



MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

Ligia Caliman Santos¹, Thais dos Santos Holanda¹, Mateus Fila Pecenin²

e5125989

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i12.5989>

PUBLICADO: 12/2024

RESUMO

Fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva definida pela disfunção do gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). A mutação no gene CFTR constitui-se na base das alterações encontradas na fibrose cística (FC), afetando também o sistema gastrointestinal, em especial o pâncreas e o fígado. Atualmente mais de 70 mil pessoas sofrem com essa doença que afeta diretamente a qualidade de vida desses pacientes. A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à atenção primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. O monitoramento de doenças gastrointestinais deve ser realizado tendo em vista que essas manifestações implicam na dificuldade de absorção de água, vitaminas e proteínas, provocando o espessamento de secreções pancreáticas e intestinais. A consequência do espessamento está diretamente ligada à obstrução intestinal e colelitíase biliar como a principal característica de manifestação de doença hepática. A FC, por peculiaridades de acometimento multissistêmico e crônico, necessita tratamento abrangente e eficaz, que resulte em aumento da expectativa de vida dos pacientes, com o objetivo de diminuir a progressão da doença, melhorar o prognóstico e a sobrevida do paciente fibrocístico. Esse artigo de revisão destaca os principais pontos sobre a FC, no que diz respeito à genética, fisiologia e clínica desta doença.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrose cística. Gastrointestinal. diagnóstico.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease defined by dysfunction of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. Mutations in the CFTR gene form the basis of the alterations observed in cystic fibrosis (CF), also affecting the gastrointestinal system, particularly the pancreas and liver. Currently, more than 70,000 people suffer from this disease, which directly impacts the quality of life of these patients. The early identification of the disease and the prompt and appropriate referral for specialized care underscore the essential role of primary care in achieving better therapeutic outcomes and prognoses. Monitoring gastrointestinal diseases is crucial, given that these manifestations impair the absorption of water, vitamins, and proteins, leading to the thickening of pancreatic and intestinal secretions. This thickening is directly linked to intestinal obstruction and biliary cholelithiasis as the primary features of liver disease manifestation. Due to its multisystemic and chronic characteristics, CF requires comprehensive and effective treatment aimed at increasing patients' life expectancy, slowing disease progression, and improving the prognosis and survival of individuals with cystic fibrosis. This review article highlights the main points about CF regarding the genetics, physiology, and clinical aspects of this disease.

KEYWORDS: Cystic fibrosis. Gastrointestinal. Diagnosis.

RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva definida por la disfunción del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés). La mutación en el gen CFTR constituye la base de las alteraciones observadas en la fibrosis quística (FQ), afectando también el sistema gastrointestinal, especialmente el páncreas y el hígado.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, Brasil.

² Doutor em Ciências. Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade de São Paulo (USP), Brasil.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA
Lígia Caliman Santos, Thais dos Santos Holanda, Mateus Fila Pecenin

Actualmente, más de 70.000 personas padecen esta enfermedad, que impacta directamente en la calidad de vida de estos pacientes. La identificación temprana de la enfermedad y la derivación ágil y adecuada para la atención especializada subrayan el papel esencial de la atención primaria en la obtención de mejores resultados terapéuticos y pronósticos. El monitoreo de las enfermedades gastrointestinales es crucial, considerando que estas manifestaciones implican dificultades en la absorción de agua, vitaminas y proteínas, lo que provoca el espesamiento de las secreciones pancreáticas e intestinales. Este espesamiento está directamente relacionado con la obstrucción intestinal y la colelitiasis biliar, como principales características de la manifestación de enfermedad hepática. Debido a sus peculiaridades de afectación multisistémica y crónica, la FQ requiere un tratamiento integral y eficaz, enfocado en aumentar la expectativa de vida de los pacientes, reducir la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con fibrosis quística. Este artículo de revisión destaca los puntos principales sobre la FQ en lo que respecta a la genética, fisiología y aspectos clínicos de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Fibrosis quística. Gastrointestinal. Diagnóstico.

