



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pneumologia

## **O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística**

Leticia dos Santos

---

**Julho'2017**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pneumologia

## **O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística**

Leticia dos Santos

**Orientador por:**

Dra Paula Maria Martins Monteiro

---

**Julho'2017**

**Resumo**

A Fibrose Quística é a doença genética fatal mais comum na população caucasiana e encontra-se associada a sobrevida e qualidade de vida baixas.

Esta doença monogénica caracteriza-se pela alteração cromossómica do gene que codifica a proteína CFTR. Esta mutação conduz a anomalias do transporte hidroelectrolítico de glândulas exócrinas de vários sistemas orgânicos, sobretudo do pulmão.

Após esgotadas as várias opções terapêuticas disponíveis, o transplante pulmonar bilateral pode ser considerado, sendo a única terapêutica curativa disponível.

Este trabalho final de mestrado revê a literatura existente, com especial foco no transplante pulmonar, e compara com a base de dados de doentes transplantados seguidos no Hospital Santa Maria.

Palavras-chave: fibrose quística, transplante pulmonar, base de dados de doentes transplantados seguidos no Hospital Santa Maria

**Abstract**

Cystic Fibrosis is the most common genetic lethal disease in Caucasian population and is associated with low quality of life and survival rates.

This monogenic disease is characterized by the chromosomal defect on the CFTR protein coding gene. This mutation alters the hydroelectrolytic transport of exocrine glands from many organic systems, mainly the lung.

After running out of therapeutic options, bilateral lung transplantation can be considered, and is currently the only curative therapeutic option available.

This article proposes to review the current knowledge about Cystic Fibrosis, focusing mainly in lung transplantation, and comparing with database of all transplant patients at Hospital Santa Maria.

Keywords: cystic fibrosis, pulmonary transplant, database of all transplant patients at Hospital Santa Maria

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

**Índice**

Resumo.....	2
Índice.....	4
Índice de Gráficos e Tabelas.....	6
Lista de Acrónimos.....	7
Introdução.....	8
Fibrose Quística.....	9
Perspetiva Histórica.....	9
Epidemiologia.....	10
Genética.....	13
➤ Classificação das Mutações.....	14
➤ Correlação e Variabilidade Fenótipo-Genótipo.....	15
Doença Multi-Sistémica: Fisiopatologia e Clínica.....	17
➤ Sistema Respiratório.....	18
➤ Sistema Digestivo.....	21
➤ Glândulas Salivares.....	26
➤ Glândulas Sudoríparas.....	26
➤ Sistema Génito-Urinário.....	26
➤ Doença Osteoporótica.....	27
➤ Sistema Músculo-Esquelético.....	28
➤ Vasculite Sistémica e Artropatia.....	28
➤ Sistema Renal.....	28
Diagnóstico.....	29
➤ Segundo a Direção-Geral de Saúde.....	30
➤ Critérios Clínicos.....	31
➤ Tripsina Imunoreativa Sérica.....	32
➤ Teste de Suor.....	33
➤ Genotipagem da Mutação CFTR.....	34
➤ Casos Atípicos.....	35
➤ Outros Exames Auxiliares de Diagnóstico.....	37
➤ Rastreio Pré-Natal.....	41
➤ Rastreio Pré-Concepcional.....	42

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

Tratamento .....	43
Estado Nutricional .....	44
Desobstrução das Vias Aéreas.....	45
Tratamento das Infecções Respiratórias.....	47
Supressão da Inflamação .....	49
Terapêuticas Inovadoras .....	50
➤ Terapia Génica .....	50
➤ Farmacoterapia da proteína CFTR .....	51
➤ Estimulação da Secreção de Cloreto .....	52
➤ Inibição da Absorção Sódica.....	52
➤ Terapêutica Osmótica.....	52
Transplante .....	53
➤ Referenciação .....	56
➤ Contraindicações .....	57
➤ Após o transplante .....	59
Discussão - Casuística de Transplantes do HSM.....	61
Conclusão.....	63
Agradecimentos .....	64
Bibliografia .....	65

**Índice de Gráficos e Tabelas**

Gráfico 1 - Esperança média de vida, 1986-2014 (adaptado de <i>Registry</i> 2014) [2].....	12
Gráfico 2 - Idade de morte em 2014 (adaptado de <i>Registry</i> 2014) [2] .....	12
Gráfico 3 - Indivíduos com FQ transplantados nos EUA por ano, de 1990-2014 (adaptado de <i>Registry</i> 2014) [2] .....	54
Gráfico 4 - Situação dos transplantados pulmonares nos EUA, de 1990-2014 (adaptado de <i>Registry</i> 2014) [2] .....	55
Tabela 1 - Resumo do CFF Patient Registry, 1999-2014 (adaptado de <i>Registry</i> 2014) [2] .....	12
Tabela 2 - Doentes transplantados pulmonares no seguidos no Hospital Santa Maria ..	62
Tabela 3 - Doentes em lista de espera para transplante pulmonar, seguidos no Hospital Santa Maria .....	62

**Lista de Acrónimos**

- ABCVD – Ausência Bilateral Congénita dos Vasos Deferentes  
CFF – *Cystic Fibrosis Foundation*  
CFTR – *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*  
DGS – Direção Geral de Saúde  
DM – *Diabetes Mellitus*  
DNA – Ácido Desoxirribonucleico  
DPN – Diferença de Potencial Nasal  
CVF – Capacidade Vital Forçada  
EV – Via Endovenosa  
EUA – Estados Unidos da América  
FEV<sub>1</sub> – Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo  
FQ – Fibrose Quística  
HSM – Hospital de Santa Maria  
IRT – Tripsina Imunoreativa Sérica  
LSA – Líquido da Superfície Aérea  
mRNA – Ácido Ribonucleico mensageiro  
O<sub>2</sub> – Oxigénio  
*P. Aeruginosa* – *Pseudomonas Aeruginosa*  
SOID – Síndrome de Obstrução Intestinal Distal  
*S. Aureus* – *Staphylococcus Aureus*  
TC – Tomografia Computorizada  
TCAR – Tomografia Computorizada de Alta Resolução do Tórax  
VA – Vias Aéreas

## Introdução

A primeira descrição de Fibrose Quística (FQ) remonta ao século XIX. Contudo, só nas últimas décadas se conseguiram autênticas descobertas fisiopatológicas, genéticas, diagnósticas e terapêuticas.

A FQ é a doença genética fatal mais comum na população caucasiana. Estima-se que em Portugal nasçam 30 a 40 crianças por ano com esta patologia [1]. Apesar do progressivo aumento na esperança média de vida dos doentes, atualmente esta ronda os 40 anos e estima-se que uma criança nascida hoje possa viver até aos 50 anos [2].

A FQ é uma doença monogénica e a alteração cromossómica responsável altera o gene que codifica a proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance*). O canal CFTR é expresso de forma multi-sistémica em células epiteliais de várias glândulas exócrinas e, conseqüentemente, vários sistemas orgânicos apresentam transporte hidroeletrolítico alterado. A clínica típica desta patologia consiste em doença pulmonar progressiva, disfunção pancreática, aumento dos eletrólitos no suor e infertilidade masculina.

Apesar das várias opções terapêuticas disponíveis, a única curativa é o transplante pulmonar bilateral. O transplante pode ser considerado em doentes em insuficiência respiratória severa irreversível, após esgotadas todas as opções terapêuticas. A FQ constitui a terceira indicação de transplante pulmonar a nível mundial, sendo que os critérios de referenciação consideram o declínio da função pulmonar, o declínio funcional e as complicações potencialmente fatais.

Perante o impacto da doença, pretende-se com este trabalho final de mestrado rever a literatura existente, com especial foco no transplante pulmonar e, posteriormente comparar com a base de dados de doentes transplantados seguidos Hospital Santa Maria.

## **Fibrose Quística**

### **Perspetiva Histórica**

A primeira descrição de FQ remonta ao século XIX, quando Rokitansky descreve uma morte fetal com peritonite meconial. O íleus meconial foi descrito em 1905 por Landsteiner e em 1936 por Fanconi, que descreveu a ligação entre doença celíaca, FQ do pâncreas e bronquiectasias [3].

É só em 1938 que a doença é designada de Fibrose Quística, sendo descrita por Andersen como “*cystic fibrosis of the pancreas*”, em que alterações quísticas e fibróticas pancreáticas se associavam a doença pulmonar e intestinal [1], [4]. Foi também Andersen a primeira pessoa a identificar a FQ como uma doença recessiva e a propor a suplementação pancreática como terapêutica [4].

Em 1943, Farber aplicou o termo “mucoviscidose”, ao observar que os ductos afetados se encontravam colonizados, principalmente as vias aéreas (VA) [1].

Em 1946, concluiu-se que a FQ era uma doença recessiva provavelmente genética [1].

Em 1951, Kessler e Andersen descreveram a FQ como estando associada a uma alteração do transporte de sal, ao relatarem o caso de crianças com FQ hospitalizadas por desidratação, febre e colapso circulatório após 48 horas de calor [5].

Em 1953, Paul Di Sant’Agnese demonstrou a elevada concentração de eletrólitos no suor de doentes com FQ (quando também durante uma onda de calor, doentes com FQ sofreram desidratação extrema), o que possibilitou o desenvolvimento do teste de suor em 1959 [6].

Em 1983, foi documentada uma diminuição da permeabilidade de cloreto nas glândulas sudoríparas de doentes com FQ, que foi mais tarde também identificada no epitélio respiratório [7], [8].

Em 1985, foi descrita a localização do gene responsável pela FQ, que foi identificado em 1989, tendo-se compreendido que a proteína traduzida constitui um canal iónico, sendo nomeada de CFTR [9], [10].

### **Epidemiologia**

A FQ é a doença genética fatal mais frequente na população caucasiana, com incidência estimada de 1 em 2.500 caucasianos não-hispânicos [11]–[15].

A sua incidência varia com a localização geográfica e antecedentes étnicos, tendo incidências estimadas por ordem decrescente na Ásia (1 em 40.000 a 350.000), na Europa, no Médio Oriente, na América Latina, na África, nos Estados Unidos da América (EUA) e na Austrália (por último, com 1 em 2.500) [14].

A distribuição geográfica da FQ encontra-se relacionada com os padrões migratórios, corroborando a distribuição europeia (que segue um gradiente crescente de frequência de sudeste para noroeste) [14], [16].

Também o risco de portador varia, sendo estimada por ordem decrescente nos caucasianos não-hispânicos (1 em 25), nos judeus ashkenazi, nos caucasianos hispânicos, nos americanos de origem africana e, por último, nos americanos de origem asiática (1 em 94) [12].

Estima-se que 70.000 pessoas tenham FQ e que 7.000.000 (ou 1 em cada 25 indivíduos) sejam portadores [1], [17].

Estimar a incidência da FQ é complicado por várias razões: a heterogeneidade da apresentação da doença (que conduz a diagnósticos tardios ou incorretos por morte precoce), os erros e limitações dos testes diagnósticos, as análises genéticas incompletas, o rastreio neonatal não universal em todos os países e a não referência a especialistas são algumas dessas razões [18]. Esta pode encontrar-se subvalorizada na América Latina, África e Ásia, devido à falta de conhecimento sobre a doença, pobre acesso a cuidados médicos específicos, erros de diagnóstico, elevada mortalidade infantil e baixa esperança média de vida [14].

Segundo a *Cystic Fibrosis Foundation (CFF) Patient Registry* (Tabela 1), nos EUA em 2014 existiam 28.676 doentes com FQ, a maioria do sexo masculino (51,6%) [2]. Nesse ano, foram diagnosticados 859 novos casos, a maioria (63,4%) por rastreio neonatal e em média aos 4 meses de idade (Tabela 1) [2].

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

De destacar que é a primeira vez que o número de adultos com FQ (50,7%) é superior ao número de crianças (Tabela 1) e que a esperança média de vida aumentou para 39,3 anos (Gráfico 1) [2]. Tais valores refletem a melhoria do estado nutricional global, as novas terapêuticas e a melhor qualidade de vida. Estima-se que uma criança nascida hoje com FQ possa viver pelo menos até aos 50 anos [19].

Apesar da evolução positiva, a distribuição de idades continua marcadamente desviada para idades jovens, tal como a idade de morte (Gráfico 2) [2]. Apesar da incidência e prevalência serem idênticas em ambos os sexos, está ainda por explicar a morte precoce das mulheres (diferença de aproximadamente 3 anos) [20], [21].

De realçar ainda o crescente número de transplantes pulmonares realizados nos EUA (202 em 2014) (Tabela 1) [2]. Decorrente do aumento da esperança média de vida e do número de transplantes realizados, 1 em cada 6 doentes com idade superior a 40 anos nos EUA já recebeu transplante pulmonar [2].

A Associação Nacional de Fibrose Quística estima que em Portugal nasçam 30 a 40 crianças por ano com esta doença [1]. A incidência anual estimada é de 1 em 6.000 recém-nascidos por ano e a prevalência de 1 em 3.500 a 4.000 portugueses [22], [23]. Há dados de estudos portugueses com valores estimados diferentes: Porto e Coimbra com incidência de 1 em 10.000 recém-nascidos e no centro do país uma prevalência de 1 em 1.400 portugueses [24].

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

Summary of the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 1999-2014					
<b>Demographics</b>	1999	2004	2009	2013	2014
People with CF (n)	21,561	22,590	26,283	28,134	28,676
Newly diagnosed individuals (n) <sup>a</sup>	931	999	1,160	1,039	859
Detected by newborn screening (%)	7.9	11.6	49.8	60.7	63.4
Mean age at diagnosis (years)	3.0	3.2	3.5	3.7	3.7
Median age at diagnosis (months)	6	6	5	4	4
Mean age (years)	16.6	17.5	19.1	20.2	20.6
Median age (years)	14.5	15.5	17.2	17.9	18.3
Adults ≥ 18 years (%)	37.9	41.0	47.2	49.7	50.7
<b>Race (not mutually exclusive)</b>					
White (%)	95.5	95.2	94.5	93.9	93.9
African American (%)	3.8	3.9	4.3	4.6	4.6
Other race (%)	1.4	1.9	2.6	3.2	3.1
Hispanic (any race) (%)	5.0	6.0	6.7	8.0	8.2
Males (%)	52.9	52.0	51.8	51.5	51.6
<b>Mortality</b>					
Total deaths (n)	460	372	455	418	461
Annual mortality rate (per 100)	2.1	1.6	1.7	1.5	1.6
Predicted median survival (years)	28.9	34.4	34.7	40.4	39.3
95% confidence interval (years)	27.4-31.3	32.3-37.1	33.0-37.4	37.4-43.8	37.3-41.4
Median age at death (years)	26.0	26.1	27.0	28.2	29.1
<b>Transplants</b>					
Lung (all procedures) (n)	142	178	210	239	202
Liver (n)	13	19	17	13	13
Kidney (n)	1	1	6	11	8

Tabela 1 - Resumo do CFF Patient Registry, 1999-2014 (adaptado de *Registry* 2014) [2]

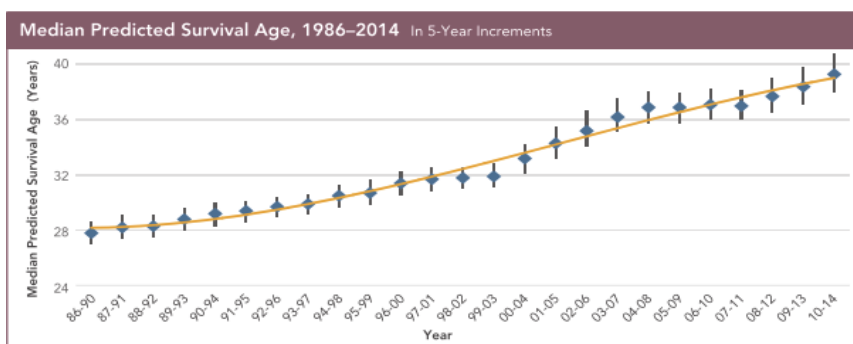


Gráfico 1 - Esperança média de vida, 1986-2014 (adaptado de *Registry* 2014) [2]

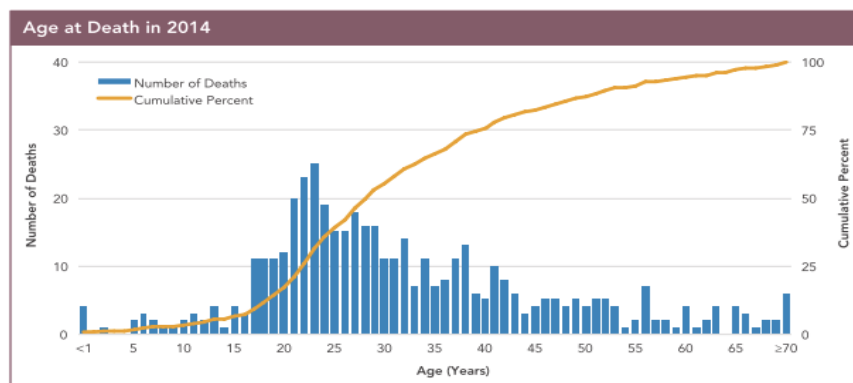


Gráfico 2 - Idade de morte em 2014 (adaptado de *Registry* 2014) [2]

### Genética

A FQ é uma doença hereditária, autossómica recessiva e monogénica, sendo que a alteração cromossómica responsável pela FQ foi detetada em 1989 [9], [25]. Esta situa-se no braço longo do cromossoma 7 e consiste numa alteração do gene que codifica a síntese da proteína CFTR [25], [26].

A mutação mais frequente resulta da ausência de fenilalanina na posição 508 ( $\Delta F508$ ) da proteína CFTR [25], [27]. Em Portugal, a sua frequência é de 69% [24].

Apesar do elevado número de diferentes mutações identificadas no CFTR (2009, segundo o *Cystic Fibrosis Mutation Database*), a mutação mais frequente é responsável pela maioria dos casos de FQ (entre 70% a 86% dos casos) [2], [28]. Menos de 20 mutações CFTR apresentam uma frequência superior a 0,1% [29].

