

Marta Cristina Duarte¹
Lucélia Paula Cabral Schmidt¹
Célio de Barros Barbosa²
José Antônio Chehuen Neto³
Luciana Santos de Carvalho⁴
Mário Flávio Cardoso de Lima⁴
Raphaella Receptuti da Silva⁴
Sarah Moreira de Sousa Gomes⁵

¹Departamento Materno-Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

²Unidade de Especialidades Clínicas, Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Juiz de Fora, MG, Brasil.

³Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

⁴Unidade Multiprofissional, Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Juiz de Fora, MG, Brasil.

⁵Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

✉ **Marta Cristina Duarte**

R. Sizenando de Almeida Cruzeiro, 165, Vale do Ipê, Juiz de Fora, Minas Gerais CEP: 36035-360

✉ martaduarte200@gmail.com

Submetido: 13/08/2024

Aceito: 17/10/2024

RESUMO

Introdução: Fibrose cística, conhecida também como “mucoviscidose”, é a doença genética letal mais comum na infância. Implementar protocolos de tratamento é crucial para garantir cuidados padronizados e de qualidade, integrar diversas especialidades, melhorar a gestão clínica e promover aumento da sobrevida dos pacientes. Essa ação foi fundamental para o centro de referência do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), reconhecido pelo Ministério da Saúde como serviço de referência em doenças raras para crianças e adultos. **Objetivo:** Apresentar protocolo de trabalho interdisciplinar ao se tornar referência em doenças raras e difundir conhecimentos na área da saúde sobre essa doença. **Material e Métodos:** Por meio de reuniões da equipe do centro de referência, em 2022 e 2023, foram discutidas as principais diretrizes da literatura atual, nacional e internacional, dos últimos cinco anos. Com base nas especialidades envolvidas, os temas pertinentes foram distribuídos entre os membros da equipe. Foram empregadas as principais bases de dados: Medline, Lilacs, Cochrane, Pubmed e BVS. Os principais descritores utilizados foram “fibrose cística”, “protocolos clínicos”, “acolhimento” e “práticas interdisciplinares”. **Resultados:** O protocolo englobou as principais condições clínicas e mais complexas da doença, como pulmonares, gastroenterológicas e nutricionais. **Conclusão:** A construção de um protocolo representa um avanço significativo na abordagem de uma doença rara, estabelecendo diretrizes baseadas em evidências para uma atuação e gestão integradas.

Palavras-chave: Fibrose Cística; Protocolos Clínicos; Acolhimento; Práticas Interdisciplinares.

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis, known as “mucoviscidosis,” is the most common lethal genetic disease in childhood. Implementing treatment protocols is crucial to ensure standardized and quality care, integrate various specialties, improve clinical management, and promote increased patient survival. This action has been fundamental for the reference center at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, recognized by the Ministry of Health as a reference service for rare diseases for children and adults. **Objective:** To present an interdisciplinary work protocol in becoming a reference for rare diseases and disseminate knowledge in the health field regarding this disease. **Material and Methods:** Through meetings of the reference center team in 2022 and 2023, the main guidelines from current national and international literature over the last five years were discussed. Based on the involved specialties, relevant topics were distributed among team members. The main databases used were Medline, Lilacs, Cochrane, Pubmed, and BVS. The primary descriptors utilized were “cystic fibrosis,” “clinical protocols,” “welcoming,” and “interdisciplinary practices”. **Results:** The protocol encompassed the main complex clinical conditions of the disease, such as pulmonary, gastroenterological, and nutritional issues. **Conclusion:** The construction of a protocol represents a significant advancement in the approach to a rare disease, establishing evidence-based guidelines for integrated action and management.

Keywords: Cystic Fibrosis; Clinical Protocols; User Embracement; Interdisciplinary Placement.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é a doença genética rara, crônica e letal mais comum da infância, com incidência no estado de Minas Gerais de 1:10.657 nascidos vivos, atingindo cerca de 70 mil pessoas em todo o mundo.¹ A doença afeta as glândulas exócrinas de todo o corpo, especialmente dos sistemas respiratório e digestivo.

Os protocolos clínicos são documentos que estabelecem critérios científicos atualizados para o diagnóstico e tratamento de doenças ou agravos à saúde, incluindo diversas recomendações imprescindíveis para o controle da enfermidade. Têm como objetivo garantir eficiência dos cuidados e redução de custos e devem ser baseados em evidência científica, considerando critérios de segurança e o custo-efetividade das tecnologias recomendadas.² A integração entre um centro de referência e a utilização de um protocolo aprimora a atividade médica assistencial e os cuidados aos pacientes. O protocolo tenta responder, cientificamente, os hiatos do conhecimento médico, em virtude dos constantes avanços científicos e tecnológicos.

