

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA - DPT

39P

FIBROSE CÍSTICA

Florianópolis - janeiro - 1989

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA - DPT

FIBROSE CÍSTICA

Autores:

Glauco José Monteiro - 8325424=2

Mário Machado Filho - 8325437=4

Orientador:

Prof. Dr.

Carlos Clarimundo Dornelles Shöeller

Florianópolis - janeiro - 1989

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Adúlcio Leonel Thiesen pela orientação referente aos exames laboratoriais.

Ao Prof. Dr. Vanildo José Ozelame pela orientação referente aos exames radiológicos.

Aos funcionários do Serviço de Arquivos Médicos do Hospital Infantil Joana de Gusmão pela constante colaboração durante a coleta de dados.

ÍNDICE

I	-	RESUMO.....	05
II	-	MATERIAIS E MÉTODOS.....	07
III	-	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	08
		A - Introdução.....	08
		B - Epidemiologia.....	08
		C - Etiopatogenia.....	09
		D - Manifestações Clínicas.....	10
		E - Diagnóstico.....	13
		F - Diagnóstico Diferencial.....	19
		G - Tratamento.....	22
		H - Prognóstico.....	41
IV	-	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	43
V	-	CONCLUSÕES.....	53
VI	-	ABSTRACT.....	54
VII	-	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

I - RESUMO

A Fibrose Cística é a doença autossômica recessiva potencialmente letal, mais comum entre a população caucasiana, com incidência estimada para este grupo de 1:2000 nascidos vivos. É uma desordem multissistêmica de apresentação variável, desde lesões mínimas sem repercussões sintomatológicas a quadros com insuficiência pancreática e obstrução pulmonar com evolução fatal, incluindo manifestações clínicas intermediárias diversas. É a principal causa de doença pulmonar obstrutiva crônica severa na infância, e responsável pela maior parte dos casos de insuficiência pancreática exócrina no início da vida. Pulmões, intestinos, vias biliares, pâncreas, trato genito-urinário, glândulas salivares e sudoríparas, são as estruturas mais freqüentemente afetadas.

O teste do suor usando iontoforese de pilocarpina para dosagem de cloro e sódio é o principal exame diagnóstico. Em seu diagnóstico diferencial estão incluídas diversas patologias pulmonares e do aparelho digestivo. O plano terapêutico é considerado empírico, visto que a desordem básica é desconhecida; deve ser individualizado para cada paciente em função de alguns fatores como idade e resposta clínica ao tratamento. A terapêutica tem por finalidade principal administrar os problemas relacionados aos sistemas respiratório e digestivo. A profilaxia das complicações é de fundamental importância.

Nos últimos 30 anos, intensificaram-se os estudos referentes aos cuidados para com estes pacientes. Vários centros e grupos especializados foram organizados em diferentes países, o que resultou em um aumento na expectativa e qualidade de vida, sendo que atualmente grande parte dos pacientes atinge a adolescência e muitos a vida adulta.

Este trabalho ilustrado com 20 casos de Fibrose Cística, diagnosticados e tratados no Hospital Infantil Joana de Gusmão, apresenta uma revisão da literatura médica recente, com ênfase no diagnóstico e tratamento.

II - MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho é uma revisão da literatura médica recente sobre Fibrose Cística, com ênfase no diagnóstico e tratamento. A partir do resumo dos trabalhos publicados referentes ao assunto, em linha inglesa, espanhola, portuguesa e francesa, no período de 1983 a 1988, foram selecionados os trabalhos relacionados aos objetivos dos autores. Como complementação, utilizamos textos de livros publicados recentemente e outros não tão recentes mas cujos dados não se tornaram obsoletos com o tempo.

Para melhor compreensão do assunto, ilustramos o trabalho com 20 casos de Fibrose Cística, diagnosticados e tratados no Hospital Infantil Joana de Gusmão, entre dezembro de 1979 e outubro de 1989. Assim, revisamos os prontuários destes pacientes a partir de um protocolo elaborado com base na literatura, valorizando as informações relativas ao motivo da internação, sinais e sintomas, história mórbida progressiva e familiar, exames radiológicos e laboratoriais, e terapêutica. Os dados obtidos foram organizados estatisticamente e agrupados em tabelas, de acordo com o item ao qual estão relacionados.

III - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A - Introdução

A Fibrose Cística é uma desordem multissistêmica, caracterizada por obstrução e infecção crônica de vias aéreas, má digestão e suas conseqüências. A disfunção de glândulas exócrinas é o mecanismo patogênético predominante, responsável por uma ampla variável e algumas vezes confusa disposição na apresentação das manifestações e complicações subseqüentes.

Foi primeiramente relatada em 1936 e desde então várias denominações foram propostas, no entanto não há nome satisfatório para esta doença.

O estudo detalhado dos cuidados necessários para com estes pacientes, realizado por Mathews em 1964, tem sido acompanhado por um constante aumento na longevidade, apesar das dificuldades em identificar a anormalidade básica.

B - Epidemiologia

A Fibrose Cística é a doença autossômica recessiva potencialmente letal, mais comum entre a população caucasiana.

A incidência estimada em torno do mundo varia de 1:620 em uma população de descendência holandesa no Sudoeste da África, a 1:90000 em uma população oriental do Hawai.

As estimativas para a população caucasiana em torno do mundo são de 1:2000 nascidos vivos¹; para o Brasil estão em torno de 1:5000, devido ao caráter miscigenatório de nossa população.

Em geral, o gen da Fibrose Cística tem prevalência em populações do norte e centro da Europa, e descendentes de populações destas regiões. A incidência é baixa na população negra e infreqüente em orientais, portorriquenhos e índios americanos.²

Os achados clínicos e anatomo-patológicos relatados, são os mesmos em vários grupos étnicos nas diferentes partes do mundo. A doença ocorre igualmente em ambos os sexos e em todas as classes sócio-econômicas. Por motivos desconhecidos as mulheres tem pior prognóstico.¹

Na população caucasiana 5% dos indivíduos são portadores do gen da Fibrose Cística, isto é, são heterozigotos.^{1,2,3} Estes indivíduos não tem estigma da doença. A possibilidade de 2 portadores do gen casarem é de 1:2500.

C - Etiopatogenia

A Fibrose Cística é uma doença autossômica recessiva, cujo gen foi localizado recentemente na banda Q21 do braço longo do cromossomo 7.⁴

O muco na Fibrose Cística tem propriedades reológicas anormais, com secreções deficientes em água, explicando

o tamponamento de vias aéreas e ductos glandulares. A distribuição de água através do epitélio exócrino está relacionada ao transporte de sódio e cloro, os quais se encontram em níveis elevados no suor.

As complicações mais freqüentes são infecções por *Estafilococos aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. A imunidade humoral e celular, incluindo a ativação do complemento são geralmente normais, no entanto com infecções progressivas e em estágios avançados há déficit na imunidade celular e via alternativa do complemento.¹ A predisposição para a colonização de vias aéreas reflete uma diminuição do clearance mucociliar, ou pode ser resultado de um distúrbio bioquímico não reconhecido, que favoreça a aderência de bactérias na superfície da célula epitelial.^{1,2,3,5.}

"*CF Factors*" têm sido descritos, incluindo inibidores da mobilidade ciliar, inibidores da reabsorção de sódio, inibidores da enzima desramificadora, e inibidores da produção de muco. Nenhum destes fatores têm sido isolados ou completamente reconhecidos laboratorialmente de maneira consistente.^{1,2,3.}

Apesar de vários estudos o defeito básico da Fibrose Cística permanece não identificado.

D - Manifestações Clínicas

A Fibrose Cística é uma doença de apresentação variável, desde lesões mínimas sem repercussões sintomatológi

cas a quadros com insuficiência pancreática e obstrução pulmonar com evolução fatal, incluindo quadros intermediários que se manifestam clinicamente de maneiras diversas. Assim, as situações a seguir descritas poderão ser encontradas combinadas ou isoladas, cada qual com diferentes graus de intensidade.

A idade de aparecimento dos sintomas varia de acordo com o grau de comprometimento. 10% dos casos já manifestam a doença no nascimento, em geral formas muito graves; 85% a manifestam no transcorrer do primeiro e segundo ano de vida. São também descritas formas tardias da doença. As estruturas mais frequentemente afetadas são: pulmões, intestinos, vias biliares, pâncreas, trato genito-urinário, glândulas salivares e sudoríparas.

O sintoma de envolvimento pulmonar mais precoce e constante é a tosse, que inicialmente pode ser seca tornando-se progressivamente produtiva, com muco espesso o qual a criança é incapaz de expelir. Esta torna-se crônica ou há desenvolvimento de pneumonia de repetição nos primeiros meses de vida. Bronquiolite extensa acompanhada de sibilância é frequentemente encontrada nos primeiros anos de vida. Doença pulmonar progressiva, intolerância a exercícios, respiração curta, são percebidos. 1,2,6.

