familiares, pela não experiência de outra forma de organização, a caracterização de normalidade (PIZZIGNACCO; LIMA, 2006).

As modificações no cotidiano das crianças e adolescentes iniciam-se anterior a definição do diagnóstico, dada à vivência de hospitalizações, realizações reiteradas de exames, deslocamentos territoriais, introduzindo a experiência da infância/adolescência novos espaços de socialização, a exemplo dos hospitais, ambulatórios, associações, etc. Demanda-se, portanto, a identificação dos sintomas e apropriação dos procedimentos terapêuticos, paralelo à busca por reorganizar a dinâmica de suas vidas.

Silva et al (2010) afirma ser a doença crônica um agente estressor, posto inferir no processo de desenvolvimento da criança e do adolescente em âmbito bio-psico-social e consequentemente de seus familiares.

A compreensão da doença e seus estressores são determinantes na dinâmica a ser adotada pelo indivíduo, pois “o conhecimento que a criança e o adolescente possuem sobre a doença será determinante para que eles desenvolvam estratégias de enfrentamento positivas, as quais minimizarão os estressores que, naturalmente, advirão na sua vida como doente crônico” PIZZIGNACCO; LIMA, 2006, p. 575).

Portanto, se faz necessário considerar os aspectos sociais, subjetivos e culturais que perpassam a apreensão e o envolvimento da criança/adolescente e de seus familiares quanto à proposta de cuidado integral, valorizando, assim, a condição de sujeitos neste processo. Visto ser no âmbito das relações familiares que são conduzidos os procedimentos de “aceitação da enfermidade, tratamento e a recuperação” (COSTA et al, 2010, p. 219), bem como ser o adoecimento compartilhado, quanto o atribuir “significado aos eventos e busca [por] apoio na rede social” (PIZZINACCO et al, 2009, p. 643).

---

Para Costa et al (2010) as diferenças da experiência de dinâmica familiar, de valores culturais e das condições socioeconômica do cuidador principal reflete diretamente no adoecimento crônico por FC de crianças e adolescentes, e, por conseguinte, na adesão ao tratamento proposto, dada a importância de conhecer a doença e a terapêutica empregada, visando uma eficaz assistência.

Quanto ao desempenhar do papel de cuidador principal de crianças e adolescentes cronicamente adoecidos por FC, percebe-se a mulher (sobretudo a mãe) o exercício do cuidado, nem sempre compartilhado pelos demais membros do grupo familiar. Acarretando, uma sobrecarga e o rompimento com as “funções por ela exercidas anteriormente, por exemplo, o trabalho” (PIZZINACCO et al, 2009, p.641).

Conforme aponta Silva et al (2010) ao apreender em sua pesquisa os núcleos de sentido quanto aos reflexos do adoecimento crônico, a mulher ao exercer o papel de cuidador principal distancia-se do convívio com os demais membros da família, principalmente nas hospitalizações, alterando a dinâmica das relações, as quais podem tornar-se conflituosas e acirrar vulnerabilidades já vivenciadas pelo grupo familiar.

Deste modo, uma proposta de abordagem multidisciplinar frente ao adoecimento crônico de crianças e adolescentes por FC necessita considerar demandas “de ordem social, econômica e estrutural que interfiram no acesso ao tratamento ou aderência a este e na melhoria da qualidade de vida” (BEIER, 2011, p.204). Logo, dialogar acerca do modo como as famílias se organizam a partir do diagnóstico de FC, em especial o recorte de gênero do cuidador principal torna-se relevante a este processo.

## **1.2 Mulher e o papel de cuidador principal**

Refletir acerca da mulher quanto cuidador principal de crianças e adolescentes cronicamente adoecidos por FC implica suscitar apontamentos em torno das relações de gênero, a qual atribui características distintas ao feminino e ao masculino socialmente construídas, bem como considerar o processo de divisão sexual do trabalho e sua indissociabilidade com as relações sociais.

Segundo Scott (1995, p. 86), a categoria gênero define-se por “um elemento constitutivo das relações sociais fundadas sobre as diferenças percebidas entre os sexos, e o gênero é uma forma primária de dar significado as relações de poder”. Logo, se estabelece nas construções e relações sociais, atribuindo papéis distintos ao feminino e ao masculino a partir das diferenciações entre os sexos. Aponta para a existência de uma

distribuição desigual do poder, expresso em âmbito sociocultural e no significado da complexidade das interações humanas.

Enquanto categoria analítica, o gênero encontra-se em constante transformação, posto construir-se na dinâmica das relações sociais, dada as diferenças entre homens e mulheres assumirem distintos contornos no processo sócio histórico (SAFFIOTI, 1994).

Ultrapassa, portanto, diferenciações biológicas para inscrever-se nas relações sociais da organização societárias capitalistas. Estas relações sociais, tomando por base o materialismo dialético, fundamentam-se na categoria trabalho, no antagonismo capital/trabalho, na concepção da existência de classes sociais. O que exprime uma divisão social do trabalho e em interface com as construções sociais de gênero delinea a divisão sexual do trabalho (SAFFIOTI, 2013; KERGOAT, 2000).

O processo de produção capitalista se estabelece de modo desfavorável à condição social da mulher, pois,

contaria com uma desvantagem social de dupla dimensão: no nível superestrutural, era tradicional uma subvalorização das capacidades femininas traduzidas em termos de mitos justificadores da supremacia masculina e, portanto, da ordem social que a gerara; no plano estrutural, à medida que se desenvolviam as forças produtivas, a mulher vinha sendo progressivamente marginalizada das funções produtivas, ou seja, periféricamente situada no sistema de produção (SAFFIOTI, 2013, p.65-66).

No início dos anos de 1970, as bases teóricas conceituais da divisão sexual do trabalho começam a reverberar através dos impulsos dos movimentos feministas, tornando “coletivamente ‘evidente’ que uma enorme massa de trabalho era realizada gratuitamente pelas mulheres, que este trabalho era invisível, que era feito não para si, mas para os outros e sempre em nome da natureza, do amor e do dever maternal”(KERGOAT, 2000, p. 02).

Por divisão sexual do trabalho, apreende-se a forma de divisão social do trabalho decorrente das relações sociais de sexo, em constante transformação ao longo do processar sócio histórico, atribuindo ao homem à esfera produtiva e à mulher à esfera reprodutiva. Organiza-se em dois princípios, o primeiro ao separar trabalhos de mulheres e trabalhos de homens; e o segundo ao hierarquizá-los, ou seja, o trabalho dos homens como de maior valor social. Estes princípios associam a categoria gênero ao sexo biológico e as práticas sociais ao exercício de papéis sociais sexuais, posto que a teoria da divisão sexual do trabalho afirma serem as construções sociais resultante das relações em

---

sociedade (KERGOAT,2000).

A divisão sexual do trabalho ao inscrever-se na teoria crítica do materialismo histórico apresenta uma redefinição do conceito de trabalho, que considera a esfera produtiva e reprodutiva e atribui significados ao trabalho em cada esfera.

No âmbito produtivo concebe-se uma divisão de tarefas correspondente a caracterização de trabalho de homem e trabalho de mulher. E ao apropriar-se das habilidades do trabalho doméstico em termos de exploração e funcionalidade, o naturaliza ao feminino, justificando, assim, remunerações desiguais e o administrar da sobrecarga de trabalho. Enquanto na esfera reprodutiva permanece assimétrica à distribuição do trabalho, reafirmando o espaço doméstico como de total responsabilidade das mulheres (ÁVILA; FERREIRA, 2014).

Existem explicações diferenciadas acerca da divisão sexual do trabalho nem sempre excludentes entre si. Contudo, há duas grandes teorias opostas e divergentes, visto ser uma inscrita na tradição funcionalista cuja conceituação dar-se em termos de vínculo social, complementariedade de papéis sociais entre homens e mulheres, se expressa em “noções (solidariedade orgânica, conciliação, coordenação, parceria, especialização e divisão de tarefas)” (HIRATA; KERGOAT, 2007, p.605). A segunda fundamenta-se na relação social, marcada por divisões de trabalho, antagonismo, hierarquizações, dominações, conflitos quanto à realização de atividades profissionais e familiares pelas mulheres.

Vale considerar que a mulher sempre esteve presente na esfera produtiva do trabalho, enquanto a participação dos homens na esfera reprodutiva necessita ser mais bem apropriada. Além disso, percebe-se atualmente uma expansão das mulheres no mercado formal e informal de trabalho produtivo, dada a necessidade social de própria manutenção, o prover do grupo familiar e a conquista da autonomia, correspondendo aos imperativos da sociedade capitalista ao ofertar sua força de trabalho no mercado. Contudo a apropriação do tempo de trabalho pelo capital dá-se de modo desigual entre homens e mulheres, pois a estas o tempo com o trabalho remunerado condiciona-se ao trabalho doméstico.

Portanto, o “trabalho reprodutivo feito gratuitamente no espaço doméstico é estratégico para o processo de acumulação capitalista e, uma vez que é majoritariamente de responsabilidade das mulheres, é fundamental para a sustentação do patriarcado” (ÁVILA; FERREIRA, 2014, p 21).

Bruschini (2007) ao traçar um panorama das mulheres no mercado de trabalho

brasileiro, considerando a última década do século XX e os primeiros cinco anos deste milênio, aponta para a configuração de trabalhadoras, mais velhas, casada e mães, revelando uma identidade feminina que de forma conflituosa conjuga trabalho e família, ao passo que expõe a permanência das responsabilidades das mulheres quanto às atividades domésticas e de cuidado com os filhos e familiares, constituindo-se, portanto, uma sobrecarga em termos de trabalho.

É na vida cotidiana das mulheres que o conflito do uso diferenciado do tempo pelo trabalho se materializa, dada à tensão existente entre a esfera de trabalho produtivo e reprodutivo. O tempo de trabalho produtivo e o tempo de trabalho reprodutivo são regidos de formas distintas, pois o trabalho reprodutivo fundamenta-se “em uma lógica sincrônica, difícil de precisar sem a percepção subjetiva da experiência vivida cotidianamente e com uma descontinuidade, só visível através do ciclo de vida feminino”(TORNS, 2002 apud ÁVILA, 2010, p.56).

