

FIBROSE CÍSTICA: PATOGÊNESE, DIAGNÓSTICO E INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS

CYSTIC FIBROSIS: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, AND THERAPEUTIC INNOVATIONS

FIBROSIS QUÍSTICA: PATOGÊNESES, DIAGNÓSTICO E INNOVACIONES TERAPÉUTICAS

Lorenzo de Barros Lopes¹
Sarah Furtado Defeo²
Laila Akl Moreira³
Pedro Ivo Costa Barbieri⁴
Marina Pithon Costa Souza⁵
Mariana Ghissoni Deon⁶
Eduarda Oliveira Barbosa Benfica⁷
Zeferino Campos Dell'Orto⁸
Luisa Souza Santos Pires⁹
Rafaela Pavei Gabriel¹⁰
Ana Beatriz Rodrigues Zanon¹¹
Sofia de Pársia Pires¹²

RESUMO: A fibrose cística (FC) é uma doença genética hereditária autossômica recessiva que afeta principalmente os sistemas respiratório e digestivo, sendo causada por mutações no gene CFTR. A patogênese da doença é complexa e envolve a disfunção das glândulas exócrinas, resultando em secreções espessas e viscosas que obstruem os ductos em diversos órgãos. Os sintomas variam de leves a graves, incluindo infecções pulmonares crônicas, insuficiência pancreática, e infertilidade masculina. O diagnóstico precoce e a intervenção terapêutica são cruciais para a melhoria da qualidade de vida e aumento da expectativa de vida dos pacientes. Nos últimos anos, avanços no tratamento, como a introdução de moduladores de CFTR, têm revolucionado a abordagem da doença, proporcionando esperança para muitos pacientes. No entanto, ainda há desafios significativos no manejo da FC, incluindo a acessibilidade aos tratamentos e a gestão das complicações a longo prazo. Este artigo revisa a literatura atual sobre a patogênese, diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras para a fibrose cística.

Palavras-chave: Fibrose cística. Mucoviscidose. Pneumologia.

¹Médico pela Centro Universitário Metropolitano da Amazônia - UNIFAMAZ

²Médica pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

³Médica pela Universidade Presidente Antônio Carlos

⁴Acadêmico de Medicina, Faculdade Souza Marques

⁵Acadêmica de Medicina, Universidade Professor Edson Antônio Velano - UNIFENAS BH.

⁶Médica pela Universidade de Caxias do Sul (UCS).

⁷Médica pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

⁸Médico pela Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares

⁹Acadêmica de Medicina, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri - UFVJM

¹⁰Médica pela Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)

¹¹Acadêmica de Medicina, Universidade Federal de Viçosa

¹²Médica pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

ABSTRACT: Cystic fibrosis (CF) is a hereditary autosomal recessive genetic disorder that primarily affects the respiratory and digestive systems, caused by mutations in the CFTR gene. The disease's pathogenesis is complex and involves dysfunction of the exocrine glands, resulting in thick and viscous secretions that obstruct ducts in various organs. Symptoms range from mild to severe, including chronic lung infections, pancreatic insufficiency, and male infertility. Early diagnosis and therapeutic intervention are crucial for improving the quality of life and increasing the life expectancy of patients. In recent years, advances in treatment, such as the introduction of CFTR modulators, have revolutionized the approach to the disease, offering hope to many patients. However, significant challenges remain in managing CF, including accessibility to treatments and the management of long-term complications. This article reviews the current literature on the pathogenesis, diagnosis, treatment, and future perspectives of cystic fibrosis.

Keywords: Cystic fibrosis. Mucoviscidosis. Pulmonology.