Ao exame físico podemos ter aumento do diâmetro antero-posterior do tórax, hiperressonância pulmonar, baqueteamento digital, retrações intercostais e supra-esternais. A cianose é um sinal tardio. A febre quando presente indica infecção pulmonar grave.⁶

As complicações pulmonares mais comuns são atelectasia, hemoptise, pneumotórax, cor-pulmonale, aspergilose broncopulmonar alérgica, infecções por *Estafilococos aureus* e ou *Pseudomonas aeruginosa*.^{1,2,3,}

Polipose nasal e sinusite crônica são achados comuns nestes pacientes.^{1,2,3.}

10% dos recém-nascidos com Fibrose Cística apresentam íleo meconial. O íleo meconial equivalente ocorre em crianças maiores, causando dor e distensão abdominal.^{1,2,5,7.}

Mais de 80% das crianças apresentam evidências de má digestão devido a insuficiência pancreática exócrina, com fezes esteatorreicas, volumosas, e dificuldade em ganhar peso mesmo com bom aporte nutricional.^{1,8} Evidências de hiperglicemia, glicosuria e poliúria são possíveis, especialmente após os 10 anos de idade.⁹

Abdome protuberante, déficit estatural e massa muscular diminuída são sinais típicos.⁸

O prolapso retal é relativamente frequente.^{1,2}

Ocasionalmente, hipoproteinemia com anasarca ou acompanhada de anemia hemolítica e deficiência de vitamina K, que pode resultar em diátese sanguínea.¹

Cirrose hepática torna-se sintomática em apenas 2-3% dos pacientes, podendo haver icterícia, ascite, hematêmese devido a varizes de esôfago, e evidência de hiperesplenismo.⁶ Cirrose biliar focal secundária ao bloqueio de ductos glandulares é incomum no início da vida, embora seja responsável por casos ocasionais de icterícia prolongada neo-natal.¹

O desenvolvimento sexual é freqüentemente atrasado em pelo menos 2 anos. As mulheres adolescentes podem apresentar amenorréia secundária, especialmente com exacerbação da doença pulmonar.¹⁰ Mais de 95% dos homens são azoospêrmicos devido a falência do desenvolvimento das estruturas derivadas dos ductos de Wolffian. A incidência de hêrnia inguinal, hidrocele e distopia testicular é maior que a esperada.¹¹

Depleção salina através do suor ocorre em ondas de calor, em episódios de gastroenterite associada a vômitos e diarréia, podendo decorrer alcalose hipoclorêmica.^{1,2.}

Dados referentes a história mórbida familiar compatíveis com Fibrose Cística e história materna de abortamento de repetição devem ser valorizados.

E - Diagnóstico

O diagnóstico de Fibrose Cística deve ser baseado nos critérios de Di Sant 'Agnese, que inclui três testes quantitativo do suor positivo associado a um ou mais dos seguintes itens: quadro típico de doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática exócrina, história familiar positiva.

O teste do suor usando iontoforese de pilocarpina para coleta do suor e posterior análise química, é o melhor exame diagnóstico. O procedimento requer cuidado e precisão.

Para a coleta do suor devemos inicialmente lavar a região, antebraço ou dorso, com água destilada e secar com

gaze. Em seguida, embeber uma gaze com solução de nitrato de pilocarpina (50 mg de pilocarpina para 1000 ml de água destilada), e conectar com a placa de chumbo do polo positivo. Embeber uma segunda gaze com solução de ácido sulfúrico a 0,04 N (1,2 ml de ácido sulfúrico concentrado em 1000 ml de água destilada) e conectar ao polo negativo; a gaze deve estar bem espremida. Fixar as placas com uma tira de borracha, cuidando para não encostar uma gaze na outra. Passar uma corrente de 1m Ampere por 5 minutos e, em seguida uma corrente de 3m Ampere também por 5 minutos, para estimulação local das glândulas sudoríparas.

Após esta primeira etapa, retirar todo o material e lavar novamente a região com água destilada e secar. Na região onde estava a pilocarpina, colocar uma placa coletora vedada com esparadrapo. Coloca-se então uma lâmpada de 40 Watts distante mais ou menos 30 cm da placa coletora e deixamos por 5 minutos, ou se necessário por mais tempo.

Para um resultado confiável devemos obter no mínimo 50 mg de suor, mas esta quantidade deve ser preferencialmente 100 mg. O material é coletado com pipeta de Thomas e levado ao laboratório, onde é conectado no fotômetro de chama para dosagem do sódio e no espectômetro para dosagem do cloreto.

O teste de suor com cloretos superiores a 60 mEq/l é considerado diagnóstico de Fibrose Cística, quando um ou mais dos outros critérios estão presentes. Valores entre 40 e 60 mEq/l tem sido encontrados em quadros típicos,^{1,5} nestes casos devemos atentar para os valores do sódio, que devem ser

superiores a 70 mEq/l, para que se evite erros diagnósticos.^{1,2}

Eletrólitos elevados no suor podem ser encontrados em outras patologias, incluindo insuficiência supra-renal não tratada, displasia ectodérmica, diabetes insípido nefrogênico hereditário, deficiência de glicose 6-fosfatase, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, colestase familiar, pancreatite, mucopolissacaridoses, fucosidose, e desnutrição.^{1,2}

Pacientes com íleo meconial devem ser tratados como portadores de Fibrose Cística até que seja possível realizar o teste do suor para a confirmação diagnóstica, após a 2ª semana de vida.

Para avaliação da função pancreática dispomos de alguns diferentes exames, cada qual com seu valor para a elaboração do diagnóstico da Fibrose Cística.

Dosagem de gordura fecal para determinar os ácidos graxos livres totais, é um exame prático e pode ser realizado na maioria dos laboratórios. Para avaliação da esteatorréia devemos colher fezes do paciente por 3 dias. Pacientes com insuficiência pancreática exócrina podem excretar mais de 30g de gordura/dia nas fezes, onde também há excesso de nitrogênio.²

Entubação duodenal para obtenção de fluido duodenal após estimulação intra-venosa com pancreozimina e secretina, é o método mais direto para o estudo da função pancreática. É importante para o estudo de casos borderline, no entanto não deve ser usado de rotina. A viscosidade do fluido obtido

está aumentada em 90% dos pacientes, o volume é reduzido, o pH é menor e a concentração de bicarbonato é reduzida.^{1,2,5.}

A análise enzimática inclui avaliação da atividade da tripsina, quimotripsina, lipase e amilase. Em casos iniciais os valores das enzimas podem estar normais, enquanto que a longo prazo as enzimas estarão virtualmente ausentes. Quanto o envolvimento pancreático é parcial podemos encontrar dissociação na atividade das diferentes enzimas.^{1,2.}

Dosagem sérica de tripsina imunorreativa tem sido avaliada para uso diagnóstico.

A isoamilase sérica ou fecal é ausente ou acentuadamente diminuída em pacientes com Fibrose Cística.¹

A digestão fecal da celulose (atividade proteolítica das fezes) utilizando o método de Johnstone,¹³ é um bom exame para investigação da função pancreática exócrina, em crianças com idade inferior a 4 anos. A técnica, consiste em diluir em 1/6 as fezes, utilizando como diluente barbital para eletroforese de proteínas (pH 8,0). Em seguida, marcar doze tubos numerados de 1 a 12. Colocar 1ml do tampão em cada um dos tubos, com exceção do nº 1. Colocar 1 ml das fezes diluídas nos tubos 1 e 2, misturando bem. Misturar o tubo 2 (diluição 1/2) e transferir 1 ml para o tubo 3, repetindo o processo até o tubo 12, desprezando 1 ml no final (tubo 12). Colocar as tiras de película de raios X em cada tubo e utilizar um tubo nº 13 como controle, utilizando somente tampão. Incubar 1 hora em banho maria 37°C. A atividade proteolítica se indica

pela digestão da camada opaca da película de raio x. É considerado normal diluição maior ou igual a 1/96 com digestão. Digestão inferior a 1/96 ou ausência de digestão sugere insuficiência pancreática exótica.

O PABA-teste pode ser realizado em crianças a partir do 6º mês de idade. Consiste na administração via oral do peptídeo sintético N-benzoyl-L-tyrosyl-ácido P-aminobenzóico. No intestino delgado o ácido P-aminobenzóico (PABA), é separado do peptídeo N-benzoyl-L-tyrosyl por ação da quimotripsina, e posteriormente absorvido, conjugado no fígado e excretado na urina onde o PABA é dosado nos dando indiretamente uma expressão da função pancreática exócrina.¹⁴

Os testes de função pulmonar são importantes para o acompanhamento da evolução da doença. Devem ser realizados de rotina uma ou duas vezes por ano, ou mais conforme necessidade. Não apresentam resultados fidedignos quando realizados antes dos 4-6 anos de idade.^{1,5.}

Na verificação do volume pulmonar estático, encontramos um aumento do volume residual, embora a capacidade pulmonar total permaneça dentro de limites normais. Com a evolução da doença a capacidade pulmonar total diminui devido a extensa fibrose.¹⁵

Através da espirometria deve-se avaliar o FEV₁ e a relação FEV₁/FVC. Estes testes são úteis para avaliação a longo prazo. No entanto, o FEV₁ não é um bom teste para diagnosticar doença pulmonar em estágio inicial.¹⁶ O FEF 25.75

Calcificações pancreáticas têm sido encontradas à microscopia. Algumas vezes estas concreções tem magnitude e densidade suficientes para aparecer em raios x de abdome. 18,20.