A destituição de valor social ao tempo gasto com o trabalho doméstico, imprescindível à manutenção da vida cotidiana, o torna invisível, embora esteja sempre presente subjetiva e objetivamente na vida das mulheres. A liberação de tempo para dedicação à esfera produtiva e profissional do feminino dar-se geralmente pela inserção de outra mulher no âmbito das tarefas domésticas, sejam as empregadas domésticas, sejam as redes de solidariedade comunitária e familiar, presentes na realidade das mulheres pobres, em que o cuidado com os filhos e as tarefas domésticas são partilhadas entre si (ÁVILA, 2010).

O tempo, geralmente o feminino, gasto com o cuidado dos familiares que não possuem condições de autocuidar-se, nos contornos societários atuais, torna-se descaracterizado em sua funcionalidade a manutenção da ordem vigente, para adjetivar-se de aspectos valorativos, afetivos e naturalista que denotam a mulher a responsabilidade principal pelo cuidado.

Ao dialogar acerca da mulher-mãe no exercício do cuidador principal da criança/adolescente cronicamente adoecido por FC se faz necessário considerar os aspectos subjetivos que envolvem o cuidado, a exemplo do carinho, da responsabilidade do compromisso para com o outro, os quais atribuem quase uma equivalência da mulher-mãe como cuidadora. Porém, não se pode negligenciar que tais caracterizações traduzem uma divisão sexual do trabalho, pautada em relações sociais e desiguais de gênero.

A mulher associada ao exercício da maternidade, apreendido como dedicação, afeto e dispensação de cuidados ao filho, de modo a abdicar-se de seus projetos pessoais,

---

nem sempre esteve presente ao longo de toda a história da humanidade. A aproximação da mulher com a maternagem historicamente dar-se na passagem do século XVIII para o século XIX, a partir da intervenção estatal na questão social, nestes termos expressas nos abandonos, maus tratos e índices elevados de mortalidade infantil (BADINTER, 1985).

O ato de cuidar, comumente delegado a mulher, sobretudo no exercício da maternidade constitui-se uma construção que envolve fatores sociais, históricos, econômicos, culturais e afetivos, logo não podem ser unilateralmente implícitos a natureza feminina, embora para a mulher a experiência do cuidado seja percebida cotidianamente ao dinamizar-se na esfera reprodutiva.

A mulher-mãe de crianças e adolescentes cronicamente adoecidos vive a experiência do cuidado desde o diagnóstico, o tratamento e o adoecimento juntamente com os seus filhos. A confirmação do diagnóstico em FC exacerba “sentimentos de desespero e medo. Posteriormente os sentimentos de tristeza e culpa prevalecem junto com manifestações de não aceitação da realidade” (COSTA et al, 2010, p.222). Uma realidade que se modifica pelo adoecimento crônico na vida dos filhos, nas possibilidades efetivas de cuidado e na própria vida.

A mulher-mãe volta-se de forma crescente as práticas de cuidar, do conhecimento clínico e emocional, a manifestações da doença, sobretudo, referente às necessidades e reações do filho cronicamente adoecido. Altera-se por completo a cotidianidade, até então vivenciada, quanto os aspectos profissionais, relações comunitárias, cuidado com os outros filhos, a relação conjugal e familiar (COSTA et al, 2010).

Na busca pela oferta cada vez mais qualificada e integral de cuidado aos filhos cronicamente adoecidos por FC, e não exacerbação da doença, a mulher-mãe tende a movimentar-se em rompimento com o vínculo empregatício (formal e informal), cujas repercussões em âmbito financeiro e sociais, são ainda mais agravadas em famílias empobrecidas e/ou naquelas em que a mulher é única provedora financeira.

O rompimento com a cotidianidade em nome da necessária oferta de cuidado ao filho atribui à mulher uma sobrecarga objetiva e subjetiva, sobretudo quando o envolvimento da família extensa e demais membros da rede de apoio não se fazem tão presentes.

Gerar filhos numa sociedade que atribui à responsabilidade da mulher a educação e criação dos filhos, cuja padronização de normalidade e indivíduos saudáveis são exaltados, a confirmação do adoecimento crônico em FC, a convivência com o adoecimento, impõem a mulher-mãe uma dupla responsabilidade relacionada às relações e as condições familiares, nas quais as ações de cuidado serão dinamizadas.

Contudo, destaca-se que a mulher-mãe anterior a dialogar com a tarefa de tornar-se cuidadora principal de uma criança cronicamente adoecida em prognóstico ausente de cura, necessita gestar novamente este filho, o qual durante a gravidez foi idealizado em termos do “filho perfeito”. Nestes momentos surgem os sentimentos culpabilidade, paralelo a busca por explicações na religiosidade, esta última também, atuante como amparo no sofrimento e na aceitação da imprevisibilidade da vida.

A tarefa do cuidar de seus filhos tornar-se objeto de contagem cronológica do tempo e das experiências de vida da mulher, a qual transpõem-se para vivência daquele que dedica cuidados, uma vez que o “cuidar é mais que um ato; é uma atitude. Portanto, abrange mais que um momento de atenção, de zelo e de desvelo. Representa uma atitude de ocupação, preocupação, de responsabilização e de envolvimento afetivo com o outro” (BOFF, 1999, p.33).

Segundo Correia (2011, p.173), as expectativas maternas acerca do futuro de seus filhos com FC tornam-se oscilantes entre a melhora na qualidade de vida dos filhos e a irreversibilidade da doença. Como forma de preparação para o futuro, utiliza a comparação dos quadros clínicos dos adoecidos, presenciadas nas consultas ambulatoriais, hospitalizações, troca de experiências com as outras mães, informações disponíveis na internet, estabelecendo, desta forma, uma escalada de temor, na qual “elencam os problemas a serem experimentados progressivamente por seus filhos – perda da qualidade de vida, outras comorbidades, a gastrostomia, a ventilação não-invasiva e a dependência do oxigênio, a fila do transplante [pulmonar], o transplante e a morte”.

Quanto à sobrecarga da mulher-mãe ao cuidar de um filho adoecido cronicamente, a incerteza quanto o futuro da criança/adolescente e a rotina extenuante de tratamento, acarretam a ambivalência de sentimentos relacionados ao filho e a si própria, interferindo na experiência da maternidade e na qualidade de vida. Assim, para Pontes (2008 p. 50), a sobrecarga de cuidado dedicada ao filho é “inversamente proporcional à percepção positiva da qualidade de vida por parte da mãe cuidadora e que essa percepção sobre a sua qualidade de vida e sobrecarga pode ser afetada pelas variáveis idade e escolaridade materna, renda familiar e tempo de cuidado com a criança”.

Portanto, a mulher-mãe ao exercer a maternidade envolvida no processo de cuidador principal de crianças/ adolescentes com FC não o faz como atribuição natural pelo cuidado, isenta de sofrimentos e conflitos. O que torna fundamental a presença e participação eficaz de uma rede “multidimensional envolvendo o conforto, a assistência e/ou informações que alguém recebe de contatos sociais formais ou informais [...], bem como à

---

---

proteção frente às situações de risco” (PICCININI E RAPOPORT 2006, p.86).

## **2. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Conviver com o adoecimento crônico por FC impõem modificações e adaptações aos projetos idealizados, sofrimentos, a constância do inesperado não só para a criança e para o adolescente, mas se estende a seus familiares, sobretudo a quem se implica no papel de cuidador principal, geralmente a mulher-mãe. O que torna imprescindível a atuação efetiva de uma rede de apoio tanto para a criança/ adolescente cronicamente adoecido, como para quem dinamiza o cuidado.

O exercício do cuidado pelas mulheres àqueles que possuem limitações de autocuidar-se não pode ser apreendido descolado das construções sociais, históricas e culturais acerca do gênero, pois significaria atribuir aspectos naturalistas, quase que instintivos ao feminino, numa relação de equivalência entre mulher e cuidado, desconsiderando, portanto, a realidade e as condições de oferta deste cuidado, bem como exclui a capacidade do homem de inserir-se neste processo.

Relacionar práticas de cuidado materno aos aspectos sócio histórico da divisão sexual do trabalho aponta a necessidade de refletir acerca da permanência desigual e conflituosa do protagonismo feminino na dinâmica do trabalho doméstico, na referência do trabalho reprodutivo, em meio à organização societária capitalista, a qual denota a esfera das relações privadas e familiares à responsabilidade pela garantia de condições necessárias à proteção social, engajando-se em discursos ideológicos, por vezes altruístas e de boa vontade, novamente “personificados” ao feminino.

Refletir, portanto, acerca da mulher-mãe de crianças e adolescentes adoecidos cronicamente por FC suscita apontamentos (ainda inconclusos pelas considerações aqui apresentadas) fundamentais para o apreender dos contornos societários impostos ao feminino, frente a esfera das relações reprodutivas. Além de, apontar a necessidade de considerar as reais possibilidades/ potencialidades desta mulher em dinamizar o cuidado que lhe é proposto, frente à sobrecarga objetiva e subjetiva que vivência, ao surpreender-se na constante tensão da maternagem de um filho adoecido cronicamente, os projetos pessoais e as atuais configurações do feminino ao adentrar em conquista no espaço do trabalho produtivo.

### 3. REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASSISTÊNCIA A MUCOVISCIDOSE. Disponível em: <http://www.abram.org.br>. Acessado em: 20 jan. 2015.

ÁVILA, Maria Betânia.; FERREIRA, Verônica. Trabalho produtivo e reprodutivo no cotidiano das mulheres. In.: ÁVILA, Maria Betânia.; FERREIRA, Verônica (orgs). **Trabalho remunerado e trabalho doméstico no cotidiano das mulheres**. Instituto Feminista para a Democracia; Instituto Patrícia Galvão. Recife: SOS Corpo, 2014.

ÁVILA, Maria Betânia. O tempo do trabalho produtivo e reprodutivo na vida cotidiana mulheres. **Revista ABET**. vol 09, n. 2 pp 53-70, São Paulo, 2010. Disponível em: <<http://www.abet-trabalho.org.br/docs/revista/revabet10v09n2.pdf>>. Acessado em: 07 fev. 2019.

BADINTER, Elisabeth. **Um amor conquistado: o mito do amor materno** (Waltensir Dutra Trad.). Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1985.