A expressão da proteína CFTR e a sua ativação são processos complexos que envolvem a transcrição do DNA (Ácido Desoxirribonucleico) para mRNA (Ácido Ribonucleico mensageiro) e a tradução do mesmo para uma sequência de aminoácidos; após glicosilação e processamento, o péptido é transportado e inserido na membrana apical [30].

Disponibilizado pelo Instituto Jonh Hopkins, o projeto CFTR2 (*Clinical and Functional Translation of CFTR*) é uma base de dados mundial que contém informações funcionais e clínicas sobre mutações do gene CFTR, tendo como objetivo auxiliar o diagnóstico, prognóstico e tratamento da FQ [31].

### ➤ Classificação das Mutações

Apesar do vasto leque de mutações CFTR, estas são classificadas atualmente em 6 categorias, tendo esta classificação evoluído desde 1998 [2], [30]:

- a Classe I inclui as mutações que conduzem à síntese de uma proteína CFTR não funcional (que está ausente ou reduzida na membrana apical) – estas mutações apresentam codões terminais prematuros, resultando na produção de proteínas truncadas ou instáveis [26], [30]. Estas estão associadas a um fenótipo grave [32].

- as mutações da Classe II, onde está incluída a mutação  $\Delta F508$ , apresentam anomalias do processamento e tráfego da proteína CFTR (que fica retida no retículo endoplasmático e é degradada no proteossoma), estando ausente ou reduzida na membrana apical [17], [33]. Estas mutações são consideradas graves [32], [34].

- na Classe III encontram-se mutações com uma regulação alterada dos canais iónicos, originando assim proteína CFTR na membrana apical em quantidade normal, mas não é funcional e sem capacidade de ser estimulada [6], [30].

- as mutações da Classe IV partilham um defeito na condutância do canal iónico de cloreto (conduzindo a uma redução do fluxo iónico), permitindo a produção de proteína CFTR em quantidade normal na membrana apical, mas com função residual [6]. Esta classe associa-se a um fenótipo moderado com suficiência pancreática [10].

- na classe V, a proteína funcional encontra-se na membrana apical, mas em níveis reduzidos, devido à redução da sua síntese ou tráfego [10]. Esta classe está associada a um fenótipo moderado.

- a classe VI foi proposta em 1999 e inclui mutações que reduzem a estabilidade da proteína CFTR à superfície da célula, resultando na sua rápida remoção [35], [36]. Apesar de ter sido ainda pouco descrita, aparenta estar associada a um fenótipo grave.

As classes I, II, III e VI associam-se a insuficiência pancreática, íleus meconial, doença hepática e pulmonar precoce grave e mortalidade prematura [10], [33]. As classes IV e V estão associadas a um fenótipo moderado (graças à produção de proteína funcional), doença pulmonar moderada, suficiência pancreática e sobrevida superior às restantes classes, sendo fenotipicamente dominantes sobre as restantes [10], [34].

As diferentes classes de mutações da proteína CFTR influenciam a variabilidade fenotípica e a resposta terapêutica da doença, devendo ser ponderadas.

### ➤ **Correlação e Variabilidade Fenótipo-Genótipo**

Os doentes com FQ têm uma variabilidade fenotípica extensa que pode ser influenciada por vários fatores: genéticos, ambientais, socioeconómicos, terapêuticos e relacionados com os cuidados de saúde [10], [37]–[39].

A melhor correlação genótipo-fenótipo é a nível da função pancreática: as classes I, II, III e VI apresentam insuficiência pancreática e as classes IV e V têm uma função exócrina pancreática suficiente [6], [10], [11], [40]. Existem outros genes independentes do CFTR que contribuem para a suficiência pancreática [41].

Esta correlação a nível da função pulmonar é menos linear, sendo muito influenciada por genes modificadores, polimorfismos e fatores ambientais, sendo ainda assim possível associar as classes I e II a doença respiratória mais severa e menor sobrevida [6], [32]. De destacar que o menor declínio da função pulmonar foi associado à função pancreática preservada [42].

A variabilidade das mutações genéticas conhecidas da FQ explica em parte a sua heterogeneidade fenotípica: em relação à clínica, evolução, severidade e resposta à terapêutica. Mas a confrontação desta heterogeneidade entre indivíduos com o mesmo genótipo sujeitos a pressões ambientais similares e a variação da mortalidade consoante a estirpe em ratos com FQ, sugerem a existência de outros genes que modulem o fenótipo da FQ [43].

Os genes modificadores podem alterar a expressão ou função da proteína CFTR, modular as defesas imunitárias e resposta inflamatória [25], [44].

Além da morte precoce encontrada no género feminino, é de destacar a influência que o estatuto socioeconómico, a profissão dos pais, a idade jovem da mãe e a monoparentaridade podem ter no prognóstico da FQ, nomeadamente na esperança média de vida, morbilidade e risco de hospitalização [21], [45], [46]. Supõe-se que tal se deva às condições de saúde desfavoráveis, pressões ambientais prejudiciais, comportamentos de risco e dificuldades no acesso aos cuidados de saúde.

É importante estar alerta para os fatores ambientais evitáveis que podem ter um impacto negativo sobre os doentes, como é o caso do fumo de tabaco [39], [47]. A influência dos agentes infecciosos será discutida na fisiopatologia pulmonar.

Apesar do estado nutricional e da função pulmonar estarem mutuamente relacionados, existem evidências de que mesmo graus mínimos de malnutrição conduzem a alterações das defesas imunitárias, fadiga muscular, deterioração da função pulmonar a longo prazo e diminuição da sobrevida [48]. Esta pode dever-se à má-adesão ao plano dietético ou ao acesso difícil a alimentos específicos, enzimas pancreáticas e suplementos nutricionais nos grupos socio-económicos baixos [21].

A adesão à terapêutica tem sido associada ao otimismo perante a doença, conhecimento da mesma, idade do doente, bom funcionamento familiar, nível de educação e de stress dos pais, entre outros fatores que podem ser vigiados na prática clínica [21].

Outras situações de relevo para a variabilidade desta doença são a aplicação inconsistente das orientações, os diferentes cuidados de saúde prestados, os polimorfismos e os alelos complexos [21]. Os polimorfismos são variações de sequência que não causam patologia, mas que podem potenciar alterações na expressão e função do gene CFTR, que no portador de uma mutação causadora de FQ pode promover um fenótipo moderado ou atípico [10]. Os alelos complexos são constituídos por duas ou mais variações de sequência do gene CFTR no mesmo alelo [43].

**Doença Multi-Sistémica: Fisiopatologia e Clínica**

A proteína CFTR é constituída por uma cadeia de polipeptídeos contendo 1408 aminoácidos, que além de regular outros canais iónicos e estar envolvida em vias de transdução de sinal, é responsável primariamente pelo transporte de iões (nomeadamente sob a forma de canal de iões cloreto) [25], [49].

O canal CFTR é expresso de forma multi-sistémica nas células epiteliais de várias glândulas exócrinas, envolvendo além do sistema respiratório, o digestivo, as gónadas masculinas e as glândulas sudoríparas [25], [33], [50]. Como a mutação altera o transporte do cloreto transepitelial das mucosas em que é expressa, cada epitélio terá o seu transporte hidroelectrolítico alterado de forma distinta [25].

Apesar da imensa variabilidade fenotípica, a expressão clínica típica é a associação de doença pulmonar progressiva, disfunção pancreática, aumento dos eletrólitos no suor e infertilidade masculina [25], [49].

Apesar de não afetar apenas o sistema respiratório, a inflamação pulmonar tem um impacto significativo nos restantes órgãos e contribui para o desenvolvimento de complicações.

➤ **Sistema Respiratório**

Fisiopatologia do Sistema Respiratório

O transporte transepitelial pulmonar de íões produz gradientes osmóticos que resultam na mobilização hidroeletrolítica, regulando assim o volume, composição e movimentação do líquido da superfície aérea (LSA) [51].

O transporte iónico dominante é a absorção de sódio que induz a absorção passiva de cloreto e água [52]. Quando a absorção de sódio é inibida, a secreção ativa transepitelial de cloreto pode ser estimulada (por agentes que podem assim reverter a direção do transporte hídrico).

Na FQ, a redução da permeabilidade de cloreto nas VA aumenta a absorção de sódio e água, formando-se um muco espesso que permite a acumulação bacteriana [25], [49]. O canal de sódio epitelial está funcionalmente acoplado ao CFTR (influenciando-se mutuamente) e na FQ é esta relação disfuncional que provoca a hiperabsorção de sódio [53]. A depleção do LSA contribui para a adesão e obstrução das secreções, bem como para a infeção bacteriana [7], [54].

Diferentes hipóteses explicam como a disfunção da proteína CFTR resulta na expressão fenotípica de FQ, referindo a reabsorção de sódio e água com consequente desidratação das VA, a retenção do excesso de sódio no LSA, a desregulação da resposta inflamatória e ainda o “*attachment*” bacteriano à superfície epitelial pela *Pseudomonas Aeruginosa* (*P. Aeruginosa*) [55]–[61].

A infeção e inflamação pulmonares crónicas estão presentes em quase todos os doentes, conduzindo a insuficiência respiratória, que constitui a principal causa de morte nos doentes [25], [58], [62].

As infeções respiratórias repetitivas por agente patogénico persistente são características da FQ e podem conduzir à sua suspeita antes mesmo do diagnóstico, sobretudo nos indivíduos diagnosticados na vida adulta.

É característica a colonização das VA por agentes patogénicos nos primeiros 6 meses de vida, essencialmente por *P. Aeruginosa* e *Staphylococcus Aureus* (*S. Aureus*) [49]. Outros agentes identificados são *Haemophilus Influenzae*, *Stenothrophomonas Maltophilia*, *Burkholderia Cepacia*, *Aspergillus Fumigatus* e anaeróbios estritos [55], [59].

Os agentes mais frequentemente encontrados em cada faixa etária diferem: *Haemophilus Influenzae* e *S. Aureus* nas crianças mais pequenas e *P. Aeruginosa* em crianças mais velhas e adultos [24].

O risco de colonização por *P. Aeruginosa* é superior no género feminino e após contacto com colonizados, profilaxia antiestafilocócica, aerossóis, hospitalização ou antibioterapia por via endovenosa (ev) [21]. As infeções por *P. Aeruginosa* multi-resistentes estão a aumentar, sobretudo em indivíduos mais velhos e em piores condições clínicas [18].

O atraso na resposta inflamatória característico da FQ cria a oportunidade para bactérias aprisionadas no muco viscoso consumirem o O<sub>2</sub> (oxigénio) disponível, sofrerem alterações genéticas e se converterem num fenótipo mucóide mais patogénico [25], [49]. Estas estirpes específicas (que diferem das estirpes iniciais), são mais virulentas e constituem uma barreira à antibioterapia [25], [49].

De destacar que os membros do complexo *Burkholderia Cepacia* são reconhecidos pela sua alta virulência e conseqüente rápido declínio da função pulmonar e alta taxa de mortalidade [25], [49].

### Clínica e Complicações do Sistema Respiratório

Doentes com FQ podem apresentar sintomas das VA superiores e/ou inferiores.

A sintomatologia das VA superiores está presente em quase todos os doentes, sendo a sinusite crónica, a polipose, o corrimento e a obstrução nasais algumas das manifestações mais frequentes [49], [63].

O sintoma das VA inferiores mais comum é a tosse seca intermitente, que pode ser persistente e associada a expetoração purulenta viscosa [49]. Também frequentes são a dispneia de esforço, a toracalgia, as pneumonias de repetição e os quadros clínicos atípicos de asma [49].

É habitual os doentes apresentarem fases assintomáticas intercaladas com exacerbações que requerem tratamento agressivo [25]. Estas caracterizam-se por intensificação da tosse produtiva, diminuição da função pulmonar, perda de peso e agravamento do estado global [49]. As exacerbações tendem a repetir-se, com uma perda da capacidade de recuperação da função pulmonar que culmina finalmente em insuficiência respiratória [25].

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

A FQ pode complicar-se com pneumotórax, hemoptises, hipocratismo digital, cor pulmonale, hipertensão pulmonar e insuficiência respiratória [35], [64].

A doença pulmonar é a causa major de morbidade e mortalidade na FQ, tendo sido demonstrado que os doentes que morriam em idade inferior a 15 anos apresentavam uma função pulmonar significativamente reduzida [18], [25], [42].

O aumento da longevidade dos doentes resulta no aumento da incidência das complicações extrapulmonares, que se tornam cada vez mais evidentes [65].

### ➤ Sistema Digestivo

O diagnóstico de FQ na infância associa-se a provável desenvolvimento de sintomas gastrointestinais e insuficiência pancreática – os adultos possuem um estado nutricional e sobrevida superiores, bem como menor incidência de diabetes [66].

#### Pâncreas

As alterações histológicas pancreáticas são quase universais em doentes com FQ, mesmo em lactentes – estudos mostram um aumento do tecido conjuntivo em relação ao tecido acinar, mesmo antes da deteção de outras anomalias [48].

No pâncreas, o eletrólito mais importante é o bicarbonato (que é secretado pelo CFTR) [67]. Na maioria dos doentes, ocorre uma diminuição marcada da secreção de água, bicarbonato, enzimas e eletrólitos [68]. Na minoria que apresenta níveis enzimáticos normais ou elevados, as secreções são de pequeno volume, viscosas e com baixas concentrações de bicarbonato [68]. As alterações do canal de cloro levam à hiperviscosidade da secreção pancreática, predispondo a lesões obstrutivas, infiltração gordurosa, fibrose das ilhotas e redução da secreção de insulina, glucagon e polipéptido pancreático [69], [70]. Na FQ, a redução da secreção de bicarbonato conduz à ativação prematura das enzimas nos ductos pancreáticos e degradação do tecido acinar, que vai sendo substituído por tecido fibro-adiposo [25], [49], [68], [71].

A obstrução dos ductos por detritos celulares e secreções viscosas resulta na sua dilatação e formação de quistos [25], [71], [72]. Esta obstrução impede a migração de enzimas pancreáticas até ao intestino delgado, com consequências na absorção de nutrientes [25]. Apesar da diminuição de lipase, tripsina e isoenzima pancreática, esta só resulta em má-absorção se os níveis forem inferiores a 10% do normal [73].

A calcificação generalizada do pâncreas pode provocar episódios de pancreatite aguda (mais comuns em doentes com suficiência pancreática) [11], [74]. Tanto a pancreatite aguda como a idiopática e a crónica, se encontram associadas a mutações específicas do gene CFTR, justificando-se o seu rastreio [75]. A FQ evolui para insuficiência pancreática, sendo mais frequente a exócrina [71].

Os níveis de tripsina/tripsinogénio nos lactentes afetados (com destruição acinar precoce), apresentam-se até 10 vezes superiores aos dos saudáveis [48], [76].

A medição da tripsina imunoreativa sérica (IRT) é a base do melhor rastreio neonatal atual.

Imagiologicamente, é observado um processo de substituição gordurosa, aumento da ecogenicidade e perda do padrão lobular [71].

### Diabetes Mellitus (DM)

Em consequência da fibrose pancreática, da alteração do eixo “entero-insulínico” e da resposta insulínica ao estímulo glicémico, pode desenvolver-se um quadro de DM [48]. A DM é a complicação extrapulmonar da FQ mais frequente, afetando quase metade dos adultos doentes e influenciando a taxa de mortalidade [77]–[79]. Apesar de só ser diagnosticada na segunda década de vida, os estados de pré-diabetes são frequentes e podem orientar o diagnóstico precoce [80].

Alguns dos fatores de risco identificados são a idade, género feminino, má função pulmonar e exacerbações de infeções pulmonares, disfunção hepática, insuficiência pancreática, corticoterapia e gravidez [69], [81].

A sua fisiopatologia difere da DM tipo I e II, sendo o seu principal mecanismo a insulino-pénia associada a alguma insulino-resistência – é classificada pela *American Academy of Diabetes* como “outros tipos de diabetes” causada por lesão pancreática exócrina [65], [82]. A secreção de insulina não está completamente ausente, graças à formação de ilhas celulares pancreáticas distintas das células de Langerhans [11].

O quadro clínico é habitualmente insidioso, com uma hiperglicémia inicialmente pós-prandial que evolui para hiperglicémia em jejum. Os sintomas clássicos (poliúria, polidipsia, perda de peso, atraso no desenvolvimento sexual secundário e declínio da função pulmonar) podem sugerir o diagnóstico; ao contrário da cetoacidose, que é rara [49]. De destacar que os doentes com FQ e DM apresentam uma qualidade de vida e sobrevida inferiores, com a função pulmonar a diminuir cerca de 3 anos antes do diagnóstico da DM (a intolerância à glicose parece promover a alteração da arquitetura do pulmão e suscetibilidade a infeções) [65], [70], [79].

As consequências microvasculares são frequentes: a nefropatia até 21% e a retinopatia e a neuropatia até 16% dos doentes, sendo potenciadas pelo uso de antibióticos nefrotóxicos ou anti-inflamatórios e défices vitamínicos [65], [83].

O seu diagnóstico é semelhante ao dos doentes sem FQ, exceto o da nefropatia (uma vez que a excreção urinária de albumina basal se encontra diminuída) [84].

Não existem muitas informações relativas às complicações macrovasculares, provavelmente devido à baixa esperança de vida, quase ausência de obesidade e baixa incidência de dislipidemia e hipertensão [11].

As orientações da *American Diabetic Association* para o diagnóstico da DM na FQ, incluem glicémia aleatória superior ou igual a 7 mmol/L ou glicémia 2 horas após consumo de 75 gramas de glucose oral superior ou igual a 11.1 mmol/L [85].

A prova de tolerância à glicose oral deve ser aplicada como rastreio anual após os 6 anos ou em todos os doentes sob alimentação entérica e parentérica, hospitalizados por doença severa e que apresentem uma perda ponderal inexplicada [65]. Já a hemoglobina glicada não é fiável como rastreio [65].