Com a publicação da resolução nº 1088, de 29/12/2006, da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG), que instituiu a Rede Estadual de Atenção à Saúde do Portador de Fibrose Cística, o centro de referência em fibrose cística (CRFC) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) solicitou, à direção do HU, o credenciamento nacional em doenças raras.³ Em janeiro de 2021, o hospital foi contemplado com a habilitação, pelo Ministério da Saúde, enquanto serviço de referência em doenças raras do tipo I, pela portaria GM/MS, nº 1.890, publicada em 10/08/2021.⁴

Este artigo tem como objetivo apresentar o resumo de um extenso protocolo de trabalho criado e desenvolvido pela equipe interdisciplinar atuante no CRFC do HU-UFJF, bem como contribuir para a difusão do conhecimento na área da saúde quanto à suspeição, diagnóstico, tratamento e prognóstico dessa doença rara e potencialmente letal.

MATERIAL E MÉTODOS

Até o ano de 2022, o CRFC do HU-UFJF utilizava diretrizes propostas por instituições de alto reconhecimento científico, porém não totalmente aplicáveis à realidade local.^{6,10,16} A criação deste primeiro protocolo foi baseada na necessidade de obter-se um documento científico mais apropriado ao atendimento da população assistida.

Dessa forma, durante os anos de 2022 e 2023, em reuniões científicas mensais da equipe do CRFC, foram discutidas as principais diretrizes da literatura nacional e internacional publicadas dos últimos cinco anos para a construção de um protocolo interdisciplinar. Com

base nas especialidades envolvidas, a saber, médicos pediatras e clínicos pneumologistas, gastroenterologistas e geneticista, bem como fisioterapeuta, nutricionista, enfermeiro, psicólogo, bioquímico, microbiologista e assistente social, foram distribuídos os conteúdos pertinentes a cada membro.

Foram utilizadas as seguintes bases de dados: BVS, Medline, SciELO, Lilacs, Cochrane e PubMed. Os principais descritores utilizados foram "fibrose cística", "protocolos clínicos", "acolhimento" e "práticas interdisciplinares". Foram levantadas as principais recomendações de avaliações clínicas e laboratoriais, intervenções médicas e interprofissionais, além dos principais protocolos de diagnósticos e tratamentos. As informações foram contrastadas e adaptadas à realidade dos procedimentos já realizados pelo CRFC do HU-UFJF, as quais foram sintetizadas em um documento único, por consenso.

RESULTADOS

Os dados apresentados neste protocolo são decorrentes de extensa pesquisa bibliográfica nas bases de dados já referidas e expressam o consenso científico do grupo de trabalho do CRFC do HU-UFJF.

A seguir, serão apresentados apenas alguns dos principais pontos de relevância e avanços na abordagem dessa complexa afecção.

O protocolo foi elaborado de modo a acolher o paciente em todas as etapas de tratamento da FC, desde o diagnóstico até as intervenções clínicas mais complexas, incluindo hospitalização. Pode ser acessado, na íntegra, por meio do site do HU-UFJF, pelo link: <http://surl.li/agvblr>.

Abordagem interdisciplinar para o diagnóstico

O diagnóstico clínico da FC, conhecida como "doença do beijo salgado" devido ao excesso de sal observado no suor das crianças com a enfermidade, é muito variável e baseia-se na presença de sinais e sintomas característicos da doença em locais do organismo com glândulas exócrinas, tais como: sudoríparas (perda excessiva de sal, desidratação, alcalose metabólica crônica e intolerância ao calor); pâncreas (insuficiência pancreática, esteatorreia, pancreatite, deficiência de vitaminas lipossolúveis); trato gastrointestinal (síndrome de má absorção, dificuldade de ganho de peso e estatura, desnutrição, anemia, doença do refluxo gastroesofágico, síndrome da obstrução intestinal distal, obstrução dos ductos biliares, cirrose biliar focal); trato respiratório (tosse crônica, pneumonias e infecção brônquica de repetição, bronquiectasias, hipoxemia, hipercapnia); seios da face (congestão e polipose nasal); e sistema reprodutor (infertilidade, agenesia bilateral congênita dos ductos deferentes).⁵