BEIER, Simone. A intervenção do Serviço Social em crianças com Fibrose Cística e suas famílias. **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. vol.31, n.2, pp 203-210, Porto Alegre, 2011. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/hcpa/article/viewFile/20861/12761>>. Acessado em: 10 jun. 2019.

BRUSCHINI, Maria Cristina Aranha. Trabalho e gênero no Brasil nos últimos dez anos. **Cardemos de Pesquisa**. vol 37, n. 132, pp, 537-572, São Paulo, Set/Dez,2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cp/v37n132/a0337132.pdf>>. Acessado em: 07 fev. 2019.

CORREIA, Roberta Fernandes. **Modelos explicativos sobre o adoecimento com fibrose cística: a doença dos filhos pelo olhar das mães**. Rio de Janeiro: IFF/ FIOCRUZ, 2011. 204 p. Dissertação de Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher – Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <<http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/lcict/8012/1/Roberta%20Correia.pdf>>. Acessado em: 26 jun. 2019.

COSTA, A. et al. Vivência de famílias de crianças e adolescentes com fibrose cística.

---

**Revista Brasileira Crescimento e Desenvolvimento Humano.** vol 20, n. 2, pp 217-227, São Paulo, Ago 2010. Disponível em: <<http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rbcdh/v20n2/05.pdf>>. Acessado em: 01 mai. 2019.

FURTADO, Maria Cândida de Carvalho.; LIMA, Regina Aparecida Garcia de. O cotidiano da família com filhos portadores de Fibrose Cística: Subsídios para a enfermagem pediátrica. **Revista Latino-americana de Enfermagem.** vol. 11, n. 1, pp 66-73, São Paulo, Jan/Fev 2003 Disponível em: <<http://scielo.br/pdf/rlae/v11n1/16561.pdf>>. Acessado em: 12 jun. 2019.

GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA. Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2016. [Internet]. 2018. Disponível em: <http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2018/10/Registro2016.pdf> >. Acessado em: 20 abr. 2019

HIRATA, Helena; KERGOAT, Danièle. Novas configurações da divisão sexual do Trabalho (F. Murad, Trad). **Cardemos de Pesquisa.** vol 37, n. 132, pp, 595-609, São Paulo Set/Dez, 2007. Disponível em: < <http://scielo.br/pdf/cp/v37n132/a0537132>>. Acessado em: 01 mai. 2019.

KERGOAT, Danièle. Divisão sexual do trabalho (M. Nobre, Trad.). Paris: PUF, 2000. Disponível em: [http://polignu.org/files/mulheres/data\\_curta/adivisaosexualdotrabalho\\_0.pdf](http://polignu.org/files/mulheres/data_curta/adivisaosexualdotrabalho_0.pdf) Acessado em 26 jun. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes para o cuidado das pessoas com doenças crônicas nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias.** Brasília, DF: MS, 2013. Disponível em: < <http://bvsmms.saude.gov.br> >. Acessado em: 06 jun.2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação.** Suíça: OPAS/OMS, 2002. Disponível em: <<http://www.who.int/chp/knowledge/publications/icccportuguese.pdf>>. Acessado em: 06 jun. 2019.

PICCINNI, Cesar Augusto. et al. A doença crônica orgânica na infância e práticas educativas maternas. Estudos de Psicologia. vol.8, n.1, pp. 75-83, Natal, Jan/Abril 2003. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/epsic/v8n1/17237.pdf>>. Acessado em: 05 mai. 2019.

---

PICCINNI, Cesar Augusto; RAPOPORT, Andrea. Apoio Social e experiência da maternidade. **Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano**. vol 16 n.1, pp 85-96, São Paulo, Abr, 2006. Disponível em: <<http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rbcdh/v16n1/09.pdf>> Acessado em: 07 mai 2019.

PIZZIGNACCO, Tainá Mués Pelúcio. et al. Estigma e fibrose cística. **Revista Latino-americana de Enfermagem** vol. 18, n. 1, pp 01-04, São Paulo, Jan/Fev 2010 Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n1/pt\\_21.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n1/pt_21.pdf)> .Acessado em: 26 jun. 2019.

\_\_\_\_\_ et al. A experiência da doença na fibrose cística: caminho para o cuidado integral. **Revista Escola de Enfermagem da USP**. vol. 45, n. 3, pp 638-644, São Paulo, Jun 2011 Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v45n3/v45n3a13.pdf>>. Acessado em 26 jun. 2019.

PIZZIGNACCO, Tainá Mués Pelúcio.; LIMA, Regina Maria Aparecida Garcia de. O processo de socialização de crinaça e adolescentes com fibrose cística: subsídios para cuidado de enfermagem. **Revista Latino-americana de Enfermagem**. vol. 14, n. 4, pp 569-577, São Paulo, Jul/Ago 2006 Disponível em: < [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v14n4/t\\_v14n4a15.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v14n4/t_v14n4a15.pdf)> Acessado em: 26 jun. 2019.

PONTES, Angela Cristina. **A maternidade em mães de crianças com doenças neurológicas crônicas**: um estudo sobre sobrecarga e a qualidade de vida. Riberão Preto: USP, 2008. 229 p. Tese de Doutorado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Riberão Preto/ USP. Riberão Preto, São Paulo, 2008. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59137/tde-25052009-151332/pt-br.php>> Acessado em: 07 mai. 2019.

SAFFIOTI, Heleieth B. Posfácio: conceituando gênero. In: SAFFIOTI, H.;MUNHOZ-VARGAS, M. (Org.). **Mulher brasileira é assim**. Rio de Janeiro/Brasília, Rosa dos Tempos/UNICEF, 1994. p. 271-283.

\_\_\_\_\_. **A mulher na sociedade de classes**: mito e realidade. 3ªed. São Paulo: Expressão Popular, 2013.

---

SCOTT, Joan Wallach. **Gênero**: uma categoria útil de análise. Educação e Realidade. vol. 20 n.02. Porto Alegre, Jul/Dez, 1995. p 71-99. Disponível em: <<http://direito.mppr.mp.br/arquivos/File/SCOTTJoanGenero.pdf>> Acessado em: 16 mai. 2019.

SILVA, Monica de Assis Salviano et al. O cotidiano da família o enfrentamento da condição crônica na infância. **Revista Acta Paulista de Enfermagem**. vol.23, n. 3, pp 359-365, São Paulo, Mai/Jun 2010 Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ape/v23n3/v23n3a08.pdf>> Acessado em: 28 jun. 2019.

VIEIRA, Maria Aparecida.; LIMA, Regina Aparecida Garcia de. Crianças e adolescentes com doença crônica: convivendo com mudanças. **Revista Latino-americana de Enfermagem**. vol. 10, n. 4, pp 552-560, São Paulo, Jul/Ago 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rlae/v10n4/13368.pdf>>. Acessado em 26 mar.2019.

---

---

## FIBROSE CÍSTICA: ASPECTOS GERAIS

## CYSTIC FIBROSIS: GENERAL ASPECTS

**Roberta de Cássia Nunes Cruz Melotti<sup>1</sup>, Luana da Silva Baptista Arpini<sup>2\*</sup>, Fernanda Mayrink Gonçalves Liberato<sup>3</sup>, Maria Da Penha Zago Gomes<sup>4</sup>**

1 – Pneumologista, Secretaria estadual de saúde do espírito santo - hospital infantil Nossa Senhora da Glória

2 – Nutricionista, Secretaria estadual de saúde do espírito santo - hospital infantil Nossa Senhora da Glória

3 – Fisioterapeuta, Universidade Federal do Espírito Santo

4 – Médica, Universidade Federal do Espírito Santo

\*e-mail de correspondência: luanaarpini@hotmail.com

### RESUMO:

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética progressiva que acarreta comprometimentos graves nos diversos sistemas do corpo, principalmente respiratório e pancreático. Por ser uma doença rara, muitos profissionais desconhecem suas características, o que dificulta o diagnóstico, dificulta o tratamento adequado e piora do prognóstico. A fim de melhor difundir os conhecimentos acerca da doença entre os profissionais de saúde, realizou-se uma revisão de literatura sobre Fibrose Cística de forma abrangente, por meio da busca de artigos nas bases de dados eletrônicas *Pubmed* e *Science Direct*, por meio de busca manual, sem limite de tempo, até agosto de 2018. O estudo possibilitou a descrição da FC e suas peculiaridades, permitindo aos profissionais de saúde melhor compreensão dos aspectos gerais relacionados à doença, fornecendo informações que possibilitam o diagnóstico precoce, bem como orientações básicas para instituir o tratamento recomendado, evitando ou postergando complicações e melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chaves:** Fibrose Cística. Epidemiologia. Diagnóstico. Regulador de Condutância Transmembrana em Fibrose Cística. Sinais e Sintomas.

### ABSTRACT:

Cystic Fibrosis (CF) is a progressive genetic disease that causes serious body systems injuries, mainly in the respiratory and pancreatic systems. Because it is a rare disease, many professionals unknown the characteristics of this disease, which makes harder to diagnosis, makes improper treatment and worse prognosis. In order to better disseminate knowledge about the disease among health professionals, a review of the literature on Cystic Fibrosis was widely carried out, through the search of articles in the electronic databases *Pubmed* and *Science Direct*, through manual search, without a time limit, until August 2018. The study allowed the description of CF and its peculiarities, enabling health professionals to better understand the general aspects related to the disease, providing information that makes possible the early diagnosis, as well as basic guidelines to institute treatment avoiding or postponing complications and improving the prognosis and quality of life of the patients.

**Key-words:** Cystic fibrosis, epidemiology, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, Signs and Symptoms

---

---

## 1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética, autossômica, recessiva, provocada por mutações do gene “*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*” (CFTR), que é responsável pela codificação de uma proteína reguladora de condutância transmembrana de cloro, também conhecida como proteína CFTR, presente na membrana apical de células secretoras das vias aéreas, do pâncreas, do intestino e de outros órgãos (GONSKA, RATJEN, 2015; ROWE, VERKMAN, 2013).

As alterações na síntese ou função da proteína CFTR são responsáveis por aumento da viscosidade das secreções mucosas, com posterior obstrução e fibrose gradativa dos órgãos que expressam a proteína, levando a perda progressiva da função pulmonar, da disfunção pancreática, de infertilidade masculina (azoospermia obstrutiva) e pelo aumento dos eletrólitos no suor (MOSKOWITZ *et al*, 2008).