RESUMEN: La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética hereditaria autosómica recesiva que afecta principalmente los sistemas respiratorio y digestivo, causada por mutaciones en el gen CFTR. La patogénesis de la enfermedad es compleja e involucra la disfunción de las glándulas exocrinas, lo que resulta en secreciones espesas y viscosas que obstruyen los conductos en varios órganos. Los síntomas varían de leves a graves, e incluyen infecciones pulmonares crónicas, insuficiencia pancreática e infertilidad masculina. El diagnóstico precoz y la intervención terapéutica son cruciales para mejorar la calidad de vida y aumentar la expectativa de vida de los pacientes. En los últimos años, los avances en el tratamiento, como la introducción de moduladores de CFTR, han revolucionado el enfoque de la enfermedad, ofreciendo esperanza a muchos pacientes. Sin embargo, persisten desafíos significativos en el manejo de la FQ, incluyendo la accesibilidad a los tratamientos y la gestión de las complicaciones a largo plazo. Este artículo revisa la literatura actual sobre la patogénesis, diagnóstico, tratamiento y perspectivas futuras de la fibrosis quística.

Palabras clave: Fibrosis quística. Mucoviscidosis. Neumología.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética grave causada por mutações no gene CFTR, localizado no braço longo do cromossomo 7 (Riordan et al., 1989). Esse gene é responsável pela produção da proteína CFTR, que regula o transporte de cloro e sódio através das membranas celulares. As mutações no CFTR resultam em uma disfunção dessa proteína, levando à formação de secreções exócrinas anormalmente espessas e viscosas (Kerem et al., 1989). A fibrose cística afeta aproximadamente 1 em cada 2.500 nascidos vivos em populações caucasianas, sendo menos comum em outras etnias (Guo et al., 2018).

O diagnóstico da FC é frequentemente realizado na infância por meio do teste do suor, que mede a concentração de cloro nas secreções, ou por testes genéticos que identificam mutações no gene CFTR (Farrell et al., 2008). Com a implementação do rastreamento

neonatal em muitos países, o diagnóstico precoce tornou-se possível. Esse rastreamento permite a identificação antecipada da doença, o que possibilita a introdução precoce de terapias e a intervenção médica, resultando em melhores desfechos clínicos e uma significativa melhoria na qualidade de vida dos pacientes (Castellani et al., 2016).

Os principais sistemas afetados pela fibrose cística são o respiratório e o digestivo. No sistema respiratório, a obstrução das vias aéreas devido às secreções espessas leva a infecções pulmonares recorrentes e inflamação crônica. Esses fatores são as principais causas de morbidade e mortalidade na fibrose cística, uma vez que comprometem a função pulmonar e aumentam o risco de complicações respiratórias graves (Boucher, 2007). No sistema digestivo, a disfunção pancreática exócrina resulta em má absorção de nutrientes, o que compromete o estado nutricional do paciente e pode levar a complicações como desnutrição e dificuldades no crescimento (Gibson et al., 2003).

O tratamento da fibrose cística evoluiu significativamente nas últimas décadas. Além das terapias convencionais, como o uso de antibióticos para controlar infecções bacterianas e a fisioterapia respiratória para mobilizar e remover secreções pulmonares, o desenvolvimento de moduladores de CFTR trouxe uma nova perspectiva para o manejo da doença. Esses moduladores são medicamentos que atuam corrigindo a função defeituosa da proteína CFTR, dependendo da mutação específica presente no gene do paciente (Elborn, 2016). Apesar dos avanços, o acesso a essas terapias avançadas ainda é desigual globalmente. Há desafios contínuos relacionados ao custo elevado desses tratamentos e às diferenças na eficácia para diferentes mutações, o que destaca a necessidade de estratégias de tratamento mais acessíveis e eficazes (Ratjen & Döring, 2003).

Além disso, a abordagem multidisciplinar continua a ser fundamental para o manejo da fibrose cística. A coordenação entre pneumologistas, gastroenterologistas, nutricionistas e fisioterapeutas é essencial para abordar as múltiplas facetas da doença e melhorar os desfechos a longo prazo. A colaboração entre esses profissionais ajuda a otimizar o tratamento e a gestão dos sintomas, contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos pacientes (Stewart & Pepper, 2016).

METODOLOGIA

Para a realização desta revisão, foi realizada uma pesquisa abrangente nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando os termos "fibrose cística", "CFTR",

"tratamento" e "moduladores". A busca incluiu artigos publicados nos últimos 20 anos, com foco em revisões sistemáticas, ensaios clínicos e diretrizes de prática clínica. A seleção dos artigos foi baseada na relevância e qualidade dos estudos, considerando tanto as abordagens terapêuticas convencionais quanto os avanços recentes no tratamento da FC.

