FIBROSE CÍSTICA E SUAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES: UM ESTUDO SOBRE HIPERTENSÃO PULMONAR E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Pereira, Vitória Cristina Guebls¹

      Lima, Isabella Ferreira Faioli ²

Gomes, Ludimila Souza ³

Santos, João Luiz Duarte 4

Costa, Nathália Mascarenhas 5

Souza, Priscilla Pereira Prates 6

Da Costa, Izabella Alda 7

**RESUMO:** A fibrose cística (FC) está associada a um aumento significativo no risco de complicações cardiovasculares, incluindo hipertensão pulmonar (HP) e insuficiência cardíaca (IC). A disfunção da proteína CFTR na FC causa espessamento das secreções brônquicas, bloqueio dos canais respiratórios e hipertensão pulmonar, que pode ocorrer devido a mecanismos como inflamação crônica e disfunção endotelial. Pacientes com FC frequentemente enfrentam infecções pulmonares recorrentes, o que pode levar a um estado pró-coagulante e aumentar o risco de tromboembolismo. O estudo revisou a literatura existente para entender melhor a fisiopatologia da FC e suas complicações cardiovasculares, utilizando bases de dados como PubMed, SciELO e Web of Science. Foram selecionados estudos focados na fisiopatologia da FC e na relação entre FC e complicações cardiovasculares, com ênfase em hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca. Foi identificado que a HP em pacientes com FC pode ser subdiagnosticada e está relacionada a hipoxemia crônica e remodelamento vascular, enquanto a IC pode resultar de hipertrofia ventricular direita, disfunção diastólica e toxicidade de antibióticos usados no tratamento de infecções pulmonares.Para gerenciar essas complicações, é essencial o monitoramento regular da função cardíaca e vascular, utilizando ecocardiografia e testes de função pulmonar. O tratamento pode incluir moduladores do CFTR, vasodilatadores pulmonares para HP e medicamentos para melhorar a função cardíaca na IC. A FC  possui grande relação com as complicações cardiovasculares, especialmente HP e IC. Mecanismos como inflamação crônica e alterações lipídicas contribuem para essas condições. Uma abordagem clínica integrada e multidisciplinar é crucial para melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes com FC, além de otimizar o cuidado clínico com novas terapias.

**Palavras-Chave:** Fibrose Cística; Hipertensão Pulmonar; Insuficiência Cardíaca

**Área temática:** Clínica Médica

**E-mail do autor principal:** vicrisg@gmail.com

¹ Medicina, Faminas-BH, Belo Horizonte Minas Gerais, vicrisg@gmail.com

² Medicina, Faminas-BH, Belo Horizonte Minas Gerais, isabellafaioli12@gmail.com

³ Medicina, Faminas-BH, Belo Horizonte Minas Gerais, ludimilasouzag@gmail.com

4 Medicina, Faminas-BH, Belo Horizonte Minas Gerais, jlduartesantos@hotmail.com

5 Medicina, Faminas-BH, Belo Horizonte Minas Gerais, nathaliamascarenhascosta@gmail.com

6 Medicina, Faminas-BH, Belo Horizonte Minas Gerais, priscillaenfermeira22@gmail.com

7 Medicina, Faminas-BH, Belo Horizonte Minas Gerais, izabellaalda8@gmail.com

1. **INTRODUÇÃO**

A fibrose cística (FC) aumenta o risco de pneumopatias, como a hipertensão pulmonar (HP) ocasionando 28% de internações por HP em decorrência de doenças respiratórias. A disfunção da proteína CFTR causa espessamento das secreções do portador de FC resultando em bloqueio dos canais brônquicos no trato respiratório, elevação das pressões e remodelamento das artérias pulmonar sendo a severidade da HP diretamente relacionada com ao grau de hipoxemia. Recentemente, tem-se observado que pacientes com FC apresentam um risco aumentado de complicações cardiovasculares, incluindo hipertensão pulmonar (HP) e insuficiência cardíaca (IC). Essa relação revela-se complexa e multifatorial, envolvendo diversos mecanismos fisiopatológicos que influenciam diretamente a saúde cardiovascular dos pacientes. Este estudo evidencia as bases fisiopatológicas, diagnóstico, manejo e implicações clínicas dessas complicações cardiovasculares em pacientes com FC.

O objetivo da revisão é discutir a fisiopatologia da FC e sua relação com as complicações cardiovasculares com foco especial na hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca, abordando manejo clínico e terapias disponíveis.