A FC ainda não tem cura, mas com o passar dos anos e os avanços terapêuticos, a expectativa de vida dos pacientes vem aumentando progressivamente, de sobrevida média de alguns meses de vida na década de 1950, para sobrevida estimada em mais de 40 anos atualmente em alguns países (ELBORN, 2016).

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de revisão de literatura sobre Fibrose Cística, realizada de forma abrangente, por meio de busca manual, nas bases de dados eletrônicas *Pubmed* e *Science Direct*, sem limite de tempo, até agosto de 2018, incluindo os artigos disponíveis online, mesmo no prelo. Foram selecionados artigos que versavam sobre os assuntos abordados na presente revisão, escritos em inglês e português.

Diante das diferenças nos processos de indexação nas bases de dados bibliográficas, optou-se pela busca por termos livres, sem o uso de vocabulário controlado (descritores), utilizando os termos mais prevalentes nas publicações, desta forma, a busca retornou um maior número de referências, possibilitando, inclusive a recuperação dos trabalhos mais relevantes sobre o tema, publicados no período. Ao finalizar as pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas e iniciou-se a análise dos artigos selecionados.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Epidemiologia

A FC ocorre em todos os grupos étnicos com variadas frequências. A maior incidência é registrada na União Européia, 1 em cada 2.000 caucasianos (MOSKOWITZ *et al*, 2008), sendo incomum na África e na Ásia, como no Japão, onde estudo mostrou uma frequência de 1 em cada 350.000 japoneses (O’SULLIVAN, FREEDMAN, 2009). No Brasil devido a grande miscigenação de povos imigrantes a predominância de cor de pele varia em cada região brasileira, dependendo da descendência da população. Na Região Sul do Brasil, a FC predomina na cor branca, já no Estado da Bahia a maior prevalência é nos indivíduos da cor negra (FAUCZ *et al*, 2007).

Mais de 4600 casos diagnosticados estão registrados no relatório anual do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), referente ao ano de 2016 (SILVA FILHO, 2016). Estima-se que a incidência de FC no país seja de 1 caso em cada 7.576 nascidos vivos, com diferenças regionais, sendo incidência mais elevada na região Sul do Brasil (ATHANAZIO *et al* 2017; RASKIN *et al*, 2008).

Dados do último REBRAFC mostram a sobrevida mediana estimada de 41,7 anos, com limite inferior em 37,7 anos (idade em que o intervalo de confiança cruza a linha do 50% de probabilidade de sobrevida) (SILVA FILHO, 2016).

#### 3.2 Histórico

A FC foi identificada pela primeira vez, como uma doença distinta nos anos 309. Nessa época dizia-se: “[...] *amaldiçoada a criança que quando beijada na testa tivesse o gosto de sal, pois estaria enfeitiçada e morreria cedo*” (WELSH, SMITH, 1995). Em 1938, nos Estados Unidos, a patologista Dorothy Andersen realizou a primeira descrição clara de FC, definindo a doença como uma desordem diferente da Doença Celíaca, mostrando que a fibrose cística se associava a síndrome de má absorção e a alterações pancreáticas. Em 1943 o médico Farber, identificou que o sistema dos ductos dos órgãos afetados na FC era obstruído por secreções viscosas, assim ela foi denominada de mucoviscidose (QUINTON, 1999). Em 1953, Di Sant’Agnese documentou o excesso de sódio e cloro no suor, o que contribuiu para o desenvolvimento do teste do suor por Gibson e Cooke no ano de 1959, no qual se emprega o estímulo cutâneo na face palmar do antebraço utilizando a

iontoforese com pilocarpina. Em 1983, Quinton revelou a impermeabilidade do epitélio dos pacientes com FC aos cloretos e concluiu que algum canal transportador desse íon não funcionava ou apresentava mal funcionamento (DODGE, 2015). O avançar dos estudos culminaram na identificação do gene e do seu produto, a proteína CFTR. Essa descoberta, além de permitir o conhecimento mais profundo da FC foi à base para o desenvolvimento das novas terapias, com foco na cura da mesma e não apenas o controle dos sintomas (EDELMAN, SALLENAVE, 2014).

### 3.3 Genética e Fisiopatogenia

#### 3.3.1 O Gene CFTR

O gene CFTR, implicado na gênese da FC, se encontra no braço longo do cromossomo 7 (locus 7q31) e dá origem a proteína CFTR composta por 1.480 aminoácidos. Essa proteína é membro da superfamília dos transportadores ativados por trifosfato de adenosina (ATP), ou família de transportadores ABC (*ATP binding cassette*) e corresponde a um canal de cloro ativado pelo AMP cíclico encontrado em células epiteliais (ZIELENSKI, TSUI, 1995; DRUMM, COLLINS, 1993; GUGGINO, BANKS-SHLEGEL, 2004).

Defeitos no gene CFTR acarretam ausência de proteína CFTR ou um mal funcionamento da mesma, resultando em condutância anormal do cloreto na membrana apical da célula epitelial das vias aéreas, do pâncreas, do intestino e de outros órgãos (RATJEN, 2009; KEREM *et al*, 2005).

Até 2013 foram identificadas aproximadamente 2.000 mutações no gene para FC, a maioria desenvolve fenótipos com perda da função da proteína CFTR, por prejudicarem a tradução, o processamento e ou a passagem dos íons cloreto através do canal (BOECK, AMARAL, 2016). Um exemplo é a mutação deltaF508, que está presente em aproximadamente 66% dos alelos e ocorre devido um erro no dobramento ("*folding*"), ou seja, na configuração espacial da CFTR, o que prejudica sua estabilização no retículo endoplasmático rugoso e na membrana plasmática (ROWE, VERKMAN, 2013).

A frequência e a distribuição das mutações no gene CFTR variam de acordo com a origem étnica dos pacientes. A população brasileira por ser miscigenada, apresenta grande heterogeneidade alélica do gene CFTR (FAUCZ *et al*, 2010).

Em relação às alterações genéticas descritas, 39,6% consistem na troca de uma

base nitrogenada (*missense*); 15,6% são por deslocamento das bases nitrogenadas nos códonos (*frameshift*); 11,4% por alteração na dobra da proteína (*splicing*); 8,3% interrupção da codificação da proteína (*nonsense*); 2% deleção ou inserção de bases nitrogenadas. Das mutações, 15% provavelmente não são patogênicas (BOECK, AMARAL, 2016).

As mutações ou variantes do gene CFTR podem ser distribuídas em sete classes, de acordo com seus efeitos sobre a função da proteína. As mutações das Classes I, II, III e VII estão associadas a ausência de função residual da proteína CFTR e os pacientes com estas mutações geralmente apresentam um fenótipo grave, enquanto os indivíduos com mutações Classe IV, V, VI têm alguma função residual da proteína CFTR e têm doença pulmonar leve e suficiência pancreática (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

### 3.3.2 A Proteína CFTR

Além de funcionar como um canal de cloro, a proteína CFTR também atua como um regulador de condutância de outros íons, como por exemplo, do sódio, através da interação com o canal de sódio (ENaC), do potássio, através do canal de potássio, e também participa de processos como a regulação da secreção de bicarbonato e outros íons. Nas glândulas sudoríparas, o sódio não é absorvido na luz do ducto, dessa forma o mesmo se perde com o suor, que fica 2-3 vezes mais salgado (GUGGINO, STANTON, 2006).

No sistema respiratório a disfunção da proteína CFTR leva a produção de muco muito espesso e comprometimento da depuração mucociliar, com acúmulo de secreções nas vias aéreas, inflamação e predomínio de neutrófilos, restos celulares e partículas que deveriam ser eliminados, facilitando a aderência de bactérias causadoras de infecções de repetição (RATJEN, 2009; KEREM *et al*, 2005).

A diminuição ou perda da função da proteína CFTR nas células epiteliais ductais pancreáticas também resulta na diminuição da concentração de água e do PH das secreções pancreáticas, aumentando a viscosidade do conteúdo luminal associado à presença de enzimas pancreáticas, incorrendo em obstrução e destruição progressiva dos ácinos, inflamação, formação de cistos e fibrose do tecido pancreático (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

A proteína CFTR, expressa em células epiteliais do ducto biliar, regula o fluxo biliar, independente do ácido biliar e de forma similar ao supracitado, na FC a bile se torna espessa e pode causar doença hepática obstrutiva, progredindo para cirrose biliar e

---

hipertensão portal (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

O processo inflamatório também ocorre em outros órgãos como intestino, causando dismotilidade e obstrução intestinal, e nos órgãos reprodutores devido à atresia ou ausência dos ductos deferentes, levando à infertilidade (BILTON, 2008).

### 3.4 Diagnóstico da FC

A confirmação do diagnóstico frente a pacientes com sinais e sintomas sugestivos de FC, ocorre por meio da dosagem do cloreto no suor e/ ou genotipagem do gene CFTR.

#### 3.4.1 Triagem Neonatal

A triagem neonatal para FC consiste na dosagem do imunotripsinogênio reativo (IRT) no sangue dos recém-nascidos. O tripsinogênio circulante está elevado no neonato com FC, independentemente do grau de envolvimento exócrino pancreático, o que faz com que a medição do IRT seja o pilar da triagem neonatal. Neonatos que apresentam a dosagem de IRT aumentada devem repetir a dosagem em 1-3 semanas ou realizar análise de mutações no gene CFTR para a confirmação do diagnóstico. Uma segunda triagem positiva para IRT indica necessidade de encaminhar esse paciente para realização de teste do suor (CASTELLANI, ASSAEL, 2017). No Brasil, os testes são gratuitos, disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), buscando a cobertura de 100% dos nascidos vivos.

#### 3.4.2 Teste do Suor

O teste de suor apresenta 96,5% de sensibilidade e 99% de especificidade, sendo o método de primeira escolha para confirmação do diagnóstico de FC (NAEHRIG, CHAO, NAEHRLICH, 2017). Esse, ainda, é o exame padrão-ouro para diagnóstico de FC em todo o mundo (EDELMAN, SALLENAVE, 2014).

Recomenda-se que seja realizado de acordo com as normas processuais contidas no protocolo do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) de 2009, que padroniza a realização das três etapas do teste (FARRELL *et al*, 2017; DOMINGOS *et al*, 2015):

- Preconizado em recém-nascidos com peso mínimo de 2 quilos e idade gestacional corrigida maior que 36 semanas.
- Estimulação da sudorese pela iontoforese com pilocarpina.