O diagnóstico e tratamento precoces da DM podem regredir o declínio da função pulmonar, sendo importantes para a qualidade de vida e sobrevida dos doentes. A insulina controla a glicémia, melhora o estado nutricional e função pulmonar [86]. Os antidiabéticos orais são controversos, pelas suas contraindicações e riscos [87].

Em doentes com FQ, DM e alteração severa da função pulmonar, existem autores que sugerem o transplante pancreático ou de ilhas pancreáticas após ou concomitantemente a uma intervenção pulmonar [88].

### Fígado e Vesícula Biliar

A ausência da proteína CFTR nas células epiteliais que delimitam os ductos biliares é responsável pela redução na secreção e transporte de cloreto e água, resultando numa bÍlis viscosa, que facilmente obstrui os ductos e origina cirrose biliar multilobar ou focal [25], [71]. O envolvimento hepático pode ser secundário ao envolvimento de outros órgãos, como no caso de cor pulmonale ou desnutrição.

A maioria dos doentes apresenta alterações da função hepática, mas apenas alguns desenvolvem esteatose hepática e doença hepática [85].

Numa minoria, a situação evolui para cirrose com hipertensão portal secundária ou carcinoma hepatocelular [89]. Também já foram documentadas litíase vesicular, colecistite aguda ou crónica e colangite esclerosante [71].

O rastreio é anual e consiste no controlo analítico (de transaminases hepáticas,  $\gamma$ -glutamilttransferase e fosfatase alcalina), associado ou não a ecografia abdominal (que não deteta alterações hepáticas precocemente) [49].

O ácido ursodesoxicólico pode ser útil (apesar dos benefícios clínicos não serem claros) e o transplante hepático pode ser proposto em situações terminais (com uma sobrevida em mais de metade dos doentes ao segundo ano) [49], [90].

### Intestino delgado

Apesar do tecido intestinal frequentemente não aparentar alterações, podem ser observadas alterações histológicas, como muco superficial viscoso e aumento da atividade das células produtoras de muco [48]. O muco viscoso contribui para o conteúdo intestinal desidratado que facilita a obstrução intestinal [49].

Quase 10% dos recém-nascidos com FQ apresenta um quadro típico de obstrução intestinal nas primeiras 24 horas de vida, denominado de íleus meconial [41]. Este associa distensão abdominal, vômitos e obstipação e é frequentemente diagnosticado pela radiografia simples abdominal, que demonstra níveis hidro-aéreos, cólon de pequenas dimensões e imagem granular meconial [49], [91]. O diagnóstico pode ser realizado por ecografia a partir das 16 semanas de gestação (com hiperecogenicidade intestinal e/ou ansas intestinais de calibre aumentado) [92], [93]. Também volvo, atresia ou peritonite podem estar presentes aquando do nascimento.

O Síndrome de Obstrução Intestinal Distal (SOID) é equivalente ao íleus meconial e afeta até 20% dos adolescentes e adultos com FQ, sendo geralmente bilateral [41], [71], [94], [95]. Alguns dos fatores de risco para SOID em doentes com FQ são insuficiência pancreática, genótipo severo, história de íleus meconial ou SOID, status pós-transplante, DM e desidratação [91]. Este pode associar-se a um aumento rápido das enzimas pancreáticas e complicar em obstrução completa, invaginação ou volvo [95]. A radiografia abdominal em ortostatismo mostra distensão das ansas intestinais, massa íleo-cecal irregular granular e níveis hidro-aéreos [95].

Mesmo na ausência de SOID, pode existir dor e distensão abdominal recorrentes, obstipação crónica, apendicite, refluxo gastroesofágico, pneumatose intestinal ou úlcera péptica [71]. Com o aumento da sobrevida destes doentes, verifica-se um aumento do risco de cancro do trato gastrointestinal [96].

### Função absorptiva

É habitual os doentes apresentarem-se subnutridos e com atraso do desenvolvimento estatura-ponderal, mesmo seguindo uma alimentação adequada [49]. Existe uma relação clara entre a doença pulmonar não controlada e a desnutrição, uma vez que o aumento do trabalho respiratório e a inflamação crónica aumentam as necessidades energéticas basais, sobretudo durante exacerbações [97].

Uma das causas major da subnutrição característica da FQ é a insuficiência pancreática, com conseqüente déficit da absorção lipídica, proteica e vitamínica. A clínica de flatulência, esteatorreia e diarreia fétida é frequente e, quando evidente, prevê uma capacidade de secreção enzimática pancreática inferior a 2% [13].

Com suplementos dietéticos, enzimáticos e energéticos é possível alcançar um crescimento próximo do das crianças saudáveis [85].

Défices proteicos totais na infância são raras, mas alguns lactentes podem apresentar hipoalbuminémia, edema e anemia associadas a teste do suor negativo [48]. Apesar de em fases tardias a produção de albumina diminuir, a principal causa de hipoalbuminémia é o aumento do volume plasmático por insuficiência cardíaca direita.

Na FQ verifica-se diminuição da absorção intestinal lipídica, que é distinguível da má digestão lipídica por ausência de lipase pancreática, uma vez que a esteatorreia mantém-se mesmo com terapêutica com cimetidina [98].

Também se verifica um déficit de vitaminas lipossolúveis. O déficit de vitamina D é frequente, sobretudo no Inverno em países nórdicos, contribuindo para a doença osteoporótica [49]. Apesar de pouco frequente, o déficit de vitamina A pode originar menor acuidade visual noturna, xerofthalmia e hipertensão intracraniana idiopática [55]. O déficit de vitamina E prolongado pode conduzir a complicações neurológicas, como neuropatia periférica [49]. O déficit de vitamina K encontra-se associado a alterações da coagulação, mas também doença osteoporótica [48], [49]. Outros elementos essenciais (como o ferro e zinco), também podem encontrar-se reduzidos

O doente deve conduzir uma dieta hipercalórica sem restrição para açúcares simples, sal ou gorduras [86], [99].

➤ **Glândulas Salivares**

As secreções salivares de doentes com FQ são altamente concentradas, devido ao aumento de isoenzima salivar e de lipase lingual [48], [100]. Ao contrário da lipase pancreática (que se encontra diminuída), a lipase lingual é ativada no pH ácido do estômago, permitindo a hidrólise de triglicéridos e sendo provavelmente responsável pela atividade lipolítica duodenal dos doentes com FQ [48], [100]. Suplementos de lipase podem suprimir o defeito lipolítico associado à insuficiência pancreática [100].

➤ **Glândulas Sudoríparas**

Nos indivíduos saudáveis, durante a progressão do suor pelo ducto sudorífero, o seu principal componente (cloreto de sódio) vai sendo absorvido pelo canal CFTR [51], [101].

Na FQ, a quantidade de suor produzida é normal, mas a concentração de cloreto de sódio encontra-se elevada (devido à incapacidade de absorver cloreto) [8], [102], [103]. A confirmação do aumento de cloreto constitui um dos principais testes diagnósticos [104].

Podem ocorrer também o síndrome de depleção aguda de sal, alcalose metabólica ou desidratação hiponatémica hipoclorémica [11].

➤ **Sistema Génito-Urinário**

Em doentes de ambos os géneros verifica-se um início tardio do desenvolvimento sexual secundário.

No género masculino, a esterilidade é muito frequente, mesmo na presença de mutações ligeiras – pelo menos 95% dos doentes apresentam azoospermia obstrutiva por Ausência Bilateral Congénita dos Vasos Deferentes (ABCVD) com espermatogénese normal [105], [106]. A presença de ABCVD na ausência de doença pulmonar ou alterações pancreáticas foi documentada, subsistindo o risco do desenvolvimento de sintomas clássicos a longo prazo [107], [108].

Em doentes do género masculino com FQ ou ABCVD isolado, é possível recorrer a tecnologias de reprodução medicamente assistida [11]. Em caso de pelo menos uma mutação CFTR, o primeiro passo é a consulta de aconselhamento genético e, posteriormente, o estudo molecular completo do gene CFTR da companheira. Se a companheira não for portadora de mutação CFTR, é realizada biópsia testicular com posterior injeção intracitoplasmática de espermatozoide [106], [109]. Se a companheira for portadora de mutação CFTR, após a injeção intracitoplasmática de espermatozoide, procede-se ao diagnóstico genético pré-implantatório para pesquisa de mutações no embrião ou a diagnóstico pré-natal [110].

Em doentes do género feminino, o muco cervical é espesso, o que dificulta a mobilização de espermatozoides [11]. O ciclo menstrual pode ser anómalo, mas a fertilidade não é afetada de forma tão severa como nos doentes [49].

Apesar dos problemas nutricionais e patologia pulmonar em grávidas com FQ, os avanços terapêuticos e a estabilidade clínica permitem uma gravidez bem tolerada [11], [18], [111], [112]. O risco de deterioração clínica e morte precoce após a gravidez é equiparável à sua ausência [11], [111]. É aconselhado o planeamento e seguimento da gravidez, sendo que alguns dos riscos presentes são atraso do crescimento fetal, parto prematuro e aborto [18], [111], [112].

### ➤ **Doença Osteoporótica**

As alterações ósseas que conduzem a osteopénia e osteoporose são uma complicação sistémica importante em quase 35% dos adultos com FQ, o que justifica o seu rastreio regular [85]. Estas alterações são semelhantes à osteoporose da população em geral: diminuição da densidade mineral óssea e deterioração da microarquitetura óssea, com risco aumentado de fratura [49], [85], [113]. São fatores de proteção a boa função pulmonar, o tratamento agressivo eficaz de exacerbações pulmonares, o bom estado nutricional e o exercício físico [49]. Existe correlação entre os níveis de indicadores inflamatórios e as alterações da arquitetura óssea, sendo a proteína C-reativa um dos indicadores mais importantes [85].

No estudo da doença osteoporótica em doentes com FQ, o Z-score inferior ou igual a 2,5 indica doença mineral óssea significativa [85].

➤ **Sistema Músculo-Esquelético**

A osteoartropatia pulmonar hipertrófica também é encontrada nestes doentes, envolvendo o terço distal do fémur, tibia, rádio, cúbito e úmero e associando-se a doença pulmonar avançada (sendo que evolui com as exacerbações pulmonares e resolve com o seu tratamento) [11], [49]. Também são observadas periostite, formação óssea subperiosteal, artrite, efusão articular e edema de tecidos moles [11]. Os episódios de artrite duram até 2 semanas e não estão associados temporalmente às exacerbações pulmonares.

➤ **Vasculite Sistémica e Artropatia**

Apesar de serem complicações pouco frequentes de FQ, podem ser graves e difíceis de tratar [49].

Casos recorrentes de rash purpúrico distal documentados podem dever-se a inflamação sistémica, com degradação de complexos imunes nos capilares [49].

Já a artropatia resulta da inflamação sistémica e consequente resposta imunitária contra o tecido conjuntivo, o que ainda não foi comprovado [85].

➤ **Sistema Renal**

No sistema renal de doentes com FQ é frequente encontrar-se nefrocalcinose e nefrolitíase, tendo sido documentadas em 90% dos doentes autopsiados [71]. Também a glomerulonefrite por nefropatia a imunoglobulina A pode ser encontrada [71].

### **Diagnóstico**

O diagnóstico precoce da FQ (ou exclusão do mesmo) é extremamente importante para proporcionar ao doente aconselhamento médico apropriado, evitando o pior prognóstico associado ao início tardio do tratamento [13], [49], [114], [115].

Apesar da imensa heterogeneidade, o diagnóstico assenta em critérios clínicos, que são suplementados com exames complementares de diagnóstico [25], [49].

Os critérios de diagnóstico baseiam-se nos vários fenótipos da doença. O diagnóstico é confirmado perante clínica característica, história familiar ou rastreio neonatal positivo, concomitantemente a teste laboratorial positivo, seja teste de suor, diferença de potencial nasal (DPN) ou 2 mutações CFTR [13], [49].

➤ **Segundo a Direção-Geral de Saúde**

Segundo a Direção-Geral de Saúde (DGS), a marcha diagnóstica de FQ é indicada em [92]:

- história familiar de FQ em irmão ou mutações CFTR em progenitores;
- risco genético fetal, após confirmação prévia de mutação CFTR dos progenitores, e intenção de interromper a gravidez;
- suspeita pré-natal por ecografia fetal anómala;
- rastreio neonatal positivo;
- suspeita clínica, em criança ou adulto.

Perante história familiar e risco genético fetal, a investigação é iniciada pela confirmação das mutações identificadas nos progenitores [92]. Perante suspeita pré-natal e intenção de interromper a gravidez, é indicado o estudo genético fetal [92]. No recém-nascido, a marcha diagnóstica inicia-se pelo doseamento de IRT e da proteína associada à pancreatite (PAP) no cartão de Guthrie [92].

O diagnóstico é realizado pela prova de suor. A prova de referência é o teste quantitativo iontoforético de pilocarpina, que se positivo, deve ser confirmado com a sua repetição ou com estudo genético. Já o método semi-quantitativo determina a condutividade do cloreto de sódio no suor, constituindo um teste de rastreio que posteriormente é confirmado pelo método quantitativo (com sensibilidade e especificidade superior em menor tempo e custo) [116].

O pedido de estudo genético é complementado com indicação, clínica e origem étnica e geográfica para ajuste das mutações a pesquisar, sendo indicado se a prova de suor apoiar o diagnóstico de FQ num familiar de doente ou no período pré-natal. Em Portugal, no Laboratório de Genética Humana do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, o painel padronizado pesquisa 92,7% das mutações associadas à FQ encontradas na população portuguesa [92].

Quando a prova de suor e o estudo genético são inconclusivos, é indicada a DPN ou a determinação da secreção de cloreto a nível da mucosa intestinal [92]. A quantificação de elastase fecal suporta o diagnóstico e está indicada após as 2 semanas de vida, indicando insuficiência pancreática se inferior a 200 ug/gr [92].

Quando a investigação diagnóstica é inconclusiva ou quando o diagnóstico é alcançado, o indivíduo deve ser referenciado para consulta especializada de FQ [92].

➤ **Crítérios Clínicos**

A apresentação clínica típica consiste na tríade diagnóstica de doença sino-pulmonar crónica, insuficiência pancreática e alto teor de cloreto no suor. Mas qualquer uma das alterações clínicas discutidas pode existir.

Na maioria dos diagnósticos, uma criança com sintomas clássicos ou história familiar apresenta testes de suor positivos.

Um indivíduo, mesmo se assintomático, com um irmão doente apresenta 25% de probabilidade de ser diagnosticado – justificando a monitorização clínica e em certas situações, a execução de teste de suor [13].

➤ **Tripsina Imunoreativa Sérica**

A medição de IRT serve de base ao melhor rastreio neonatal atual (apesar de não medir a função exócrina), encontrando-se positivo em mais de 90% dos lactentes afetados [48]. Este teste é apenas de rastreio, devendo posteriormente ser confirmado.

Os níveis de IRT são superiores no sangue devido ao aumento da libertação sanguínea de secreções ductais pancreáticas alteradas [11], [117]. Os níveis de IRT podem estar aumentados até 5 vezes, mesmo em crianças com mutações das classes IV ou V, sendo que uma concentração muito elevada é consistente com lesões pancreáticas, mas não específicas de FQ [55], [115], [118]. O IRT pode representar um biomarcador de risco para deficiência pancreática exócrina, permitindo a substituição enzimática precoce [80].

Os níveis diminuem após o primeiro mês de vida, sendo este teste pouco fiável após o período neonatal. Algumas condições podem produzir um resultado falso-positivo, como trissomia 13 ou 18, stress, infeção congénita, falência renal, atresia intestinal ou DM [119].

### ➤ **Teste de Suor**

Desde 1959, o teste de suor mantém-se como *gold standard* no diagnóstico de FQ, porém não é fidedigno como rastreio em lactentes (não devendo ser realizado se peso inferior a 2 kg ou menos de 48 horas de vida) [115], [120], [121].

Este teste é denominado de teste quantitativo iontoforético de pilocarpina por envolver a administração transdérmica de pilocarpina para estimular a secreção de suor [116]. É um teste laborioso que obtém um volume de suor que é posteriormente alvo de uma análise bioquímica de eletrólitos [116], [122].

A fiabilidade deste teste aumenta com as repetições – a principal causa de falsos-positivos e falsos-negativos é o erro técnico, sendo positivo em 98% dos doentes com FQ [123]. Desde que utilizado um volume adequado de suor, executado por técnicos experientes e sem entidades associadas a falsos-negativos, um resultado positivo é diagnóstico. Estas entidades são raras: amostra diluída, subnutrição, edema, baixa taxa de produção de suor, desidratação, hipoproteinémia e mutações CFTR com preservação da função de ducto de suor [11], [115]. Os falsos-positivos devem-se a dermatite atópica, subnutrição, hiperplasia adrenal congénita, insuficiência adrenal, disfunção autonómica, privação ambiental, hipotiroidismo, diabetes insípida e síndrome de Mauriac, Klinefelter ou Munchausen [115], [121], [124].

Num indivíduo saudável ou portador de mutação CFTR de FQ, as concentrações médias de sódio e cloreto rondam os 30 mmol/L [115]. Este método estabelece o diagnóstico de FQ quando a concentração de cloreto é superior a 60 mmol/L (ou a 40 mmol/L nas crianças) [22], [35], [115], [125]. Valores superiores a 160 mmol/L constituem erro técnico, como por evaporação ou contaminação [11].

O teste deve ser interpretado consoante a idade do indivíduo, sendo de difícil interpretação em crianças mais velhas – até 10% dos adolescentes saudáveis apresenta concentrações salinas superiores a 60 mmol/L [115]. Estas situações podem ser clarificadas pelo teste de supressão por fluodrocortisona, que vai aumentar a absorção de sódio pela glândula sudorípara normal [115]. É expectável uma diminuição dos eletrólitos até valores normais, não surtindo esse efeito no indivíduo com FQ [115].