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada pela disfunção do gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (cftr)*, localizado no braço longo do cromossomo 7, que codifica uma proteína reguladora da condutância transmembrana de cloro (CFTR). Trata-se da doença multissistêmica mais frequente em populações caucasianas.⁽¹⁾

A FC afeta cerca de 70.000 pessoas no mundo todo. Nos EUA, as mutações CFTR refletem forte relação com a Europa. Cerca de 10 mutações são encontradas com frequência mais do que 0,5% e correspondem a 79,7% das mutações para FC identificadas. No Brasil, através de estudo, foi possível estimar que a incidência de FC seja de 1 em cada 7.358 nascidos vivos. Esse estudo incluiu cinco estados do país (RS, SC, PR, SP e MG) e detectou uma grande variação da incidência entre eles. O Rio Grande do Sul apresentou a maior estimativa que foi de 1 caso de FC em cada 1.587 nascidos vivos, enquanto a menor foi a de São Paulo: 1 em cada 32.258. A variação encontrada foi atribuída ao grau de miscigenação das diferentes regiões estudadas.⁽²⁾

A proteína CFTR é encontrada na membrana apical de células epiteliais do trato respiratório, de glândulas submucosas, do pâncreas exócrino, do fígado, dos ductos sudoríparos e do trato reprodutivo, entre outros sítios. Nestes locais, a sua principal função é agir como canal de cloro, regulando o balanço entre íons e água através do epitélio. Embora o problema básico seja o mesmo, o impacto deste comprometimento é diferente de um órgão para outro.⁽³⁾

A mutação p. Phe508del, tradicionalmente conhecida como deltaF508, é a mais frequente em pacientes com FC, estando presente em aproximadamente 66% dos alelos em estatística mundial. A maioria das mutações restantes do gene CFTR são raras, com apenas quatro (p. Gly542X, p. Gly551Asp, p. Asn1303Lys e p. Trp128X) apresentando frequências acima de 1%.⁽⁴⁾ Existem mais de 2.000 mutações identificadas do gene CFTR registradas na base de dados *Cystic Fibrosis Mutation Database*. Essas mutações são classificadas conforme o tipo de defeito que causam na proteína CFTR (maior ou menor expressão, ou alteração de sua função nas células epiteliais).⁽³⁾ A existência de grande número de mutações, muitas encontradas em frequência muito baixa (menor



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA
Lígia Caliman Santos, Thais dos Santos Holanda, Mateus Fila Pecenin

que 0,5 %) , faz com que a correta definição do seu significativo clínico seja muito difícil.⁽²⁾ As apresentações clínicas serão dependentes desses efeitos quantitativos ou qualitativos, que exigirão soluções terapêuticas específicas.

As mutações do gene CFTR são categorizadas em seis classes distintas:

- Classe I (produção): ausência da proteína ou de proteína truncada, levando a perda completa ou quase completa da função da proteína CFTR;
- Classe II (processamento): síntese de uma proteína imatura, com pouca ou nenhuma proteína na membrana apical. Nesta classe, a mais frequente é a *Phe508del*;
- Classe III (regulação): a regulação é defeituosa e a proteína não pode ser ativada, apesar de haver expressão de CFTR;
- Classe IV (condução): a condutância do cloreto é diminuída, apesar de haver síntese e expressão da CFTR, com função residual da proteína na membrana; pode levar a fenótipo de menor gravidade ou FC atípica;
- Classe V (síntese reduzida): síntese da CFTR parcialmente prejudicada, com quantidade reduzida. Podem levar a fenótipo de menor gravidade ou FC atípica; e
- Classe VI (degradação acelerada): proteína com instabilidade na membrana apical da célula, com degradação 5 a 6 vezes mais veloz do que a observada com proteína selvagem.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.⁽³⁾ O paciente portador de FC desenvolve mudanças na viscosidade das secreções, com a produção que leva principalmente a má absorção, perda de eletrólitos no suor e alteração das secreções pulmonares. Essa heterogeneidade envolve diferentes apresentações clínicas, que variam de leve a grave, as quais podem determinar um resultado letal.