A presença de mutação genética no braço longo do cromossomo 7, codifica uma proteína alterada, denominada *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), conhecida como “canal de cloro”. Como consequência, as secreções mucosas produzidas nas glândulas exócrinas são alteradas, tornando o muco de 30 a 60 vezes mais espesso que o usual, o que leva a um processo inflamatório e infeccioso, acarretando graves danos aos pulmões. O muco viscoso, fato que originou o antigo nome da doença, “mucoviscidose”, também causa obstrução no trato digestivo e, no pâncreas, dificulta a liberação das enzimas digestivas na luz intestinal responsáveis por digerir os alimentos e absorver gorduras, proteínas, vitaminas e outros nutrientes.^{6,7}

O “teste do pezinho”, exame de triagem, tem por objetivo a detecção precoce dos casos da doença, sendo realizado, preferencialmente, entre 3 e 5 dias após o nascimento. É obtida a dosagem dos níveis do tripsinogênio imunorreativo (TIR), sendo o valor de referência positivo, acima de 70 ng/dl. A sensibilidade do teste é alta, variando entre 89,6% a 96,6%, mas a especificidade é considerada baixa, de 20,5% a 69% na dependência do ponto de corte.^{1,8} Podem haver falso-positivos em recém-nascidos prematuros e de baixo peso.

O padrão ouro para o diagnóstico é o “teste do suor”, onde é obtida a dosagem do cloreto no suor, em duas amostras em membros diferentes, sendo o valor de referência positivo, igual ou superior a 60 mmol/L. A análise do sequenciamento genético verifica a mutação presente, o correspondente prognóstico, as formas atípicas, sendo essencial para certificar a elegibilidade aos novos medicamentos moduladores da CFTR, que corrigem a fisiologia celular defeituosa.^{2,6,7}

Na FC, existe um grande polimorfismo de fenótipos clínicos relacionados ao tipo específico de mutação identificada, mesmo entre genótipos CFTR iguais, o que se traduz em uma diversidade de sinais e sintomas. A gravidade da doença é muito variável em cada pessoa, dependendo do tipo de mutação. A insuficiência respiratória é a causa mais comum de morte nesses pacientes.⁷

A FC se destaca por necessitar de atenção interdisciplinar, pois lida com problemas médicos, psicossociais e familiares, desde o diagnóstico dessa rara e grave doença, logo nos primeiros dias de nascimento; logo, exige a atuação de profissionais de várias áreas da saúde na assistência integral ao paciente e seus familiares ao longo de anos.^{2,6}

O encaminhamento ao CRFC obedece aos seguintes critérios: a) dois “testes do pezinho” positivos para o TIR, realizados dentro do primeiro mês de vida; b) “testes do suor” positivos ou duvidosos; c) teste genético positivo ou duvidoso; d) encaminhamento de outro CRFC para continuidade do tratamento; e) irmãos ou parentes de pessoas com FC.

Abordagem do sistema digestivo

A avaliação nutricional deve ser realizada em todas as consultas, onde são verificadas a antropometria como o peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), hábitos alimentares e fisiológicos, de evacuação, uso de medicamentos e exames bioquímicos. Ressalta-se o uso das enzimas pancreáticas e sua interação com o consumo alimentar habitual, bem como o monitoramento do uso da suplementação de vitaminas lipossolúveis.⁹

Para monitoramento do estado nutricional das pessoas até 19 anos, são utilizados os índices antropométricos: peso para idade (P/I), peso para estatura, IMC para idade (IMC/I), estatura para idade (E/I), por meio de valores do escore “z”, conforme os pontos de corte para cada idade, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Além disso, é recomendado um padrão alimentar que forneça entre 35% a 40% da energia na forma de lipídeos, 20% de proteína e 40% a 45% dos carboidratos. A necessidade calórica do paciente pode alcançar de 110% a 200% da caloria habitual de um indivíduo sem FC, sendo necessário a avaliação individualizada.⁹

Em relação ao monitoramento do estado nutricional para lactentes, crianças e adolescentes, os valores de escore $z < -2$ para os índices de P/I e IMC/I significam desnutrição, enquanto que o escore $z < -2$ para E/I, atraso do crescimento. Em indivíduos adultos, o estado de desnutrição é observado com o $IMC < 18,5\text{kg/m}^2$. Adicionalmente, podem ser utilizadas medidas como dobras cutânea do tríceps e perímetro do braço para monitoramento da composição corporal.⁹

O aconselhamento nutricional deve ser realizado de modo a evitar a perda de peso, atraso no desenvolvimento e crescimento e piora do quadro clínico. A indicação de suplementação oral deve ser realizada, preferencialmente, na ocorrência de perda de peso ($> 5\%$ em 2 meses) ou atraso no crescimento (escore z de P/I, E/I ou IMC/I < -1 em crianças e adolescentes ou $IMC < 18,5\text{kg/m}^2$ em adultos). Na persistência de desnutrição, deve ser avaliada a possibilidade de alimentação enteral, preferencialmente, via gastrostomia.¹⁰