O diagnóstico de FQ só é estabelecido se a concentração de cloreto no suor se encontrar aumentada em 2 ocasiões diferentes, num doente com pelo menos uma característica clínica ou história familiar [13], [126].

➤ **Genotipagem da Mutação CFTR**

Após a descoberta do gene da FQ em 1989, o diagnóstico pode ser conseguido pela identificação de 2 alelos mutantes, sendo que os testes comerciais para os 86 alelos mais frequentes identificam cerca de 93% dos doentes [115]. Perante a variedade de mutações conhecidas, é possível não identificar algumas das mais raras.

O estudo genético pré-natal consiste frequentemente no estudo paterno, apenas após um estudo materno positivo [38]. Se ambos os pais forem diagnosticados como heterozigóticos para um alelo de FQ, a amniocentese ou a biópsia das vilosidades coriônicas está indicada para genotipagem do DNA fetal [38].

Todos os indivíduos com suspeita de FQ devem dispor de genotipagem, sendo que a maioria dos laboratórios procura as 4 ou 5 mutações mais comuns (consoante as variações étnicas e geográficas). Na maioria dos casos, a genotipagem só é efetuada após um teste de suor indisponível ou inconclusivo; mas, em casos selecionados, este pode ser o exame inicial (como na investigação pré-natal em fetos de alto risco, rastreio em recém-nascidos com IRT elevado, crianças sintomáticas que não produzem volumes de suor adequados e irmãos de indivíduos com FQ) [11]. Geralmente, a genotipagem é reservada para indivíduos com diagnóstico clínico, história familiar, criança com íleus meconial, parceiro de portador ou casal de portadores de mutações CFTR que pretendem engravidar, indivíduo do género masculino com ABCVD, feto com intestino hiperecogénico à ecografia ou recém-nascido com rastreio positivo e resultado negativo no kit comercial [12], [127].

Existem no mercado *kits* comerciais de diagnóstico das mutações mais frequentes na população caucasiana [127]. A maioria destas mutações é recomendada pelo *American College of Medical Genetics* e pelo *College Of Obstetricians and Gynecologists*, sendo as restantes específicas para determinadas populações [127]. Se apenas uma ou nenhuma mutação for detetada pelo *kit* comercial, recorre-se a um estudo molecular completo do gene CFTR.

### ➤ Casos Atípicos

A FQ atípica é uma forma de FQ mais branda, que geralmente resulta da associação de uma mutação severa com uma mutação menos frequente ou uma alteração das repetições trinucleotídicas do gene CFTR [128]. Em vez dos sintomas clássicos, o doente atípico apresenta apenas disfunção discreta de um sistema orgânico, podendo ou não apresentar níveis elevados de cloreto no suor [128]. Aproximadamente 2% dos doentes com FQ apresenta um “fenótipo atípico” (que associa doença sinopulmonar, suficiência pancreática e teste de suor normal ou borderline), associado a menor morbidade e mortalidade e a possibilidade de desenvolvimento a longo prazo de outros sintomas [128].

Alguns doentes podem exibir uma única característica clínica predominante: seja anomalias eletrolíticas, pancreatite, doença hepática, sinusite, ABCVD, bronquiectasias, asma, pólipos nasais, aspergilose broncopulmonar alérgica, hipersecreção crónica bronquial, hipertripsinémia transitória neonatal ou bronquite crónica a *Pseudomonas* [13], [75], [108], [129]

Um caso de diagnóstico difícil (como indivíduos com características clínicas, teste de suor não diagnóstico e apenas 1 mutação CFTR de FQ identificada), pode ser um caso atípico ou portador, devendo-se prosseguir a investigação diagnóstica [13].

**Avaliação Sistemática no Diagnóstico de Casos Atípicos**

Perante casos atípicos de FQ, deve-se proceder a [13]:

1. Repetição do teste de suor em centro especializado;
2. Avaliação do sistema respiratório (a considerar consoante a idade):
  - Exame Bacteriológico da Expetoração, procurando especificamente colonização por *Pseudomonas* e *Staphylococcus*;
  - Mecânica ventilatória;
  - Imagiologia do tórax e seios perinasais.
3. Exclusão de etiologias de outras doenças pulmonares crónicas:
  - Defesas diminuídas (imunodeficiências,  $\alpha$ 1-antritripsina, entre outras);
  - Aspiração recorrente;
  - Discinésia ciliar.
4. Avaliação das funções pancreáticas, gastrointestinal e hepática, se indicado.
5. Avaliação urológica, quando pertinente:
  - Exploração escrotal e exame urológico;
  - Espermograma;
  - Ecografia transretal do sistema génito-urinário.
6. Pesquisa de mutações raras, orientada pela clínica, etnia e geografia;
7. Exclusão de outros diagnósticos possíveis.

Para obter mais evidências a favor ou contra o diagnóstico de FQ, outros exames auxiliares de diagnóstico podem ser realizados.

➤ **Outros Exames Auxiliares de Diagnóstico**

**Diferença de Potencial Nasal**

O transporte ativo de iões através do epitélio respiratório resulta numa diferença de potencial, que pode ser medida *in vivo* [130]. A absorção de sódio é o principal transporte iónico das VA, sendo a diferença de potencial negativa (medida entre a exploração nasal e subcutânea no antebraço) [126].

Este teste permite a medição da DPN, detetando transporte iónico anómalo pelas células epiteliais [131]. A linha basal representa o equilíbrio entre o fluxo de sódio e cloreto e distinguem-se padrões distintos de VA afetadas ou não por FQ.

Nas VA saudáveis, a DPN é menor, diminui ligeiramente após perfusão com amilorido e aumenta significativamente após a secreção de cloreto (resposta significativa à solução que estimula a sua secreção). O traçado de DPN na FQ é distinguível do traçado saudável por várias razões [13], [126]:

- a DPN basal é altamente negativa (refletindo a hiperabsorção de sódio através de uma barreira relativamente impermeável ao cloreto);

- ocorre redução brutal da DPN após perfusão nasal de amilorido (que inibe os canais de sódio e a sua hiperabsorção, conduzindo à despolarização da membrana);

- DPN diminui pouco (ou nada) após perfusão nasal de solução que estimula a secreção de cloreto (refletindo a ausência da secreção pela CFTR).

Este teste pode excluir ou diagnosticar FQ após teste de suor equívoco; contudo, não é raro este apresentar resultados ambíguos, sendo os falsos-negativos verificados sobretudo em inflamação ou polipose nasal [126].

### **Mecânica Ventilatória**

A espirometria é o método *gold standard* para avaliar a função pulmonar em indivíduos com FQ [23], [49]. Outros exames que podem ser importantes são a oscilometria de impulso (não sendo necessária uma expiração forçada voluntária), a pletismografia, a capacidade de difusão de monóxido de carbono, o índice de clearance pulmonar, a prova de marcha e a polissonografia [23].

Numa fase inicial da FQ, o doente apresenta características obstrutivas, como *air trapping* e hiperinsuflação, elevando o rácio entre volume residual e capacidade pulmonar total [132].

O Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da Capacidade Vital Forçada (CVF) é tanto o primeiro parâmetro a alterar-se como aquele que mais se altera, podendo os valores de CVF e volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV<sub>1</sub>) serem normais – demonstrando o envolvimento das VA periféricas [132].

É expectável que com a evolução da doença, a CVF e o FEV<sub>1</sub> se mantenham inalterados e que os restantes parâmetros se reduzam exponencialmente [132].

O FEV<sub>1</sub> é o parâmetro ideal para avaliar a função respiratória e constitui o melhor fator preditivo de mortalidade, apesar de pouco sensível em fase inicial [132]. As exacerbações são um fator preditivo de declínio pulmonar [133], [134]. Na doença avançada, ocorre dessaturação de oxihemoglobina, diminuição do FEV<sub>1</sub> com padrão obstrutivo na espirometria (mas também restritivo refletindo as lesões fibróticas).

Uma avaliação ampla da função pulmonar permite identificar 3 padrões respiratórios evolutivos distintos: em que os valores permanecem estáveis por meses ou anos, em que após um período estável ocorre declínio linear da função pulmonar ou em que um declínio linear progressivo se inicia aos 6 anos de idade [132].

A pletismografia revela-se útil para quantificar a hiperinsuflação [23]. Para manter a ventilação alveolar, o consumo de O<sub>2</sub> e o trabalho respiratório em repouso aumentam.

### **Multiple Breath Washout Technique**

Esta técnica analisa a heterogeneidade da distribuição ventilatória, sendo um marcador sensível da obstrução das pequenas VA [135]. Este método é mais sensível que a espirometria em relação às alterações nas pequenas VA, podendo estar alterada apesar de resultados normais da pletismografia e espirometria em doentes [136].

### **Radiografia Torácica**

Alterações iniciais consistem em hiperinsuflação, espessamento peribrônquico, *air trapping*, bronquiectasias, abscessos, infiltrados e atelectasia. [23].

### **Tomografia Computorizada de Alta Resolução (TCAR) do Tórax**

Apesar das limitações na resolução das imagens por TC (tomografia computadorizada), estas possuem maior resolução numa fase precoce da FQ [23], [49].

Um sinal precoce da afeção das pequenas VA é a heterogeneidade lobular ou segmentar do parênquima (designada de perfusão em mosaico), evidenciando *air trapping*, zonas pulmonares hipodensas e sub-perfusão [49]. O espessamento das paredes dos bronquíolos permite a visualização das pequenas VA [49].

### **Ressonância Magnética Nuclear**

A ressonância magnética nuclear permite visualizar os espaços ventilados, sendo mais sensível para detetar defeitos da ventilação do que a TCAR.

Este método é mais dispendioso e menos acessível que a TC, estando indicada para avaliar doenças do intestino delgado e hepatobiliares quando os restantes exames são inconclusivos ou em alérgicos ao contraste iodado [23]. Este é um método apelativo para a monitorização a longo prazo, por não impôr exposição a radiação.

### **Imagiologia dos Seios Perinasais**

O exame de eleição para o estudo das VAS é a TC, que permite aquisição volumétrica e posterior reformatação em vários planos [23].

A opacificação dos seios perinasais é um achado quase universal entre os doentes, sugerindo o diagnóstico [23].

### **Exame Bacteriológico da Expetoração e Lavado Bronco-Alveolar**

Este exame demonstra uma alta percentagem de neutrófilos e permite identificar *P. Aeruginosa*, bem como outros agentes já descritos neste trabalho.

### **Teste de Avaliação de Má-absorção Intestinal**

Os testes de função pancreática têm sido realizados principalmente para avaliar a necessidade e eficiência da terapêutica, e não para confirmar o diagnóstico.

Alguns destes testes são fáceis de executar, como o doseamento da gordura fecal ou a quantificação do défice de quimotripsina. O teste para determinar a elastase fecal quantifica a função pancreática com grande sensibilidade e especificidade [11]. Existem outras avaliações raramente realizadas, como a medição de outras enzimas pancreáticas ou do volume, pH e eletrólitos dos líquidos duodenais.

A medição da corrente intestinal surge como alternativa à DPN, permitindo discriminar os indivíduos que apresentam secreção residual do ião cloreto [90].

### **Análise dos Espermatozóides**

A análise do sémen nos doentes com ABCVD (comparativamente a indivíduos saudáveis) deteta um pH menor, elevadas concentrações de ácido cítrico e fosfatase, baixa concentração de frutose e alterações da coagulação [137].

➤ **Rastreamento Pré-Natal**

Devido à variabilidade de mutações e ao elevado número de portadores, o rastreio pré-concepcional ou pré-natal de FQ torna-se essencial. O rastreio pré-natal associa-se a maior qualidade de vida e sobrevivência de crianças com FQ [138], [139].

Há vários protocolos que podem ser aplicados: IRT/IRT, IRT/teste de suor, IRT/DNA, IRT/DNA/IRT e IRT/lactase meconial, sendo que os dois mais frequentes são o IRT/DNA e o IRT/IRT [76], [140].

Ambos partilham a 1ª fase, em que se realiza o IRT numa amostra de sangue entre o primeiro e terceiro dias de vida do recém-nascido. Na segunda fase, repete-se o IRT em sangue fresco após 3 semanas (protocolo IRT/IRT) ou realiza-se um teste para a mutação  $\Delta F508$  (protocolo IRT/DNA) [140]. O protocolo IRT/DNA é descrito como mais eficiente, rápido e com menos falsos-positivos e falsos-negativos, não implicando nova colheita de sangue [76], [114], [141]. Um teste positivo implica referência para teste diagnóstico (de suor ou molecular do gene CFTR) [76].

O rastreio pré-natal é realizado em vários países (como EUA, Austrália, Holanda, França e Polónia), mas em Portugal não foi implementado pela ausência de critérios para rastreio universal [15], [24], [142]–[144]. Tal pode explicar o diagnóstico mais tardio em Portugal, em que 70% dos diagnósticos se sucederam ao rastreio neonatal, com a idade média de 1,8 meses [15].

Já o rastreio neonatal foi implementado em Portugal em Outubro de 2013 [92].

➤ **Rastreio Pré-Concepcional**

Em 2001, o *American College of Medical Genetics*, o *American College of Obstetricians and Gynecologists* e o *National Human Genome Research Institute* reuniram-se e criaram orientações específicas para o rastreio pré-concepcional. Segundo as mesmas, os indivíduos que devem ser rastreados são [12]:

- Familiares de doentes com FQ;
- Parceiro reprodutivo de doente com FQ;
- Casais que pretendem engravidar, em que pelo menos um é caucasiano descendente de Judeus europeus ou Ashkenazi.

O rastreio destas populações étnicas justifica-se pelo elevado número de portadores e pela provável deteção da maioria das mutações prevalentes [145]. É recomendado o rastreio de outros grupos étnicos de menor risco, sendo indispensável explicar a probabilidade de falsos-negativos.

Existem 2 métodos válidos para o rastreio (o de casal e o sequencial), devendo a escolha considerar a população-alvo, a clínica e a orientação médica [145]. No rastreio de casais são analisadas amostras biológicas de ambos os parceiros – este método é recomendado em casais caucasianos e de descendência judia europeia ou Ashkenazi [145]. No rastreio sequencial, um dos parceiros (habitualmente a mulher) é rastreado primeiro, e só após resultado positivo se rastreia o parceiro – este método é útil em grupos populacionais com menor frequência de portador [145].

### Tratamento

Os objetivos do tratamento da FQ são adaptados a cada doente, com o intuito de melhorar a esperança e qualidade de vida dos doentes. Os tratamentos são essencialmente direcionados aos sintomas: desnutrição, obstrução pulmonar, infecção pulmonar e complicações [64], [98]. Os objetivos são alcançar um estado nutricional e desenvolvimento adequados, reduzir o declínio da função pulmonar, atrasar o desenvolvimento da lesão pulmonar e diminuir a frequência das agudizações.

Para atingir os objetivos referidos, o doente deve ser seguido em consulta especializada todos os 3 meses e os que não infetados cronicamente com *P. Aeruginosa* devem realizar culturas de secreções das VA todos os 3 meses [35], [90]. O doente deve manter hábitos saudáveis, manter-se hidratado e evitar irritantes respiratórios e agentes infecciosos respiratórios.

Sendo uma doença monogénica, esta constitui uma candidata ideal para terapêutica genética inovadora, potencialmente curativa. Apesar do seu potencial, as opções terapêuticas ainda têm um longo processo de desenvolvimento no futuro.

### **Estado Nutricional**

Para manter um bom estado nutricional nos doentes com FQ, encontram-se disponíveis suplementos enzimáticos ou vitamínicos e bloqueadores de acidez do estômago [11], [25], [38], [80], [146]. Ainda assim, cerca de 20% das crianças e 40% dos adultos com FQ apresentam insuficiência nutricional [38], [85].

Mais de 90% dos doentes beneficiam de suplemento de enzimas pancreáticas [90]. Nem sempre este suplemento corrige a má-absorção, uma vez que o pH intestinal não é suficientemente alcalino para a ativação das enzimas (que pode ser otimizado com inibidores da secreção gástrica) [98]. As enzimas exógenas podem corrigir até 80% da má-absorção, apesar do estado de perda energética se manter.

Os suplementos vitamínicos devem ser ponderados, pelas complicações associadas ao défice vitamínico típico da FQ [49], [90].

### **Desobstrução das Vias Aéreas**

Os doentes com FQ tem ao seu dispor terapêuticas mecânicas e farmacológicas que promovem a clearance das secreções, diminuindo o risco de exacerbação e de infeção das VA [11], [25], [49].

A drenagem postural e cinesiterapia encontram-se indicadas em todos os doentes com compromisso pulmonar relevante, enquanto que o exercício aeróbico é recomendado para todos os que se encontrem aptos para tal [25], [38], [49]. O exercício físico associa-se a maior capacidade aeróbica e anaeróbica, melhor qualidade de vida e aumento da sobrevida [147]. O doente deve considerar os potenciais riscos: desidratação, hipoxémia, broncoconstrição, pneumotórax, hipoglicémia, hemoptise, hemorragia esofágica, arritmia, ruptura esplénica ou hepática e fraturas [147].

O método de *Ketchup-bottle* consistia em inverter o doente e percutir o tórax, sendo que posteriormente foi desenvolvido um colete mecânico torácico que transmite vibrações à parede torácica e VA através de insuflações e desinsuflações [38], [148]. A pressão expiratória positiva pode ser vantajosa perante a obstrução das pequenas VA ao aumentar o volume do fluxo aéreo além da obstrução, forçando as secreções a moverem-se para VA de maior calibre [49], [149]. A superioridade do colete vibratório comparativamente à pressão expiratória positiva não foi ainda documentada, apresentando até um número superior de exacerbações pulmonares [150]. Também a ventilação percussiva intrapulmonar pode ser benéfica, consistindo num circuito respiratório aberto com conversor de pressão-fluxo e nebulizador.

A fisioterapia promove a educação respiratória, melhoria da função pulmonar, controlo das infeções pulmonares, correção de deformidades torácicas posturais, aumento da força muscular e promoção da condição física ideal [147], [149].