- Coleta do suor: 75g ou 15, após 30 minutos da estimulação.
- Análise quantitativa da concentração de cloro e sódio: se resultado positivo (>59 mmol/L) repetir o teste preferencialmente no mesmo dia (FARRELL *et al*, 2017; DOMINGOS *et al*, 2015);
- Interpretação do resultado de acordo com o recomendado na diretriz nacional de FC (ATHANAZIO *et al*, 2017).
  - Teste normal ( $\leq 29\text{mEq/L}$ );
  - Teste duvidoso ( $30 -59\text{mEq/L}$ );
  - Teste anormal ( $\geq 60\text{mEq/L}$ )

Outras doenças que podem causar elevação da concentração de cloro no suor e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial: dermatite atópica, hipogamaglobulinemia, glicogenose tipo I, mucopolissacaridose tipo I, diabetes insipidus nefrogênico, doença celíaca, insuficiência adrenal, pseudo-hipoaldosteronismo e hipotiroidismo não tratados (BOECK *et al*, 2006).

### 3.4.3 Painel de Mutações

A mutação deltaF508 é a mais frequente (66%) entre os pacientes com FC. A maioria das mutações restantes no gene CFTR são raras, com apenas quatro delas (p. Gly542X, p. Gly551Asp, p. Asn1303Lys e p. Trp1282X) apresentando frequências acima de 1% (FAUCZ *et al*, 2010).

Em geral os testes genéticos no Brasil são baseados no conjunto de mutações mais frequentes em populações europeias, o que diminui a especificidade e torna essa propedêutica complexa e muito onerosa (CABELLO, 2011).

### 3.5 Sinais e Sintomas Sugestivos da Doença

A gravidade da FC depende de fatores ambientais, socioeconômicos e genéticos (BOECK *et al*, 2006). Os sinais e sintomas mais prevalentes na FC são descritos a seguir:

#### 3.5.1 Sintomas Gastrointestinais

A secreção de bicarbonato, mediada pela proteína CFTR, é essencial para diminuir a acidez gástrica e permitir a hidratação do muco intestinal. A alteração na função da

---

---

proteína CFTR modifica a fisiologia normal, levando com frequência a quadros de obstrução intestinal (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

O íleo de meconial afeta aproximadamente 20% dos neonatos com FC e está mais associado a mutações graves (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

Estima-se que 80-90% dos pacientes com FC apresentam insuficiência pancreática (IP) exócrina, principalmente, ao nascimento ou até o primeiro ano de vida. A perda da função pancreática é progressiva e clinicamente se apresenta como fezes gordurosas, flatulência, distensão abdominal, deficiência de vitaminas lipossolúveis, baixo ganho de peso e desnutrição secundária (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

Praticamente 100% dos pacientes com FC que são homozigotos para a mutação deltaF508 possuem IP (ASSIS, FREEDMAN, 2016). O diagnóstico é tardio pois os sinais, sintomas e as alterações ultrassonográficas só são detectadas em fase avançada da doença (SING, SCHWARZENBERG, 2017).

Aproximadamente 10% dos pacientes com FC permanecem com suficiência pancreática. Esses pacientes geralmente apresentam doença pulmonar leve, são eutróficos e muitas vezes diagnosticados com FC na adolescência ou na vida adulta (ASSIS, FREEDMAN, 2016).

É imperioso que pacientes com FC suficientes pancreáticos realizem investigação da função pancreática por meio da dosagem de elastase fecal pelo menos uma vez por ano (GONZALES *et al*, 2011).

Alterações nas vias hepatobiliares provocam colestase neonatal, cirrose biliar, hipertensão portal, colelitíase, colangite esclerosante e microvesícula (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

Em crianças mais velhas a constipação intestinal pode levar a semi oclusão ou oclusão total do intestino, condição chamada síndrome da obstrução intestinal distal (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

A Doença do Refluxo Gastroesofágico é uma complicação frequente, com uma prevalência de 30% a 85%, podendo afetar crianças e adultos (ASSIS, FREEDMAN, 2016).

### **3.5.2 Sintomas Respiratórios**

As alterações pulmonares iniciam-se nas pequenas vias aéreas, progredindo para as vias maiores e consistem de rolhas mucopurulentas, infiltrado inflamatório, hipertrofia das glândulas submucosas e metaplasia epitelial. Na doença pulmonar avançada a tosse

produtiva é o sintoma mais proeminente e caracteriza-se pela presença de bronquiectasias e insuficiência respiratória progressivas (BILTON, 2008).

A consequência no pulmão é um círculo vicioso de retenção de muco, infecção e inflamação (RATJEN, 2009; KEREM *et al*, 2005). Nesse contexto, a doença pulmonar é um dos problemas clínicos mais desafiantes nos pacientes com FC pois representa mais de 90% dos óbitos. A piora da infecção e obstrução das vias aéreas observada através de sinais e sintomas típicos (piora do padrão da tosse e mudança de volume ou aspecto do escarro, geralmente acompanhada por uma queda no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) de 10% ou mais) (BILTON, 2008) é denominada exacerbação pulmonar, que podem ser intermitentes ou agudas (FLUME, 2009).

A medida que a doença evolui, a tendência é a colonização crônica das vias aéreas por um ou mais microorganismos e principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, fato que impacta substancialmente na qualidade de vida e sobrevida desses indivíduos (CANTIN *et al*, 2015; ROYAL BROMPTON HOSPITAL, 2017).

Além disso, os pacientes com FC são mais propensos a infecções fúngicas, particularmente a *Aspergillus fumigatus* e *Scedosporium Apiospermium* (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

As vias aéreas superiores são quase invariavelmente afetadas, sendo frequentes rinosinusite crônica, pólipos nasais recidivantes e mucocele (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

### **3.5.3 Infertilidade**

A ausência bilateral congênita de vasos deferentes é detectada em até 90% dos homens e também encontrada como característica clínica isolada em distúrbios relacionados à CFTR (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

Ao contrário dos homens, as mulheres com FC são férteis. Entretanto, deve ser garantido o aconselhamento genético e discutidos os riscos da gravidez para a mulher com FC em relação ao potencial de perda de função pulmonar durante o período gestacional, pois as mulheres com um VEF1 menor que 50% do previsto, possuem alto risco de perda permanente da função pulmonar e redução da sobrevida. É importante adaptar a terapia da paciente, para evitar medicações que possam ser prejudiciais ao desenvolvimento fetal (BILTON, 2008).

### 3.5.4 Outros sintomas (PARANJAPE, MOGAYZEL, 2014):

- Síndrome da depleção de sal, que resulta em hiponatremia, hipocalêmica e alcalose metabólica hipoclorêmica;
- Icterícia neonatal prolongada, resultante da estase biliar intra-hepática ou obstrução do ducto biliar extra-hepático;
- Edema, hipoproteinemia e acrodermatite enteropática, resultante da má absorção;
- Doença hemorrágica do recém-nascido, secundária à deficiência de vitamina K.

### 3.6 Complicações da Fibrose Cística

- **Pancreatite Aguda e Crônica**

Até 20% dos pacientes suficientes pancreáticos desenvolvem pancreatite aguda. É importante perceber que apenas pacientes com tecido pancreático preservado podem desenvolver essa complicação (WILSCHANSKI, NOVAK, 2013).

- **Constipação e Síndrome da Obstrução Intestinal Distal**

A complicação aguda mais grave do intestino é obstrução do íleo terminal ou intestino grosso proximal, que pode resultar em ruptura e sepse (LISLE, BOROWITZ, 2013).

A constipação intestinal na FC resulta principalmente da desidratação do fluido presente no lúmen intestinal, com prevalência de 26% a 46% (LISLE, BOROWITZ, 2013).

- **Desnutrição**

A desnutrição na fibrose cística está relacionada ao aumento do consumo de energia resultante da alteração genética e dos processos inflamatórios nos órgãos, o comprometimento da ingestão calórica devidos aos sintomas clínicos, efeitos colaterais das medicações e fatores psicológicos e comportamentais, associado ainda às perdas de nutrientes devido aos distúrbios metabólicos e gastrointestinais, e afeta diretamente à progressão da doença (ATHANAZIO *et al*, 2017; ROYAL BROMPTON HOSPITAL, 2017).

- **Hipovitaminose A, D, E, K**

A dificuldade de digestão e absorção de gorduras, por déficit de lipase, acarreta prejuízo à absorção de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K, com consequente hipovitaminoses, dermatites, anemia, neuropatia, cegueira noturna, osteoporose e doença hemorrágica (O'SULLIVAN, FREEDMAN, 2009).

- **Prolapso Retal**

O prolapso retal está relacionado ao aumento da pressão intra-abdominal provocado por tosse e pelo esforço evacuatório intenso devido à constipação. A prevalência é de 20% e geralmente ocorre entre o primeiro e segundo anos de vida. Todas as crianças com prolapso retal devem ser avaliadas para FC (KELLY, BUXBAUM, 2015).

- **Dismotilidade intestinal e supercrescimento bacteriano**

Pacientes com FC podem ter um tempo de trânsito lento através do intestino delgado e predispor ao supercrescimento bacteriano nesta região. Essa alteração do microbioma diminui a disponibilidade de nutrientes e inativa os sais biliares, reduzindo a eficácia da emulsificação das gorduras durante o processo de digestão e absorção dos alimentos (LISLE, BOROWITZ, 2013).

### **3.6.1 Complicações da Doença Hepática**

A doença hepática relacionada à FC ocorre em 5% a 15% dos pacientes e geralmente na primeira década de vida, raramente inicia-se em pacientes com mais de 18 anos de idade (LISLE, BOROWITZ, 2013). Esses pacientes podem apresentar doença hepática obstrutiva, progredindo para a cirrose biliar e a hipertensão porta. Cirrose hepática é a segunda mais importante causa de morte em pacientes com FC, depois da doença pulmonar (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

---

### 3.6.2 Complicações Endócrinas

- **Doença Óssea Relacionada à Fibrose Cística**

A doença óssea relacionada à FC caracteriza-se por baixa densidade mineral óssea, observado no exame de densitometria óssea (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

A prevalência vem aumentando em paralelo com o aumento progressivo da sobrevivência e varia entre 10 e 15% dos pacientes, podendo chegar a 50% dos indivíduos em estágios tardios da doença (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

- **Diabetes Relacionada à Fibrose Cística.**

O diabetes é a complicação endócrina mais comum da FC e ocorre devido à fibrose progressiva do pâncreas, que destrói gradualmente as ilhotas de Langherans. A prevalência começa a aumentar após a idade de 10 anos e atinge 40-50% em pacientes mais velhos. Está relacionada ao agravamento da doença respiratória, a um aumento do número de exacerbações e conseqüentemente a um aumento da mortalidade (CASTELLANI, ASSAEL, 2017).