A manifestação da FC pode se apresentar no período neonatal, mas pode vir a se manifestar tardiamente na vida. Alguns pacientes ficam assintomáticos por vários anos de vida.⁽⁵⁻⁶⁾ A apresentação clássica de FC é a doença pulmonar crônica, insuficiência pancreática exócrina, íleo meconial, perda de sal e síndrome de azoospermia obstrutiva. Nos casos sem manifestações clínicas sugestivas de FC no primeiro mês de vida, a triagem neonatal pode levar a detecção precoce e o tratamento imediato da insuficiência pancreática, das deficiências nutricionais e do comprometimento pulmonar.⁽⁷⁾

O algoritmo de triagem neonatal para FC no Brasil baseia-se na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo em duas dosagens, sendo a segunda feita em até 30 dias de vida. Frente a duas dosagens positivas, faz-se o teste do suor para a confirmação ou exclusão da fibrose cística. A dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor (≥ 60 mmol/l), em duas amostras, confirma o diagnóstico. Alternativas para o diagnóstico são a identificação de duas mutações relacionadas à fibrose cística e os testes de função da proteína CFTR.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA
Lígia Caliman Santos, Thais dos Santos Holanda, Mateus Fila Pecenin

O teste do suor através da iontoforese quantitativa pela pilocarpina é o padrão-ouro para a confirmação do diagnóstico de FC. Os métodos de coleta são o procedimento Gibson-Cooke e o sistema de coleta de suor Macroduct. A amostra é analisada para concentração de cloreto e sódio. O volume de suor mínimo aceitável é de 75 mg no procedimento de Gibson-Cooke e de 15 µl para o sistema Macroduct. Uma concentração de cloreto maior que 60 mmol/l é consistente com o diagnóstico de FC. Os valores de cloreto entre 40 e 60 mmol/l são considerados limítrofes. Todo teste do suor positivo deve ser repetido ou confirmado por análise de mutações.⁽⁴⁾ O Teste do Suor é um método clássico que mesmo diante de testes genéticos, mostra ser o mais utilizado, não está livre de discussões quanto ao seu uso e sua complexidade, já que para sua realização é necessária a extração do suor de filtros de papel e de gazes para coletá-lo, depois realizar a pesagem das amostras duas vezes e posterior diluição para análise química dos eletrólitos cloro e sódio que apresentam concentração anormal, devido a deficiência da proteína que regula a liberação desses eletrólitos.⁽⁹⁾

O teste genético para a identificação das variantes do gene CFTR é preconizado para todos os pacientes com o diagnóstico de FC (teste do suor positivo ou indeterminado). O teste genético permite elucidar o diagnóstico clínico-laboratorial ou descartá-lo frente a um resultado inconclusivo do teste do suor, além de prever algumas consequências clínicas, como a insuficiência pancreática. Com o surgimento dos medicamentos moduladores da função da proteína CFTR, esse teste torna-se ainda mais importante ao permitir a identificação dos pacientes com pelo menos 6 anos de idade que podem se beneficiar dessas tecnologias. Desta forma ele é fundamental para o aconselhamento genético, para a investigação de formas atípicas da FC e para estratégias de diagnóstico pré-natal ou pré-implantação, em casais de risco.⁽¹⁰⁾

2. A FIBROSE CÍSTICA E O TRATO GASTROINTESTINAL

Uma das principais queixas dos pacientes portadores de FC é a dor abdominal que tem como causa a doença do refluxo gástrico, esofágico, trato biliar, pancreatite e gastrite. A disfunção da proteína CFTR altera os mecanismos de secreção líquida luminal, modificando assim a viscosidade do conteúdo intestinal. Cerca de 90% dos pacientes com FC, apresenta insuficiência pancreática e os sinais clínicos estão associados a má absorção intestinal de nutrientes e gorduras. Alguns sinais geralmente são: esteatorreia, flatulência, distensão abdominal, desnutrição e deficiência de vitaminas lipossolúveis.⁽⁵⁾

A disfunção da proteína CFTR apresenta dificuldade no transporte de água e eletrólitos, a bile produzida nesses pacientes é espessa e viscosa, causando assim o bloqueio dos ductos biliares intra-hepáticos.⁽⁵⁾ Com os ductos pancreáticos obstruídos, há o impedimento da chegada das enzimas pancreáticas até o duodeno. A proteína CFTR está localizada na membrana apical de enterócitos, das células dos ductos pancreáticos e biliares, onde sua principal função é o transporte transmembrana de água, fluidos e eletrólitos. Alterações nessa proteína leva a diminuição da