Previamente às terapêuticas de clearance respiratória, aplicam-se broncodilatadores e solução hipertónica seguidos de corticosteróides,  $\beta$ -agonistas ou antibióticos inalados [11], [25], [49], [151]. A dornase- $\alpha$  também constitui uma opção terapêutica, sendo recomendada pela DGS para doentes com pelo menos 6 anos [90]. Este agente mucolítico do tipo DNase recombinante humana, que degrada o DNA libertado pelos neutrófilos nas secreções, diminui a sua viscosidade, com efeitos adversos mínimos e melhoria da função pulmonar [25], [146], [149], [152].

Quanto à N-acetilcisteína, não existem dados coerentes quanto à sua ação mucolítica, podendo ter algum papel na manutenção da função pulmonar [153]–[155]. A DGS recomenda-a como substituta da dornase- $\alpha$  recombinante e/ou do soro hipertónico em doentes com hemoptises moderadas ou graves ou associadas às mesmas em doentes com grave compromisso funcional respiratório [90].

A DGS também recomenda a inalação de solução salina hipertónica a 7% (em associação ou como alternativa à dornase- $\alpha$  recombinante) e associada a broncodilatador pelo risco de broncoconstrição [11], [25], [49], [90], [151], [153]. O manitol pode exercer um papel na rehidratação das VA ao promover o gradiente osmótico, aumentando o volume de LSA e a sua clearance; contudo, estão descritos efeitos adversos como hemoptises e tosse [153], [156].

Os agonistas  $\beta$ -adrenérgicos aumentam o fluxo aéreo a curto prazo (apesar da eficácia não se encontrar comprovada), podendo ser seleccionados em vez dos anticolinérgicos para combater a broncoconstrição. Os broncodilatadores aliviam a obstrução aérea, mas paradoxalmente podem reduzir a função pulmonar – o tónus muscular das VA danificadas pode ser indispensável para as manter permeáveis.

A DGS recomenda [90]:

- para a profilaxia do broncospasmo:  $\beta$ 2-agonistas de curta ação (previamente à cinesiterapia respiratória e à administração de fármacos inalados);
- para o tratamento do broncospasmo:  $\beta$ 2-agonistas de longa ação (ou como alternativa: corticoterapia inalatória ou associação com teofilina ou aminofilina);
- para o broncospasmo grave ou exacerbação: corticoterapia sistémica até controlo sintomático.

Também a oxigenoterapia é recomendada pela DGS se [90]:

- PaO<sub>2</sub> igual ou inferior a 55 mmHg;
- PaO<sub>2</sub> entre 55 e 60 mmHg, na presença de cor pulmonale crónico ou hipertensão pulmonar e/ou poliglobulia;

A ventilação não invasiva encontra-se indicada perante insuficiência respiratória global, mas não é justificável com o intuito de prolongar a morte em doente não elegível para transplante [49], [90].

### **Tratamento das Infecções Respiratórias**

Os exames bacteriológicos da expetoração devem guiar a antibioterapia nas infeções respiratórias, que pode ser oral ou ev, curta ou longa e de um único ou vários antibióticos. As doses de antibióticos são superiores às recomendadas em indivíduos saudáveis, podendo ser indicadas em diferentes fins: profilaxia, erradicação precoce da infeção, supressão da infeção crónica e tratamento das exacerbações.

Os antibióticos diferem consoante o agente: e fluoroquinolona para *Pseudomonas* e cefalosporina ou penicilina semi-sintética para *Staphylococcus* [38]. As fluoroquinolonas devem ser ponderadas, pelo rápido aparecimento de resistências.

A combinação de 2 antibióticos com diferentes mecanismos de ação (habitualmente cefalosporina associada a aminoglicosídeo) pode atrasar o aparecimento resistências. Para as exacerbações agudas, estão indicados antibióticos orais adaptados à cultura bacteriológica, durante pelo menos 2 semanas. Perante uma infeção grave, o tratamento ev é recomendado.

Os antibióticos em aerossóis (sendo a tobramicina a mais usual) podem ser úteis para as exacerbações pulmonares de doentes com idade superior a 6 meses – além de reduzirem a densidade de agentes patogénicos nas VA e de tratarem a infeção aguda, previnem futuras infeções e atrasam a colonização.

A DGS recomenda a antibioterapia consoante o microrganismo isolado [90]:

- se *Haemophilus Influenzae*: amoxicilina e ácido clavulânico, por 2 semanas;
- se *S. Aureus* sensível à meticilina:
  - na profilaxia (de doentes com idade inferior a 3 anos): flucloxacilina;
  - no primeiro isolamento: flucloxacilina, por 4 semanas (associada ou não a macrólido ou rifampicina) ou ácido fusídico, por 3 semanas;
  - na infeção crónica (em doentes com idade inferior a 3 anos ou superior a 3 anos com deterioração funcional respiratória): flucloxacilina permanente;
- se *S. Aureus* resistente à meticilina (MRSA):
  - no primeiro isolamento: rifampicina associada a ácido fusídico, por 3 semanas; em caso de insucesso: linezolid, por 3 semanas;
  - nas exacerbações de doentes colonizados cronicamente: rifampicina associada a ácido fusídico orais, por 3 semanas ou linezolid oral, por 3 semanas ou vancomicina, teicoplanina ou linezolid ev;

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

- se *P. Aeruginosa*:

- na colonização inicial: antibiótico anti-*Pseudomonas* inalatório até 12 meses associado a oral durante 3 semanas ou apenas um antibiótico anti *Pseudomonas* inalatório até 12 meses em ciclos;

- em caso de insucesso: repetir esquema ou associar um aminoglicosídeo com carbapenemo ou  $\beta$ -lactâmico anti *Pseudomonas* ev até 12 meses;

- na colonização crónica: colistina inalatória contínua ou 2 antibióticos (colistina, tobramicina ou aztreonam) inalatórios contínuos;

- em exacerbações: ciprofloxacina oral, por 3 semanas, associada a antibiótico anti-*Pseudomonas* inalatório ou aminoglicosídeo associado a carbapenemo ou  $\beta$ -lactâmico durante pelo menos 2 semanas ou, em situações de multirresistência, colistina ev durante pelo menos 2 semanas;

- se *Burkholderia Cepacia*: segundo antibiograma, 2 antibióticos ev durante pelo menos 3 semanas;

- se *Stenophomonas Maltophilia* e *Achromobacter Xylosoxidans*: considerar avaliação clínica e antibiograma, com antibioterapia durante pelo menos 2 semanas;

- perante fungos:

- se aspergilose broncopulmonar alérgica: corticoterapia sistémica; em caso de insucesso: antifúngico durante pelo menos 3 a 6 meses;

- se aspergilose invasiva: antifúngico ev, durante pelo menos 2 semanas;

- se micobactérias atípicas: associar antibióticos durante 12 meses após a negatificação das culturas.

As imunizações assumem um papel importante, sendo especialmente importantes para Pertussis, Sarampo, Varicela, *Haemophilus Influenzae* tipo I e *Streptococcus Pneumoniae*. A DGS recomenda a vacina da varicela, a imunoglobulina anti-varicela em doentes graves (após contacto sem história prévia de varicela ou se sob corticoterapia sistémica), a vacina anti-gripal anual após os 6 meses (em doentes e indivíduos próximos), a vacina anti-pneumocócica conjugada 13-valente (seguida, nos doentes com idade superior a 2 anos, da polissacárida 23-valente – se serologia negativa para pneumococos) e a vacina da hepatite A [90].

### **Supressão da Inflamação**

O ibuprofeno em alta dose e a corticoterapia reduzem o declínio da função pulmonar em jovens com FQ em bom estado geral de saúde [146], [157]. Para cada indivíduo devem ser ponderadas as desvantagens de cada opção (tendo os benefícios sido demonstrados para ambos). A corticoterapia apresenta efeitos adversos importantes, como o atraso de crescimento, desenvolvimento de cataratas e DM, bem como o ibuprofeno, com maior incidência de hemorragias intestinais.

A azitromicina apresenta benefícios em doentes com FQ com e sem infeção crónica por *P. Aeruginosa*, permanecendo o seu mecanismo por explicar – julga-se que possua propriedades “anti-biofilme” e module a resposta inflamatória [146], [158].

A suplementação de micronutrientes antioxidantes, como a vitamina E, vitamina C, β-caroteno e selénio poderá ser importante, considerando os altos níveis de marcadores de stress oxidativos nas VA dos doentes com FQ [159].

### **Terapêuticas Inovadoras**

#### **➤ Terapia Génica**

A terapia génica compreende a substituição celular de genes ausentes ou anómalos e a administração transitória de genes para modular as suas funções [17]. Por não atingir os resultados expeáveis, surgiu a farmacoterapia [38], [146].

Sendo uma doença monogénica que afeta principalmente o pulmão (que constitui um alvo de excelente acesso vascular e aéreo) e sendo recessiva e progressiva, a FQ é claramente uma ótima candidata a este tratamento inovador [160]. Ambos os acessos apresentam vantagens únicas, podendo ser combinadas: a via aerossol resulta numa expressão genética nas células epiteliais pulmonares sem distribuição sistémica e a via ev é dirigida às células endoteliais.

A transferência genética para células epiteliais pulmonares é possível, mas o seu efeito na expressão de CFTR é curto e seriam provavelmente necessárias várias repetições.

Estudos indicam que o tratamento genético não restaura significativamente a função pulmonar e a investigação futura deve responder às limitações atuais: o desenvolvimento de vetores ideais de aplicação única, a seleção dos melhores alvos e a compensação dos defeitos funcionais extra-pulmonares.

### ➤ Farmacoterapia da proteína CFTR

A farmacoterapia da proteína CFTR visa melhorar, corrigindo ou potenciando, a sua expressão e função e é dirigida à consequência funcional de cada mutação [161].

Sabendo que a mutação mais frequente ( $\Delta F508$ ) pertence à classe II, é premente a investigação para a identificação de um tratamento dirigido à mesma.

Atualmente, a pesquisa está focada em potenciadores, corretores e agentes “read-through”, constituindo terapêutica preferencial para certas classes de mutações consoante o seu mecanismo: os “read-through” para a classe I, os corretores para a classe II, os potenciadores para a classe III, IV e V [162], [163].

Os potenciadores aperfeiçoam a atividade do canal CFTR (se corretamente localizado), aumentando o fluxo iónico pelo canal proteico, sendo por isso particularmente interessantes para as classes III e IV [17], [164]. O *ivacaftor* foi o primeiro potenciador a ser aprovado para uso clínico e aumenta a atividade da CFTR, ao estabilizar e aumentar o tempo da CFTR em “estado aberto” [17], [25], [49], [165]. Encontra-se aprovado para doentes com idade superior a 2 anos e mutações “gating” da classe III selecionadas e foi recomendado pela *European Cystic Fibrosis Society* a integrar a terapêutica standard de doentes com a mutação G551D [17]. Este está associado a uma melhoria clínica significativa nos doentes com mutação CFTR Gly551Asp (que correspondem a cerca de 5% dos doentes com FQ) [166].

Os corretores (onde se inclui o *lumacaftor*) têm por objetivo corrigir o defeito, como o processamento incorreto com tráfego intracelular alterado, sendo útil para mutações da classe II [17].

Os agentes “read-through” permitem ao ribossoma ignorar um codão de terminação prematuro e produzirem uma proteína de tamanho completo [17], [153]. Esta categoria abrange antibióticos aminoglicosídeos, o *ataluren*, entre outros. O *ataluren* foi estudado para o tratamento de mutações da classe I (que afeta 10% dos doentes), mas demonstrou benefícios apenas se combinado com tobramicina [166].

Estudos em homozigóticos para a mutação F508del mostraram que os potenciadores ou corretores não possuem vantagens clínicas suficientes por si só, devendo ser tratados com um “cocktail terapêutico” [17]. Foi sugerido que tal se deva ao fato da mutação F508del incluir 2 defeitos de processamento distintos [167].

➤ **Estimulação da Secreção de Cloreto**

A secreção de cloreto pelas células epiteliais ocorre pela ação da CFTR, mas também por canais de cloreto alternativos, que se estimulados, poderão compensar a ausência ou diminuição da atividade da CFTR.

➤ **Inibição da Absorção Sódica**

Uma das funções da proteína CFTR inclui inibir o canal epitelial de sódio, cuja absorção está aumentada quando a CFTR está reduzida ou ausente (o que contribui para a depleção do LSA). Pensa-se que ao inibir este canal (e consequentemente a absorção sódica) se possa melhorar a função pulmonar, o que ainda não foi provado.

➤ **Terapêutica Osmótica**

Nos doentes com FQ (que apresentam depleção do LSA), promover o movimento osmótico para a superfície aérea (pela inalação de substâncias hipertónicas), poderá melhorar o transporte mucociliar e a função pulmonar [151].

### Transplante

Quando o doente apresenta uma insuficiência respiratória severa irreversível, após esgotadas todas as opções terapêuticas, recorre-se a oxigenoterapia e, eventualmente, a transplante pulmonar [11], [18], [25], [49], [90]. O transplante é o único tratamento curativo da FQ, pois os pulmões transplantados não desenvolvem o fenótipo específico da doença, proporcionando uma melhoria da qualidade de vida.

A FQ constitui a terceira indicação de transplante pulmonar a nível mundial, sendo a principal indicação de transplante pulmonar bilateral em crianças após os 5 anos e a terceira em adultos [168], [169]. Segundo o *CFR Patient Registry*, já foram realizados 1.305 transplantes pulmonares em doentes com FQ nos EUA até 2014, com o número a aumentar a cada ano, como visível no Gráfico 3 [2].

O primeiro transplante coração-pulmão em adultos com FQ foi em 1984 – 21 anos depois do primeiro transplante num humano [170].

A transplantação cadavérica é a opção standard e na FQ opta-se pela transplantação bilateral dos 2 pulmões do dador para o recetor, mas a doação lobar pode ser realizada [171]. O transplante pulmonar bilateral é preferível, uma vez que se um pulmão for mantido, constituirá uma fonte infecciosa para o transplantado [170].

O dador ideal encontra-se em morte cerebral com idade inferior a 55 anos, sem carga tabágica (ou inferior a 20 maços por ano), radiografia torácica sem alterações, rácio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> superior ou igual a 300 com 100% de FiO<sub>2</sub> e pressão expiratória positiva de 5 cm de água, sem história de trauma, cirurgia torácica, aspiração ou sépsis, sem secreções purulentas na broncoscopia e culturas de secreções negativas [171].

O transplante lobar de dador vivo é uma alternativa em certos países em que os doentes não podem aguardar por um doador cadavérico, o que requer pequena estatura do recetor e volume proporcional dos órgãos a serem transplantados, resultando em função pulmonar e capacidade de exercício comparáveis ao transplantar de cadáver [49], [171], [172].

A sobrevida de transplantados é de 70 a 80% no primeiro ano e 50% ao quinto ano [25], [38], [49]. Nos EUA em 2014, o transplantado mais antigo vivo tinha sido operado há 13 anos, em 1991, como pode ser observado [2].

As vantagens parecem ser superiores em doentes com esperança média de vida estimada a 5 anos inferior a 30% [18].

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

Alguns dos fatores que parecem influenciar a sobrevivência pós-transplante são a doença osteoporótica, a infecção por algumas estirpes de *Burkholderia Cepacia* em adultos e a idade jovem (o risco de morte parece diminuir com a idade) [18]. O transplante é uma prioridade em doentes com idade superior a 18 anos e taxa de sobrevivência estimada inferior a 5 anos [18].

Alguns fatores clínicos são úteis na previsão do risco de mortalidade a 2 anos e na seleção de candidatos para transplante, sendo eles: número de hospitalizações, número de ciclos de antibioterapia em exacerbações, colonização por algumas estirpes de *Burkholderia Cepacia*, peso corporal, altura, idade e FEV<sub>1</sub> [18]. Mais estudos são necessários para encontrar bons preditores de mortalidade que auxiliem a seleção de candidatos.

Este procedimento encontra-se limitado, tanto pelo número reduzido de doadores como pela morte dos candidatos em lista de espera. A escolha dos candidatos é controversa e todos os profissionais de saúde devem contribuir para que esta seja o mais clara e rigorosa possível, respeitando os doadores, candidatos e respetivas famílias. Cerca de 40% dos doentes referenciados morrem enquanto esperam pelo transplante [49].

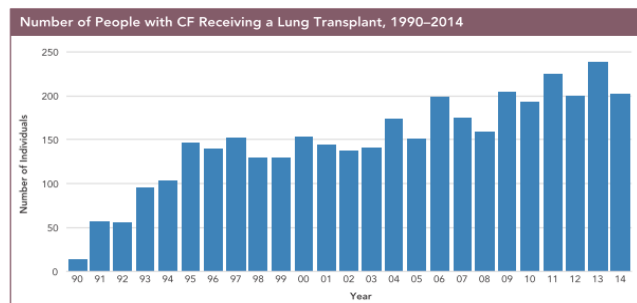


Gráfico 3 - Indivíduos com FQ transplantados nos EUA por ano, de 1990-2014 (adaptado de Registry 2014) [2]

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

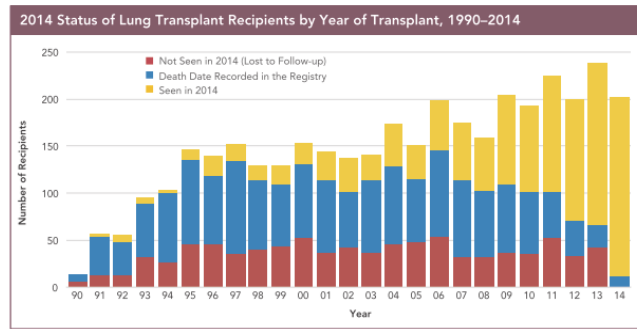


Gráfico 4 - Situação dos transplantados pulmonares nos EUA, de 1990-2014 (adaptado de Registry 2014) [2]

### ➤ Referenciação

O transplante é indicado em indivíduos com doença avançada, que não melhoram com a terapêutica e que estejam capazes de manter a atividade quotidiana.

