**ASPECTOS GERAIS DA FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

MELO, Stephanny Kelly Silva de Melo

*Graduanda do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC*

stephannykmelo@gmail.com

ALMEIDA, João Carlos Bernardes de

*Graduando do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC*

jocabavet.27@gmail.com

SANTOS, João Márcio Cardozo

*Graduando do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC*

joaomarcio.cardozo@gmail.com

ISTOE, Carolina Crespo

*Professora da disciplina de Farmacologia e Bioquímica Aplicada da Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC*

carolcistoe@yahoo.com.br

ANDRADE, Claudia Caixeta F.

*Professora da disciplina de Bioquímica Aplicada da Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC*

claudiacfa@yahoo.com.br

**INTRODUÇÃO**

A fibrose cística é uma doença hereditária de caráter recessivo sendo que 5% dos americanos brancos possuem ao menos uma cópia do gene defeituoso. Na fibrose cística, a fina camada de muco que reveste os pulmões está espessa, obstruindo o fluxo de ar e fornecendo abrigo para bactérias patogênicas como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Normalmente os portadores desta doença não ultrapassam os 30 anos de idade devido a insuficiência respiratória (NELSON e COX, 2018, pág. 415).

O gene que responsável pela FC codifica uma proteína de membrana chamada "regulador de condutância transmembrana da fibrose cística" (CFTR). Esta proteína funciona como um canal iônico para Cl-. A mutação deste gene codifica errado esta proteína que se dobra incorretamente prejudicando sua inserção na membrana plasmática. Isto acaba reduzindo o movimento de Cl- e H2O através da membrana plasmática das células epiteliais que cobrem as vias aéreas, o trato digestório e as glândulas exócrinas (pâncreas, glândulas sudoríparas, ductos biliares e canais deferentes) (NELSON e COX, 2018, pág. 415).

Nos pulmões a secreção de líquido pelas células epiteliais é fundamental para manter o muco que recobre os alvéolos na viscosidade certa para capturar e eliminar microorganismos que são inalados pela respiração. A diminuição da eliminação de Cl- tem como consequência a diminuição de eliminação de H2O pela célula, o que resulta em um muco mais espesso e pegajoso. Os cílios das células epiteliais responsáveis por remover este muco contaminado não conseguem lidar com este muco modificado e com isso os pulmões passam a sofrer infecções frequentes de bactérias como *S. aureus e P. aeruginosa.* Estas infecções repetitivas causam danos progressivos aos pulmões levando à insuficiência respiratória, que é a morte mais comum das pessoas acometidas por esta doença (NELSON e COX, 2018, pág. 415).

**MATERIAL E MÉTODO**

 A metodologia utilizada para desenvolver esse artigo foi uma revisão bibliográfica a partir de artigos, revistas científicas e livros, compilados a partir de sites de busca online como o Google Acadêmico, Scielo e PubMed, por meio das palavras-chave: fibrose cística, fisiopatologia, genética e diagnóstico, com preferência por artigos de 2015 a 2020 e, com o objetivo de aprimorar o conhecimento sobre o assunto abordado.

**DESENVOLVIMENTO**

**Fisiopatologia**

A fibrose cística é uma doença multissistêmica, monogênica, de herança genética com padrão autossômico recessivo, caracterizado por mutações no gene cystic fibrosis transmembrane condutance regulator (CFTR), localizado no braço longo do cromossomo 7, locus q31, possuindo 250 kb de DNA genômico e 27 exóns, que codificam um RNAm transcrito na proteína CFTR, de 1480 aminoácidos. Essa proteína é sintetizada no núcleo celular, sofre maturação em organelas citoplasmáticas (fosforilação e glicosilação) e tem como destino final a membrana apical das células (ROSA et al., 2008; FIRMIDA et al., 2011; PESSOA et al., 2015; ERRANTE e CINTRA, 2017).

A proteína CFTR atua como canal de cloro, regulado pela adenosina cíclica monofosfato (AMPc) e ATP, responsável pelo transporte e regulação do fluxo de íons cloro (Cl), sódio (Na) e água através da membrana celular de células epiteliais do trato respiratório, células exócrinas do pâncreas, glândulas salivares, glândulas sudoríparas, trato gastrointestinal e reprodutor, entre outros (ROSA et al., 2008; FIRMIDA et al., 2011; PESSOA et al., 2015; ERRANTE e CINTRA, 2017).

Dentre as diversas mutações no gene da FC, que comprometem a biossíntese da proteína CFTR, por diferentes mecanismos moleculares, a mais frequente é a deleção de um códon (citosina-timina-timina), exón 10, que culmina na perda do aminoácido fenilalanina, posição 508 da proteína. Identificada como F508del, essa mutação causa uma interferência na fase de processamento da proteína, que durante sua formação fica retida e sofre uma degradação no retículo endoplasmático, não chegando assim à membrana celular (ROSA et al., 2008; FIRMIDA et al., 2011; PESSOA et al., 2015; ERRANTE e CINTRA, 2017).