### 3.6.3 Complicações Respiratórias

- **Pneumotórax**

A incidência do pneumotórax é de 1 para cada 167 pacientes de FC por ano. Aproximadamente 3,4% dos pacientes apresentam pneumotórax espontâneo em algum momento da vida e 72% dos casos são observados em maiores de 18 anos. O principal fator de risco para tal complicação é a obstrução grave das vias aéreas, sendo que 75% dos casos ocorrem em pacientes com VEF1 menor que 40% em relação ao valor predito (Flume, 2009).

- **Hemoptise**

A inflamação crônica nas vias aéreas estimula a hipertrofia das artérias brônquicas e a angiogênese, que predispõe a ruptura dos vasos sanguíneos. A incidência média de

hemoptise maior é de 1 em cada 115 pacientes com FC por ano. Ocorre mais comumente em pacientes adultos e com doença mais avançada. A mortalidade atribuível a hemoptise maior foi estimada em 5,8 -16,1% dos casos (Flume, 2009).

- **Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA)**

Trata-se de uma reação de hipersensibilidade aos esporos do fungo *Aspergillus fumigatus* que se depositam nas vias aéreas inferiores e é uma causa potencial de dano pulmonar em FC, com uma prevalência variando de 0,6 a 11% (ROYAL BROMPTON HOSPITAL, 2017).

O tratamento depende do rastreo e da suspeita clínica. Deve-se suspeitar de ABPA quando ocorrer piora dos sintomas respiratórios, como tosse, sibilância e aperto no peito, que não respondem a antibióticos e medicações inalatórias; febre, mal-estar e secreção espessa de coloração preta ou amarronzada (ROYAL BROMPTON HOSPITAL, 2017).

- **Falência respiratória**

Os pacientes podem desenvolver hipercapnia com hipertensão pulmonar levando à indicação de transplante pulmonar. A insuficiência respiratória é multifatorial e ocorre devido a obstrução das vias respiratórias, aumento do espaço morto, infiltração de células inflamatórias e exsudação de fluido para o espaço aéreo. Além disso, pacientes com doença grave das vias aéreas são frequentemente desnutridos e apresentam fraqueza da musculatura acessória da respiração, o que contribui para uma rápida e progressiva perda da função pulmonar (FLUME, 2009).

### **3.6.4 Neoplasia do Trato Gastrointestinal**

A doença FC é associada a alto risco de desenvolvimento de tumores no trato biliar, no esôfago e no estômago. No estudo de Billings (2014), o rastreo colonoscópico de pacientes com FC (média de idade de 47 anos), demonstrou alta incidência (49%) de pólipos adenomatosos, o que justifica triagem deste tipo de pólipo na população adulta de FC (ROSENFELD, SONTAG, REN, 2016). O aumento da frequência de neoplasias, não foi associado à idade, mas foi maior em homens e em pacientes com mutações associadas à insuficiência pancreática, assim como nos pacientes transplantados e naqueles que fazem

---

---

uso crônico de imunossupressores (BOECK, AMARAL, 2016).

### **3.7 Monitorização da FC**

A avaliação clínica dos pacientes com FC deve ser realizada rotineiramente em intervalos que variam de 15 dias a 3 meses, com objetivo de fazer tratamentos preventivos, diminuindo substancialmente a evolução da doença e evitando ou postergando as complicações, principalmente as pulmonares (ROYAL BROMPTON HOSPITAL, 2017).

Cada avaliação deve ser realizada por equipe interdisciplinar composta de médicos, fisioterapeuta, nutricionista, enfermeiro, psicólogo, assistente social e farmacêutico. Deve-se avaliar o desenvolvimento pondero estatural e realizar o exame físico completo, fazer a prescrição da terapêutica mais adequada para cada indivíduo, orientar sobre higiene pessoal e ambiental, orientar sobre o manuseio e conservação de equipamentos e medicamentos e estimular a adesão ao tratamento preventivo (ROYAL BROMPTON HOSPITAL, 2017).

Os pacientes com FC devem realizar exames de rotina pelo menos uma vez por ano, para identificar complicações da doença e iniciar intervenção necessária o mais precocemente possível (ROYAL BROMPTON HOSPITAL, 2017).

### **3.8 Tratamento**

O tratamento é por toda a vida e deve começar no diagnóstico (PARANJAPE, MOGAYZEL, 2014), sendo o objetivo, a otimização da função pulmonar, com prevenção da progressão da doença e outras complicações respiratórias associadas. Além disso, visa a recuperação e manutenção de um bom estado nutricional e a eliminação de secreção dos pulmões com fisioterapia respiratória. E tem como principais condutas terapêuticas:

- **Reposição de Enzimas Pancreáticas**

A detecção precoce da IP pode prevenir a má absorção e desnutrição secundária por meio da introdução oportuna da terapia de reposição enzimática (DOMÍNGUEZ-MUÑOZ *et al*, 2017) em cada refeição que contenha proteínas e gorduras, para possibilitar a digestão e promover um crescimento e desenvolvimento adequados (ASSIS, FREEDMAN, 2016).

- **Reposição de Micronutrientes**

Indivíduos com FC e IP têm risco de desenvolver hipovitaminose A, D, E e K mesmo em uso adequado das enzimas pancreáticas de reposição, portanto, devem receber suplementação diária específica de vitaminas lipossolúveis à partir do diagnóstico e ter seus níveis séricos avaliados rotineiramente (SCHINDLER, MICHEL, WILSON, 2015; LANCELLOTTI *et al*, 1996; HAKIM *et al*, 2007). A reposição do sódio é recomendada em todas as idades devido às perdas excessivas nos fluidos corporais (ATHANAZIO *et al*, 2017). A reposição de zinco também deve ser considerada (SCHINDLER, MICHEL, WILSON, 2015).

- **Dieta Hiperproteica e Hipercalórica**

A necessidade energética dos pacientes com FC varia de 110% a 200% em relação a dos indivíduos saudáveis, sendo recomendada dieta hipercalórica, normoglicídica, com maior teor de gordura (35% a 40% das necessidades energéticas diárias) e proteínas (aproximadamente 20% das necessidades energéticas diárias). Muitas vezes é necessário o uso de suplementos nutricionalmente completos e hipercalóricos, bem como adição de alimentos mais calóricos para o aumento do aporte calórico da alimentação habitual, a fim de suprir a alta demanda energética (ATHANAZIO *et al*, 2017; ROYAL BROMPTON HOSPITAL, 2017).

- **Fisioterapia Respiratória**

A fisioterapia tem o objetivo de remover as secreções das vias aéreas e diminuir a frequência de infecção, melhorando a troca dos gases, reduzindo a resistência das vias aéreas, o aprisionamento aéreo e a ação proteolítica no parênquima pulmonar (PARANJAPE, MOGAYZEL, 2014).

- **Medicações Inalatórias**

*Uso de nebulização de alfadornase:* Trata-se de uma enzima sintética que cliva o DNA derivado de neutrófilos no escarro para reduzir a viscosidade, ajudando a remoção da secreção brônquica (ATHANAZIO *et al*, 2017).

---

---

*Uso de nebulização de solução salina hipertônica:* Trata-se de uma solução de cloreto de sódio a 7% utilizada para fluidificar o muco das vias aéreas através de sua ação osmótica, em associação com alfadornase no caso de exacerbações ou nos pacientes muito secretivos (ROYAL BROMPTON HOSPITAL, 2017).

- **Antibioticoterapia**

Para erradicação de bactérias isoladas em culturas de secreções de vias aéreas ou manutenção de estabilidade clínica de pacientes colonizados crônicos (ATHANAZIO *et al*, 2017). A Azitromicina pode ser utilizada como um agente anti-inflamatório por longo prazo (ATHANAZIO *et al*, 2017).

- **Oxigenioterapia domiciliar prolongada**

São indicações de oxigenioterapia domiciliar: Em lactentes e pré-escolares: quando SpO<sub>2</sub> for menor que 93%. Em pacientes mais velhos: quando a pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) menor ou igual 55 mmHg ou SpO<sub>2</sub> menor ou igual a 88% e quando PaO<sub>2</sub> entre 56-59 mmHg ou SpO<sub>2</sub> igual a 89% na presença de sinais sugestivos de cor pulmonale ou da insuficiência cardíaca congestiva ou policitemia (hematócrito maior que 56%) (ADDE *et al*, 2013).

- **Ventilação pulmonar não invasiva (VNI)**

O uso noturno ou diurno VNI é útil naqueles pacientes com a doença muito avançada, especialmente, aqueles com retenção de gás carbônico (CO<sub>2</sub>) e para os pacientes que requerem uma "ponte para transplante". A VNI melhora a depuração das vias aéreas, reduz o trabalho respiratório, pode estabilizar a função pulmonar e melhora a capacidade do exercício. Ocasionalmente, a VNI noturna pode ser usada durante uma exacerbação, para melhorar a limpeza das vias aéreas (ROYAL BROMPTON HOSPITAL, 2017).

- **Transplante pulmonar**

O transplante pulmonar já está bem estabelecido como uma terapia para tratar várias

doenças pulmonares crônicas que levam a insuficiência respiratória (CAMARGO *et al*, 2014). A infecção e inflamação crônica das vias aéreas na FC provocam extensas bronquiectasias, que resultam em falência respiratória e o transplante de pulmão pode ser indicado (ELBORN, 2016).

### **3.8.1 Novas terapias**

Esta terapêutica é conhecida como de terapia modificadora de doença. Duas abordagens são utilizadas: uso de pequenas moléculas para modular a proteína CFTR e restaurar o transporte funcional de íons por ativação de canais iônicos não CFTR e o uso da terapia molecular ou genética para corrigir a mutação, a nível de RNA ou DNA, promovendo a produção de uma proteína CFTR normal (ELBORN, 2016).