O íleo meconial difere das outras obstruções congê-nitas por apresentar massa meconial que pode ser visível no quadrante inferior do abdome e na pelve. Pode ser palpável du-rante a fluoroscopia. Algumas vezes o bário dado pelo reto, fluirá através do colon para dentro do íleo terminal e con-tornará a parte central do mecônio, o qual ocupa a luz ileal. O intestino delgado dilatado acima da massa é contornado com gás. Há presença de padrão bolhoso e níveis hidroaéreos na maioria dos casos de íleo meconial. 18,19,20.

F - Diagnóstico Diferencial

No diagnóstico diferencial de Fibrose Cística, deve-mos considerar um grande número de entidades mórbidas:

- doenças pulmonares : pneumonia aspirativa
- : corpo estranho
- : asma
- : infecção respiratória bacteriana ou viral recorrente
- : bronquite, bronquiolite
- : pneumonia (viral, micoplasma, ou bac-teriana)

- . bronquiectasia
- . empiema estafilocócico
- . pertussis, parapertussis
- . tuberculose pulmonar
- . histoplasmose
- . ascaridíase
- . aspergilose pulmonar
- . deficiência de α -1 anti-tripsina
- . enfisema
- . síndrome de Kartagener
- . pneumotórax
- . hemorragia pulmonar

- doenças gastrointestinais:

- . íleo meconial simples ou complicado por atresia, volvo ou peritonite.
- . doença de Hirschsprung
- . síndrome do mecônio retido
- . obstrução intestinal do recém-nascido incluindo atresia ileal e em pacientes mais velhos com diagnóstico errado de íleo meconial equivalente
- . deficiência de dissacaridases
- . icterícia
- . doença celíaca
- . diarréia
- . esteatorréia
- . hipoproteïnemia

- . anemia
- . enteropatia com perda de proteínas
- . dificuldade em ganhar peso
- . síndrome de Shwachman
- . dor abdominal recorrente
- . pancreatite aguda recorrente
- . cirrose hepática
- . hiperesplenismo
- . hipertensão porta
- . intusseção (em crianças maiores de 3 anos)
- . impactação fecal
- . enterite regional.

- defeitos nas glândulas sudoríparas:

- . "Rusters"
- . ataques de calor com colapso circulatório.

- miscelânea:

- . agamaglobulinemia
- . disautonomia familiar
- . aspermia
- . amenorréia
- . hérnia inguinal
- . doença de Riley-Day.

G - Tratamento

O plano terapêutico na Fibrose Cística deve ser compreensivo e individualizado¹, e seus componentes principais são relacionados aos sistemas digestivo e pulmonar²⁴.

O tratamento até o presente momento, é considerado empírico ou não específico, pois ainda não se estabeleceu a desordem básica da doença.²

Terapia profilática

Embora a terapia profilática seja um importante aspecto na condução dos casos de Fibrose Cística, isto é pouco compreendido.² A seguir, serão apresentadas algumas formas de terapia profilática, atingindo diferentes sistemas.

1. glândulas sudoríparas ecrinas: O uso de sal, em uma clima quente ou quando o paciente sua excessivamente em tempo frio, pode prevenir a depleção salina ou crises de calor.²

2. Sistema respiratório: O sarampo pode ser uma doença séria e precipitar o curso da doença, por isso, a profilaxia deve ser aconselhada em todas as crianças com Fibrose Cística.² A imunoprofilaxia contra rubéola, coqueluche e Influenza também é recomendada.¹

3. trato gastro-intestinal: A terapêutica pancreática e nutricional quando fornecidas a crianças diagnosticadas na infância precoce, reduz a incidência de 20% de prolapso retal em pacientes não tratados para aproximadamente zero. A nutrição adequada em bebês prevenirá hipoproteïnemia e deficiência de vitamina K. Uma terapia dietética apropriada na infância nor-

malmente possibilitará crescimento e desenvolvimento normais.¹

Terapêutica Digestiva

Nenhuma consideração nutricional necessitaria ser feita a pacientes com Fibrose Cística com boa função pancreática, contudo a maioria dos pacientes apresentam uma insuficiência pancreática ainda que parcial, ou mesmo completa.¹ Cerca de 85-90% destes pacientes necessitam de uma terapêutica para o sistema digestivo, que inclui dieta adequada, suplementação vitamínica e de sais minerais, e reposição de enzimas pancreáticas^{1,2} como auxílio essencial ao controle dos problemas conseqüentes à doença.

Energia e macronutrientes: A educação dos pais e do paciente com Fibrose Cística sobre nutrição e uso de dieta suplementar deve ser iniciada imediatamente após o diagnóstico²³, o que por si só pode ter efeito positivo na entrada de energia e no crescimento²⁴. Adequado consumo de energia calórica fornece a energia necessária para exercício e metabolismo celular, um diafragma potente, imunidade celular normal e uma perspectiva psicológica positiva.²³ O requerimento de energia de crianças com Fibrose Cística é avaliado para 130% do subsídio diário recomendado para uma criança de idade e sexo similar, porém a maioria dos indivíduos não satisfaz a estas necessidades, sendo que 80% representa a média de ingesta na maioria dos estudos.²⁴ A dieta para pacientes com Fibrose Cística não possui papel direto na neutralização dos defeitos básicos na Fibrose Cística, mas pode prevenir alguns dos prejuízos adquiridos por complicações.²³ Até pouco tempo atrás, uma die-

ta hiperproteica e hipolipídica era recomendada, contudo com o advento de suplementação pancreática (produtos de enzima em microesferas), a ingesta de gorduras é reduzida somente com a finalidade de evitar sintomas gastro-intestinais (distensão e desconforto abdominais, cólicas e evacuações gordurosas e frequentes)¹; inclusive uma esteatorrêia moderada por si só não é prejudicial, e a eliminação gordurosa de dieta estaria privando as crianças com Fibrose Cística de uma das mais importantes fontes de caloria.²⁴ Uma boa fonte de proteínas continua sendo necessitada e recomendada¹.

Bebês jovens e sem o diagnóstico de Fibrose Cística (com respiração sibilante) que estejam recebendo leite materno ou fórmulas proteicas de soja, podem desenvolver anemia, hipoproteinemia e anasarca num período de 4 semanas, a menos que suplementos pancreáticos sejam prescritos¹, sendo assim, é provável que as proteínas das fontes citadas não sejam adequadas para sustentar as perdas fecais em pacientes com Fibrose Cística não tratados. A baixa concentração de proteínas no leite materno não contra-indica a alimentação ao seio, contudo, o bebê jovem com Fibrose Cística necessita ser acompanhado do ponto de vista nutricional.

Nenhuma atenção especial deve ser dirigida aos carboidratos, pois até o momento não se evidenciou, na Fibrose Cística, defeito para o transporte de monossacarídeos (avaliados pela absorção de D.xilose). Suplementos de polímeros de glicose ("caloreen" ou "polycose") são bem tolerados, e constituem uma fonte excelente de energia extra. É geralmente percebido que um balanço dietético munido de 15% de calorias de proteínas, 50% de carboidratos e 35% de gorduras de-

ve ser estimulado. Em virtude da evidência bioquímica de deficiência de ácido graxo essencial e suas repercussões possíveis na função e composição de membranas celulares, inclusive hemácias, é recomendado um fornecimento adequado de ácido linoleico ²⁴.

Micro-nutrientes (vitaminas e sais minerais).

- Vitaminas hidro-solúveis: É geralmente verdade que as vitaminas B e C e ácido fólico são bem absorvidos na Fibrose Cística, contudo, muito pouco é conhecido a respeito dos ²⁴ requerimentos necessários para pacientes com Fibrose Cística.