As vitaminas lipossolúveis (A,D,E,K) devem ser repostas em todos os pacientes, desde o diagnóstico, para evitar hipovitaminoses. As doses recomendadas são mais altas que na população geral e variam de acordo com a idade. É recomendada dosagem sérica anual para ajustes necessários.^{6,9}

O sal deve ser suplementado na fórmula infantil e/ou na comida, em uma dose de 1-2 mmol/kg/dia de sódio. Para facilitar o cálculo, usamos a medida de um sachê de sal de cozinha (cloreto de sódio), que contém um grama com 17 mmol de sódio. Deve ser incentivada a ingestão de água e sal e, para regiões de climas quentes, usar soro de reidratação oral.^{6,10}

A dosagem da elastase pancreática fecal é útil

para confirmar a insuficiência exócrina do pâncreas. Sintomas característicos são diarreia do tipo esteatorreia, de fezes oleosas, pálidas e de odor fétido, que boiam no vaso. A enzima pancreática deve ser usada em todos os pacientes com insuficiência pancreática. Em crianças, a dose de enzimas é baseada no peso, em média 1.000 unidades de lipase/kg/refeição para crianças com menos de quatro anos de idade e 500 unidades de lipase/kg/refeição para crianças com mais de quatro anos.^{2,6,10}

A síndrome da obstrução intestinal distal (DIOS) é a causa de abdome agudo obstrutivo mais frequente em insuficientes pancreáticos. São fatores predisponentes o consumo inadequado de sal, desidratação, má absorção de gordura, história prévia de íleo meconial e após transplantes. Deve-se suspeitar quando houver vômitos, dor abdominal aguda periumbilical ou em fossa ilíaca direita, massa fecal palpável nessa região e DIOS prévio.¹¹

A doença hepática é mais comum no sexo masculino, tendo como características a esteatose, cirrose biliar, colestase neonatal, colelitíase, colecistite e alteração das transaminases.¹² O diagnóstico é feito pelo exame físico como palpação, incluindo tamanho e consistência, ultrassonografia abdominal e elastografia a partir de cinco anos; alteração das transaminases (persistentemente altas em três medidas em 12 meses), endoscopia digestiva alta para avaliar varizes e dosagem de alfafetoproteína anualmente nos cirróticos.

Abordagem do sistema respiratório

A FC exige monitoramento atento, em intervalos máximos de três meses, para propedêutica e tratamento da doença pulmonar. São essenciais, em todas as consultas, a cultura do escarro de rotina, denominada cultura de vigilância. Para pacientes que não conseguem expectorar, o *swab* de orofaringe ou do palato mole é uma opção, realizado após tosse induzida, ou aspirado de nasofaringe, após nebulização com solução salina hipertônica 7%.¹³ Nos casos em que as técnicas menos invasivas não são suficientes, o lavado broncoalveolar pode ser utilizado.

A amostra obtida, imediatamente, segue ao laboratório ou é mantida sob refrigeração por até três horas. O laboratório deve disponibilizar culturas automatizadas para bactérias como *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), cepas mucoide e não mucoide, *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *Achromobacter sp.*, *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*). Anualmente, é necessário coletar escarro para micobactérias típicas (*Mycobacterium tuberculosis*), atípicas e fungos, para aqueles com evolução clínica desfavorável. Os testes de sensibilidade a antimicrobianos, possibilitam a antibioticoterapia de forma menos empírica.^{10,14}

Os exames de imagem sugeridos para o acompanhamento das lesões e exacerbações pulmonares

são a radiografia do tórax simples anual e a tomografia de tórax de alta resolução (TCAR), a partir dos dois anos de idade. Esta, de melhor acurácia, deve ser realizada com a menor radiação possível, podendo ser repetida a intervalos de dois a quatro anos, avaliando cada caso de forma individualizada.⁶

A espirometria é sugerida na avaliação da função pulmonar, a cada consulta ou, no mínimo, duas vezes ao ano, com e sem uso de broncodilatador, sendo o volume expiratório forçado de primeiro segundo (VEF1) fundamental para observar tanto a velocidade de progressão da perda da função pulmonar, quanto exacerbação pulmonar e prognóstico.² O fluxo expiratório forçado médio (FEF25-75) também deve ser valorizado, já que pode estar alterado precocemente. Complementam a avaliação funcional respiratória a pletismografia de corpo inteiro, a oscilometria e o índice de clareamento pulmonar (LCI) para a análise do aprisionamento aéreo e pequenas vias aéreas.¹⁰