1. **MÉTODO OU METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão sistemática de literatura utilizando bases de dados como PubMed, SciELO e THE LANCET. Os termos de pesquisa incluíram "cystic fibrosis" e "cardiovascular complications”. Os critérios de inclusão foram os últimos 10 anos, artigos disponíveis em inglês e português, tendo o resultado de 185 trabalhados. Foram selecionados estudos que evidenciaram a fisiopatologia da FC e a relação entre FC e complicações cardiovasculares, com ênfase em hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca, resultando em 4 estudos na plataforma pubmed, 1 estudo na SciELO, 1 no THE LANCET e outras revisões feitas pelo ministério de saúde.

1. **RESULTADO E DISCUSSÕES**

De acordo com a literatura e suas evidências, pacientes com FC apresentam um risco aumentado de desenvolver HP e IC devido a vários mecanismos fisiopatológicos. Conforme as pesquisas, é evidenciado que a FC está associada a uma expectativa de vida de cerca de 50 anos nos EUA, sendo que grande parte dos responsáveis por essa morte e a insuficiência respiratória seguida da disfunção cardíaca.

Isso ocorre, devido o canal de proteína CFTR ser encontrado no sistema cardiovascular. Um defeito no canal de proteína CFTR causa disfunção ventricular, pois nos cardiomiócitos resulta em uma concentração aumentada de íons de cálcio intracelular. A redução do transporte de íons CFTR é compensada pelo aumento da atividade da proteína quinase dependente de calmodulina II (CAM quinase II) e pelos canais de cloreto ativados por cálcio. O aumento na atividade da CAM quinase II pode levar à hipertrofia do ventrículo esquerdo e ao desenvolvimento subsequente de cardiomiopatia dilatada.

De acordo com a pesquisa  de [Prutha H Shah](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Shah%20PH%5BAuthor%5D), evidências indicaram que camundongos com fibrose cística apresentaram insuficiência cardíaca em um estágio mais precoce do que os camundongos controle selvagens. A redução da reserva cardíaca durante a estimulação com dobutamina, juntamente com a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a presença de corações hiperdinâmicos, são observadas por meio de ecocardiografia Doppler e cateterismo cardíaco. Estudos recentes em camundongos mutantes revelaram alterações na função cardíaca e vascular, mesmo na ausência de patologia pulmonar. A perda da função do CFTR nesses animais resulta em remodelação do ventrículo esquerdo e aumento da rigidez aórtica, sugerindo um efeito direto do CFTR nas alterações cardíacas.

Ao concluir seu estudo, [Prutha H Shah](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Shah%20PH%5BAuthor%5D) aborda que ao conduzir experimentos semelhantes em humanos, os resultados foram inconcluivos. O coração de mamíferos possui diversos canais de cloreto na membrana plasmática dos miócitos ventriculares. Entre eles, um canal apresenta semelhanças notáveis com o canal de cloreto CFTR encontrado no epitélio, em termos de propriedades biofísicas, bioquímicas e farmacológicas observadas até o momento. Estudos moleculares sugerem que essa proteína pode ser uma isoforma do CFTR. No entanto, o papel do CFTR disfuncional nas complicações miocárdicas em pacientes com fibrose cística parece não estar bem fundamentado, pois evidências recentes indicam que a quantidade de CFTR presente no tecido cardíaco humano pode ser insuficiente para ativar de forma significativa a condutância de cloreto dependente de AMP cíclico. Por fim, a pesquisa evidencia que apesar da necessidade de mais pesquisas para entender plenamente as alterações moleculares e celulares no miocárdio associadas à FC e suas consequências fisiológicas, os estudos realizados até o momento oferecem insights sobre os possíveis mecanismos de disfunção cardíaca na FC.

A seguir é esclarecido que os efeitos secundários diante portadores de fibrose cística, tem grande correlação com o coração, grandes vasos, vasos pulmonares e vasos periféricos.



Diante dessa situação, conforme o estudo do autor T. Spencer Poore, com a presença do CFTR para complicações cardiovasculares, há soluções a serem empregadas em relação à disfunção dos ventrículos cardíacos e à aterosclerose, como a realização de exercício físico, controle glicêmico rigoroso e modificações dietéticas. Conforme a presença do CFTR no endotélio e no músculo liso das vias áreas, a utilização de oxigênio, sildenafil e a otimização do sono buscam bons resultados, a fim de controlar o quadro de HP, angiogênese/remodelação e artérias pulmonares aumentadas. Por fim, na presença de uma dilatação prejudicada, aumento da rigidez, função endotelial prejudicada e diferenças na pressão arterial, a realização de exercício físico, controle nutricional, monitoramento da pressão arterial, ingestão de sal e hidratação são possíveis opções de tratamento para complicações cardiovasculares primárias e secundárias na FC.