Atualmente quase todas as preparações multi-vitânicas disponíveis comercialmente estão numa forma solúvel em água². São recomendadas para pacientes com antibioticoterapia oral: duas vezes a dose usual mais complexo de vitamina B.² A vitamina B₁₂ é um caso a parte. Na ausência de suplementos de enzimas pancreáticas, sua absorção é moderadamente reduzida na Fibrose Cística. Há evidência ampla de sua deficiência bioquímica e clínica (anemia perniciosa) na Fibrose Cística, e seu uso deve ser restrito a pacientes que sofrem ressecção ileal devido a íleo meconial.²⁴

- Vitaminas lipo-solúveis: Sua suplementação é recomendada na Fibrose Cística, porque a presença de esteatorréia (insuficiência pancreática exócrina) resulta em má absorção das vitaminas A,D,E e K.¹ É correntemente recomendado que pacientes com Fibrose Cística recebam suplementos de 5.000-10.000 U.I de vitamina A diariamente. Raramente se desenvolve uma deficiência de vitamina D na Fibrose Cística, contudo, é recomendado ao menos 800 U de vitamina D diariamente, pois apesar da suplementação de enzimas pancreáticas e de 800 U de

vitamina D, tem sido documentado a redução de 25-hidroxi vitamina D (metabólito hepático e a forma circulante principal de vitamina D), a má absorção de cálcio, hiperparatireoidismo secundário, e a redução da massa óssea.²⁴

A suplementação de vitamina E se faz com produtos administrados rotineiramente via oral². Normalmente sua deficiência é corrigida com doses de 100-200 unidades diariamente¹, cuja suplementação de rotina se faz sob uma forma hidrossolúvel de vitamina E (acetato de alfatocoferol).²⁴

Conforme a criança com Fibrose Cística se torna mais velha, a deficiência de vitamina K é relatada com maior frequência. A necessidade de suplementação é esporádica. É recomendada no período neonatal (para bebês pequenos, devido à propensão a desenvolver hipoprotrombinemia)^{1,2}, durante períodos de hemoptise¹, antibioticoterapia intensiva prolongada (tempo maior que 1 mês), ou antes de cirurgia^{1,24}. A dose usual é de 5 mg VO diariamente ou em dias alternados¹.

- Sais minerais:

. sódio-potássio: Recentemente atenção tem sido dada à hipoeletrolitemia e alcalose metabólica, que estão provavelmente relacionados às novas tendências na alimentação do bebê. Vide outras terapias mais adiante (depleção salina).

. cálcio-fósforo-magnésio: A vitamina D tem importante papel na absorção destes três minerais, especialmente o magnésio; embora a deficiência de vitamina D seja rara, é conhecido que um dos metabólitos biologicamente mais ativos da

vitamina D (25-hidroxicolecalciferol) está reduzido na Fibrose Cística. A má absorção de gorduras chega a afetar o transporte luminal dos três minerais, contudo, é surpreendente que tetania e raquitismo não sejam descritos com frequência na Fibrose Cística.²⁴

- Metais:

. zinco: Porque algumas crianças com Fibrose Cística, particularmente aqueles com crescimento precário, têm níveis de zinco baixos, parece compreensível administrar suplementos diários de zinco elementar (15mg) rotineiramente.

. ferro: Desde que a infecção crônica é conhecida como interventora na absorção de ferro, o controle periódico de contagem de sangue e da condição do ferro é indicado. Não há nenhuma necessidade de se administrar suplementos de ferro de rotina a menos que a deficiência de ferro, a anemia ou os depósitos de ferro depletados estejam presentes.

. cobre-selênio-cromo: Estes elementos têm recebido alguma atenção, porém as informações são insuficientes para justificar uma suplementação.²⁴

Reposição de enzimas pancreáticas:

- Quantidade de enzimas: Extratos de pâncreas animal fornecidos junto à ingesta alimentar reduzem, mas, não corrigem totalmente as perdas fecais de gordura e nitrogênio¹, mesmo usando-se doses elevadas de suplementos de enzimas pancreáticas²³. As preparações comerciais disponíveis consideradas mais eficazes são melhores administradas às re

feições², sendo melhor distribuída em toda a refeição, podendo ser suficientemente eficaz quando tomada diretamente ap^os, ou em alguns casos pouco antes da refeição.¹ Existem prepara^oes em p^o para beb^{es} e crian^{as} menores e c^{aps}ulas ou comprimidos para crian^{as} maiores. Os produtos comercialmente dispon^{ive}is s^{ao}: VIOKASE (em p^{os}, c^{aps}ulas e comprimidos), COTAZYM-S e PANCREASE (ambos micro-esferas revestidas). A dose eficaz pode variar de crian^{ca} para crian^{ca}, e \acute{e} determinada conforme resposta ao tratamento²; ou seja, o ajuste da dosagem enzim^{ati}ca deve ser individualizada para cada crian^{ca}. No Brasil, a Farm^{ac}ia do Hospital de Clⁱⁿicas da Universidade de S^{ao} Paulo e a Botica do Veado de Ouro, na cidade de S^{ao} Paulo, elaboram enzimas sob forma artesanal.

A dosagem de enzimas necessitadas aumenta normalmente no in^{ic}io do tratamento de acordo com a idade, embora alguns adolescentes possam ter, mais tarde, uma redu^o no seu requerimento. Uma a tr^{es} c^{aps}ulas a cada refei^o \acute{e} suficiente para a mai^oria das crian^{as}; beb^{es} podem necessitar de apenas 1/3 a 1/2 de c^{aps}ula, ou melhor, com p^o de pancreatina (COTAZYM). Tem se considerado um grande avan^o no cuidado do paciente com Fibrose C^{isti}ca o advento de enzima em micro-esferas com revestimento ent^{er}ico e sens^{ivel} ao pH (PANCREASE, COTAZYM-S)¹, pois estas enzimas auxiliam na digest^o de gorduras, embora s^o sejam ativas em pH alcalino, o qual \acute{e} encontrado em condi^oes normais no jejuno proximal, onde as enzimas se libertam de seu revestimento. Entretanto, crian^{as} com Fibrose C^{isti}ca que receberam micro-esferas trituradas - e n^{ao} intactas - tiveram uma redu^o no seu coeficiente de absor^oo. Alguns pacientes com Fibrose C^{isti}ca n^{ao} se beneficiam da PANCREASE. Pacientes com hipocloridria relativa tendem, a responder mais facilmente \grave{a}

terapia, porém, num estudo onde os pacientes não responderam a PANCREASE o pH duodenal estava notavelmente baixo. Pacientes com hipercloridria (com provável pH duodenal elevado) podem se beneficiar de grandes quantidades de enzimas ácido-resistentes ou terapias adjuvantes tais como cimetidine ou anti-ácidos hidróxido de alumínio e bicarbonato de sódio).²⁴

- Terapias adjuvantes: Diante da ineficácia dos suplementos pancreáticos, várias tentativas têm sido realizadas para reduzir a acidez gástrica com a finalidade de alcalinizar o conteúdo duodenal, deste modo, pode-se promover a atividade da lipase pancreática. O bicarbonato de sódio e o hidróxido de alumínio são os únicos anti-ácidos eficazes e grandes quantidades devem ser fornecidos no início das refeições. Quando tomados com enzimas (ao menos 5 comprimidos de 6.000 unidades de lipase em cada comprimido), a quantidade de medicação total a ser ingerida é grande, e o consentimento é muito difícil de se obter. A cimetidine é mais fácil de se ingerir, mas os efeitos de terapia a longo prazo são ainda desconhecidos.²⁴

- Qualidade de enzima: Ao invés de se usar adjuvantes para preservação de atividade de enzimas pancreáticas pode-se utilizar preparações enzimáticas de origem não pancreática. A suplementação da lipase lingual pode ser considerada como novo acesso ao tratamento do defeito lipolítico. Sua resistência à acidez e sua atividade, que é independente de ácidos biliares, representam características ideais para seu uso na Fibrose Cística.²⁴

Suplementação nutricional: Quando suplementos pancreáticos de reposição e calorias adequadas são utilizados, uma nutrição suficiente é esperada. Porém, isto não ocorre se a caquexia da infecção pulmonar estiver presente. A anorexia secundária à infecção pulmonar não pode ser superada conscientemente pelo paciente. As tentativas de elevar o consumo de calorias - no combate à anorexia secundária - não são bem sucedidos e levam a distúrbio emocional desnecessário. Quando tentativas, para proporcionar aumento de peso fracassam, através de ingestão calórica, especialmente em adolescentes, é indicado a ingestão de triglicerídeos de cadeia média (TCM). Os TCM são mais prontamente absorvidos, sem necessidade de digestão (ao contrário dos triglicerídios de cadeia longa), e fornece uma fonte de calorias, pronta, embora seja considerada desagradável ao paladar pela maioria dos pacientes.¹

Os TCM constituem suplementos de energia apropriada para pacientes com Fibrose Cística, porém a tendência nem sempre é satisfatória e a taxa de crescimento pode permanecer inalterada.²⁴

Programa de reabilitação nutricional: Sua finalidade é propiciar alimentações suplementares por sonda de gastrostomia ou nasogástrica durante a noite ou hiperalimentação por infusão endovenosa.¹ São medidas extra-ordinárias e podem ser necessárias. Para melhores resultados devem ser iniciadas antes que a sobrevida seja ameaçada por complicações pulmonares.²³ Estas medidas são principalmente utilizadas durante doenças agudas ou para pacientes incapazes de manter seu peso.¹ Em função de se atribuir um prognóstico menos favorável aos pacientes com Fibrose Cística desnutridos, vários

estudos têm sido realizados com o fim de corrigir este problema. A desnutrição pode ser corrigida usando-se alimentação intensiva, contudo, esta suplementação deve ser continuada.²² Apesar das perdas, a nutrição por sonda nasogástrica com uma fórmula definida é um acesso satisfatório a bebês com Fibrose Cística severamente desnutridos. Em crianças de 1 a 3 anos e crianças maiores que estão anoréticas devido a infecção e à doença pulmonar crônica, a alimentação nasogástrica noturna pode auxiliar no desgaste de uma deterioração temporária no estado nutricional, contudo a tolerância à sonda pode ser um problema em bebês jovens e em crianças com períodos de tosse intensa. A nutrição por sonda de gastrostomia tem sido experimentada com doença severa nas quais a suplementação oral tem falhado para restaurar o balanço energético. A nutrição parenteral é muito útil no suporte nutricional de bebês com íleo meconial complicado ou como uma medida temporária em bebês jovens desnutridos com doença pulmonar que impede a tolerância para alimentação por sonda.²⁴