- **Terapia com pequenas moléculas**

Várias moléculas foram desenvolvidas ou estão em desenvolvimento. Os benefícios a longo prazo da terapia com pequenas moléculas estão se tornando evidentes, como menor número de exacerbações, redução na taxa de declínio da função pulmonar, melhora da tolerância à glicose, aumento de peso e melhora do crescimento nas crianças. Entre elas citamos o Ivacaftor, que corrige o transporte de cloro mediado pela proteína CFTR, o Lumacaftor, que trouxe benefício para pacientes com o genótipo deltaF508 em homozigose, e o medicamento Ataluren cuja inserção no códon de parada no momento da tradução da proteína CFTR, permite a normalização desse processo e síntese completa da proteína (BOECK, AMARAL, 2016).

- **Ativação de canais não CFTR: a abordagem de derivação**

Para pacientes com as chamadas mutações não resgatáveis (classe VII), a abordagem mais direta é atingir canais alternativos de íons não CFTR, assim a homeostase iônica do epitélio é restaurada e o desequilíbrio de fluido e PH são corrigidos. A grande vantagem desta abordagem terapêutica é que será adequada para todos os pacientes com FC, independentemente das suas mutações (BOECK, AMARAL, 2016).

- **Terapia gênica: vetores e células tronco**

Ainda em caráter experimental está em estudo uso de vetores (plasmídeo), que consigam carrear RNA ou DNA com informações corretas para a transcrição do gene CFTR ou tradução da proteína CFTR nas células epiteliais das vias aéreas (BOECK, AMARAL, 2016).

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os recursos propedêuticos para diagnóstico precoce aliados aos cuidados orientados nos centros de referência por equipe interdisciplinar especializada e aos novos tratamentos que atuam nas causas da doença e não nas complicações dela vem mudando a história natural dessa doença, trazendo excelentes perspectivas de resultados positivos em relação a esperança de vida e qualidade de vida para doentes de fibrose cística.

#### **5. REFERÊNCIAS**

ADDE, F. V.; ALVAREZ, A. E.; BARBISAN, B. N.; GUIMARÃES, B. R. Recommendations for long term home oxygen therapy in children and adolescents. **Jornal de Pediatria**. v. 89, n. 1, p. 6-17. 2013.

ASSIS, D. N.; FREEDMAN, S. D. Gastrointestinal Disorders in Cystic Fibrosis. **Clinics in Chest Medicine**. v. 37, n. 1, p.109-118. 2016.

ATHANAZIO, R. A. et al. Grupo de Trabalho das Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento de fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 43, n. 3, p. 219-245. 2017.

BILTON D. Cystic fibrosis. Systemic and parenchymal lungs diseases. **Medicine**. v. 36, n. 5, p. 273-278. 2008.

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

BOECK K. et al. on behalf of the Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnosis algorithms. **Thorax**. v. 6, p. 627-635. 2006.

CABELLO, G. M. K. Avanços da genética na fibrose cística. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**. v. 10, n. 4, p. 36-45. 2011.

CAMARGO, P. C. et al. Pediatric lung transplantation: 10 years of experience. **Clinics**. v. 69, S1, p. 51-54. 2014.

CANTIN, M. A.; HARTL, D.; KONSTA, W. M.; CHMIEL, J. Inflammation in CF Lung Disease: Pathogenesis and Therapy. **Journal of Cystic Fibrosis**. v. 14, n. 4, p. 419-430. 2015.

CASTELLANI, C.; ASSAEL, B. M. Cystic fibrosis: a clinical view. **Cellular and Molecular Life Sciences**. v. 74, n. 1, p. 129-140. 2017.

DODGE, J. A. A millennial view of cystic fibrosis. **Developmental Period Medicine**. v. 19, n. 1, p. 9-13. 2015.

DOMINGOS, M. T.; MAGDALENA, N. I.; CAT, M. N.; WATANABE, A. M.; ROSÁRIO FILHO, N. A. Sweat conductivity and coulometric quantitative test in neonatal cystic fibrosis screening. **Jornal de Pediatria**. v. 91, p. 590-595. 2015.

DOMÍNGUEZ-MUÑOZ, J. E.; HARDT, P.; LERCH, M. M.; LÖHR, M. J. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. **Digestive Diseases and Sciences**. v. 62, n. 5, p. 1119-1130. 2017.

DRUMM, M. L.; COLLINS, F. S. Molecular Biology of Cystic Fibrosis. **Journal of Molecular and Genetic Medicine**. v. 3, n. 33. 1993.

EDELMAN, A.; SALLENAVE, J. M. Cystic fibrosis, a multi-systemic mucosal disease: 25 years after the discovery of CFTR. **The International Journal Biochem & Cell Biology**. v. 52, p.2-4. 2014.

ELBORN, J. S. Cistic Fibrosis. **Lancet**. v. 388, n.10059, p. 2519-2531. 2016.

---

FARRELL, P. M. et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. **The Journal of Pediatrics**. v. 181S, p. S4-S15. 2017.

FAUCZ, F. R. et al. Cystic fibrosis in a southern Brazilian population: characteristics of 90% of the alleles. **Clinical Genetics**. v. 72, p.218–223. 2007.

FAUCZ, F. R.; SOUZA, D. A.; OLANDOSKI, M.; RASKIN, S. CFTR allelic heterogeneity in Brazil: historical and geographical perspectives and implications for screening and counseling for cystic fibrosis in this country. **Jornal of Humann Genetics**. v. 55, p. 71-76. 2010.

FLUME, P. A. Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis. **Respiratory Care**. v. 54, n.5, p. 618-627. 2009.

GONSKA, T.; RATJEN, F. Newborn screening for cystic fibrosis. **Expert Review of Respiratory Medicine**. v. 9, n. 5, p.619-631. 2015.

GONZALES, A. C. S.; VIEIRA, S. M. G.; MAURER, R. L.; SILVA, F. A. A.; SILVEIRA, T. R. Use of monoclonal faecal elastase concentration for pancreatic status assessment in cystic fibrosis patients. **Journal de Pediatria**. v. 87, n.2, p. 157-162. 2011.

GUGGINO, W. A.; STANTON, B. A. New insights into cystic fibrosis: molecular swiyches that regulate CFTR. **Nature Reviews**. v. 7, p. 426-436. 2006.

GUGGINO, W. B.; BANKS-SHLEGEL, S. P. Macromolecular Interactions and Ion Transport in Cystis Fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 170, n. 7, p. 815-20. 2004.

HAKIM, F. et al. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition**. v. 45, n. 3, p. 347-353. 2007.

KELLY, T.; BUXBAUM, J. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. **Digestive Diseases and Sciences**. v. 60, n. 7, p. 1903-1913. 2015.

KEREM, E.; CONWAY, S.; ELBORN, S.; HEIJERMAN, H. Standards of care for patients with Cystic Fibrosis: a European consensus. **Journal of Cystic Fibrosis**. v. 4, p. 7-26. 2005.

LANCELLOTTI, L.; D'ORAZIO, C.; MASTELLA, G.; MAZZI, G.; LIPPI, U. Deficiency of vitamins E and A in cystic fibrosis is independent of pancreatic function and current enzyme and vitamin supplementation. **European Journal of Pediatrics**. v. 155, n. 4, p. 281-285. 1996.

LISLE, R. C.; BOROWITZ, D. The Cystic Fibrosis Intestine. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. v. 3, n. 9, p.:a009753. 2013.

MOSKOWITZ SM, et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. **Genetics in Medicine**. v. 10, n. 12, p. 851-868. 2008.

NAEHRIG, S.; CHAO, C. M.; NAEHRLICH, L. Cystic Fibrosis diagnosis and treatment. **Archives of Deutsches Arzteblatt Internacional**. v. 114, n.33-34, p. 564-74. 2017.

O'SULLIVAN, B. P.; FREEDMAN, S. D. Cystic fibrosis. **The Lancet**. v. 373, p.1891-904. 2009.

PARANJAPE, S. M.; MOGAYZEL, P. J. J. Cystic fibrosis. **Pediatrics in Review**. v. 35, n. 5, p. 194-204. 2014.

QUINTON, P. M. Physiological Basis of Cystic Fibrosis: A Historical Perspective. **The American Physiological Society**. v. 79, 1 Suppl, p. S3-S22. 1999.

RASKIN, S. et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **Journal of Cystic Fibrosis**. v. 7, n.1, p. 15-22. 2008.

RATJEN, F. A. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. **Respiratory care**. v. 54, n.5, p. 595-605. 2009.

ROSENFELD, M.; SONTAG, M. K.; REN, C. L. Cystic Fibrosis Diagnosis and Newborn Screening. **Pediatric Clinics of North America**. v. 63, n. 4, p.599-615. 2016.

---

ROWE, S. M.; VERKMAN, A. S. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiator. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. v. 3 n 7. 2013.

ROYAL BROMPTON HOSPITAL. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 2017 [Internet]. 2017. [acesso em jun 2019]. Disponível em: [http://www.aamr.org.ar/secciones/fibrosis\\_quistica/clinical\\_guidlines\\_royal\\_brompton.pdf](http://www.aamr.org.ar/secciones/fibrosis_quistica/clinical_guidlines_royal_brompton.pdf).

SCHINDLER, T.; MICHEL, S.; WILSON, A. W. N. Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the 21st Century. **Nutrition in Clinical Practice**. v. 30, n. 4, p. 488-500. 2015.

SILVA FILHO, L. V. R. et al. **Registro Brasileiro de Fibrose Cística**. [S.l.]: Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística, 2016. Disponível em: < <http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2018/10/Registro2016.pdf>>. Acesso em 04 de jun de 2019.

SING, V. K.; SCHWARZENBERG, S. J. Pancreatic insufficiency in Cystic. **Journal of Cystic Fibrosis**. v. 16, Supl.2, p.S70-S78. 2017.

WELSH, M. J.; SMITH, A. E. Cystic fibrosis. **Scientific American Magazine**. v. 273, n. 6, p. 52-59. 1995.

WILSCHANSKI, M.; NOVAK, I. The Cystic Fibrosis of Exocrine Pancreas. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. v. 3, p. a009746. 2013.