Os critérios de referenciação para transplante diferem em cada centro de transplantação, mas de forma geral, são aceites os seguintes [168], [173]:

- declínio progressivo da função pulmonar: FEV<sub>1</sub> inferior a 30%, hipoxémia severa (PaO<sub>2</sub> < 55 mmHg) ou hipercápnia (PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg);

- declínio funcional progressivo: aumento da frequência de exacerbações respiratórias que requerem antibioterapia ou exacerbações da doença pulmonar que requerem hospitalizações em unidade de cuidados intensivos;

- complicações pulmonares que colocam em risco a vida: insuficiência respiratória rapidamente progressiva, hipertensão pulmonar, hemoptises recorrentes/massivas não controladas por embolização, pneumotórax refratário e/ou recorrente ou caquexia rapidamente progressiva;

- rápido declínio do FEV<sub>1</sub> (especialmente em mulheres jovens).

O *timing* ideal para o transplante é ainda muito controverso. É o médico assistente que decide o momento apropriado para o referenciar ao centro de transplante [170]. Tal deve ocorrer quando todas as alternativas terapêuticas que assegurem uma sobrevida superior a 2 anos e uma qualidade de vida aceitável tiverem sido esgotadas [170]. Após a referenciação, especialistas avaliam a situação e decidem, considerando múltiplos critérios da história do doente: idade, função pulmonar, qualidade de vida, rapidez de declínio da função pulmonar, tratamentos atuais e anteriores, potenciais contraindicações e garantia de cumprimento rigoroso das indicações [49], [170].

É raro que crianças europeias sejam consideradas para transplante (exceto se a sua esperança média de vida for de facto inferior a 2 anos), apresentando valores de mortalidade a 5 anos pós-transplante superiores aos adultos.

➤ **Contraindicações**

As contraindicações absolutas à referenciação são [168], [171], [173]:

- não cumprimento terapêutico;
- condição psiquiátrica ou psicológica não tratável, que implique o não cumprimento terapêutico;
- dependência ou abuso de substâncias nos últimos 6 meses;
- doença maligna nos 2 anos anteriores (exceto tumor escamoso e basalioma);
- disfunção avançada intratável de órgão vital;
- infeção extra-pulmonar crónica intratável (exceto sinusite crónica, desde que não represente foco de septicémia recorrente);
- paralisia ou fadiga diafragmática extrema;
- restrição extra-pulmonar severa, devido a anomalias da parede torácica;
- disfunção cardíaca ventricular significativa;
- obesidade mórbida ou subnutrição severa;
- infeção extrapulmonar crónica não curável: HIV, hepatite B com antígeno positivo, hepatite C com doença hepática confirmada por biópsia e tuberculose.

O procedimento deve ser ponderado perante a presença de contraindicações relativas (sendo que quão maior o seu número, maior o risco associado) [168]:

- idade superior a 65 anos (situação que é muito rara entre doentes com FQ);
- indivíduos acamados com possibilidade mínima de reabilitação;
- subnutrição ou obesidade;
- ventilação mecânica ou membrana oxigenadora extracorporal;
- colonização por bactéria multirresistente, fungo resistente ou micobactéria atípica;
- insuficiência renal;
- DM com lesão terminal de órgão;
- osteoporose severa ou sintomática;
- lesão de órgão vital;
- pneumotórax ou cicatrizes pleurais (que podem complicar a cirurgia, constituindo um fator de preocupação, mas não de contraindicação absoluta).

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

De referir que as contraindicações variam em cada centro de transplante e têm-se tornado cada menos restritas.

Antes do transplante, são realizados testes que determinam a elegibilidade de cada doente ao transplante: hemograma, glucose, hemoglobina glicada, clearance de creatinina de 24 horas e função hepática, determinação da densidade mineral óssea, testes da função pulmonar, eletrocardiograma e ecocardiograma de stress, TC de tórax e avaliação psicológica [49], [171].

### ➤ **Após o transplante**

Após o transplante, o doente deve seguir uma terapêutica imunossupressora essencial para evitar a rejeição do transplante, tornando-o vulnerável [49], [170]. Geralmente combinam-se ciclosporina A ou tacrolimus, com um corticoesteróide e um inibidor da síntese de purinas [49], [171]. Além do aumento da suscetibilidade a infecções, a imunossupressão apresenta efeitos adversos como o hirsutismo, fotossensibilidade, alterações pigmentares, anemia, leucopénia, insuficiência renal, hipertensão arterial, alterações hepáticas e hipercalcémia [170]. A não adesão terapêutica aumenta significativamente a mortalidade do doente transplantado, devido à imunossupressão inadequada [170].

A fisioterapia após o transplante visa otimizar a ventilação, depurar secreções retidas, promover a vida independente e melhorar a tolerância ao exercício [49], [149].

Nas complicações pós-transplante incluem-se [35], [71], [149], [169], [173]–[176]:

- peri-operatórias: lesão de isquémia e reperfusão, disfunção do transplante precoce, rejeição hiperaguda, hemorragia, insuficiência multisistémica, insuficiência cardiovascular, disfunção do sistema nervoso central, tromboembolismo pulmonar, complicações anastomóticas, pneumonia, derrame pleural, enfisema, aspergilose traqueobrônquica, edema pulmonar, trombose da veia axilar, lesão do nervo frénico, paralisia das cordas vocais e complicações intestinais;

- sub-agudas: rejeição aguda, infeção, DM e fraturas de compressão;

- tardias: síndrome de bronquiolite obliterante, infeção respiratória, doença linfoproliferativa, insuficiência renal, DM, osteoporose, disfunção hepatobiliar, hipertensão sistémica, alteração do ritmo cardíaco, neurotoxicidade, tremor, síndrome hemolítico-urémico, hipercoagulabilidade, mielosupressão, necrose avascular do osso, miopatia, dislipidémia, neoplasia maligna, alteração menstrual, performance funcional e física diminuídas e alteração na vida social.

O desenvolvimento do síndrome de bronquiolite obliterante é caracterizada por obstrução irreversível do fluxo aéreo, com início sintomático insidioso e redução progressiva do FEV<sub>1</sub>[49], [174]. Este afeta a sobrevivência a longo termo e diminui a qualidade de vida, sendo considerado sinónimo de rejeição crónica [49], [174].

No período pós-operatório imediato, a infeção aguda é a principal causa de mortalidade, devendo ser considerados vários agentes como *Pseudomona*, *Burkholderia cepacia*, *Citomegalovirus*, *Candida* e *Aspergillus* [49].

Das neoplasias, destacam-se alterações linfoproliferativas, do trato digestivo, testicular e leucemia [173].

A disfunção primária do transplante é uma complicação importante, que geralmente ocorre nas primeiras 24 horas após o transplante e é caracterizada por alteração severa da oxigenação, compliance pulmonar baixa e infiltração parenquimatosa difusa [177].

A imunossupressão provoca várias complicações: infecciosas, metabólicas, endócrinas, vasculares e malignas [174]. O principal evento adverso associado à imunossupressão crónica é a doença renal crónica, tendo sido estudadas alternativas à imunossupressão com ciclosporina A [178], [179]. Alguns estudos referem fatores como idade, hipertensão, DM, níveis de inibidores da calcineurina e lesão renal aguda pós-transplante como preditores da progressão para insuficiência renal [49]. Para o evitar, alguns fármacos têm sido utilizados, como o sirolimus (inibidor específico da rapamicina) e inibidores da calcineurina – mas ainda não existem dados conclusivos a longo prazo [49].

Encontra-se em desenvolvimento a ciclosporina inalatória, que poderá implicar uma diminuição dos efeitos adversos associados à imunossupressão e sendo potencialmente um grande avanço na terapêutica destes doentes transplantados.

O outcome depende de vários fatores, desde as características do órgão transplantado, a condição pré-transplante do doente, a técnica cirúrgica, o cuidado pós-cirúrgico, a imunossupressão e as co-morbilidades [177].

Apesar das potenciais complicações, os doentes com FQ transplantados apresentam uma boa qualidade de vida, devendo-se investir no futuro em melhores técnicas cirúrgicas, preservação de órgãos e cuidados pós-transplante [177].

O re-transplante não é considerado uma opção de rotina nos doentes pós-transplante, uma vez que apresentam pior prognóstico [177].

### **Discussão - Casuística de Transplantes do HSM**

Com a permissão da responsável pela consulta de FQ do Hospital de Santa Maria, acedi a alguns dados dos doentes com FQ transplantados e em lista de espera seguidos em consulta no Hospital Santa Maria, cumprindo com a confidencialidade e ética que são devidos.

Na Tabela 2, apresento todos os doentes transplantados (identificados com as suas iniciais) e organizados por ordem cronológica da data do transplante, com informação do género, idade do doente aquando do transplante, sobrevivência do doente transplantado e outras informações que considere relevantes.

O primeiro transplante pulmonar em doente com FQ seguidos no Hospital Santa Maria ocorreu em 2005. Os dois primeiros transplantes foram realizados em parceria com o Hospital Juan Canalejo em Corunha e todos os transplantes posteriores tiveram lugar no Hospital de Santa Marta.

Da amostra constituída por 13 doentes transplantados, a maioria são do género masculino e as idades no momento do transplante variam entre 19 e 36 anos.

Todos apresentaram para referenciação, um valor de FEV<sub>1</sub> inferior a 30% e esperança média de vida inferior a 2 anos, o que se encontra de acordo com as orientações internacionais revistas neste trabalho. Foram consideradas contraindicações ao transplante, a presença de *Burkholderia Cepacia* e *Mycobacterium abscessus*. O transplante da doente F.E. consistiu na transplantação apenas dos lobos superiores – esta técnica cirúrgica não foi descrita neste trabalho, tendo sido motivada pela fisionomia característica da doente.

Apenas 3 dos 13 doentes transplantados morreram até à data da redação deste trabalho, todos por complicações respiratórias – tal encontra-se de acordo com o descrito na literatura, em que as complicações respiratórias são responsáveis por 75% das mortes em transplantados [2].

A principal causa de morte nos doentes transplantados seguidos em consulta do Hospital de Santa Maria é a bronquiolite obliterante (em 66% dos casos), sendo descrita na literatura como uma importante complicação pós-transplante, associada à rejeição do mesmo. Os restantes doentes transplantados encontram-se em bom estado clínico.

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

Decorreram 12 anos desde o primeiro transplante – comparável aos 13 anos do transplantado mais antigo vivo nos EUA em 2014 [2]. A sobrevida média dos transplantados seguidos no HSM é superior à encontrada na literatura, de 50% ao quinto ano [25], [38], [49].

Transplantados	Género	Idade	Ano	Sobrevida	Observações
S.C.	F	34 anos	2005	12 anos	-
C.Q.	F	36 anos	2006	11 anos	-
T.L.	M	26 anos	2008	9 anos	-
P.M.	M	29 anos	2008	9 anos	-
A.F.	M	21 anos	2009	3 anos	CM: Bronquiolite obliterante
F.E.	F	21 anos	2009	2 anos	CM: Bronquiolite obliterante
E.G.	F	24 anos	2010	7 anos	-
A.R.	F	21 anos	2013	4 anos	-
T.O.	F	34 anos	2014	3 anos	CM: Pneumonia viral
J.N.	F	21 anos	2016	1 ano	-
G.F.	M	19 anos	2016	1 ano	-
A.R.	M	24 anos	2016	10 meses	-
J.D.	M	26 anos	2016	8 meses	-

Tabela 2 - Doentes transplantados pulmonares no seguidos no Hospital Santa Maria

Legenda: F (feminino), M (masculino), Idade (idade no momento do transplante), Ano (ano de realização do transplante), Sobrevida (sobrevida após o transplante), CM (causa de morte).

Doente	Género	Idade	Referenciação	Estado
J.G.	M	26 anos	11/2012	Em lista ativa
C.G.	F	36 anos	11/2012	Em lista ativa
T.J.	M	21 anos	05/2014	Em lista ativa
S.M.	F	26 anos	03/2016	Em avaliação
S.F.	F	36 anos	03/2016	Faleceu em lista de espera

Tabela 3 - Doentes em lista de espera para transplante pulmonar, seguidos no Hospital Santa Maria

Legenda: F (feminino), M (masculino), Idade (idade no momento da referenciação a transplante), Referenciação (mês e ano da referenciação).

### **Conclusão**

A Fibrose Quística é a doença genética fatal mais comum na população caucasiana e encontra-se associada a sobrevida e qualidade de vida baixas.

O transplante pulmonar bilateral é a última opção terapêutica disponível para doentes em insuficiência respiratória severa irreversível, sendo a única curativa. A Fibrose Quística constitui a terceira indicação de transplante pulmonar a nível mundial.

Os critérios de referenciação consideram o declínio da função pulmonar, o declínio funcional e as complicações potencialmente fatais e são sobreponíveis aos utilizados na prática clínica do Hospital Santa Maria, apesar de serem um pouco menos restritos. De realçar que a sobrevida dos transplantados é superior à da literatura, sendo a principal causa de morte sobreponível.

Estes dados positivos devem intensificar os esforços envolvidos no aperfeiçoamento da transplantação pulmonar dos doentes com FQ, que constitui a única e última esperança para muitos doentes jovens.

**Agradecimentos**

À Doutora Paula Monteiro, minha orientadora neste projeto, o meu agradecimento pela orientação, disponibilidade, apoio, ânimo e sentido prático em todos os momentos.

À Doutora Pilar Azevedo, agradeço a disponibilidade, encorajamento e partilha da sua experiência clínica.

À minha família e amigos, a minha eterna gratidão.

### **Bibliografia**

- [1] ANFQ, “Associação Nacional de Fibrose Quística,” 2017. [Online]. Available: <http://www.anfq.pt/>. [Accessed: 12-Sep-2016].
- [2] P. Registry, “Patient Registry, 2014 Annual Data Report,” 2014.
- [3] M. Batitucci, A. Perrone, and G. Brunoro, “Cystic Fibrosis and Infertility,” in *Cystic Fibrosis - Renewed Hopes Through Research*, InTech, Ed. 1999.
- [4] D. Andersen, “Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease - a clinical and pathologic study,” p. 56, 1938.
- [5] D. A. R. Walter, MD Kessler, “Heat prostration in fibrocystic disease of the pancreas and other conditions,” *Pediatrics*, 1951.
- [6] P. Fanen and A. Hasnain, “Cystic Fibrosis and CFTR Gene,” *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, vol. 1, pp. 154–163, 2002.
- [7] M. R. Knowles, J. M. Robinson, R. E. Wood, C. A. Pue, W. M. Mentz, G. C. Wager, J. T. Gatzky, and R. C. Boucher, “Ion Composition of Airway Surface Liquid of Patients with Cystic Fibrosis as Compared with Normal and Disease-control Subjects,” *J Clin Invest*, vol. 100, no. 10, pp. 2588–2595, 1997.
- [8] J. B. Paul Quinton, “Higher bioelectric potentials due to decreased chloride absorption in the sweat glands of patients with cystic fibrosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 308, no. 20, pp. 1185–1189, 1983.
- [9] J. R. Riordan, J. M. Rommens, B. Kerem, N. O. A. Alon, R. Rozmahel, Z. Grzelczak, J. Zielenski, S. Lok, N. Plavsic, J. Chou, M. L. Drumm, M. C. Iannuzzi, F. S. Collins, and L. Tsui, “Identification the Cystic Fibrosis Gene : Cloning and Characterization of complementary DNA,” *Science (80-. )*, vol. 245, pp. 1066–1073, 1989.
- [10] J. Zielenski and L. Tsui, “Cystic Fibrosis: genotypic and phenotypic variations,” *Annu Rev Genet*, vol. 29, pp. 777–807, 1995.
- [11] S. M. Moskowitz, J. F. Chmiel, D. L. Stern, and E. Cheng, “Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders,” *Genet. Med.*, vol. 10, no. 12, pp. 851–868, 2008.
- [12] “Update on Carrier Screening for Cystic Fibrosis,” 2011.
- [13] B. J. Rosenstein and G. R. Cutting, “The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement,” *J. Pediatr.*, vol. 132, no. 589–95, pp. 589–595, 1998.
- [14] WHO, “The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis Report of a joint meeting of WHO, ECFTN, ICFMA e ECFS,” Genoa, Italy, 2004.
- [15] J. McCormick, E. J. Sims, M. W. Green, G. Mehta, F. Culross, and A. Mehta, “Comparative analysis of Cystic Fibrosis Registry data from the UK with USA , France and Australasia,” *J. Cyst. Fibros.*, vol. 4, pp. 115–122, 2005.
- [16] N. et AL Morral, “The origin of the major cystic fibrosis mutation in European populations,” *Nat. Genet.*, vol. 7, no. 169–175, 1994.
- [17] B. S. Quon and S. M. Rowe, “New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis,” *BMJ*, vol. 352, p. i859, Mar. 2016.