Complicações:

. íleo meconial: Na sua suspeita é colocado uma sonda nasogástrica para aspiração, e o bebê é hidratado e preparado para cirurgia. Contudo, em alguns casos, exames de gastrografia refluxo de material de contraste para o íleo possibilitam a passagem do tampão meconial e justificam a obstrução. Pacientes com um segmento atrésico de íleo necessitam de ressecção e anastomose; os que sobrevivem à cirurgia geralmente apresentam um prognóstico similar ao de outros pacientes, e devem ser tratados como tendo Fibrose

Cística, até que um teste de suor adequado possa ser realizado. (normalmente após 1-2 semanas de vida).²⁴

. Íleo meconial equivalente, intusseção e outras causas de dor abdominal:

O íleo meconial equivalente é mais freqüente em jovens e adolescentes, mas pode ocorrer em crianças de menor idade. Alguns pacientes acumulam material fecal, apesar de reposição de suplementos pancreáticos, resultando em obstrução completa ou intermitente (íleo meconial equivalente). Na obstrução intermitente, a reposição de enzimas deve ser continuada ou aumentada, o fornecimento de laxativos e/ou emolientes fecais e ingestão hídrica aumentada são recomendados.

Na obstrução completa, um enema de gastrografina, acompanhado de grandes quantidades líquidas EV, pode ser terapêutico. Se o enema atingir o íleo terminal, o material hipertônico retirará água para o intestino e soltará o material fecal espessado. A utilização de óleo mineral (1 colher de sopa 1-2 vezes por dia) antes de dormir pode prevenir a repetição do quadro. O diagnóstico diferencial desta entidade deve ser feito com intusseção e volvo.

A intusseção, usualmente íleo-cólica, pode ocorrer em qualquer idade e freqüentemente se segue a uma história de um-dois dias de "constipação". Quando presente, é freqüentemente diagnosticada e reduzida simultaneamente pelo enema de gastrografina. A intusseção irreduzível e o volvo necessitam de laparotomia.

Episódios repetidos de intusseção podem ser uma indicação para retirada do ceco.

Apendicite crônica com ou sem abscesso peri-apendicular ocorre ocasionalmente em pacientes com antibioticoterapia a longo prazo, e pode se manifestar por dor abdominal persistente ou recorrente. Em algumas crianças pode ocorrer duodenite e formação de úlcera péptica. Esofagite e refluxo biliar para o estômago são mais frequentes em pacientes mais velhos.²⁴

. prolapso retal: Pode ser evitado. Vide terapia profilática. Ocorre mais frequentemente em bebês que em crianças mais velhas. Está comumente relacionada à desnutrição, esteatorréia e tosse produtiva. O reto prolapsado é normalmente recolocado manualmente, por pressão moderada contínua com o paciente na posição tórax-jelho, e a sedação pode ser útil.

Para se evitar recorrência imediata, pode-se fechar as nádegas com a colocação de fita adesiva. O controle da infecção pulmonar, a reposição adequada de enzimas pancreáticas, e a redução de fibras e gorduras de dieta resultam em melhora. Infrequentemente, pacientes continuam a ter prolapso retal e necessitam de cirurgia.²⁴

. cirrose biliar: A hipertensão portal com varizes de esôfago, hiperesplenismo, e/ou ascite são as complicações mais comuns desta entidade e necessitam de procedimentos específicos. Raramente a cirrose biliar leva à insuficiência hepática, e deve ser tratada como tal.²⁴

. pancreatite: Ocorre em pacientes com alguma função pancreática exócrina e é precipitada por refeições gordurosas, ingestão alcóolica, ou terapia de tetraciclina.²⁴

. hiperglicemia: Pode ocorrer em qualquer idade e não se relaciona à severidade da doença. Nenhum tratamento é

necessário com elevações dos níveis de glicose no sangue e urina. Apenas na elevação mais marcante da glicose (glicemia e glicosúria) e poliúria é que o tratamento com insulina deve ser instituído. Os hipoglicemiantes orais não são comumente eficazes.

A insuficiência pancreática e a má absorção motivam um controle dietético rigoroso na hiperglicemia. O desenvolvimento de hiperglicemia importante não parece modificar o prognóstico significativamente.²⁴

Outras Terapias:

. Depleção salina: Devido às constantes perdas de sal por suor excessivo espontâneo ou em dias de temperatura elevada, deve-se ter preocupações com bebês e menos freqüentemente com crianças mais velhas quanto à utilização de trajas que possibilitem suor em excesso, sendo que as crianças devem ter acesso livre à utilização de sal também com a finalidade de prevenir uma desidratação hipoclorêmica liponatrêmica. Na preocupação desta complicação da doença é recomendada a suplementação de cloreto de sódio. A anorexia resultante de depleção salina crônica pode contribuir para o crescimento precário e responderá prontamente à suplementação salina suficiente.

O controle cuidadoso dos níveis de eletrólitos séricos de crianças com Fibrose Cística (especialmente bebês), que estão perdendo quantidades anormais de sódio através do suor e do trato gastro-intestinal, são sempre uma regra. Os suplementos diários de sódio dietético (23 mEq) recomendados para bebês podem não ser suficientes para aqueles que estejam recebendo leite humano ou fórmulas produzidas e alimentos

comercialmente preparados para bebês, e devem provavelmente ser elevados para 35 mEq (2mg).²⁴

Considerações:

A melhora clínica dos pacientes com Fibrose Cística com relação à terapêutica digestiva poderá ser melhor evidenciada por exames clínicos cuidadosos e acompanhamentos regulares com a finalidade de se avaliar: medidas antropométricas (mudanças de peso/altura) e história gastro-intestinal (natureza e freqüência das evacuações)^{1,2}, e eventual necessidade de tratamento intensivo na detecção de complicações que interfiram no andamento de um bom estado nutricional.¹

Terapêutica Pulmonar

As principais considerações com relação à terapêutica pulmonar são: a prevenção de obstrução brônquica/dificuldade respiratória e o controle das infecções.^{1,2} O tratamento deve combater dois períodos distintos da Fibrose Cística: períodos de agravo do quadro pulmonar (com infecções), sendo tratado através de antibioticoterapia; e períodos inter-agravo, aos quais se tem por objetivo, através de terapia inalatória (incluindo aerossóis), fisioterapia pulmonar (incluindo drenagem postural e exercícios respiratórios), mucolíticos e outros, a prevenção de novos agravos pulmonares.

- Antibioticoterapia: É melhor utilizada quando em associação com fisioterapia respiratória e terapia inalatória, que são as principais medidas para facilitar a remoção de muco²¹. Embora os *Staphylococcus aureus* e/ou *Pseudomonas* ou ou-

tros organismos GRAM negativos eventualmente sejam dominantes, os pacientes com Fibrose Cística também susceptíveis aos organismos comuns do trato respiratório com Fibrose Cística como *Pneumococcus* e *Haemophilus influenzae* ou *Parainfluenzae*²¹. Os antibióticos são selecionados de acordo com as culturas de escarro ou de secreções de oro-faringe e testes de susceptibilidade aos antibióticos². O período mínimo para utilização medicamentosa é de pelo menos duas semanas, com dosagem relativamente alta.²¹ Em geral, a dosagem medicamentosa é frequentemente 2-3 vezes mais alta que a quantidade recomendada para infecções menores, pois é difícil alcançar níveis eficazes de drogas nas secreções do trato respiratório¹, especialmente com terapia oral²¹. Os *S.aureus* penicilinases resistentes são os organismos mais comumente encontrados na Fibrose Cística², e são erradicados temporariamente do escarro com antibioticoterapia¹. No combate aos *S.aureus* são utilizados: clortetraciclina, oxitetraciclina, eritromicina, oxacilina, cefalosporina ou lincomicina, que podem ser administrados numa dosagem de aproximadamente 25-60 mg/kg/dia, dependendo da severidade da doença e da resposta clínica do paciente². Com estas medidas o *S.aureus* podem ser erradicados por períodos significativos de tempo. As tetraciclina devem ser evitadas para crianças menores que 6-7 anos²¹. Bactérias GRAM negativas como a *Klebsiella pneumoniae* e a *P.aeruginosa* (raramente erradicada do escarro por antibioticoterapia, mesmo por períodos curtos podem ser predominantes. A droga de escolha para esta associação é o cloranfenicol, embora as bactérias, isoladamente, possam ser resistentes. Quando ocorre infecção persistente, uma antibioticoterapia pode ser necessária, e quando a condição do paciente se deteriora clinicamente e radiologicamente, a

combinação de cloranfenicol e oxacilina ou eritromicina pode ser usada por longos períodos. O cloranfenicol deve ser usado com cuidado pois pode provocar complicações hematológicas, oftalmológicas e neurotóxicas. Em pacientes com mínima ou nenhuma doença pulmonar, a antibioticoterapia contínua não é necessária.² Antibioticoterapia profilática ou de baixa dose não são recomendadas, pois há propensão para os *S. aureus* e *P. aeruginosa* desenvolverem resistência²¹. A antibioticoterapia com aerosol é um útil acessório à terapia sistêmica.²

- alívio da obstrução brônquica: A remoção de mucos viscosos e de exsudatos produzidos como resultado da infecção é o principal objetivo.