ZIELENSKI, J.; TSUI, L. C. Cystic Fibrosis. Genotipic and phenotipic variations. **Annual Review Genetics**. v. 29, p. 777-807. 1995



---

---

## NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

### 1.0 NORMAS GERAIS

1.1) Os artigos para publicação devem ser exclusivos à VISÃO ACADÊMICA, ou seja, não podem ter sido publicadas ou enviadas para outras revistas.

1.2) Todos os originais são submetidos ao Conselho Editorial, que reserva-se ao direito de sugerir eventuais modificações de estrutura e conteúdo do trabalho, quando acordadas com os autores.

1.3) As opiniões expressas nos trabalhos são de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

1.4) Os autores devem manter cópia (eletrônica e impressa) dos originais submetidos, para o caso de possível perda ou danos.

### NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE ARTIGOS

Formato: os artigos deverão ser digitados no editor de texto *Microsoft Word*, com página configurada em tamanho A4, fonte Arial, tamanho 12, espaço 1.5, com margens superior, inferior e esquerda com 3 cm e margem direita com 2 cm, observando a ortografia oficial. O artigo deverá ser submetido via on-line: <http://www.revistas.ufpr.br/academica/>.

### 2.0 ARTIGOS CIENTÍFICOS

Artigos Originais: deverão conter no máximo 10 laudas e observar a seguinte sequência:

2.1) Título do artigo e subtítulo, se necessário: deve ser sintético, objetivo e específico.

Enviar título em português e inglês.

2.2) Prenome(s) por extenso e sobrenome(s) do(s) autor(es) (corpo 12), logo abaixo, sua(s) credencial(is), e local de atividade (corpo 10), em texto centralizado e e-mail para contato.

2.3) **Resumo:** Não ultrapassar 250 palavras.

2.4) **Palavras-Chave:** para determinar os termos que identificam o conteúdo do artigo.

2.5) **Abstract**

2.6) **Key words**

2.7) Texto: distribuí-lo conforme as características individuais do artigo, apresentado: a) introdução; b) revisão da literatura; c) material e métodos; d) resultados; e) discussão; f) conclusão (opcional). Obs.: As citações bibliográficas deverão ser de acordo com o sistema

autor-data das normas da ABNT.

2.8) Ilustrações: deverão ser numeradas e identificadas. Serão aceitas no máximo quatro ilustrações por artigo. Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, mencionar a fonte.

**Devem ser salvas em arquivos com extensão: \*.bmp; \*.jpg; enviadas em arquivos separado.**

2.9) Tabelas e gráficos: numerar distinta e consecutivamente, com algarismos arábicos (ex.: **TABELA 2** / ex.: **FIGURA 3**) e inserí-los o mais próximo possível do local onde são mencionados no texto, com títulos sintéticos e objetivos. **O título das tabelas devem ficar acima e o título dos gráficos e figuras devem ficar abaixo (todos em maiúsculas).**

2.10) Nomenclatura científica: deve ser citada segundo os critérios estabelecidos nos Códigos Internacionais em cada área. Unidades e Medidas devem seguir o Sistema Internacional.

2.11) Referências: devem estar apresentadas segundo a Associação Brasileira de Normas Técnicas -ABNT (NBR 6023).

### 3.0 ARTIGOS DE REVISÃO

Artigos Originais: Deverão conter, no máximo 8 laudas e observar a seguinte sequência:

3.1) Título do artigo e subtítulo, se necessário, específico. Enviar título em português e inglês.

3.2) Prenome(s) por extenso e sobrenome(s) do(s) autor(es) (corpo 12), logo abaixo, sua(s) credencial(is), local de atividade (corpo 10) em texto centralizado e e-mail para contato.

3.3) Texto: Abrangerá revisões de literatura sobre temas específicos, em 3 bases de dados e nos últimos 20 anos, apresentado na seguinte sequência: a) introdução; b) desenvolvimento do tema escolhido; c) conclusão. Obs.: As citações bibliográficas deverão ser de acordo com o sistema autor-data das normas da ABNT.

3.4) Ilustração (opcional): Deverá ser identificada. Será aceita somente uma ilustração por revisão. Se a ilustração já tiver sido publicada, mencionar a fonte. Deve ser salva em arquivos com extensão: \*.bmp; \*.jpg; enviada em arquivo separado.

3.5) Tabelas e gráficos (opcional): Numerar distinta e consecutivamente com algarismos arábicos (ex.: **TABELA 2** / ex.: **FIGURA 3**) e inserí-los o mais próximo possível do local onde são mencionados no texto, com títulos sintéticos e objetivos. O título das tabelas deve ficar acima e o título dos gráficos e as figuras devem ficar abaixo (em letras maiúsculas).

3.6) Nomenclatura científica: Deve ser citada segundo os critérios estabelecidos nos códigos internacionais em cada área. Unidades e Medidas devem seguir o Sistema Internacional.

3.7) Referências Bibliográficas: Devem estar apresentadas segundo a Associação Brasileira de Normas Técnicas -ABNT (NBR 6023).

#### 4.0 RESUMOS E ABSTRACT DE DISSERTAÇÕES E TESES

4.1) Título original do trabalho de dissertação ou tese. Enviar título em português e inglês.

4.2) Prenome(s) do autor e orientador(es) abreviados e sobrenome(s) do(s) autor(es) (corpo 12), logo abaixo, sua(s) credencial(is) e e-mail para contato, programa de pós-graduação (corpo 12), inserir apoio financeiro quando couber.

4.3) Resumo e abstract sem parágrafo (corpo 12), indicando três palavras-chaves e respectivas Key-words: para determinar termos que identificam o conteúdo do artigo.

4.4) Nomenclatura científica: deve ser citada segundo os critérios estabelecidos nos Códigos Internacionais em cada área. Unidades e Medidas devem seguir o Sistema Internacional.

#### ATENÇÃO:

Os trabalhos deverão ser enviados acompanhados de uma carta de solicitação de publicação que indique endereço, telefone, fax e e-mail para contato com o(s) autor(es), bem como a classificação do trabalho (Artigo científico ou Artigo de opinião).

#### IMPORTANTE:

O(s) autor(es) deve(rão) enviar uma carta ao Comitê Editorial, autorizando a publicação do trabalho na íntegra, no site da Visão Acadêmica, pela *internet*. Caso contrário, o artigo não será aceito para publicação.

**Submissão de artigos via on-line: [Http://www.revistas.ufpr.br/academica](http://www.revistas.ufpr.br/academica)**

**VISÃO ACADÊMICA**  
**[www.revistas.ufpr.br/academica](http://www.revistas.ufpr.br/academica)**



A Universidade Federal do Paraná, instituiu o Sistema Eletrônico de Revistas (**SER**), através do qual abre um importante canal de interação entre usuários e a comunidade científica em geral. Neste espaço estão listadas as Revistas Técnico-Científicas publicadas com recursos próprios ou com recursos do programa de apoio à publicação instituído pela UFPR.

O **SER** utiliza-se do Open Journal System, que é um software livre e com protocolo internacional, permitindo a submissão de artigos e o acesso às revistas de qualquer parte do mundo. Nesse sistema estão cadastradas 25 revistas da UFPR, abrangendo diversas áreas de conhecimento. O **DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA** da UFPR está encarregado da implantação e gerenciamento do Sistema.

O Sistema pode ser acessado por **AUTORES**, para a submissão de trabalhos, **CONSULTORES**, para a avaliação dos trabalhos, **EDITORES**, para o gerenciamento do processo editorial e **USUÁRIOS** em geral, interessados em acessar e obter **CÓPIAS** de artigos já publicados nas revistas.

A **SUBMISSÃO** de artigos é feita por meio eletrônico e o autor poderá fazer o **ACOMPANHAMENTO**, passo a passo, do processo de **AVALIAÇÃO** por parte dos consultores, até a editoração final do artigo. As **NORMAS** de publicação e demais instruções aos autores, bem como os endereços dos editores são encontrados nas páginas de cada revista.

O trabalho de editoração é feito pela **EDITORA DA UFPR**, que conta com corpo especializado de revisores das línguas inglesa e portuguesa, além de técnicos que se ocupam da formatação da versão final das revistas, dentro de padrões rígidos estabelecidos pela Editora. Findo o processo de revisão, uma cópia em PDF dos originais dos artigos é disponibilizada em meio digital para o SER, enquanto outras seguem para impressão em gráficas de Curitiba.

Agora que você já conhece um pouco mais sobre o Sistema Eletrônico de Revistas da Universidade Federal do Paraná, que tal submeter um trabalho? Então clique em **Revistas Técnico-Científicas**, na página [www.prppg.ufpr.br](http://www.prppg.ufpr.br), vá até o periódico de seu

---

---

interesse, clique na capa da revista e em seguida em **ACESSO**. Lembre-se de que para submeter um trabalho você só precisa se **cadastrar** e pronto!!! Mas se você apenas deseja consultar trabalhos já publicados, acesse **BUSCAR** e obtenha o artigo desejado.

No entanto, se você pretende expandir sua busca a sites internacionais, utilize o **Public Knowledge Project**. O PKP é uma ferramenta de pesquisa sediada na Universidade de Columbia Britânica, em Vancouver, Canadá, com o objetivo de divulgar e melhorar a qualidade da pesquisa acadêmica através de ambientes on-line, com acessibilidade global. Desde 2001 o PKP vem oferecendo programas livres para o gerenciamento e publicações de revistas científicas e conferências, sendo usados em várias partes do mundo como forma de reduzir custos de publicações, ampliar a indexação e aumentar o acesso aos diversos temas de interesse da comunidade científica ou do público em geral, numa escala global.

Experimente fazer uma busca por um tema qualquer de seu interesse utilizando essa ferramenta. Vá em **BUSCAR**, digite uma palavra-chave em Busca nos arquivos, clique em **Busca no índice do PKS System** e finalmente em **Buscar**, ao lado direito da barra inferior. Com isso, você acessará artigos sobre o tema de seu interesse, publicados em diversas partes do mundo.

Universidade Federal do Paraná  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

R. Dr. Faivre, 405 - Ed. D. Pedro II, 1º Andar, Curitiba, Paraná, Brasil  
CEP-80060-140 - Telefone: (41) 3360-5331 / 3360-5332, FAX: (41) 3360-5330 -  
prppg@ufpr.br