A inflamação crônica associada à FC pode contribuir para a disfunção endotelial, predispondo ao desenvolvimento de doenças vasculares, incluindo hipertensão pulmonar, pois a FC devido às mutações no gene CFTR desencadeia um defeito na secreção de cloreto e bicarbonato nas células epiteliais, resultando em viscosidade aumentada do muco e inflamação crônica nos pulmões e no trato digestivo, afetando o endotélio vascular contribuindo para a disfunção endotelial. Além disso, pacientes fibrocísticos crônicos podem desenvolver contribuindo com  a vasoconstrição pulmonar e, consequentemente, à HP.

Pacientes fibrocísticos possuem infecções pulmonares recorrentes as quais podem desencadear um estado pró-coagulante e promover o desenvolvimento de tromboembolismo pulmonar, predispondo a maiores complicações cardiovasculares. Estudos evidenciam que as alterações lipídicas são complicações metabólicas que podem contribuir para a formação de placas ateroscleróticas e aumentar o risco de eventos cardiovasculares, como a IC.

A HP em FC é uma complicação grave e frequentemente subdiagnosticada em pacientes com FC, podendo ser decorrente de hipoxemia crônica, hipertensão arterial pulmonar primária ou inflamação pulmonar persistente e à remodelação vascular. Além disso, a própria disfunção do CFTR pode predispor à HP.

A IC pode ser multifatorial, sendo que a própria HP crônica pode levar à hipertrofia ventricular direita e à disfunção diastólica, contribuindo para o desenvolvimento de IC. Além disso, o uso crônico de antibióticos, como os aminoglicosídeos, utilizados no tratamento das infecções pulmonares, pode causar toxicidade cardíaca e aumentar o risco de IC.

Com base nos estudos mencionados, em 1946 foi relatada a primeira evidência de envolvimento cardíaco na FC, indicando que a hipertrofia do ventrículo direito poderia ser causada por doença pulmonar. Desde então, tem-se observado com frequência anomalias estruturais e funcionais do ventrículo direito em pacientes com fibrose cística, principalmente devido à hipóxia crônica, doença pulmonar obstrutiva progressiva e aumento das pressões pulmonares.Estudos também indicam que a disfunção sistólica e diastólica do ventrículo direito pode surgir mesmo na ausência de doença pulmonar significativa. Essas alterações frequentemente são subclínicas e não apresentam relação com genótipos, testes de função pulmonar, escores clínicos, estado pancreático ou infecções crônicas.

As pesquisas afirmam que é de grande probabilidade que a disfunção endotelial ocorra antes das alterações estruturais, por meio de um desequilíbrio entre a produção de fatores vasodilatadores e vasoconstritores, ocorrendo aumento da resistência vascular pulmonar e, eventualmente, hipertensão pulmonar irreversível. A hipóxia, juntamente com a inflamação crônica, provoca algum grau de remodelação nos vasos pulmonares. Como resultado, a pressão arterial sistólica pulmonar é significativamente elevada em pacientes com fibrose cística, o que pode eventualmente causar alterações notáveis na função do ventrículo direito. Além disso, outro mecanismo possível é o envolvimento direto do coração em pacientes com fibrose cística. Recentemente, descobriu-se que o CFTR também desempenha um papel na regulação da contração dos cardiomiócitos, e a perda da função do CFTR pode levar à disfunção cardíaca nesses pacientes.

Outra evidência retratada é que o canal de proteína CFTR está presente em células musculares lisas e no endotélio vascular. Alterações no CFTR comprometem o controle das concentrações de Ca+2, o que reduz a atividade da óxido nítrico (NO) sintase endotelial e resulta em uma menor biodisponibilidade de NO. A disfunção do CFTR também compromete a barreira endotelial e estimula a produção de interleucina 8, um potente agente quimiotático, facilitando a infiltração e inflamação de leucócitos. Em resumo, a redução da integridade endotelial, junto com a atração e infiltração de leucócitos, pode desempenhar um papel significativo na disfunção endotelial observada em pacientes com fibrose cística.