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

- [18] D. Salvatore, R. Buzzetti, E. Baldo, M. Pia, V. Lucidi, D. Manunza, I. Marinelli, B. Messori, A. Silvia, V. Raia, M. Lucia, and G. Mastella, “An overview of international literature from cystic fibrosis registries . Part 3 . Disease incidence , genotype / phenotype correlation , microbiology , pregnancy , clinical complications , lung transplantation , and miscellanea,” *J. Cyst. Fibros.*, vol. 10, no. 2, pp. 71–85, 2011.
- [19] J. A. Dodge, P. A. Lewis, M. Stanton, and J. Wilsher, “Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003,” *Eur. Respir. J.*, vol. 29, no. 3, pp. 522–526, 2007.
- [20] M. Rosenfeld, R. Davis, S. Fitzsimmons, M. Pepe, and B. Ramsey, “Gender Gap in Cystic Fibrosis Mortality,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 145, no. 9, pp. 794–803, 1997.
- [21] M. S. Schechter, “Non-Genetic Influences on Cystic Fibrosis Lung Disease: The Role of Sociodemographic Characteristics , Environmental Exposures and Healthcare Interventions,” *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 24, no. 6, pp. 639–652, 2003.
- [22] C. Colombo and J. Littlewood, “The implementation of standards of care in Europe : State of the art,” *J. Cyst. Fibros.*, vol. 10, no. 2, pp. S7–S15, 2011.
- [23] T. de D. e Terapêutica, “Fibrose quística,” p. 16, Feb-2016.
- [24] S. Lemos, F. Gamboa, and J. A. Pinheiro, “Fibrose quística na Região Centro de Portugal,” *Acta Pediátrica Port.*, vol. 0873–9781/, pp. 11–15, 2010.
- [25] D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. L. Jameson, and J. Loscalzo, *Harrison’s Principles of Internal Medicine*. 2015.
- [26] L. Tsui, “The Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 151, no. 8, pp. 547–553, 1995.
- [27] R. A. Bartoszewski, M. Jablonsky, S. Bartoszewska, L. Stevenson, J. Kappes, J. F. Collawn, and Z. Bebok, “Molecular Bases of Disease: A Synonymous Single Nucleotide Polymorphism in  $\Delta$ F508 CFTR Alters the Secondary Structure of the mRNA and the Expression of the Mutant Protein,” *J. Biol. Chem.*, vol. 285, no. 37, pp. 28740–28748, 2010.
- [28] “Cystic Fibrosis Mutation Database.”
- [29] J. L. Bobadilla, M. M. Jr, P. Jason, and P. M. Farrell, “Cystic Fibrosis : A Worldwide Analysis of CFTR Mutations □ Correlation With Incidence Data and Application to Screening,” *Hum. Mutat.*, vol. 606, no. 19, pp. 576–606, 2002.
- [30] E. Kerem, “Pharmacological Induction of CFTR Function in Patients With Cystic Fibrosis : Mutation-Specific Therapy,” *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 196, no. 40, pp. 183–196, 2005.
- [31] “The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2).” [Online]. Available: available at <http://cftr2.org> .
- [32] T. Casals, S. Gatner, M. Vendrell, D. De Rosa, L. Guarner, J. De Gracia, and F. Mata, “Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis,” *Thorax*, vol. 60, no. January 1992, pp. 558–564, 2005.
- [33] M. Proesmans, F. Vermeulen, and K. De Boeck, “What’s new in cystic fibrosis ? From treating symptoms to correction of the basic defect,” *Eur J Pediatr*, vol. 167, no. 839–849, pp. 839–849, 2008.
- [34] M. P. Rogan, D. A. Stoltz, and D. B. Hornick, “Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

- Regulator Intracellular Processing, Trafficking, and Opportunities for Mutation-Specific Treatment,” *Chest*, vol. 139, no. 6, pp. 1480–1490, 2011.
- [35] C. Damas, A. Amorim, and I. Gomes, “Fibrose quística: revisão,” *Rev. Port. Pneumol.*, vol. XIV, pp. 89–112, 2008.
- [36] M. Haardt, M. Benharouga, D. Lechardeur, N. Kartner, and G. L. Lukacs, “C-terminal Truncations Destabilize the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator without Impairing Its,” *J. Biol. Chem.*, vol. 274, no. 31, pp. 21873–21877, 1999.
- [37] G. R. Cutting, “Modifier Genetics: Cystic Fibrosis,” *Anna Rev Genomics Hum Genet*, vol. 6, no. 95, pp. 237–60, 2005.
- [38] P. B. Davis, “Cystic Fibrosis Since 1938,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 173, no. 13, pp. 475–482, 2006.
- [39] L. L. Wolfenden and M. S. Schechter, “Genetic and non-genetic determinants of outcomes in cystic fibrosis,” *Paediatr. Respir. Rev.*, vol. 10, pp. 32–36, 2009.
- [40] P. Kristidis, D. Bozon, M. Corey, D. Markiewicz, J. Rommens, L. Tsui, and P. Durie, “Genetic Determination of Exocrine Pancreatic Function in Cystic Fibrosis,” pp. 1178–1184, 1992.
- [41] S. M. Blackman, R. Deering-brose, R. Mcwilliams, B. Coleman, T. Lai, M. Algire, S. Beck, J. Hoover-, A. Hamosh, M. D. Fallin, K. West, D. E. Arking, D. J. Cutler, G. R. Cutting, C. F. Twin, and S. Study, “Relative Contribution of Genetic and Non-genetic Modifiers to Intestinal Obstruction in Cystic Fibrosis,” *Gastroenterology*, vol. 131, no. 4, pp. 1030–1039, 2006.
- [42] M. Corey, L. Edwards, H. Levisot, and M. Knowlea, “Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis,” *The journal*, pp. 809–14, 1989.
- [43] R. K. Rowntree and A. Harris, “The Phenotypic Consequences of CFTR Mutations,” *Ann. Hum. Genet.*, vol. 67, pp. 471–485, 2003.
- [44] M. P. Boyle, “Strategies for Identifying Modifier Genes in Cystic Fibrosis,” *Proc. Am. Thorac. Soc.*, vol. 4, pp. 52–57, 2007.
- [45] J. R. Britton, “Effects of social class , sex , and region of residence death from cystic fibrosis,” *BMJ*, vol. 298, no. February, pp. 483–487, 1989.
- [46] C. Macpherson, A. O. B. Redmond, A. Leavy, and M. McMullan, “A review of cystic fibrosis children born to single mothers,” pp. 397–400, 1998.
- [47] S. A. Reijneveld, “The impact of individual and area characteristics on urban socioeconomic differences in health and smoking,” *Int. J. Epidemiol.*, vol. 27, pp. 33–40, 1998.
- [48] J. A. Dodge, “Gastrointestinal tract and nutrition in cystic fibrosis: pathophysiology,” *J. R. Soc. Med. Suppl.*, vol. 79, no. 12, pp. 27–31, 1986.
- [49] A. Bush, E. Alton, J. Davies, U. Griesenbach, and A. Jaffe, *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Basel: Karger, 2006.
- [50] P. Knowles, M; Durie, “What is cystic fibrosis?,” *New English Jounal Med.*, vol. 347, no. 6, pp. 439–442, 2002.
- [51] A. Vankeerberghen, H. Cuppens, and J. Cassiman, “The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions,” *J. Cyst. Fibros.*, vol. 1, pp. 13–29, 2002.

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

- [52] S. Blouquit, A. Regnier, L. Dannhoffer, C. Fermanian, E. Naline, R. Boucher, and T. Chinet, "Ion and Fluid Transport Properties of Small Airways in Cystic Fibrosis," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 174, pp. 299–305, 2006.
- [53] B. K. Berdiev, Y. J. Qadri, and D. J. Benos, "Assessment of the CFTR and ENaC association," *R. Soc. Chem.*, vol. 5, pp. 123–127, 2009.
- [54] R. C. Boucher, "New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease," *Eur. Respir. J.*, vol. 23, pp. 146–158, 2004.
- [55] B. P. O. Sullivan and S. D. Freedman, "Cystic fibrosis," *Lancet*, vol. 373, no. 9678, pp. 1891–1904, 2009.
- [56] H. Matsui, B. R. Grubb, R. Tarran, S. H. Randell, J. T. Gatzky, C. W. Davis, R. C. Boucher, C. Hill, and N. Carolina, "Evidence for Periciliary Liquid Layer Depletion, Not Abnormal Ion Composition, in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis Airways Disease The University of North Carolina at Chapel Hill," *Cell*, vol. 95, pp. 1005–1015, 1998.
- [57] J. Zabner, J. J. Smith, P. H. Karp, J. H. Widdicombe, and M. J. Welsh, "Loss of CFTR Chloride Channels Alters Salt Absorption by Cystic Fibrosis Airway Epithelia In Vitro," *Mol. Cell*, vol. 2, pp. 397–403, 1998.
- [58] R. Tirouvanziam, S. De Bentzmann, C. Hubeau, J. Hinnrasky, J. Jacquot, B. Péault, and E. Puchelle, "Inflammation and Infection in Naive Human Cystic Fibrosis Airway Grafts," *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, vol. 23, pp. 121–127, 2000.
- [59] V. L. Camp, M. Gadjeva, C. Paradis-bleau, and A. Uluer, "Airway epithelial control of Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis," *Trends Mol Med*, pp. 120–133, 2008.
- [60] L. Imundo, J. Barascht, A. Prince, and Q. Al-awqatit, "Cystic fibrosis epithelial cells have," *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 92, no. March, pp. 3019–3023, 1995.
- [61] J. J. Smith, S. M. Travis, E. P. Greenberg, and M. J. Welsh, "Cystic Fibrosis Airway Epithelia Fail to Kill Bacteria Because of Abnormal Airway Surface Fluid," *Cell*, vol. 85, pp. 229–236, 1996.
- [62] S. Rao and J. Grigg, "New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis," *Arch. Dis. Child.*, vol. 91, no. May, pp. 786–789, 2006.
- [63] I. M. Sequeiros and N. A. Jarad, "Radiological Features of Cystic Fibrosis," in *Cystic Fibrosis - Renewed Hopes Through Research*, D. D. Sriramulu, Ed. InTech, 2012, pp. 31–50.
- [64] J. R. Yankaskas, B. C. Marshall, B. Sufian, R. H. Simon, and D. Rodman, "Cystic Fibrosis Adult Care \* Consensus Conference Report," *Chest*, vol. 125, no. 1, p. 1S–39S, 2004.
- [65] C. Alves, R. Aguiar, A. Alves, and M. Santana, "Diabetes melito: uma importante co-morbilidade da fibrose cística," *J Bras Pneumol*, vol. 33, no. 2, pp. 213–221, 2007.
- [66] B. J. Plant, C. H. Goss, W. D. Plant, S. C. Bell, and P. C. Hospital, "Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis," *Lancet Respir.*, vol. 1, no. 2, pp. 164–174, 2013.
- [67] D. Kim and M. C. Steward, "The role of CFTR in bicarbonate secretion by pancreatic duct and airway epithelia," *J. Med. Investig.*, vol. 56, pp. 336–342, 2009.
- [68] K. N. Gibson-Corley, D. K. Meyerholz, and J. F. Engelhardt, "Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis," *J. Pathol.*, vol. 238, no. 2, pp. 311–320, 2016.
- [69] S. Lanng, "Glucose intolerance in cystic fibrosis patients," *Paediatr. Respir. Rev.*, vol. 2, pp. 253–

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

- 259, 2001.
- [70] F. Lombardo, F. Luca, M. Rosano, C. Sferlazzas, C. Lucanto, T. Arrigo, M. Messina, G. Crisafulli, M. Wasniewsa, M. Valenzise, and D. Cucinotta, “Natural history of glucose tolerance , beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fasting euglycemia,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 149, no. August 2003, p. 53.59, 2003.
- [71] L. P. Lavelle, S. H. McEvoy, E. Ni Mhurchu, R. G. Gibney, C. J. McMahon, E. J. Heffernan, and D. E. Malone, “Cystic Fibrosis below the Diaphragm: Abdominal Findings in Adult Patients,” *RadioGraphics*, vol. 35, no. 3, pp. 680–695, 2015.
- [72] T. Berrocal and M. R. I. Findings, “Pancreatic Cystosis in Children and Young Adults with Cystic Fibrosis :,” *AJR*, vol. 184, pp. 1305–1309, 2005.
- [73] G. Kopelman, H; Durie, P; Gaskin, J; Weizman, Z; Forstner, “Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration cystic fibrosis,” *NEJM*, vol. 312, no. 6, pp. 329–333, 1985.
- [74] K. De Boeck, M. Weren, M. Proesmans, and E. Kerem, “Pancreatitis Among Patients With Cystic Fibrosis: Correlation With Pancreatic Status and Genotype,” *Pediatrics*, vol. 115, no. 4, pp. 463–469, 2005.
- [75] A. Sharer, N; Schwarz, M; Malone, G; Painter, J; Super, M; Braganza, J; Howarth, “Mutation of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, no. 10, pp. 645–652, 1998.
- [76] B. Wilcken and V. Wiley, “Newborn screening methods for cystic fibrosis,” *Paediatr. Respir. Rev.*, vol. 0542, pp. 272–277, 2003.
- [77] A. Moran, J. Dunitz, B. Nathan, A. Saeed, B. Holme, and W. Thomas, “Cystic Fibrosis – Related Diabetes : Current Trends in Prevalence , Incidence , and Mortality,” *Diabetes Care*, vol. 32, no. 9, pp. 0–5, 2009.
- [78] A. Moran, D. Becker, S. Casella, P. Gottlieb, M. Kirkman, B. Marshall, and B. Slovis, “Epidemiology, patophysiology and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 33, no. 12, pp. 2677–2683, 2010.
- [79] A. L. Brennan, D. M. Geddes, K. M. Gyi, and E. H. Baker, “Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes,” *J. Cyst. Fibros.*, vol. 3, pp. 209–222, 2004.
- [80] R. Barrio, “Cystic fibrosis-related diabetes : novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues .,” *Eur. Soc. Endocrinol.*, no. October, pp. 1–33, 2014.
- [81] A. Adler, B. Shine, P. Chamman, C. Haworth, and D. Bilton, “Genetic Determinants and Epidemiology of Cystic Fibrosis – Related Diabetes Results from a British cohort of children and adults,” *Diabetes Care*, vol. 31, no. 9, pp. 1789–1794, 2008.
- [82] “Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus,” *Diabetes Care*, vol. 25, pp. 5–20, 2002.
- [83] L. Dobson, C. Sheldon, and A. Hattersley, “Understanding cystic-fibrosis-related diabetes: best thought of as insulin deficiency?,” *J. R. Soc. Med. Suppl.*, vol. 97, no. 44, pp. 26–35, 2004.
- [84] L. Dobson, A. Stride, and C. Bingham, “Microalbuminuria as a Screening Tool in Cystic Fibrosis-Related Diabetes,” *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 39, pp. 103–107, 2005.
- [85] J. S. Elborn, “How Can We Prevent Multisystem Complications of Cystic Fibrosis ?,” *Semin.*

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

- Respir. Crit. Care Med.*, vol. 28, no. 3, pp. 303–311, 2007.
- [86] J. Manna, T; Setlan, N; Rodrigues, “O Diabetes Melito na Fibrose Cística: Uma Comorbidade Cada Vez Mais Freqüente,” *Arq Bras Endocrinol Metab*, vol. 52, no. 2, pp. 188–197, 2008.
- [87] A. Onady, GM; Stolfi, “Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes,” 2013.
- [88] H. S. Spijker, B. H. R. Wolffenbuttel, W. Van Der Bij, M. A. Engelse, and T. J. Rabelink, “Islet-After-Lung Transplantation in a Patient With Cystic Fibrosis – Related Diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 37, pp. 159–161, 2014.
- [89] J. L. Huffmyer, K. E. Littlewood, and E. C. Nemergut, “Perioperative Management of the Adult with Cystic Fibrosis,” vol. 109, no. 6, pp. 1949–1961, 2009.
- [90] F. H. (Direcção-G. de S. Moura George, “Tratamento e Seguimento da Fibrose Quística em Idade Pediátrica e no Adulto,” Norma nº 032/2012, 2015.
- [91] C. Colombo, H. Ellemunter, R. Houwen, A. Munck, and C. Taylor, “Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients,” *J. Cyst. Fibros.*, vol. 10, pp. S24–S28, 2011.
- [92] F. H. Moura George, “Diagnóstico da Fibrose Quística em Idade Pediátrica e no Adulto,” Norma nº 031/2012, 2015.
- [93] M. A. De Oronzo, “Hyperechogenic fetal bowel : an ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome ? Corresponding author :,” *J. Prenat. Med.*, vol. 5, no. 26, pp. 9–13, 2015.
- [94] X. Dray, T. Bienvenu, N. D. Dufeu, D. Dusser, P. Marteau, and D. Hubert, “Cystic Fibrosis,” vol. i, no. 04, pp. 498–503, 2004.
- [95] L. Pereira, “A Fibrose Quística no Serviço de Urgência,” 10, 2010.
- [96] J. Neglia;, S. F. S. P. Maisoneuve;, M. Schoniffolter;, F. SchoniffolteR;, and M. C. A. Lowenfels., “The risk of cancer among patients with cystic fibrosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 332, no. 8, pp. 494–499, 2016.
- [97] F. Ratjen and G. Döring, “Cystic fibrosis,” *Lancet*, vol. 361, pp. 681–689, 2003.
- [98] P. B. Davis, M. Drumm, and M. W. Konstan, “State of the Art Cystic Fibrosis,” no. 11, 1996.
- [99] M. Costa, S. Potvin, Y. Berthiaume, L. Gauthier, A. Jeanneret, A. Lavoie, and R. Levesque, “Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis,” *Diabetes Metab*, vol. 31, pp. 221–232, 2005.
- [100] C. K. Abrams, M. Hamosh, and V. S. Hubbard, “Lingual Lipase in Cystic Fibrosis,” *J Clin Invest*, vol. 73, pp. 374–382, 1984.
- [101] J. R. Riordan, “CFTR Function and Prospects for Therapy,” *Annu Rev Biochem*, vol. 77, pp. 701–26, 2008.
- [102] P. M. Farrell, B. J. Rosenstein, T. B. White, F. J. Accurso, C. Castellani, G. R. Cutting, P. R. Durie, A. Vicky, J. Massie, and R. B. Parad, “Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report,” *J Pediatr.*, vol. 153, no. 2, p. 21, 2008.
- [103] A. Heeley and D. Watson, “Cystic Fibrosis-Its Biochemical Detection,” *Clin. Chem.*, vol. 2018, no. 1983, pp. 2011–2018, 2011.
- [104] R. E. Gibson, L E; Cooke, “A teste for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis,” *Pediatrics*, vol. 23, no. 21, pp. 545–49, 1979.