As exacerbações pulmonares são caracterizadas por febre, perda ponderal, aumento da tosse com alteração no aspecto da secreção, na ausculta pulmonar e nos exames de imagem, queda da saturação basal e do VEF1, as quais devem ser prontamente tratadas com antimicrobiano. Drogas pela via oral para *S. aureus* são amoxicilina-clavulanato ou macrolídeo, elevando-se as doses ao limite superior, no mínimo por 14 dias, podendo estender para a terceira semana de tratamento em caso de persistência dos sintomas ou para aumentar o tempo até uma nova recaída. Drogas antipseudomonas, como ciprofloxacina, devem ser dadas antes de evoluir a antimicrobiano endovenoso (EV). Para o tratamento hospitalar específico da *P. aeruginosa*, recomenda-se a combinação de dois ou mais antimicrobianos (beta-lactâmico e aminoglicosídeo), EV, por 8 a 14 dias e, para os mais graves, pode-se prolongar esse tempo de tratamento.^{10,14} A primeira identificação de colonização por *P. aeruginosa* e *S. aureus* resistente à metilicina (MRSA), por regra, deve ser submetida à tentativa de erradicação, com o intuito de preservar a função pulmonar. Cerca de 25 a 30% dos pacientes não recuperam a função pulmonar prévia após as exacerbações pulmonares.⁶

Os antimicrobianos inalados são usados para a infecção aguda e crônica por *P. aeruginosa*, pois retardam a deterioração da função pulmonar. Para os pacientes com infecção crônica, ou seja, para aqueles que têm mais da metade das culturas anuais positivas para esse patógeno, o uso deve ser em meses alternados por toda a vida. A tobramicina inalada é recomendada para crianças acima de 6 anos, em ciclos alternados de 28 dias, nos casos crônicos. Em casos graves, recomenda-se uso contínuo ou alternado com colistimetato de sódio ou aztreonam inalados.^{10,14}

O uso da dornase alfa é recomendado a partir dos seis anos de idade, pois reduz exacerbações, melhora a função pulmonar e qualidade de vida. Em idades

menores, somente é indicada para casos selecionados com sintomas respiratórios persistentes e evidência de doença pulmonar precoce como bronquiectasias.^{2,6,10}

A solução salina hipertônica 7%, por nebulização, reduz as exacerbações respiratórias e melhora a função pulmonar quando usada a longo prazo.⁶

O uso da azitromicina por via oral é indicado três vezes na semana, por no mínimo seis meses, em maiores de cinco anos, em portadores de bronquiectasias e cronicamente colonizados ou não por *P. aeruginosa*. Naqueles com exacerbações frequentes, o uso é contínuo e de longo prazo.^{6,10}

Em caso de asma ou prova broncodilatadora positiva, os corticosteroides e broncodilatadores inalados podem ser utilizados.⁶

O uso de oxigenioterapia é indicado quando a pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂) for menor que 55 mmHg ou saturação periférica de oxigênio (SpO₂) menor que 88%, independente da sintomatologia, a fim de retardar o aparecimento de "cor pulmonale" e para o alívio da dispneia, sendo a via preferencial a cânula nasal, para manter a SpO₂ acima de 90%.² Em casos avançados, pode ser utilizado o aparelho de pressão positiva nas vias aéreas (BiPAP) noturno ou diurno.¹⁵

Os moduladores da CFTR são a grande novidade do momento, com inquestionável impacto clínico, que vem modificando, definitivamente, o prognóstico e a sobrevida. Essa nova abordagem terapêutica recupera o funcionamento da CFTR e reduz as complicações decorrentes da disfunção.¹⁴ Denominada terapia tripla, devido à associação das drogas elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, deve ser indicada em pessoas com elegibilidade genética ao medicamento, ou seja, portadores da mutação F508del, sem restrição por estágio da doença. Mesmo com tempo de avaliação ainda relativamente curto, a magnitude dos efeitos em desfechos clínicos e funcionais é rapidamente observada em poucos dias de uso, como a melhora do estado nutricional, da função pulmonar, dos exames de imagem, redução dos valores do teste de suor, redução de exacerbações pulmonares e hospitalizações e significativa melhoria da qualidade de vida.^{16,17,18}