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA
Lígia Caliman Santos, Thais dos Santos Holanda, Mateus Fila Pecenin

concentração de bicarbonato na secreção pancreática onde automaticamente leva a diminuição da água, com a redução da fluidez e volume das secreções. ⁽¹¹⁻⁵⁾

A fibrose cística, tem por característica, um aumento no gasto energético além de propiciar uma menor ingestão calórica, devido ao desconforto causado pelo processo da doença, maior turnover de ácidos graxos essenciais, insuficiência pancreática exócrina e endócrina, excesso de crescimento bacteriano, em conjunto com a inflamação intestinal que acaba prejudicando a secreção de bicarbonato. A má absorção intestinal em pacientes com FC, tem como principal causa a insuficiência pancreática, e é possivelmente percebida na sua maioria por volta dos primeiros 12 meses de vida. A secreção de bicarbonato e de cloreto acaba ficando prejudicada nos ductos pancreáticos, o que leva a secreções espessas predispondo a obstrução ductal. Esse processo pode começar ainda na fase fetal e ir progredindo através da perda de células acinares, que são responsáveis pela liberação de enzimas digestivas e alguns componentes enzimáticos, como o bicarbonato no duodeno, pela fibrose, pode acontecer de forma eventual a transformação do tecido pancreático em gordura. ⁽¹²⁾

3. DIAGNÓSTICOS DA FIBROSE CÍSTICA NO SISTEMA GASTROINTESTINAL

- Diagnóstico clínico: Distensão abdominal, evacuações com gordura e baixo ganho de peso são sinais e sintomas fortemente sugestivos de má absorção intestinal, que na sua grande maioria, deve-se à insuficiência pancreática exócrina. ⁽⁶⁾
- Diagnóstico Laboratorial: O diagnóstico de FC é clínico, que pode ser confirmado pela detecção de níveis elevados de cloreto e sódio no suor ou por estudo genético com a identificação de 2 mutações para fibrose cística. O diagnóstico de insuficiência pancreática é clínico, embora não sejam usadas como exames diagnósticos de rotina, dosagens de gordura em coleta de fezes e elastase fecal auxiliam na identificação de insuficiência pancreática. ⁽¹⁰⁾

4. MANIFESTAÇÕES DO FÍGADO

Diferente das alterações pulmonares e pancreáticas dos pacientes com FC, a doença hepática desenvolve-se em um terço dos pacientes. Isoladamente é a mais importante causa de óbito não relacionada às alterações pulmonares em pacientes císticos, em torno de 2,5%. A doença se inicia na primeira década de vida com um pico na segunda década, sendo mais comum em pacientes do sexo masculino numa proporção de 3:1.

As três maiores causas de doença hepática observadas nos pacientes com FC são: i) colestase/cirrose biliar/cirrose multilobar; ii) esteatose hepática; iii) congestão hepática devido à *cor pulmonale*. A primeira alteração encontrada é a colestase neonatal, frequentemente associada ao íleo meconial e nutrição parenteral prolongada. O achado de microlitíase biliar também pode estar



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA
Lígia Caliman Santos, Thais dos Santos Holanda, Mateus Fila Pecenin

presente como resultado da obstrução ductal pela bile espessa. Existe também uma prevalência maior de cálculos biliares em pacientes com FC. ⁽⁵⁻⁷⁾

A doença hepática é, por muitas vezes, difícil de ser diagnosticada, e é sugerido exame físico com a medida de palpação do fígado em que é realizada a avaliação da textura, superfície e consistência do órgão. Exames de imagens também são solicitados para avaliar a doença hepática, como por exemplo, a ultrassonografia, ressonância magnética e cintilografia. ⁽⁶⁾

- **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA FIBROSE CÍSTICA NO FÍGADO**