Dessa forma, a fibrose cística é marcada por um aumento na inflamação sistêmica e no estresse oxidativo, fatores que podem reduzir ainda mais a biodisponibilidade de NO. Pacientes com fibrose cística apresentam níveis elevados de proteína C-reativa (PCR) em comparação com indivíduos saudáveis, refletindo uma maior inflamação sistêmica. Esse aumento na PCR é consequência das infecções respiratórias crônicas recorrentes, que provocam uma resposta inflamatória e imune tanto local quanto sistêmica. A inflamação sistêmica compromete a função endotelial e contribui para a rigidez arterial. Além disso, a liberação de microvesículas de células endoteliais em pacientes com fibrose cística não parece estimular a proliferação celular de forma adequada.

A influência da HP na sobrevivência na população com FC foi avaliada por meta-análise observando pior função pulmonar em fibrocísticos portadores de HP , mas surpreendentemente não teve valor prognóstico significativo na sobrevivência entre pacientes com FC o que chama atenção visto que o comprometimento pulmonar é responsável por mais de 85% da mortalidade pela doença. A conexão entre FC e complicações cardiovasculares oferece novas possibilidades no tratamento clínico desses pacientes. É essencial monitorar regularmente a função cardíaca e vascular para detectar precocemente a HP e a IC em pacientes com FC. Envolve a utilização de ecocardiografia, cateterismo cardíaco e testes de função pulmonar para avaliar a função ventricular e identificar sinais iniciais de HP.

O uso de moduladores do CFTR, como ivacaftor e lumacaftor/ivacaftor podem influenciar positivamente as complicações cardiovasculares. No tratamento da HP é utilizado vasodilatadores pulmonares como os inibidores da fosfodiesterase-5 (por exemplo, sildenafil) e os antagonistas dos receptores da endotelina (por exemplo, bosentana). Para a insuficiência cardíaca, são utilizadas terapias destinadas a melhorar a função cardíaca, como diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e betabloqueadores. No entanto, abordagens farmacológicas específicas podem ser avaliadas, sempre ajustadas às necessidades individuais de cada paciente.

1. **CONCLUSÃO**

A fibrose cística (FC) é uma doença genético-hereditária complexa que, além de impactar significativamente a função respiratória, também está fortemente associada a complicações cardiovasculares graves, como a hipertensão pulmonar (HP) e a insuficiência cardíaca (IC). Este estudo revisou extensivamente as literaturas disponíveis para entender melhor os mecanismos fisiopatológicos que ligam a FC a essas condições cardiovasculares adversas, identificando vários aspectos cruciais que influenciam a saúde cardiovascular dos pacientes. Além disso, evidencia a complexa interação entre a fibrose cística (FC) e as complicações cardiovasculares, com destaque para a hipertensão pulmonar (HP) e a insuficiência cardíaca (IC).A fisiopatologia da FC, incluindo inflamação crônica, alterações lipídicas e risco aumentado de tromboembolismo, contribui significativamente para o desenvolvimento dessas complicações. Embora a abordagem integrada no diagnóstico e manejo, que inclui o monitoramento regular da função cardíaca e vascular, além do uso de terapias como moduladores do CFTR e medicamentos específicos para HP e IC, seja crucial, é importante reconhecer que essa abordagem não é uma solução definitiva.

Os achados indicam que a disfunção da proteína CFTR não só afeta o sistema respiratório, resultando em espessamento das secreções e obstrução brônquica, mas também contribui para a disfunção cardiovascular. O comprometimento da função endotelial, a alteração no transporte de íons e a hipertrofia ventricular são evidências claras das interações complexas entre a FC e as complicações cardiovasculares. A hipertensão pulmonar, muitas vezes subdiagnosticada, e a insuficiência cardíaca emergem como consequências graves que precisam ser monitoradas de perto.

A revisão mostrou que, embora os mecanismos exatos da disfunção cardíaca associada à FC ainda não sejam totalmente compreendidos, a presença de CFTR em diversos tecidos e sua influência sobre a regulação de íons e a inflamação endotelial são fatores significativos. Além disso, a correlação entre a FC e as complicações cardiovasculares sugere que uma abordagem multifacetada no tratamento é essencial, incluindo o uso de terapias direcionadas ao CFTR, vasodilatadores, e um manejo adequado das condições associadas.