. Terapia inalatória: O fornecimento de ar com água saturada torna mais fácil a mobilização de secreções. O modo de se fluidificar as secreções é utilizando um nebulizador com 10% de solução de propileno glicol ou água destilada.²

. Fisioterapia: O paciente é colocado numa posição em que os brônquios a serem drenados fiquem de modo perpendicular ao chão, e através de tapotagem e vibração, as secreções das áreas afetadas são liberadas e expelidas². A tosse deve ser estimulada após cada segmento receber tapotagem¹. Pacientes internados têm duas a três sessões de fisioterapia diariamente². É recomendado fisioterapia domiciliar uma ou mais vezes por dia, e os pais são orientados por um fisioterapeuta para a execução do procedimento². Esta terapia pode provocar ou prolongar episódios de hemoptise, necessitando ser descontinuada ou modificada temporariamente^{1,21}. Como na maioria das D.P.O.C., a fase expiratória é relativamente ineficaz, e o ar residual é aumentado; deste modo, os exercícios respirató

rios são instituídos para melhorar este problema.² Atividade física, respiração profunda forçada, e manobras ventilatórias, tais como expiração forçada ou uso de pressão expiratória positiva, podem resultar em expectoração de muco de melhor função pulmonar, e podem ser usadas como terapia acessória. Um programa regular de exercício deve ser estimulado para manter a massa muscular²¹ e o bem-estar geral.¹ As atividades mais úteis para a liberação do muco permanecem indefinidas; contudo a natação e o pular-corda parecem eficazes.²¹

. Agentes mucolíticos: Podem ser utilizados para aliviar a obstrução brônquica por períodos prolongados, mas não interferem no defeito básico da doença.² Quanto as secreções são difíceis de remoção com a terapia inalatória, um agente mucolítico pode ser útil.¹ Um exemplo de agente mucolítico é a N-acetil cisteína e pode ser usado antes da drenagem postural, numa dosagem de 2 ml a 20% em 2 ml de solução de aerossol básico. Devido ao seu potencial para irritação ou injúria do epitélio respiratório, seu uso deve ser limitado a 3-5 dias,¹ por isso, seu uso é controverso, e também porque estudos têm demonstrado poucos benefícios.

. Broncodilatadores: Seu uso é controverso; alguns autores afirmam ter observado benefícios (ex: Salbutamol) e outros alegam que seus pacientes pioraram com sua administração.

. Terapias adicionais:

- Corticosteróides: Uso esporádico. Pode aliviar o broncoespasmo em bebês severamente doente, e pode ser usado na tentativa de prevenir recidivas de pólipos nasais (esta tentativa, geralmente fracassa).²

- Oxigenioterapia: Um estudo no Canadá com uso contínuo de O₂ noturno não demonstrou benefícios. Benefícios para pacientes com hipóxia noturna severa.

- Cirurgia: A ressecção pulmonar pode proporcionar a suavização de pacientes selecionados, que têm há muito tempo áreas de atelectasia persistente com formação de abscesso e bronquiectasia. Duas complicações pulmonares comuns e sérias são: pneumotórax e hemoptise. Para o pneumotórax inicial é realizado uma drenagem torácica (sob pressão negativa) em "selo d'água", mas de função das taxas altas de recidiva há uma maior tendência em se fazer pleurectomia. O manejo atual da hemoptise é através de embolização da artéria brônquica no segmento afetado com auxílio de um broncoscópio.²

- Polipose Nasal: Cerca de 15-20% dos pacientes apresentam este problema de forma recorrente. Os corticosteróides e sprays descongestionantes nasais fornecem alívio ocasionalmente. Quando há obstrução completa das vias aéreas superiores ou a rinoréia se torna constante é indicado remoção cirúrgica. Após a remoção, os pólipos podem recidivar, mas por longos períodos não obstruem novamente. Pacientes com recidivas frequentes podem inexplicavelmente cessar os pólipos em desenvolvimento.²⁴

Maturidade: A maturidade sexual retardada é razoavelmente freqüente e costuma estar associada com pequena estatura. Inexplicavelmente a puberdade retardada ocorre tanto em pacientes com infecção pulmonar severa e/ou nutrição precária quanto em pacientes com doença leve.

É necessário que no decorrer do desenvolvimento os adolescentes com Fibrose Cística recebam orientação específica sobre desenvolvimento sexual e problemas reprodutivos potenciais.²⁴

Aconselhamento Genético: Baseia-se fundamentalmente em riscos potenciais de se ter filhos com Fibrose Cística, sendo variável em diferentes casos (probabilidades). Incidências acima de 1/50 são consideradas de risco importante para Fibrose Cística, sendo assim, não se propõe aconselhamento genético para incidências de proporções menores. Eis alguns exemplos de risco potencial para se ter filhos com Fibrose Cística: portadores conhecidos ou ambos os pais com parentes com Fibrose Cística (1/4, risco importante); um dos pais é irmão do indivíduo com Fibrose Cística e o outro é portador conhecido (1/6, risco importante); ambos os pais são irmãos de indivíduos com Fibrose Cística (1/9); etc.

O aconselhamento genético não tem por finalidade interferir na geração de próximos filhos de casais já com filhos com Fibrose Cística, apesar do alto risco, nem o de indicar abortamento para crianças em gestação. Enfim, a importância maior do aconselhamento genético é a de possibilitar o diagnóstico precoce para cada gravidez de risco, e esclarecer o casal quanto às possibilidades de se ter novos filhos com Fibrose Cística.

H - Prognóstico

A expectativa e qualidade de vida dos pacientes portadores de Fibrose Cística, melhoraram progressivamente nos últimos 30 anos, embora permaneça como uma desordem limitadora da vida. Ocasionalmente as crianças com doença pulmonar severa morrem, mas a maior parte das crianças que sobrevivem a este período crítico, são relativamente saudáveis na adolescência e vida adulta. Contudo, a progressão vagarosa da doença pulmonar eventualmente atinge proporções incapacitantes. As crianças que apresentam íleo meconial e sobrevivem à cirurgia, geralmente têm prognóstico similar ao de outros pacientes.

O melhor manuseio destes pacientes se deve a criação de grupos especializados em fibrose cística em diversos países. O aparecimento de novos antibióticos efetivos no combate da infecção pulmonar, e outros avanços terapêuticos como aerossóis combinados a antibióticos, broncodilatadores ou agentes mucolíticos, fisioterapia, exercícios respiratórios, drenagem postural, enzimas pancreáticas e dietoterapia são importantes no controle e prevenção das complicações.

Nos anos 1940, 80% das crianças com Fibrose Cística estavam mortas aos 2 anos de idade. Atualmente, 90% das crianças estarão vivas aos 20 anos, a maioria estará produtiva aos 30-40 anos e talvez mais.

O diagnóstico precoce e o início do tratamento logo após o diagnóstico, podem contribuir significativamente para

uma melhor perspectiva de vida.

A sobrevida masculina é algo melhor que a feminina, mas as razões para isto são desconhecidas.

IV - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 20 pacientes com Fibrose Cística diagnosticados e tratados no Hospital Infantil Joana de Gusmão, todos eram de cor branca, 10 eram do sexo masculino e 10 do sexo feminino.

1 - Motivo da internação:

TABELA I - FIBROSE CÍSTICA - 20 CASOS*
MOTIVO DA INTERNAÇÃO

MOTIVO DA INTERNAÇÃO	Nº	%
Pneumonia/broncopneunomia	15	75
S.M.A. ** e conseqüências:		
desnutrição 1º grau	02	10
desnutrição 2º grau	05	25
desnutrição 3º grau	02	10
diarréia	05	25
esteatorrêia	01	05
Traqueobronquite	05	25
Insuficiência respiratória crônica	04	20
Insuficiência respiratória aguda	03	15
Septicemia	02	10
Distúrbio hidroeletrolítico/ácido-básico	02	10
Abdome agudo obstrutivo:		
íleo meconial	02	10
íleo meconial equivalente	01	05
Déficit pômdero-estatural	02	10
Desidratação	02	10
Anemia	02	10
Tosse coqueluchóide	01	05
Hepatopatia/Ascite	01	05

* Hospital Infantil Joana de Gusmão
Dezembro 1979/outubro 1989.