A terapia com os moduladores tem se mostrado muito efetiva e com bom perfil de segurança, mesmo em fases avançadas da doença, devendo-se atentar para efeitos colaterais hepáticos e dermatológicos, os mais comuns, e para interações medicamentosas com rifampicina, claritromicina, anticonvulsivantes e antifúngicos.¹⁶ O medicamento é ingerido por via oral em duas tomadas, de acordo com o peso, durante toda a vida, tendo iniciado a sua distribuição pelo Sistema Único de Saúde no Brasil em junho de 2024.²

Particularidades da FC em adolescentes adultos

Segundo estatísticas nacionais, de 2021, do

Grupo Brasileiro de Estudos em FC (GBEFC), organização sem fins lucrativos que elabora o Registro Brasileiro da Doença (REBRAFC), do qual o CRFC do HU-UFJF participa, dos 6.427 indivíduos cadastrados, 50,7% estavam na faixa etária até 10 anos; de 11 a 20 anos, 30,3% e acima de 20 anos, 18,8%.¹⁹ Nos Estados Unidos, no mesmo ano, a *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* registrou 58,3% de adultos e adolescentes.²⁰

A colonização pulmonar por germes gram negativos e multirresistentes é uma complicação na evolução da doença. Na população adulta, predominam *P. aeruginosa*, complexo *B. cepacia*, *S. maltophilia* e MRSA. A colonização pela *P. aeruginosa* e o complexo *B. cepacia* é preocupante, pois acelera a velocidade da queda da função pulmonar. A infecção por micobactérias não tuberculosas, como o complexo *Mycobacterium avium* e infecções por fungos dos gêneros *Aspergillus*, *Candida* e *Scedosporium* mostram uma variedade de apresentações clínicas, sendo a aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) a mais frequente na população adulta, ainda que ocorra também na infância.^{6,10,15}

Embora quase todas as pessoas com FC manifestem rinosinusopatia crônica e polipose nasal, poucos são sintomáticos. Pode ocorrer cefaleia, obstrução nasal, cacosmia, gotejamento pós-nasal, halitose e toaite nasofaríngea constante. A rinosinusite crônica aumenta a incidência das infecções pulmonares.^{6,10}

Em adultos, ocorrem 75% dos episódios de hemoptise, geralmente associada à exacerbação infecciosa, principalmente, nos colonizados por *P. aeruginosa* e com pior função pulmonar subjacente. A persistência da hemoptise em volume maior que 100 ml sugere avaliação de distúrbios da coagulação devido à deficiência da absorção de vitamina K e tratamento por embolização das artérias brônquicas.²¹

A ocorrência de pneumotórax aumenta com a idade e é marcador de doença grave, com predomínio em indivíduos com distúrbio ventilatório obstrutivo grave (VEF1 < 40% do predito) em, aproximadamente, 75% dos casos.²¹

A queda do VEF1 abaixo de 30% está relacionada à mortalidade em dois anos em torno de 40 a 55% dos casos e, por este motivo, os pacientes devem ser prontamente referenciados devido ao tempo médio de espera em lista de transplante, cerca de 2 anos. Outros parâmetros são a piora clínica ou funcional acelerada, hipoxemia e/ou hipercapnia (PaO₂ menor que 60mmHg / PaCO₂ maior que 50mmHg) e pressão sistólica da artéria pulmonar maior que 35mmHg. Episódios de pneumotórax ou hemoptise devem ser encaminhados precocemente.^{10,15}

A doença pulmonar avançada é a principal causa de morte dos pacientes de FC. O reconhecimento desta etapa da vida nesses pacientes é fundamental e, com a participação da equipe do CRFC, permite-se a adoção de cuidados adequados.

Aproximadamente 20% dos adolescentes e

40% dos adultos desenvolvem diabetes relacionado à FC, com piora nutricional, da função pulmonar e aumento das taxas de morbidade e mortalidade, mesmo se assintomáticos. É imperioso, a partir dos 10 anos de idade realizar, anualmente, em momento de estabilidade clínica, o teste de tolerância oral à glicose, com coleta da glicemia em jejum, 1 e 2 horas após a ingestão de refeição.^{6,10} Cerca de 25% dos adultos com FC têm osteoporose e risco aumentado de fraturas.¹¹

Adultos com FC também apresentam risco de neoplasia colorretal, por este motivo, é indicado a realização de colonoscopia aos 40 anos ou aos 30 anos se houver transplante de órgão sólido prévio, devendo manter o seguimento a cada cinco anos, mesmo na ausência de pólipos. Outras manifestações gastrointestinais incluem a doença do refluxo gastroesofágico em 40% dos casos, gastroparesia e dismotilidade intestinal, pancreatites e constipação intestinal em 50% dos casos.²²

A hepatopatia acontece em 25% das pessoas com lesão, predominantemente, colestática. Pode haver colelitíase, síndrome da obstrução porta sinusoidal com predomínio de hipertensão portal, embora a maioria seja assintomática ou oligossintomática. A cirrose hepática ocorre em 8% dos casos.²³

DISCUSSÃO

A criação de protocolos em FC nacionais ^{2,6} e internacionais ^{7,9,10,15,16} tem sido motivo de estudo pelos cientistas, em busca de resultados que favoreçam a padronização do uso de medicamentos e o aumento da sobrevida dos pacientes, bem como a redução dos aspectos conflitantes e hiatos do conhecimento.