Os artigos selecionados foram analisados criticamente para identificar as principais tendências e desafios no manejo da fibrose cística. As referências foram organizadas em ordem alfabética e incluem estudos que abordam desde os mecanismos moleculares da doença até as implicações clínicas dos novos tratamentos. A análise incluiu também a revisão de guias clínicos e consensos internacionais sobre o manejo da FC, com o objetivo de fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre o tema.

DISCUSSÃO

A disfunção do gene CFTR é o principal fator patogênico na fibrose cística, resultando em secreções pulmonares anormalmente espessas e viscosas (Hamosh et al., 1998). A infecção crônica das vias aéreas e a inflamação persistente levam ao declínio progressivo da função pulmonar, que é a principal causa de mortalidade na fibrose cística (O'Sullivan & Freedman, 2009). A colonização por patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* agrava o quadro inflamatório e dificulta o manejo clínico (Guo et al., 2018).

Os moduladores de CFTR representam uma inovação terapêutica significativa, atuando para corrigir ou potencializar a função da proteína CFTR defeituosa, de acordo com a mutação presente no gene (Elborn, 2016). Medicamentos como ivacaftor, lumacaftor e tezacaftor têm demonstrado eficácia na melhoria da função pulmonar e na redução das exacerbações pulmonares em pacientes com mutações específicas (Farrell et al., 2017). No entanto, o custo elevado desses tratamentos e a variabilidade na eficácia para diferentes mutações são desafios contínuos (Çolak et al., 2020).

A fisioterapia respiratória é essencial no manejo da fibrose cística, visando mobilizar e remover as secreções pulmonares (Guo et al., 2018). O uso de antibióticos inalatórios e sistêmicos é crucial para controlar infecções bacterianas crônicas, embora a resistência aos antibióticos seja um problema crescente (Bradley et al., 2017). Estudos recentes exploram o uso de terapias anti-inflamatórias e antioxidantes como potenciais adjuvantes ao tratamento padrão, com resultados promissores (Levy & Farrell, 2015).

O rastreamento neonatal, agora padrão em muitos países, permite o diagnóstico precoce e a introdução antecipada de terapias, resultando em melhores desfechos clínicos (Castellani et al., 2016). No entanto, o rastreamento universal ainda não é amplamente implementado em países em desenvolvimento, levando a diagnósticos tardios e prognósticos menos favoráveis (Parad & Comeau, 2005).

Apesar dos avanços no tratamento que melhoraram a expectativa de vida dos pacientes com fibrose cística, a qualidade de vida é impactada por complicações como diabetes, osteoporose e disfunção hepática, que exigem manejo contínuo (Ratjen & Döring, 2003). Uma abordagem multidisciplinar, envolvendo pneumologistas, gastroenterologistas, nutricionistas e fisioterapeutas, é essencial para o manejo eficaz da doença e para melhorar os desfechos a longo prazo (Stewart & Pepper, 2016).

A terapia genética e as abordagens de edição gênica, como o CRISPR/Cas9, representam o futuro do tratamento da fibrose cística, oferecendo a possibilidade de corrigir mutações no nível do DNA e potencialmente curar a doença (Guggino & Stanton, 2006). No entanto, essas abordagens ainda enfrentam desafios técnicos e éticos antes de serem amplamente aplicáveis (Porteous, 2015).

CONCLUSÃO

A fibrose cística é uma doença genética complexa que afeta múltiplos sistemas orgânicos, com destaque para o sistema respiratório. Apesar dos avanços no diagnóstico precoce e no desenvolvimento de novas terapias, o manejo da FC ainda enfrenta desafios significativos, especialmente no que diz respeito à acessibilidade ao tratamento e ao controle das complicações a longo prazo. A pesquisa contínua e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, como a terapia genética, oferecem esperança para um futuro em que a fibrose cística possa ser gerenciada de maneira mais eficaz ou até mesmo curada.