A proteína CFTR é uma glicoproteína de membrana, composta por dois domínios transmembranares (com seis segmentos hidrofóbicos cada), que fazem um poro por onde ocorre o fluxo de íons, região denominada domínio regulador, que controla a entrada e saída de íons; e mais dois domínios de ligação de nucleotídeos que participam do transporte dos íons (REIS e DAMACENO, 1998; ERRANTE e CINTRA, 2017).

Os pacientes com FC podem ser agrupados em 6 classes a depender da mutação e seu efeito na produção da proteína CFTR: classe I - corresponde a alteração da biossíntese, produção de uma proteína CFTR defeituosa por alelos múltiplos, como a mutação G542X, R553X e W1282X; classe II - processamento defeituoso da proteína CFTR, que sofre degradação prematura; classe III - a proteína é produzida e transportada a membrana corretamente, porém ocorrer um defeito na ativação e regulação pelo AMPc; classe IV - ocorre defeito na condutância do íon de Cl-, com redução do transporte eficaz do mesmo; classe V - há uma redução no número de transcritos funcionais da proteína CFTR; e na classe VI ocorre defeito na estabilidade da proteína CFTR na superfície da membrana celular (PESSOA et al., 2015; ERRANTE e CINTRA, 2017).

As disfunções na proteína CTFR, fazem com que a membrana apical celular se torne impermeável aos íons de Cloro, dificultando assim sua excreção e consequente retenção de Cl- e água pela célula, o que gera um aumento da eletronegatividade intracelular. Para manter o equilíbrio eletroquímico, ocorre o influxo de Sódio, pelos canais epiteliais de Na+ (ENaC) e de água por osmose, acentuando a desidratação e aumentando a viscosidade das secreções exócrinas, formando um muco espesso que se cumula na superfície celular (PESSOA et al., 2015; ERRANTE e CINTRA, 2017).

**Manifestações clínicas e tratamento**

 O tratamento deve ser iniciado o mais precoce possível e de forma individualizada para cada paciente, analisando-se seu fenótipo e órgãos acometidos, evitando assim piora nas lesões pulmonares e  gerando uma melhora no prognóstico e expectativa de vida do paciente (HAACK et al., 2014; ERRANTE e CINTRA, 2018).
 A abordagem terapêutica padrão consiste no uso de antibióticos, antimicrobianos, fisioterapia pulmonar, mucolíticos, broncodilatadores, anti-inflamatórios, depuração das vias aéreas e em último caso transplante pulmonar. Atualmente também faz-se uso de terapia gênica moduladora, onde o alvo do medicamento são as mutações do gene CFTR, o que permite um tratamento mais direcionado e eficaz (HAACK et al., 2014; ERRANTE e CINTRA, 2018).
 Associado a esses tratamentos os portadores de FC, em sua maioria, também devem seguir uma dieta alimentar específica, com suplementação e uso de enzimas encapsuladas, devido a obstrução do ducto pancreático pelo muco espesso, para uma melhor e efetiva absorção dos nutrientes no intestino (HAACK et al., 2014; ERRANTE e CINTRA, 2018).

Nutrição é um dos aspectos críticos do manejo de pacientes com fibrose cística, e o estado nutricional está diretamente associado com função pulmonar e sobrevida. Desnutrição é uma complicação frequente devido ao balanço energéticoproteico negativo. Diversos fatores, incluindo insuficiência pancreática, doença pulmonar supurativa crônica e anorexia podem afetar o balanço energético, contribuindo com a desnutrição. A desnutrição pode interferir no crescimento pulmonar e reduzir massa magra com consequente diminuição da força de contração do diafragma e músculos respiratórios. Pode levar, também, à diminuição da tolerância ao exercício, à diminuição da resposta imunológica e a um déficit de antioxidantes favorecendo o estabelecimento de um estado de infecção e inflamação (SIMON, Míriam Souza dos Santos, 2011).

A doença pulmonar eleva a demanda energética, diminui o apetite e aumenta o trabalho respiratório devido à obstrução progressiva do fluxo aéreo. O processo inflamatório, as infecções recorrentes e a anorexia promovida pelos mediadores inflamatórios condicionam um balanço energético negativo que leva à desnutrição. Acompanhamento periódico do estado clínico e nutricional é fundamental para esses pacientes. Pacientes com fibrose cística devem receber uma dieta hipercalórica e hiperproteica, com alto conteúdo de gordura e normal quantidade de carboidratos com suplemento pancreático em caso de insuficiência pancreática. Se a meta nutricional não for alcançada ou mantida com modificações dietéticas, podem ser adicionados suplementos (SIMON, Míriam Souza dos Santos, 2011).