A ultrassonografia do sistema hepato-biliar pode distinguir diferentes modelos de doença como fibrose, cirrose, hipertensão porta, anormalidades dos ductos biliares e infiltração gordurosa. É o exame mais adequado para este fim, visto que poderá se alterar mesmo antes das enzimas hepáticas. Outro exame de imagem como a colangiografia retrógrada por ressonância magnética pode ser empregado para a detecção precoce das alterações do trato biliar intra-hepático e extra-hepático e pode demonstrar cirrose hepática e circulação colateral em pacientes com hipertensão portal. A cintilografia hepato-biliar é um exame em que se pode avaliar as alterações da árvore biliar com dilatações intra e extra-hepáticas bem como o tempo de excreção biliar e pode ser empregado para documentar a progressão da doença hepática e a resposta do uso do ácido ursodesoxicólico (URSO). ⁽⁶⁾

5. A DIABETES MELLITUS E FIBROSE CÍSTICA

O diabetes relacionado à fibrose cística (DRFC) é a comorbidade mais comum em pacientes com fibrose cística (FC) e afeta 20% dos adolescentes e 40%-50% dos adultos com FC. Os distúrbios da glicose em pacientes com FC geralmente se iniciam com uma hiperglicemia pós-prandial intermitente, seguida por uma intolerância à glicose oral sem hiperglicemia em jejum e, finalmente, diabetes com hiperglicemia em jejum. ⁽¹³⁾ Na FC, o metabolismo da glicose é influenciado pela desnutrição de polipeptídeos pancreáticos, alteração no *clearance* de insulina, má absorção e alterações no trânsito intestinal, disfunção hepática e aumento do esforço respiratório. A fisiopatologia do DMFC difere do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2), sendo classificado pela Academia Americana de Diabetes como “outros tipos de diabetes: causado por lesão do pâncreas exócrino”. Embora a deficiência insulínica seja o principal mecanismo, a resistência insulínica também participa da etiopatogenia do DMFC. ⁽¹⁴⁾ A deficiência de insulina e hiperglicemia resultantes, pioram o estado nutricional destes pacientes. Há uma perda de massa magra corporal devido ao estado catabólico causado pela deficiência de insulina, o que leva a um consumo de gordura e proteínas. A triagem para o DRFC é recomendada principalmente após os 10 anos de idade. Os valores de diagnóstico são: para hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, TTG ≥ 200 mg/dL em 120 minutos ou glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL. ⁽¹⁵⁾ Portanto, a deficiência de insulina promove uma deterioração clínica nessa população, e não somente um metabolismo anormal da glicose, o que pode ser melhorado pela intervenção precoce com o uso de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA
Lígia Caliman Santos, Thais dos Santos Holanda, Mateus Fila Pecenin

insulina. Tanto o diabetes quanto a intolerância à glicose reduzem a expectativa de vida em pacientes com FC, a insulina é o único tratamento que melhora os parâmetros clínicos. O tratamento visa o manejo da hiperglicemia, prevenção da hipoglicemia, otimização do estado nutricional e promoção da adaptação emocional. A abordagem deve ser individualizada, com ênfase nos aspectos clínicos e de gravidade de cada caso, contando com a equipe multidisciplinar. ⁽¹³⁻¹⁴⁾

6. SÍNDROME DA OBSTRUÇÃO INTESTINAL DISTAL (SOID) EM PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA

A Síndrome da Obstrução Intestinal Distal é uma das complicações gastrointestinais de pacientes portadores da FC com certa frequência. Podendo ocorrer em qualquer momento da vida, porém com o aumento da sobrevida tem se tornado mais comum em adultos e adolescentes. A maioria desses pacientes apresenta insuficiência pancreática e poucos casos são relatados em pacientes pancreato-suficientes.