Em 2017, foi publicada a primeira Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento de Fibrose Cística, documento único que surgiu por meio de um grupo de especialistas no assunto, denominado GBEFC, que reuniu as principais evidências científicas para o manejo de pacientes com FC.^{6,19} Em 2024, foi publicado os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), do Ministério da Saúde, após a incorporação dos moduladores da CFTR, em junho desse mesmo ano, último avanço científico farmacológico, que alterou drasticamente a evolução clínica das pessoas com FC.² O protocolo do HU-UFJF vem concretizar um documento cientificamente atualizado, em conformidade com as diretrizes nacionais e governamentais, integrado e adaptado à realidade das pessoas atendidas no CRFC, ao encontro dos mesmos objetivos.

Com relação a essa afecção potencialmente letal, cabe ressaltar que a principal causa de mortalidade reside no acometimento do aparelho respiratório.^{6,10,11,15} O uso dos moduladores da CFTR, transformaram positivamente a vida dos elegíveis a esta terapia, apesar de não proporcionarem uma cura definitiva para essa

afecção.^{16,18}

Nos últimos anos, uma série de medidas vêm sendo incorporadas para o tratamento da FC e a realidade da doença vem se modificando.¹⁰ Terapias específicas foram desenvolvidas, validadas e introduzidas, reduzindo o impacto das alterações funcionais nos sistemas orgânicos afetados pela FC, incluindo infecções respiratórias recorrentes, má absorção intestinal, doença hepática e diabetes relacionado à FC. Protocolos, em centros especializados, melhoram a qualidade de vida dos pacientes e ampliam a sobrevida, já que, de forma simultânea, congregam profissionais de diferentes áreas da saúde focados nas particularidades desta doença rara e complexa, permitindo ajustes e melhorias do diagnóstico ao tratamento, contribuindo para avanços significativos em diversos setores, otimizando os recursos de saúde, garantindo o custo-efetividade.²

CONCLUSÃO

A criação do protocolo do CRFC do HU-UFJF, integrado aos demais centros de referência nacionais envolvidos nos cuidados a pessoas com FC, diferencia a atenção em saúde em nosso meio, permitindo a troca de experiência entre os diversos centros de FC em nível nacional, o que conseqüentemente, melhora o controle da doença da população alvo. Ele representa um avanço na abordagem da FC, reafirmando o compromisso com a excelência clínica, a inovação e o cuidado centrado na pessoa.

O desenvolvimento do protocolo proposto pela equipe atuante no HU-UFJF, representa um marco significativo na consolidação do trabalho de uma equipe interdisciplinar, desde a instalação do CRFC, envolvendo profissionais e estudantes de graduação de diversas áreas, sendo crucial para difundir o conhecimento sobre essa doença rara em nossa instituição.

REFERÊNCIAS

1. Januário JN. Triagem neonatal em Minas Gerais: análise do contexto histórico e político-institucional com enfoque nas estratégias empregadas e resultados alcançados [tese de doutorado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.
2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Fibrose cística [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 [citado em 2024 out. 13]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/pcdt-resumido-fibrose-cistica.pdf>.
3. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Resolução SES nº 1088 de 29 de dezembro de 2006. Institui a rede estadual de atenção à saúde do portador de fibrose