**DISCUSSÃO E RESULTADOS**

Quadro 1 – Visão geral dos estudos.

|  |  |
| --- | --- |
| **AUTORES/ANO** | **RESULTADOS/DISCUSSÃO** |
| ROSA et al., 2008  | Pesquisas, nos últimos anos, permitiram um aumento de informações sobre a fibrose cística (FC) como a dosagem da tripsina imunorreativa na triagem neonatal que facilitou o diagnóstico e tratamento precoce visando a prevenção da desnutrição nesses pacientes. As proteases e a amilase pancreática necessitam de maiores estudos sobre o seu uso sendo que atualmente as evidências só apontam para o uso de lipases na ingestão diária. O teste do pezinho é um importante fator para se conhecer a prevalência da FC e permitir a implantação de políticas públicas voltadas para o diagnóstico e tratamento em centros especializados. O avanço de estudos sobre a terapia gênica e de células-tronco podem ser um marco no tratamento desses pacientes. |
| ERRANTE e CINTRA, 2017 | O diagnóstico precoce da fibrose cística (FC) e o surgimento de novos fármacos, além de tratamentos multidisciplinares e o controle nutricional dos pacientes acometidos com FC trouxeram melhora na qualidade de vida e aumento da sobrevida nesses pacientes. |
| FIRMIDA et al., 2011 | A proteína CFTR e a relação entre a sua disfunção e as manifestações clínicas da fibrose cística (FC) foi uma grande evolução nos estudos sobre dessa doença, que vem permitindo melhores diagnósticos e tratamentos com grande impacto no prognóstico da FC. |
| PESSOA et al., 2015 | A proteína CFTR vem mostrando participação na fisiopatologia da fibrose cística (FC) e alguns fatores vêm mostrando um prognóstico melhor da FC como novas técnicas diagnósticas e a coleta de dados na triagem neonatal que facilitam um diagnóstico mais precoce dessa doença. |
| HAACK et al., 2014 | Há uma grande gama de medicamentos para o tratamento e aumento da sobrevida nos pacientes portadores da fibrose cística principalmente quando se tem um diagnóstico precoce da doença. |
| SIMON, Míriam Souza dos Santos, 2011 | O estado nutricional em paciente fibrocísticos está relacionado com o desempenho pulmonar e as taxas de sobrevida sendo a desnutrição uma complicação dos portadores da fibrose cística levando a um déficit de crescimento pulmonar, diminuição do limiar de tolerância à atividade física e piora da resposta imunológica. Nesses pacientes, é adequado dietas hipercalóricas, com altos níveis de proteína, altos níveis de gordura, quantidades normais de carboidratos e se o alvo energético não for atingido é recomendado o uso de suplementação. |

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Conclui-se que a fibrose cística é uma doença que se detectada precocemente pode aumentar muito a qualidade de vida e sobrevida de seus portadores. A implementação de políticas públicas voltadas principalmente à triagem neonatal e centros especializados de tratamento e acolhimento de toda a família se faz necessário para melhor acompanhamento dos pacientes bem como maiores estudos genéticos e farmacológicos são primordiais para elucidar e tratar pacientes fibrocísticos.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ERRANTE, Paolo Ruggero; CINTRA, Helena Cremm. Aspectos Fisiopatológicos, Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa v. 14, n. 37**, out./dez. 2017.

FIRMIDA, Mônica de Cássia; MARQUES, Bruna Leite; COSTA, Cláudia Henrique da. Fisiopatologia e manifestações clínicas da Fibrose cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**, Outubro/Dezembro de 2011.

HAACK, Adriana; ARGÃO, Giselle Gonçalves; NOVAES, Maria Rita Carvalho Garbi. Fisiopatologia da Fibrose Cística e drogas habitualmente utilizadas nas manifestações respiratórias: o que devemos saber. **Com. Ciências Saúde**. 25(3/4): 245-262, 2015.

NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger. 6**º ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

PESSOA, Ingrid L.; GUERRA, Felipe Q. S.; MENEZES, Camilla P.; GONÇALVES, Gregório F. Fibrose Cística: Aspectos Genéticos, Clínicos e Diagnósticos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research BJSCR**, vol. 11, n. 4, pp.30-36, Jun- Ago 2015.

REIS, Francisco J C.; DAMACENO, Neiva. Fibrose Cística. **Jornal de Pediatria - Vol 74, Supl. 1**, 1998.

ROSA, Fernanda Ribeiro; DIAS, Fernanda Gomes; NOBRE, Luciana Neri; MORAIS, Harriman Aley. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Rev. Nutr., Campinas, 21(6):725-737**, nov./dez., 2008.

SIMON, Míriam Isabel Souza dos Santos. Fibrose cística: aspectos nutricionais e manejo. **Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 31, no. 2 (2011), p. 224-232**, 2011.