** Síndrome de má absorção.

Entre os 20 casos de Fibrose Cística a pneumonia/bronco pneumonia foi o principal motivo da internação dos pacientes, 15 casos (75%), seguindo-se de desnutrição de 2º grau, diarreia, e traqueobronquite, cada qual com 5 casos (25%). Houve somação de motivos que levaram a internação de cada paciente.

2. Sintomas:

TABELA II - FIBROSE CÍSTICA - 20 CASOS**

SINTOMAS

SINTOMAS	Nº	%
Tosse produtiva	16	80
Dispneia	14	70
Vômitos	11	55
Rinorréia	09	45
Anorexia	08	40
Diarréia	07	35
Tosse seca	05	25
Esteatorréia	05	25
Astenia	03	15
Outros**	06	30

* Hospital Infantil Joana de Gusmão
Dezembro 1979/Outubro 1989.

** Obstrução nasal, constipação, sibilância, cefaléia, ortopnéia.

Entre os 20 casos de Fibrose Cística, o principal sintoma apresentado pelos pacientes foi tosse produtiva com 16 casos (80%), seguido de dispnéia 14 casos (70%), vômitos 11 casos (55%) e rinorréia 9 casos (9%). Houve somação de sintomas apresentados por cada paciente.

3. Exame Físico:

TABELA III - FIBROSE CÍSTICA - 20 CASOS*
EXAME FÍSICO

EXAME FÍSICO	Nº	%
Desnutrição/deficit Pondero-estatural	17	85
Dificuldade respiratória**	15	75
Febre	15	75
Ausculata pulmonar:		
roncos	15	75
estertores subcreptantes	11	55
estertores creptantes	07	35
Palidez cutâneo-mucosa	10	50
Baqueteamento digital	06	30
Sudorese profusa	05	25
Deformidades torácicas	04	20
Outros***	08	40

* Hospital Infantil Joana de Gusmão
Dezembro 1979/Octubro 1989.

** cianose, tiragens, batimentos de asa do nariz.

*** edema, taquicardia, intolerância a exercícios, hepatomegalia, ascite, hiperressonância pulmonar, hipotermia.

Entre os 20 casos de Fibrose Cística, o sinal mais freqüente ao exame físico foi desnutrição/déficit p^ondero-es-tatural com 17 casos (85%), seguido de dificuldade respirat^oria, ronc^os a ausculta pulmonar, e febre, cada qual com 15 casos (75%). Houve soma^ço de sinais apresentados por cada paciente ao exame físico.

4. História m^orbida pregressiva:

TABELA IV - FIBROSE CÍSTICA- 20 CASOS*
HISTÓRIA MÓRBIDA PREGRESSIVA

HISTÓRIA MÓRBIDA PREGRESSIVA	N ^o	%
Broncopneumonia de repeti ^ç o	12	60
Síndrome diarréico	09	45
D.B.P.O.C.**	04	20
Íleo meconial	03	15
Cianose pós-parto	01	05
Septicemia	01	05
Icterícia neonatal prolongada	01	05
Cardiopatía	01	05
Raquitismo	01	05

* Hospital Infantil Joana de Gusmão
Dezembro 1979/Outubro 1989.

** Doença broncopulmonar obstrutiva crônica.

Entre os 20 casos de Fibrose Cística, os dados referentes a história mórbida pregressa relacionados às manifestações clínicas desta doença, mais freqüentes foram broncopneumonia de repetição 12 casos (60%), seguida de síndrome diarreico crônica 4 casos (20%) e íleo meconial 3 casos (15%).

5. História Mórbida Familiar:

TABELA V - FIBROSE CÍSTICA - 20 CASOS*
HISTÓRIA MÓRBIDA FAMILIAR

HISTÓRIA MÓRBIDA FAMILIAR	Nº	%
D.B.P.O.C.**	07	35
Óbito de irmãos***	07	35
Abortamento materno de repetição	03	15
Fibrose Cística	02	10
Suspeita de Fibrose Cística	01	05
Íleo meconial	01	05
Sinusite crônica	01	05
Rinite alérgica	01	05

* Hospital Infantil Joana de Gusmão
Dezembro 1979/Outubro 1989.

** Doença broncopulmonar obstrutiva crônica.

*** Irmãos que foram a óbito com quadro sugestivo de
Fibrose Cística.

Entre os 20 casos de Fibrose Cística, os dados de história mórbida familiar mais freqüentes foram doença broncopulmonar obstrutiva crônica e óbito de irmãos com quadro sugestivo de Fibrose Cística, cada um em 7 casos (35%), e abortamento materno de repetição em 3 casos (15%).

6 - Exames Laboratoriais:

TABELA VI - FIBROSE CÍSTICA - 20 CASOS*
EXAMES LABORATORIAIS

EXAMES LABORATORIAIS	Nº	%
Teste do suor	17	75
PPD	09	45
Glicemia	06	30
Dosagem de imunoglobulinas	05	25
Cultura de escarro	05	25
Digestão fecal de celulose	02	10
Caroteno sérico	02	10
Candidina	01	05

* Hospital Infantil Joana de Gusmão
Dezembro 1979/Outubro 1989.

** Não foram incluídos dados sobre hemograma, parcial de urina, parasitológico de fezes, gasometria arterial.

Entre os 20 casos de Fibrose Cística o teste do suor foi solicitado em 17 casos (75%), destes 16 (80%) apresentaram valores para cloretos e sódio superiores a 60 e 70 mEq/l respectivamente, 1 (5%) apresentou valores de cloreto entre 40 e 60 mEq/l. Não foram encontrados resultados de teste do suor nos prontuários dos 3 pacientes que apresentaram ileo meconial. Não foi observado rotina laboratorial para o diagnóstico da doença.

7. Exames Radiológicos:

TABELA VII - FIBROSE CÍSTICA - 20 CASOS*
RAIOS X DE TÓRAX

RAIO X DE TÓRAX	Nº	%
Hiperinsuflação pulmonar	15	75
Consolidações pulmonares	13	65
Sinais de traqueobronquite	08	40
Bronquiectasia	05	25
Derrame pleural	02	10
Aumento diâmetro ântero-posterior do tórax	02	10

* Hospital Infantil Joana de Gusmão
Dezembro 1979/Octubro 1989.

Entre os 20 casos de Fibrose Cística os achados mais frequentes aos Raios X de tórax foram hiperinsuflação pulmonar em 15 casos (75%), seguida por consolidações pulmonares 13 (65%) e sinais de traqueobronquite em 8 (40%).

8. Terapêutica:

TABELA VIII - FIBROSE CÍSTICA - 20 CASOS*
ANTIBIOTICOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

ANTIBIOTICOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA	Nº	%
Gentamicina	09	45
Penicilina cristalina	08	40
Penicilina procaína	06	30
Amicacina	06	30
Sulfametoxazol + trimetoprim	06	30
Cefazolina	05	25
Cefalotina	04	20
Carbenicilina	04	20
Cloranfenicol	04	20
Cefoxitina	03	15
Cefaloxina	03	15
Penicilina benzatina	02	10
Sulfato de metilmicina	02	10
Lincomicina	02	10
Ceftriaxone	02	10
Oxacilina	02	10
Outros**	05	25

* Hospital Infantil Joana de Gusmão
dezembro 1979/Outubro 1989.

** Clindamicina, fosfomicina, eritromicina, dicloxacilina, ampicilina.

Entre os 20 casos de Fibrose Cística a gentamicina foi o antibiótico mais utilizado, tendo sido administrado em 9 casos (45%), seguido pela penicilina cristalina em 8 casos (40%) e penicilina procaína e amicacina cada qual prescrito

em 6 casos (30%). Sulfametoxazol + trimetoprim foi o único medicamento não antibiótico utilizado com objetivo de erradicar a infecção presente, tendo sido administrado em 6 casos (30%). Entre os antibióticos utilizados, as penicilinas são consideradas de pouca eficácia contra os microorganismos comuns na fibrose cística, segundo a literatura; os demais antibióticos estão de acordo.

TABELA IX - FIBROSE CÍSTICA - 20 CASOS*

ALÍVIO DA OBSTRUÇÃO BRÔNQUICA
E DIFICULDADE RESPIRATÓRIA

ALÍVIO DA OBSTRUÇÃO BRÔNQUICA E DIFICULDADE RESPIRATÓRIA	Nº	%
Nebulizações	17	85
Tapotagem/Percussão	13	65
Tórax elevado	10	50
Broncodilatadores	07	35
Oxigenoterapia	07	35
Drenagem postural	05	25
Expectorante/mucolítico	04	20
Aspiração endobrônquica	03	15
Córticoesteróides	02	10
Anti-tussígeno	02	10

* Hospital Infantil Joana de Gusmão
Dezembro 1979/Octubro 1989.

Entre os 20 casos de Fibrose Cística, as terapias mais utilizadas para promover o alívio da obstrução brônquica e dificuldade respiratória foram: nebulizações em 17 casos

(85%), tapotagem/percussão em 13 casos (65%) e tórax elevado em 10 casos (50%). A terapêutica administrada está de acordo com a literatura, exceto quanto ao uso de anti-tussígenos, os quais são contra-indicados para pacientes com fibrose cística. Os broncodilatores foram utilizados em 7 casos (35%), e deve ser salientado que a literatura é contraditória quanto a sua utilização.