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

- [105] A. A. Colin, S. M. Sawyer, J. E. Mickle, R. D. Oates, and A. Milunsky, "Pulmonary Function and Clinical Observations in Men With Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens \*," *Chest*, vol. 110, no. 2, pp. 440–445, 1996.
- [106] A. Grangeia, B. Sc, F. Carvalho, D. Ph, S. Fernandes, D. Ph, and J. Silva, "A novel missense mutation P1290S at exon-20 of the CFTR gene in a Portuguese patient with congenital bilateral absence of the vas deferens," *Fertil. Steril.*, vol. 83, no. 2, pp. 0–3, 2005.
- [107] A. Anguiano, R. D. Oates, J. A. Amos, M. Dean, C. Stewart, T. A. Maher, M. B. White, and A. Milunsky, "Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens," *J.A.M.A.*, vol. 267, no. 13, pp. 1794–97, 1992.
- [108] M. Chillón, T. Casals, B. Mercier, L. Bassas, W. Lissens, S. Silber, M. Romey, J. Ruiz-Romero, C. Férec, and X. Estivill, "Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens," *N. Engl. J. Med.*, vol. 332, no. 22, pp. 1475–1480, 2016.
- [109] R. D. Oates, S. Honig, M. J. Berger, and D. Harris, "Microscopic Epididymal Sperm Aspiration ( MESA ): A New Option for Treatment of the Obstructive Azoospermia Associated with Cystic Fibrosis," vol. 9, no. 1, pp. 36–40, 1992.
- [110] M. Handyside, A; Lesko, J; Tarín, J; Winston, R; Hughes, "Birth of a girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis," *NEJM*, vol. 327, no. 13, pp. 905–909, 1992.
- [111] M. Gilljam, M. Antoniou, J. Shin, A. Dupuis, M. Corey, and D. E. Tullis, "Pregnancy in Cystic Fibrosis: Fetal and Maternal Outcome," *Chest*, vol. 118, no. 1, pp. 85–91, 2000.
- [112] F. P. Edenborough, W. . - Mackenzie, and D. E. Stablefort, "The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977-1996," *BJOG*, vol. 107, no. 2, pp. 254–261, 2000.
- [113] S. L. Elkin, S. Vedi, S. Bord, N. J. Garrahan, M. E. Hodson, and J. E. Compston, "Histomorphometric Analysis of Bone Biopsies from the Iliac Crest of Adults with Cystic Fibrosis," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 166, pp. 1470–1474, 2002.
- [114] B. Culling and R. Ogle, "Genetic Counselling Issues in Cystic Fibrosis," *Paediatr. Respir. Rev.*, vol. 11, no. 2, pp. 75–79, 2010.
- [115] C. Wallis, "Diagnosing cystic fibrosis: blood, sweat, and tears Making," *Arch. Dis. Child.*, vol. 76, pp. 85–89, 1997.
- [116] A. C. V Mattar, E. N. Gomes, F. V Adde, C. Leone, and J. C. Rodrigues, "Comparison between classic Gibson and Cooke technique and sweat conductivity test in patients with and without cystic fibrosis," *J. Pediatr. (Rio. J.)*, vol. 86, no. 2, pp. 109–114, 2010.
- [117] B. Wilcken, S. J. Towns, and C. M. Mellis, "Diagnostic delay in cystic fibrosis: lessons from newborn screening," *Arch. Dis. Child.*, vol. 58, pp. 863–866, 1983.
- [118] J. Crossley, P. A. Smith, B. W. Edgar, P. D. Gluckman, and R. B. Elliott, "Neonatal screening for cystic fibrosis , using immunoreactive trypsin assay in dried blood spots," *Clin. Chim. Acta*, vol. 113, p. 111–121, 1981.
- [119] A. Espadinha, "Diagnóstico Laboratorial da Fibrose Cística," Universidade do Algarve, 2010.
- [120] K. Z. Voter and C. L. Ren, "Diagnosis of Cystic Fibrosis," *Clin. Rev Allerg Immunol* 35, vol. 35,

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

- no. May, pp. 100–106, 2008.
- [121] A. Mishra, R. Greaves, and J. Massie, “The Relevance of Sweat Testing for the Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Genomic Era,” *Clin Biochem Rev*, vol. 26, no. November, pp. 135–153, 2005.
- [122] F. Dalcin, Paulo; Silva, “Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos,” *J Bras Pneumol*, vol. 34, no. 2, pp. 107–117, 2008.
- [123] V. A. Legrys, “Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: Practical considerations,” *J. Pediatr.*, vol. 129, no. 6, pp. 892–897, 1996.
- [124] B. P. O. Sullivan and S. D. Freedman, “Cystic fibrosis,” *Lancet*, vol. 373, no. 9678, pp. 1891–1904, 2009.
- [125] P. M. Farrel, “The prevalence of cystic fibrosis in the European Union,” *J. Cyst. Fibros.*, vol. 7, pp. 450–453, 2008.
- [126] M. R. Knowles, A. M. Paradiso, R. C. Boucher, and K. E. T. Al, “In Vivo Nasal Potential Difference: Techniques and Protocols for Assessing Efficacy of Gene Transfer in Cystic Fibrosis,” *Hum. Gene Ther.*, vol. 6, pp. 445–455, 1995.
- [127] S. Gallati and D. Ph, “Genetics of Cystic Fibrosis,” *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 24, no. 6, pp. 629–38, 2003.
- [128] C. A. Schram, “Atypical cystic fibrosis,” *Can. Fam. Physician*, vol. 58, pp. 1341–1345, 2012.
- [129] C. C. M. G. B. A. T. A. B. G. M. P. Pignatelli, “Analysis of the entire coding region of the cystic fibrosis transmembrane regulator gene in neonatal hypertrypsinemia with normal sweat test,” *J Med Genet*, vol. 38, pp. 202–205, 2001.
- [130] R. C. Boucher, “Human Airway Ion Transport,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 150, pp. 271–281, 1994.
- [131] D. Schuler, I. Sermet-gaudelus, M. Wilschanski, M. Ballmann, F. Stanke, P. Wallemacq, P. Lebecque, and M. R. Knowles, “Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements,” *J. Cyst. Fibros.*, vol. 3, pp. 151–155, 2004.
- [132] S. Andrade, E; Fonseca, D; Silva, F; Menina-Barreto, “Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística,” *J Pneumol*, vol. 27, no. 3, pp. 130–136, 2001.
- [133] V. Waters, S. Stanojevic, E. G. Atenafu, A. Lu, Y. Yau, E. Tullis, and F. Ratjen, “Effect of pulmonary exacerbations on long-term function decline in cystic fibrosis,” *Eur. Respir. J.*, vol. 40, no. 1, pp. 61–66, 2012.
- [134] D. Taylor-robinson, M. Whitehead, F. Diderichsen, H. V. Olesen, T. Pressler, R. L. Smyth, and P. Diggle, “Understanding the natural progression in % FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study,” *Thorax*, vol. 67, pp. 860–866, 2012.
- [135] P. J. Mogayzel and P. A. Flume, “Update in Cystic Fibrosis 2010,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 183, no. 21, pp. 1620–1624, 2010.
- [136] J. Stocks, L. P. Thia, and S. Sonnappa, “Evaluation and use of childhood lung function tests in cystic fibrosis,” *Curr Opin Pulm Med*, vol. 18, no. 6, pp. 602–608, 2012.
- [137] H. Blau;, E. Freud;, H. Mussaffi;, M. Werner;, O. Konen;, and V. Rathaus, “Urogenital abnormalities in male children with cystic fibrosis,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 87, pp. 135–138, 2002.
- [138] M. Dankert-Roelse, J; Merelle, “Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

- versus non-screening in europe,” *J. Pediatr.*, pp. 15–20, 2005.
- [139] P. Grosse, S; Rosenfeld, M, Devine, O; Lai, H; Farrell, “Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis,” *J. Pediatr.*, pp. 362–366, 2006.
- [140] C. Castellani and J. Massie, “Emerging issues in cystic fibrosis newborn screening,” *Curr. Opin. Pulm. Med.*, vol. 16, pp. 584–590, 2010.
- [141] I. Sahai and D. Marsden, “Newborn Screening,” *Science (80-. )*, vol. 46, no. 2, pp. 55–82, 2009.
- [142] J. Vailly, “Dépister les nouveau-nés: Évolutions, débats et consensus,” *Med. Sci.*, vol. 23, no. 323–6, 2007.
- [143] M. C. Cornel, J. J. P. Gille, J. G. Loeber, J. Dankert-roelse, and P. A. Bolhuis, “Improving test properties for neonatal cystic fibrosis screening in the Netherlands before the nationwide start by May 1st 2011,” *J Inherit Metab Dis*, vol. 35, pp. 635–640, 2012.
- [144] A. Sobczynska-Tomaszewska and M. et AL Otarzewski, “Newborn screening for cystic fibrosis : Polish 4 years ’ experience with CFTR sequencing strategy,” *Eur. J. Hum. Genet.*, no. May, pp. 1–6, 2012.
- [145] W. W. Grody, G. R. Cutting, K. W. Klinger, and C. S. Richards, “Laboratory standards and guidelines for population- based cystic fibrosis carrier screening,” *Genet. Med.*, vol. 3, no. 2, pp. 149–154, 2001.
- [146] J. L. Kreindler, “Cystic fibrosis: Exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies,” *Pharmacol. Ther.*, vol. 125, no. 2, pp. 219–229, 2010.
- [147] C. A. Williams, C. Benden, D. Stevens, and T. Radtke, “Exercise Training in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis: Theory into Practice,” *Int. J. Pediatr.*, vol. 2010, pp. 1–7, 2010.
- [148] P. A. Flume, K. A. Robinson, B. P. O. Sullivan, J. D. Finder, R. L. Vender, and T. B. White, “Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Airway Clearance Therapies,” *Respir. Care*, vol. 54, no. 4, pp. 522–537, 2009.
- [149] “Physiotherapy for Cystic Fibrosis in Australia: A Consensus Statement,” 2012.
- [150] M. P. Mcilwaine, N. Alarie, G. F. Davidson, L. C. Lands, F. Ratjen, R. Milner, B. Owen, and J. L. Agnew, “Long-term multicentre randomised controlled study of high frequency chest wall oscillation versus positive expiratory pressure mask in cystic fi brosis,” pp. 746–751, 2013.
- [151] S. Donaldson, W. Bennett, K. Zeman, M. Knowles, R. Tarran, and R. Boucher, “Mucus Clearance and Lung Function in Cystic Fibrosis with Hypertonic Saline,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 3, pp. 241–250, 2006.
- [152] M. W. Konstan and F. Ratjen, “Effect of dornase alfa on in fl ammation and lung function : Potential role in the early treatment of cystic fi brosis ☆,” *J. Cyst. Fibros.*, vol. 11, no. 2, pp. 78–83, 2012.
- [153] C. Edmondson and J. C. Davies, “Current and future treatment options for cystic fibrosis lung disease: latest evidence and clinical implications,” *Ther. Adv. Chronic Dis.*, vol. 7, no. 3, pp. 170–183, 2016.
- [154] N. Daultbaev, P. Fischer, B. Aulbach, J. Gross, W. Kusche, T. O. F. Wagner, and J. Bargon, “A p ii s s e h - n- p c f,” pp. 352–358, 2009.
- [155] C. Conrad, J. Lymp, V. Thompson, C. Dunn, Z. Davies, B. Chat, D. Nichols, J. Clancy, R. Vender, M. E. Egan, L. Quittell, L. A. Herzenberg, C. H. Goss, and R. Tirouvanziam, “Long-term treatment

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

- with oral N-acetylcysteine : Affects lung function but not sputum inflammation in cystic fibrosis subjects . A phase II randomized placebo-controlled trial ☆,” *J. Cyst. Fibros.*, vol. 14, pp. 219–227, 2015.
- [156] J. Kolbe, G. King, R. G. Stirling, M. Hons, B. R. Thompson, D. Milne, and B. Charlton, “Phase 3 Randomized Study of the Efficacy and Safety of Inhaled Dry Powder Mannitol for the Symptomatic Treatment of,” *Chest*, vol. 144, no. 1, pp. 215–225, 2013.
- [157] M. Konstan, P. Byard, C. Hoppel, and Pamela Davis, “Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 332, no. 13, pp. 848–854, 1995.
- [158] K. Southern, P. Barker, and L. Patel, “Macrolide antibiotics for cystic fibrosis ( Review ),” no. 11, 2012.
- [159] O. Ciofu and J. Lykkesfeldt, “Antioxidant supplementation for lung disease in cystic fibrosis ( Review ),” 2014.
- [160] H. Lee, C. Y. Pang, R. H. Levine, P. Ng, D. J. Palmer, P. M. Quinton, and J. Hu, “Gene delivery to human sweat glands: a model for cystic fibrosis gene therapy,” *Gene Ther.*, vol. 12, pp. 1752–1760, 2005.
- [161] B. Lubamba, B. Dhooghe, S. Noel, and T. Leal, “Cystic fibrosis: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy,” *Clin. Biochem.*, vol. 45, no. 15, pp. 1132–1144, 2012.
- [162] M. D. Amaral and K. Kunzelmann, “Molecular targeting of CFTR as a therapeutic approach to cystic fibrosis,” *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 28, no. 7, pp. 335–341, 2007.
- [163] F. Becq, M. A. Mall, D. N. Sheppard, M. Conese, and O. Zegarra-moran, “Pharmacological therapy for cystic fibrosis : From bench to bedside,” *J. Cyst. Fibros.*, vol. 10, no. 2, pp. S129–S145, 2011.
- [164] G. M. Solomon, S. G. Marshall, B. W. Ramsey, and S. M. Rowe, “Breakthrough therapies: Cystic fibrosis (CF) potentiators and correctors,” *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 50, no. April, pp. S3–S13, 2015.
- [165] R. S. Pettit, “Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Modifying Medications: The Future of Cystic Fibrosis Treatment,” *Ann. Pharmacother.*, vol. 46, no. 7–8, pp. 1065–1075, 2012.
- [166] M. Brodli, I. J. Haq, K. Roberts, and J. S. Elborn, “Targeted therapies to improve CFTR function in cystic fibrosis,” *Genome Med.*, vol. 7, no. 1, p. 101, 2015.
- [167] P. T. Ikpa, M. J. C. Bijvelds, and H. R. De Jonge, “Cystic fibrosis: Toward personalized therapies,” *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 52, pp. 192–200, 2014.
- [168] J. B. Orens, M. Estenne, S. Arcasoy, J. V Conte, P. Corris, J. J. Egan, T. Egan, S. Keshavjee, C. Knoop, R. Kotloff, F. J. Martinez, S. Nathan, S. Palmer, A. Patterson, L. Singer, G. Snell, S. Studer, J. L. Vachiery, and A. R. Glanville, “International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates : 2006 Update — A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation,” *J. Hear. Lung Transplant.*, pp. 745–755, 2006.
- [169] E. P. Trulock, J. D. Christie, L. B. Edwards, M. M. Boucek, P. Aurora, D. O. Taylor, F. Dobbels, A. O. Rahmel, B. M. Keck, and M. I. Hertz, “Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : Twenty-fourth Official Adult Lung and Heart – Lung Transplantation Report — 2007,” pp. 782–795, 2007.
- [170] E. Fragoso and P. Azevedo, “Transplante Pulmonar na FQ,” 10, 2010.

## O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística

- [171] J. E. Spahr, R. B. Love, M. Francois, K. Radford, and K. C. Meyer, “Lung transplantation for cystic fibrosis : Current concepts and one center ’ s experience,” *J. Cyst. Fibros.*, vol. 6, pp. 334–350, 2007.
- [172] H. J. Goldberg and A. Deykin, “Advances in Lung Transplantation for Patients Who Have Cystic Fibrosis,” *Clin. Chest Med.*, vol. 28, pp. 445–457, 2007.
- [173] S. Lynch, J; Sayah, D; Belperio, J; Weigt, “Lung Transplantation for Cystic Fibrosis: Results, Indications, Complications, and Controversies,” *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 36, no. 2, pp. 299–320, 2016.
- [174] S. Sithampanathan, L. Thirugnanasothy, S. Clark, J. H. Dark, A. J. Fisher, K. F. Gould, A. Hasan, J. L. Lordan, G. Meachery, G. Parry, and P. A. Corris, “Observational study of lung transplant recipients surviving 20 years,” *Respir. Med.*, vol. 117, pp. 103–108, 2016.
- [175] M. Hofer, C. Benden, I. Inci, C. Schmid, and S. Irani, “True Survival Benefit of Lung Transplantation for Cystic Fibrosis Patients : The Zurich Experience Methods : Results :,” *J. Hear. Lung Transplant.*, vol. 28, no. 4, pp. 334–339, 2007.
- [176] M. Gilljam, C. Chaparro, and E. Tullis, “Transplantation in Patients With Cystic Fibrosis,” *Chest*, vol. 123, no. 1, pp. 37–41, 2003.
- [177] I. Inci, O. Stanimirov, C. Benden, P. Kestenholz, and M. Hofer, “Lung transplantation for cystic fibrosis: a single center experience of 100 consecutive cases,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 41, no. March 2010, pp. 435–440, 2012.
- [178] P. A. Flume and D. R. Van Devanter, “State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease,” *BMC Med.*, vol. 10, pp. 1–12, 2012.
- [179] A. T. Iacono;, B. A. Johnson;, W. F. Grgurich;, J. G. Youssef;, T. E. . Corcoran, D. A. Seiler;, J. H. Dauber;, G. C. Smaldone;, A. Zeevi;, S. A. Yousem;, J. J. Fung;, G. J. . Burckart, K. R. McCurry;, B. P. Griffith., and Abstract, “A Randomized Trial of Inhaled Cyclosporine in Lung-Transplant Recipients,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 2, pp. 141–150, 2006.



**Trabalho Final**

**Mestrado Integrado em Medicina**

---

Clínica Universitária de Pneumologia

# **O Transplante Pulmonar na Fibrose Quística**

Leticia dos Santos

---

**Julho**'2017