As terapias atuais, embora benéficas, frequentemente apresentam efeitos colaterais significativos e altos custos, além de não resolverem todos os desafios clínicos enfrentados pelos pacientes com FC. Há uma necessidade urgente de inovação e pesquisa mais aprofundada para superar as limitações das terapias existentes e desenvolver soluções mais eficazes e acessíveis. A crítica à dependência das abordagens terapêuticas atuais e a necessidade de estratégias multidisciplinares na prevenção e manejo das complicações cardiovasculares destacam a importância de um compromisso contínuo com a pesquisa e desenvolvimento de novas terapias.

Portanto, é imperativo que a comunidade científica e médica vá além da situação atual, adotando uma abordagem mais crítica e inovadora para o tratamento da fibrose cística (FC). É fundamental que os profissionais de saúde estejam cientes da necessidade de monitorar regularmente a função cardíaca e vascular dos pacientes com FC, utilizando técnicas diagnósticas apropriadas e intervenções terapêuticas para prevenir e gerenciar complicações cardiovasculares. A integração de novas terapias, como os moduladores do CFTR e outros tratamentos direcionados, oferece esperança para melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência desses pacientes. O avanço contínuo na pesquisa e o desenvolvimento de estratégias de tratamento personalizadas serão cruciais para enfrentar os desafios apresentados pela FC e suas implicações cardiovasculares, garantindo que as estratégias de manejo sejam adaptadas às necessidades complexas e dinâmicas dos pacientes.

**REFERÊNCIAS**

1. CASTRO, Marcos César; FIRMIDA, Mônica. O tratamento na Fibrose cística e suas complicações. ***Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto***, p. 82-107, 10 out. 2011. Disponível em: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1337424976Fibrose%20cistica.pdf. Acesso em: 1 ago. 2024.
2. HYDUK, Alexandra; CROFT, Janet B.; AYALA, Carma; ZHENG, Kan; ZHENG, Zhi-Jie; MENSAH, George A. Pulmonary hypertension surveillance--United States, 1980-2002.***PubMed***, v. 128, n. 2, p. 639-645, 2005. Disponível em: h[ttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16280974/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16280974/). Acesso em: 1 ago. 2024.
3. LI, Diandian; WANG, Bo; WANG, Hao; LIU, Qun. Prognostic significance of pulmonary hypertension in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. ***PubMed,*** vol 97,7, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29443734/> . Acesso em: 1 ago. 2024.
4. MACHADO, Roberto. Hipertensão pulmonar em pneumopatias crônicas: temos que aprender mais. ***Jornal Brasileiro de Pneumologia***, v. 47, n. 2, 2021. Disponível em:<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/tmsk5mh5gJd8bptF4WkJsTD/>. Acesso em: 1 ago. 2024.
5. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fibrose Cística. 2022. Disponível em:<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220812_PCDT_Fibrose_Cistica_CP_53_final.pdf>. Acesso em: 1 ago. 2024.
6. O‘ SULLIVAN, Brian; FREEDMAN, Steven. Cystic fibrosis. ***The Lancet***, v. 373, n. 9678, p. 1891-1904, 30 maio 2019. DOI 10.1016/S0140-6736(09)60327-5. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)60327-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2809%2960327-5/abstract) . Acesso em: 1 ago. 2024.
7. POORE, T. Spencer; TAYLOR-COUSAR, Jennifer; T. ZEMANICK, Edith. Cardiovascular complications in cystic fibrosis: A review of the literature. ***Journal of Cystic Fibrosis***, v. 21, n. 1, p. 18-25, 14 jun. 2021. Disponível em: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(21)00126-0/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993%2821%2900126-0/fulltext).  Acesso em: 1 ago. 2024.
8. ROVEDDER, Paula; ZIEGLER, Bruna; PINOTTI, Antônio; *et al*. Prevalence of pulmonary hypertension evaluated by Doppler echocardiography in a population of adolescent and adult patients with cystic fibrosis. ***Jornal brasileiro de pneumologia***, v. 34,2, p.83-90, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18345451/> . Acesso em: 1 ago. 2024.
9. SHAH, Prutha; LEE, Jun; SALVI, Dhairya; *et al.* Cardiovascular system involvement in cystic fibrosis. ***Cureus***, v. 13, n. 7, p. e16723, 29 jul. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8405250/>. Acesso em: 1 ago. 2024.
10. FIRMIDA, Mônica; MARQUES, Bruna; COSTA, Cláudia. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. ***Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto***,  p. 46-58, 10 out. 2011. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/revistahupe/article/download/8878/6761/31478> . Acesso em: 1 ago. 2024.