O avanço das terapias moduladoras de CFTR tem revolucionado o tratamento da FC, mas o impacto pleno dessas terapias ainda depende de sua acessibilidade global e da adaptação dos tratamentos às diversas mutações genéticas que causam a doença. A implementação de estratégias de tratamento personalizadas e a ampliação do rastreamento neonatal são essenciais para melhorar ainda mais os resultados dos pacientes com fibrose cística.

REFERÊNCIAS

1. BOYLE, M. P. Fibrose cística não clássica e doenças relacionadas a CFTR. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, v. 9, n. 5, p. 498-502, 2003.
2. ÇOLAK, Y.; NORDESTGAARD, B. G.; AFZAL, S. Morbidade e mortalidade em portadores da mutação da fibrose cística CFTR Phe508del na população em geral. *European Respiratory Journal*, v. 56, n. 4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.01645-2020>.
3. DE BOECK, K.; WILSCHANSKI, M.; CASTELLANI, C.; et al. Fibrose cística: terminologia e algoritmos de diagnóstico. *Thorax*, v. 61, n. 7, p. 627-635, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/thx.2006.018856>.
4. FARRELL, P. M.; WHITE, T. B.; REN, C. L.; et al. Diagnóstico de fibrose cística: diretrizes de consenso da Cystic Fibrosis Foundation. *Journal of Pediatrics*, v. 181, p. S4-S15, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.003>.
5. GROVES, T.; ROBINSON, P.; WILEY, V.; FITZGERALD, D. A. Resultados de longo prazo de crianças com valores intermediários de cloreto no suor na infância. *Journal of Pediatrics*, v. 166, n. 6, p. 1469-1474, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.11.039>.
6. GUO, J.; GARRATT, A.; HILL, A. Taxas mundiais de diagnóstico e tratamento eficaz para fibrose cística. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 21, n. 4, p. 456-463, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.014>.
7. GUO, X.; LIU, K.; LIU, Y.; et al. Características clínicas e genéticas da fibrose cística em pacientes chineses: uma revisão sistêmica de casos relatados. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 13, p. 224, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0906-0>.
8. HAMOSH, A.; FITZSIMMONS, S. C.; MACEK, M. J. Jr.; et al. Comparação das manifestações clínicas da fibrose cística em pacientes negros e brancos. *Journal of Pediatrics*, v. 132, n. 2, p. 255-259, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70202-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70202-8).
9. KEATING, C. L.; LIU, X.; DIMANGO, E. A. Doença respiratória clássica, mas teste diagnóstico atípico distingue apresentação adulta de fibrose cística. *Chest*, v. 137, n. 5, p. 1157-1164, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1378/chest.09-1826>.
10. KEREM, B.; ROMANOS, J.; RAPHAEL, A.; et al. A função da proteína CFTR e suas mutações. *Science*, v. 245, n. 4910, p. 1074-1077, 1989. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.278.5337.327>.
11. LEVY, H.; FARRELL, P. M. Novos desafios no diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *Journal of Pediatrics*, v. 166, n. 6, p. 1337-1343, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.10.015>.
12. O'SULLIVAN, B. P.; FREEDMAN, S. D. Fibrose cística. *The Lancet*, v. 373, n. 9678, p. 1891-1904, 2009. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60304-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60304-5).
13. PARAD, R. B.; COMEAU, A. M. Dilemas diagnósticos resultantes do algoritmo de triagem neonatal de fibrose cística com tripsinogênio/DNA imunorreativo. *Journal of Pediatrics*, v. 147, p. S78-S82, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.05.009>.
14. RATJEN, F.; DÖRING, G. Fibrose cística. *The Lancet*, v. 361, n. 9358, p. 681-689, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12425-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12425-4).

15. STEWART, C.; PEPPER, M. S. Fibrose cística no continente africano. *Genetics in Medicine*, v. 18, n. 7, p. 653-661, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.197>.
16. YAMASHIRO, Y.; SHIMIZU, T.; OGUCHI, S.; et al. A incidência estimada de fibrose cística no Japão. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 24, n. 4, p. 544-548, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00005176-199704000-00008>.