A soid é caracterizada pela presença de alterações clínicas e radiológicas decorrentes da obstrução íleocecal, sendo que há dois tipos de SOID a completa e a incompleta. A SOID completa é definida como uma obstrução intestinal evidenciada por vômitos de material bilioso, fezes palpáveis na ampola íleocecal, distensão abdominal e presença de níveis hidroaéreos no intestino delgado no estudo radiológico. A SOID incompleta é caracterizada por dor abdominal aguda e/ou distensão abdominal e pela presença de fezes na ampola íleocecal mas sem sinais de obstrução completa. Na maioria das vezes a realização de exame radiológico de abdômen é suficiente para diagnosticar a SOID e diferenciá-lo de constipação intestinal. ⁽⁶⁾

7. TRATAMENTO PARA PACIENTES QUE APRESENTAM INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA

Recomenda-se que a prescrição das enzimas pancreáticas seja realizada por médicos especialistas vinculados a Centros de Referência de Fibrose Cística. Os pacientes devem ser avaliados periodicamente em relação a efetividade do tratamento. A existência de Centro de Referência facilita o tratamento bem como o manejo das doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

O tratamento realizado através de enzimas pancreáticas em pacientes com insuficiência está associado a aumento do coeficiente de absorção de gordura, redução na frequência de evacuações, melhora na consistência das fezes e ganho ponderal. A insuficiência pancreática também causa má absorção de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A,D,E,K) sendo necessária sua suplementação. ⁽⁶⁻¹⁰⁾

8. FÁRMACOS UTILIZADOS EM TRATAMENTOS PANCREÁTICOS

As enzimas pancreáticas encontram se disponíveis nas seguintes apresentações conforme concentração em unidades de lipase:

- Pancreática: 10.000 e 25.000 U
- Pancrelipase: 4.500, 12.000, 18.000 e 20.000 U



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA
Lígia Caliman Santos, Thais dos Santos Holanda, Mateus Fila Pecenin

A dose inicial pode ser estimada com base no peso do paciente e no grau de ingestão de gordura na dieta. Recomenda-se que seja mantida a apresentação de enzimas para os pacientes com resposta clínica favorável, a substituição de uma enzima por outra, mesmo quando mantidas doses equivalentes, pode estar associadas a resposta clínica variável, tendo sido descritos casos de obstrução intestinal. A troca deve ser feita de forma gradual e com acompanhamento médico.

Em pacientes com persistência de sinais de má absorção intestinal, pode ser considerado o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons ou inibidores dos receptores H₂ da histamina que podem reduzir a inativação das enzimas pancreáticas. Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis como: náuseas, diarreia, prisão de ventre e reações alérgicas na pele.⁽¹⁶⁾ Com o uso de suplementos, sintomas clínicos devido à deficiência vitamínica podem ocorrer, destacando distúrbios visuais e anorexia devido a deficiência de vitamina A, alterações na coagulação e hemorragias causadas por hipovitaminose D e anemia hemolítica reversível associada a deficiência de vitamina E.⁽¹⁶⁾

O tratamento deve ser mantido por tempo indeterminado. Espera-se com o tratamento permita ingesta normal de gordura e demais nutrientes da dieta, controle dos sintomas digestivos, correção da má absorção e adequado desenvolvimento e crescimento ponderoestatural. Desse modo, a detecção precoce e o tratamento da insuficiência pancreática através da reposição de enzimas e vitaminas proporciona a manutenção ou recuperação do estado nutricional, o que repercute positivamente na função pulmonar, diminuindo a morbidade e melhorando o prognóstico e a sobrevida do paciente fibrocístico.⁽⁵⁻¹⁰⁾

9. TRATAMENTO NUTRICIONAL

O paciente com FC deve ser avaliado com o objetivo de monitorar o estado nutricional e assegurar uma adequada ingesta calórica. A intervenção nutricional deve ser precoce, pois desempenha um importante papel no curso clínico da fibrose cística.⁽¹⁶⁾ As crianças com FC possuem um déficit nutricional que pode acarretar o baixo desempenho do crescimento normal. Sua manifestação se apresenta de maneira lenta, podendo ser aumentada gradativamente ao longo do tempo, dispondo como principais sintomas a parada do crescimento, emagrecimento evidente, puberdade afetada, comprometimento pulmonar e problemas nutricionais específicos.⁽¹⁷⁾ Os pacientes devem ser acompanhados regularmente por nutricionistas, considerando que há necessidades nutricionais peculiares na doença que incluem hipercalórica, hiperproteica e hiperlipídica, com reposição de vitaminas lipossolúveis e de sais minerais, que devem ser adequadas às necessidades específicas de cada paciente. O paciente com FC deve ter seu estado nutricional avaliado desde o diagnóstico, tendo como premissa ideal atingir a ingestão de nutrientes totais, incluindo o consumo de energia (calorias), necessidades estimadas e reposição enzimática, quando necessário.