TABELA X - FIBROSE CÍSTICA - 20 CASOS*
TERAPÊUTICA DIGESTIVA

TERAPÊUTICA DIGESTIVA	Nº	%
Dieta:		
adequada para idade	14	70
hipofermentativa	08	40
hipolipídica	04	20
Hidratação parenteral	08	40
Reposição de enzimas pancreáticas	05	25
Suplementação vitamínica e sais minerais	05	25
Triglicerídeos de cadeia média	02	10
Cirurgia:		
laparotomia	01	05
ileostomia	01	05
enterectomia + enteroanastomose término-terminal	01	05

* Hospital Infantil Joana de Gusmão
Dezembro 1979/Outubro 1989.

A dieta normolipídica foi a mais usualmente prescrita aos pacientes, correspondendo ao que se tem feito de mais atual no manejo destes pacientes, com base na literatura. Apesar de estudos revelarem que os suplementos pancreáticos reduzem a má absorção intestinal, esta foi utilizada em apenas 5 casos (25%).

V -- CONCLUSÕES

A existência de apenas 20 casos de Fibrose Cística diagnosticados e tratados no Hospital Infantil Joana de Gusmão, indica que esta doença está sendo subdiagnosticada, pois para uma população caucasiana de 3.317.656 ha.* e uma incidência estimada para o Brasil de 1:5000 nascidos vivos, deve haver em torno de 30 vezes mais casos.

A superposição de motivos para a internação e sinais e sintomas apresentados pelos pacientes, indicam que não está havendo correto manuseio destes, e que o diagnóstico está sendo feito tardiamente por não se estar considerando a possibilidade de pensar em Fibrose Cística e o teste do suor ser realizado somente em Florianópolis.

Não há uma rotina diagnóstica e terapêutica para pacientes portadores de Fibrose Cística, no Hospital Infantil Joana de Gusmão.

É importante a formação de um grupo de estudo sobre Fibrose Cística no Hospital Infantil Joana de Gusmão, para que o diagnóstico e a terapêutica sejam corretos e precoces, e as perspectivas de vida para estes pacientes sejam melhoradas.

*IBGE - Recenseamento Demográfico 1980.

VI - ABSTRACT

Cystics Fibrosis is the most common highly lethal autosomal recessive disease among the caucasian population. Its incidence to this group is 1:2000 in the born alive. It is a multisystemic disorder with a presentation which varies from minimal lesions with no symptomatologic repercussions, to states presenting pancreatic insufficiency and pulmonary obstruction with fatal evolution, including several intermediate manifestations. It is the main cause of severe chronic obstructive pulmonary disease in the childhood, and it is responsible for most of the cases of exocrine pancreatic insufficiency in early life. Lungs, intestines, biliary tract, pancreas, genitourinay tract, and salivary and sweat glands are the structures which are most frequently affected.

The sweat test using pilocarpine iontophoresis to the dosing of chloride and sodium is the main diagnostic examination. In its differential diagnosis, several pulmonary and digestive pathologies are included. The therapeutic plan is considered empirical, for the physical disorder is unknown and must be individualized to each patient, due to some factors like age and clinical response to the treatment. The therapeutic mainly aims to manage the problems related to the digestive and respiratory systems. The prophylaxis of complications has an imense importance.

In the last 30 years, the studies concerning the cases with these patients increased. Various specialized

centers and groups were organized in different countries. This caused an increasing in life expectation and quality, so that, nowadays, a great number of patients reaches adolescence, and many are able to reach adulthood.

This paper, which is illustrated with 20 cases of cystics fibrosis diagnosed and treated at Hospital Infantil Joana de Gusmão, presents a recent medical literature review, giving emphasis to the diagnosis and treatment.

VII - REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. DOERSHUK, C.F.; BOAT, T.F.: Cystic Fibrosis. In BEHRMAN, R.E. & VAUGHAN, V.C.: Nelson Textbook of Pediatrics, 23rd edition, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney, Toquio: W.B. Saunders Company., 13:926-936, 1987.
2. SHWANCHMAN, H.: Cystic Fibrosis. In KENDIG JR, E.L.; et al: Pulmonary disorders, 2nd edition, Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders company, 38:524-574, 1972.
3. MACLUSKY, Ian; MCLAUGHLIN, John F; LEVISON, Henry. Cystic Fibrosis; Part I. Current Problems in Pediatrics. Volume XV number 6, June 1985.
4. WAINWRIGHT, B.J.; SCAMBLER, P.J.; SCHMIDTKE, J; WATSON, E.A.; LAW, H; FARRAL, M; COOLE, H.J.; EIBERG, H; WILLIANSO, R. Localisation of Cystic Fibrosis locus to human chromosome 7 a 22. Nature, 1985, 318, 384-385.
5. BELLON, G; GILLY, R. La mucoviscidose; une maladie génétique de l'âge adulte. Memoire Pediatrie, Paris, 1988, 5, 43-48.
6. LLOYD-STILL, J.D.: Textbook of Cystic Fibrosis. Bristol, England, John Wright, 1983.

7. RUBSTEIN, S.; MOSS, R.; LEWISTON, N.: Constipation and meconium ileus equivalent in patients with cystic fibrosis. Pediatrics, 1986, 78, 473-479.
8. CHASE, H.P.; LONG, M.A.; LAVIN, M.H.; Cystic Fibrosis and malnutrition. J.Pediatric. 95:337, 1979.
9. RODMAN, H.; DOERSHUK C.F.; ROLAND, J.: The interaction of 2 diseases: diabetes mellitus and cystic fibrosis. Medicine. 65:389, 1986.
10. LEVINE, S.B.; STERN, R.C.: Sexual function in Cystic Fibrosis; Relationship to overall health status and Pulmonary disease severity in 30 married patients. Chest 81:422, 1982.
11. FEIGELSON, J.; PECAN, Y.; Anomalies du Sperme, des déférents et de L'epidimyme dans la mucoviscidose. Presse Med., 1986, 15, 651-657.
12. GREEN, Anne.; DADDS, Patrícia.; PENNOCK, Charles: A study of Sweat Sodium and chloride, criteria for the diagnosis of cystic fibrosis. Ann Clin Biochem, 1985; 22: 171-176.
13. HENRY, Bernard John; et al: Diagnósticos clínicos e conduta terapêutica por exames laboratoriais; Vol.1; 16ª ed; editora Manole Ltda; 1982; 23:813-834.

14. SCHIOTZ, P.O. et al: The PABA test as a measure of pancreatic function. Acta Paediatr. 74:460-461, 1985.
15. LEVISON, H.; GODFREY S.: Pulmonary aspects of cystic fibrosis, in MANGOS, J.A., TÁLAMO, R.C., (eds). Cystic Fibrosis - Projections into the future. New York, Straton Intercontinental Book Corp, 1976. pp 3-24.
16. LANDAU, L.I.; PHELAN, P.D.: The spectrum of Cystic Fibrosis: A study of pulmonary mechanics in 46 Patients. Am. Rev. Respir. Dis. 108:593-602. 1973.
17. COREY, M.; LEVISON, H.; CROZIER, D: Five to seven year course of pulmonary function in cystic fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis. 114:1085 - 1092, 1976.
18. CAFFEY, John; Pediatric X-Ray diagnosis; Vol.1; 6th edition, 1972, Year book medical publishers inc.
19. SHWISCHUK, Leonardo E.; Radiology of the newborn and young infant; 1973, The Willians and Wilkins company.
20. FRANKEN JR, Edmund A.; Gastrointestinal Radiology in Pediatrics; 1975; Harper and Row publishers inc.
21. DOERSHUK, C.F.; STERN, R.C.: Cystic Fibrosis. In Gellis, S.S. & KAGAN, B.M.: Current Pediatric Terapy, 10th edition, Philadelphia, London, Totonto, Mexico

City, Rio de Janeiro, Sidney, Toquio: W.B. Saunders Company, 6: 207-218, 1982.

22. BOLAND, M.P.; PATRICK, J.; STOSKI, D.S.; SOUCY, P.;
Permanent enteral feeding in Cystic fibrosis: advantages
of a replaceable jejunostomy tube: Journal of Pediatric
Surgery, 22(9): 834-847, september 1987.
23. WARWICK, W.J.: Diet for cystic fibrosis: nutritional
requirements and prescriptions: The Journal of applied
medicine for the primary care physician, 82(8): 121-130,
december 1987.
24. RAY, C.C. & WEBER, A.M.: Nutrition of the child of
cystic fibrosis. In WALKER, A.M. & WATKINS, J.B.:
Nutrition in Pediatrics: Basic Science and clinical
application, 15th edition, Boston, Toronto: Little,
Brown and Company, 25;463-484, 1985.

TCC
UFSC
PE
0039

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC PE 0039

Autor: Monteiro, Glaucio

Título: Fibrose cística..



972815757

Ac. 253688

Ex.1 UFSC BSCCSM