- cística [Internet]. Belo Horizonte; 2006 [citado em 2024 jul. 24]. Disponível em: https://www.saude.mg.gov.br/index.php?option=com_gmg&controller=document&id=743-resolucao-ses-n%C2%BA-1088-de-29-de-dezembro-de-2006-sesmg?layout=print.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1.890, de 10 de agosto de 2021. Habilita o Hospital Universitário da UFJF como serviço de referência em doenças raras e estabelece recurso do bloco de manutenção das ações e serviços públicos de saúde - Grupo de Atenção Especializada, a ser disponibilizado por meio do Fundo de Ações Estratégicas e Compensação - FAEC ao estado de Minas Gerais e município de Juiz de Fora [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [citado em 2024 out. 13]. Disponível em: https://bvsmg.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2021/prt1890_11_08_2021.html.
 5. Duarte MC, Vergara AA. Fibrose Cística. In: Moraes-Filho, JPP. Tratado das enfermidades gastrintestinais e pancreáticas. 1ª ed. São Paulo: Editora Roca; 2008.
 6. Athanzio RA, Filho LVRFS, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny EFA, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(3):219-45. doi: 10.1590/S1806-37562017000000065.
 7. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017; 181S:S4-S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064.
 8. Gursoy TR, Asfuroglu P, Eyuboglu TS, Aslan AT, Yilmaz AI, Unal G, et al. Evaluation of specificity and sensitivity of IRT/IRT protocol in the cystic fibrosis newborn screening program: 6-year experience of three tertiary centers. *Eur J Pediatr*. 2023; 182(3):1067-76. doi: 10.1007/s00431-022-04766-4.
 9. Wilschanski M, Munck A, Carrion E, Cipolli M, Collins S, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clinical Nutrition*. 2024; 43(2):413-445. doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.
 10. Aidoo E, Alexander S, Alshafi K, Al-Yaghchi C, Anderson AK, Balfour-Lynn I, et al. Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis [Internet]. Royal Brompton Hospital. 9th ed. Sydney; 2023 [citado em 2024 jul. 28]. Disponível em: https://www.rbht.nhs.uk/sites/default/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202023/CF%20guideline%202023%20FINAL_081223.pdf.
 11. Davis SD, Rosenfeld M, Chmiel J. Cystic fibrosis a multi-organ system approach. 1th ed. Totowa: Humana Press; 2020.
 12. Scott J, Jones AM, Hanley KP, Athwal VS. Review article: epidemiology, pathogenesis and management of liver disease in adults with cystic fibrosis [Internet]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022; 55(4):389-400. doi: 10.1111/apt.16749.
 13. Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva (ASSOBRAFIR). Recomendação brasileira de fisioterapia na fibrose cística: um guia das boas práticas clínicas [Internet]. São Paulo: ASSOBRAFIR Ciência; 2019 [citado em 2024 jul. 30]. Disponível em: <http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/Recomenda%C3%A7%C3%A3o%20Brasileira%20de%20Fisioterapia%20na%20Fibrose%20C%C3%ADstica.pdf>.
 14. Moreno RMG, García-Clemente M, Diab-Cáceres L, Martínez-Vergara A, Martínez-García MA, Gómez-Punter RM. Treatment of pulmonary disease of cystic fibrosis: a comprehensive review. *Antibiotics*. 2021; 10(5):486. doi: 10.3390/antibiotics10050486.
 15. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020; 19(3):344-54. doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
 16. Chilvers MA, Cho E, Dagenais R, Daigneault P, Lavoie A, McKinney M, et al. Canadian clinical consensus guideline for initiation, monitoring and discontinuation of CFTR modulator therapies for patients with cystic fibrosis [Internet]. Cystic Fibrosis Canada's Healthcare Advisory Council; 2022 [citado em 2024 jul. 31]. Disponível em: [https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/Consensus%20Guideline%20-%20CFTR%20Modulators%20June%202022%20\(004\)%20FINAL-ua.pdf](https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/Consensus%20Guideline%20-%20CFTR%20Modulators%20June%202022%20(004)%20FINAL-ua.pdf).
 17. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365(18):1663-72. doi: 10.1056/NEJMoa1105185.
 18. Tewkesbury DH, Robey RC, Barry PJ. Progress in precision medicine in cystic fibrosis: a focus on CFTR modulator therapy. *Breathe*. 2021; 17(4):210112. doi: 10.1183/20734735.0112-2021.
 19. Grupo Brasileiro de Estudo de Fibrose Cística. Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2021 [Internet]. 2021 [citado em 2024 ago. 3]. Disponível em: http://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/Rebrafc_2021_REV_fev24.pdf.
 20. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry annual data report 2021 [Internet]. Bethesda (Maryland); 2021 [citado em 2024 ago. 3]. Disponível em: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>.
 21. Garcia B, Flume PA. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019; 40(6):804-9. doi: 10.1055/s-0039-1697639.
 22. Burton SJ, Hachem C, Abraham JM. Luminal

gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2021; 23(3):4. doi: 10.1007/s11894-021-00806-5.

23. Ley D, Turck D. Digestive outcomes in cystic fibrosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2022; 56-57:101788. doi: 10.1016/j.bpg.2022.101788.