O acometimento pancreático da FC pode levar a má absorção de proteínas, carboidratos, gorduras, vitaminas A, D, K e E, bem como deficiência de outros minerais. Por esse motivo, os outros



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA
Lígia Caliman Santos, Thais dos Santos Holanda, Mateus Fila Pecenin

pacientes precisam ser monitorados quanto ao seu estado nutricional e fazer a suplementação de vitaminas, caso haja deficiência.⁽¹⁸⁾ O acompanhamento dos pacientes fibrocísticos pode ser feito pelo controle de ingestão de 3 dias ou inquérito recordatório de 24 horas, pela avaliação antropométrica (índice de massa corporal, circunferência do braço, prega cutânea tricipital e percentual de perda de peso), pela análise da composição corporal (bioimpedância elétrica) e pela força muscular periférica (força do aperto de mão). Outros métodos mais sofisticados para avaliar a composição corporal que são usados, principalmente, para fins de investigação, oferecem avaliação mais precisa do estado nutricional por apresentarem a quantidade de massa gorda (MG) e massa livre de gordura (MLG). Estes métodos incluem o potássio corporal total (TBK), a condutividade elétrica total do corpo (TOBEC), análise de bioimpedância elétrica (BIA), análise de água corporal por isótopos e absorptometria de dupla emissão de raios-X (DEXA). Este último é capaz de avaliar simultaneamente a MG e MLG, além de poder determinar a densidade mineral óssea (DMO) do corpo.⁽¹⁹⁾ Outras duas situações, mais comuns em adolescentes e adultos jovens, interferem com o estado nutricional: diabetes mellitus e colestática do fígado. O diabetes pode aumentar a perda calórica como resultado da glicosúria. Doença hepática como cirrose biliar focal pode exacerbar a gravidade da desnutrição devida à secreção inadequada de ácidos biliares.⁽²⁰⁾

Na avaliação nutricional, deve-se contemplar: a dose e horários de ingestão enzimática, frequência e consistência das evacuações, sintomas/episódios de DIOS (síndrome de obstrução intestinal distal) e constipação, utilização de suplementos nutricionais e de vitaminas e minerais, situação glicêmica, presença ou ausência da doença hepática, além da identificação de transtornos alimentares. (19)

10. CONSIDERAÇÕES

A fibrose cística é uma doença crônica genética autossômica recessiva que pode afetar também o sistema gastrointestinal levando a grande maioria dos pacientes a insuficiência pancreática e má absorção intestinal. Entender como a doença funciona é importante para que o tratamento seja eficaz. As manifestações gastrointestinais da fibrose cística são complexas e requerem um manejo multidisciplinar. O diagnóstico precoce e o tratamento das complicações gastrointestinais são fundamentais para melhorar a qualidade de vida e os desfechos clínicos dos pacientes. A terapia nutricional adequada, reposição de enzimas, controle das complicações hepáticas e intestinais, além do monitoramento metabólico, são componentes essenciais no tratamento de pacientes com fibrose cística.

REFERÊNCIAS

1. Athanazio RA, Silva Filho LVR da, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E da FA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2017 Jun;43(3):219–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5687954/>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA
Lígia Caliman Santos, Thais dos Santos Holanda, Mateus Fila Pecenin

2. Firmida M de C, Lopes AJ. Aspectos Epidemiológicos da Fibrose Cística. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE) [Internet]. 2011;10(4). Available from: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/revistahupe/article/view/8875/6757>
3. Firmida M de C, Marques BL, Costa CH da. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE) [Internet]. 2011;10(4). Available from: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/revistahupe/article/view/8878/6760>
4. Pereira MLS, Kiehl MF, Sanseverino MTV. A Genética na Fibrose Cística. lumeufrgsbr [Internet]. 2011. Available from: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/159505>
5. Teresa M, Kessler RG, Burin MG, Stein NR, Herman RF, Ursula, et al. Diagnóstico pré-natal : avanços e perspectivas. Ufrgsbr [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 12]; Available from: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/163824>
6. Castro MC de, Firmida M de C. O Tratamento na Fibrose Cística e suas Complicações. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE) [Internet]. 2011;10(4). Available from: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/revistahupe/article/view/8882/6765>
7. Del Ciampo IRL, Oliveira TQ, Del Ciampo LA, Sawamura R, Torres LAGMM, Augustin AE, et al. Manifestações precoces da fibrose cística em paciente prematuro com íleo meconial complexo ao nascimento. Revista Paulista de Pediatria [Internet]. 2015 Jun;33(2):241–5. Available from: <https://www.scielo.br/rpp/a/vX8mRsJ6cr5fdMtnd3mLcjz/?format=pdf&lang=pt>
8. Dalcin P de TR, Abreu e Silva FA de. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. Jornal Brasileiro de Pneumologia [Internet]. 2008 Feb 1;34:107–17. Available from: <https://www.scielo.br/jbpneu/a/9mtxqp5jyBhXxbL3sXSsWrt/>
9. Ribeiro MNA, Coelho JLG, Almeida N dos S, Bernardo RV, Martins CFN, Ferreira EL, et al. Fibrose cística: histórico e principais meios para diagnóstico. Research, Society and Development. 2021 Mar 8;10(3):e11710313075; Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/13075/11802/172310>
10. Picon PD, Gadelha MIP, Beltrame A, Saúde BM da. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. lumeufrgsbr [Internet]. 2010 [cited 2024 Jun 5]; Available from: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/133105>
11. Machado LR, Ricachinewsky CD. Manifestações gastrintestinais na fibrose cística. lumeufrgsbr [Internet]. 2011 [cited 2024 Jun 5]; Available from: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/122615>
12. Borges NC da S, Almeida ALN. Síndromes de má absorção intestinal associadas à fibrose cística e doença celíaca e a sua relação com o déficit estatural em crianças. Uniceubbr [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 19]. Available from: <https://repositorio.uniceub.br/ispui/handle/prefix/15814>
13. Pu MZMH, Christensen-Adad FC, Gonçalves AC, Minicucci WJ, Ribeiro JD, Ribeiro AF. Insulin therapy in patients with cystic fibrosis in the pre-diabetes stage: a systematic review. Revista Paulista de Pediatria (English Edition). 2016 Sep;34(3):367–73. Available from: <https://www.scielo.br/rpp/a/tWzdS5Y3kb7mQ8D6LxTbR5s/?lang=pt>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA
Lígia Caliman Santos, Thais dos Santos Holanda, Mateus Fila Pecenin

14. Alves C de AD, Aguiar RA, Alves ACS, Santana MA. Diabetes melito: uma importante comorbidade da fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007 Apr;33(2):213–21. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/33XBiswfXpbdXnKDh4C3XWN/?lang=pt>
15. Eccel R. Perfil glicêmico em pacientes com fibrose cística e intervenção nutricional na fase de pré-diabetes. *Ufrgsbr* [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 20]; Available from: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/220374>
16. Castro MC de, Firmida M de C. O Tratamento na Fibrose Cística e suas Complicações. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE)* [Internet]. 2011;10(4). Available from: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/8882>
17. Miranda CV de, Santi EDC. FIBROSE CÍSTICA - DIAGNÓSTICOS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTOS. *Visão Acadêmica* [Internet]. 2022 Apr 1;23(2). Available from: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/83967/46287>
18. Pacientes com fibrose cística contam com protocolo atualizado no SUS [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2021/dezembro/pacientes-com-fibrose-cistica-contam-com-protocolo-atualizado-no-sus>
19. Oliveira C, Jorge M. Fibrose cística e suporte nutricional no adulto. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE)* [Internet]. 2024;10(4). Available from: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/revistahupe/article/view/8889>
20. Reis FJC, Damaceno N. Cystic fibrosis. *Jornal de Pediatria* [Internet]. 1998 Nov 15 [cited 2020 Oct 1];74(7):76–94. Available from: <https://www.jped.com.br/pt-fibrose-cistica-articulo-X2255553698028630>