

Fibrose Cística e Infecções Recorrentes na Infância

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

Os sintomas respiratórios recorrentes na infância são fenômenos bastante frequentes e, na maioria das vezes, não relacionados a patologias mais preocupantes em crianças. Entre as causas mais frequentes, podemos citar alergia, hiperplasia adenoideana, infecção aguda ou crônica, imunodeficiências, problemas anatômicos e doença do refluxo gastroesofágico. Entre os diagnósticos menos frequentes, mas com enorme impacto na terapêutica adequada e prognóstico dos pacientes, está a fibrose cística (FC).

A FC é uma doença genética de herança autossômica recessiva. Trata-se de uma doença multissistêmica, progressiva e letal, com manifestações clínicas altamente heterogêneas. Por este motivo, o diagnóstico ocorre tardiamente, durante a vida adulta, em 10 a 15 % dos casos. Cerca de 5 % dos indivíduos caucasianos são portadores do gene da FC, e estima-se que 1:2000 a 1:4000 nascidos vivos serão afetados pela doença (na população caucasiana). O gene da FC foi identificado e está localizado no cromossomo 7, codificando uma proteína denominada CFTR cuja função é o transporte ativo de cloro através de membranas. Existem mais de 900 mutações descritas no gene da FC, sendo a mais frequente a perda de resíduo de fenilalanina na posição 508 da proteína (deleção Phe508 ou F508). As mutações no gene da FC podem ocasionar graus variáveis de alteração na expressão e função da proteína CFTR, e além disso existe uma sensibilidade variável dos diversos tecidos à função da CFTR, isto é, alguns órgãos só apresentam alterações quando a função da proteína CFTR está drasticamente reduzida ou ausente (por exemplo, o pâncreas), enquanto outros órgãos exibem alterações mesmo quando existe função residual da proteína CFTR (exemplo: ductos deferentes).

A disfunção da proteína CFTR resulta, portanto, em graus variáveis de alteração no transporte iônico através da membrana apical das células epiteliais, com apresentação clínica bastante variável. Os fenômenos básicos observados nos indivíduos com FC são:

1. aumento da viscosidade das secreções das glândulas mucosas com obstrução de dutos e canalículos, perdas funcionais, lesões inflamatórias e fibróticas progressivas, nos órgãos de secreção exócrina;
2. grande susceptibilidade a infecções respiratórias agudas e crônicas por determinados patógenos, particularmente *S. aureus*, *P. aeruginosa*, complexo *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia*;

3. concentrações anormais de eletrólitos nas secreções das glândulas sudoríparas, com elevação de cloro e sódio no suor.

Como as alterações genéticas da FC resultam em infecções respiratórias?

Sabe-se que os indivíduos portadores de fibrose cística não apresentam qualquer tipo de déficit imunológico detectável, e excetuando-se as infecções respiratórias, não têm maior susceptibilidade a infecções de outros sítios quando comparados a indivíduos da mesma idade. Nas últimas décadas, os mecanismos que correlacionam o defeito genético básico à susceptibilidade a infecções por bactérias específicas têm sido exaustivamente estudados, especialmente no que se refere à infecção por *P. aeruginosa*. Entre os mecanismos propostos, ressalta-se:

1. maior aderência da *P. aeruginosa* a células do epitélio respiratório (acidificação deficiente de vesículas intracitoplasmáticas resulta na formação da Asialo GM1, uma glicoproteína de superfície que pode atuar como receptor para ligação da *P. aeruginosa* ao epitélio);
2. alterações na internalização de *P. aeruginosa* pelo epitélio respiratório portador de genes CFTR mutantes, um dos mecanismos importantes na defesa do hospedeiro;
3. alterações das características do líquido que recobre o epitélio das vias aéreas. O uso de modelos experimentais sofisticados tem demonstrado que a concentração de NaCl no líquido que recobre o epitélio está aumentada e que este aspecto tem uma influência direta nas propriedades antimicrobianas deste líquido, exercida por substâncias conhecidas como beta defensinas humanas;
4. alterações do transporte mucociliar e redução do volume e do teor de oxigênio do líquido que recobre o epitélio respiratório, contribuindo para a persistência bacteriana e estimulando o fenótipo mucóide da *Pseudomonas aeruginosa*.

Diagnóstico da FC

O diagnóstico é obtido através do exame de dosagem de cloro no suor, considerando-se normais os valores abaixo de 40 mEq/L, limítrofes entre 40 e 60 mEq/L e alterados quando > 60 mEq/L. Dois exames de suor alterados ou a identificação de mutações no teste genético são necessários para o diagnóstico. Outra maneira de confirmar o diagnóstico é a medida da diferença de potencial nasal transepitelial, importante para os casos atípicos de FC.

Manifestações clínicas da FC

Quase todos os pacientes têm alterações de graus variados no sistema respiratório, incluindo sintomas de obstrução brônquica, pneumonias recorrentes, bronquiectasias e atelectasias. Infecção precoce das vias aéreas por patógenos específicos como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* são muito frequentes. A prevalência de sinusite entre as crianças com FC é alta, e estima-se que 100% delas têm alterações radiológicas nos seios paranasais. Pólipos nasossinusais são encontrados frequentemente (32 a 50% dos pacientes com FC), de tal modo que diante de uma criança com pólipos deve se considerar inicialmente o diagnóstico de FC.

As manifestações gastrointestinais na FC estão relacionadas à lesão pancreática,

com esteatorréia, desnutrição, deficiências vitamínicas, obstrução intestinal, entre outros. Os pacientes com FC podem apresentar ainda diabetes mellitus, doença hepática de intensidade variável, infertilidade e artropatias.

Tratamento da FC

O tratamento deve ser individualizado, vigoroso e contínuo, englobando todos os aspectos da patologia, de preferência em Centro especializado no tratamento de FC. A terapêutica eficaz e contínua, estabelecida precocemente, retarda a progressão das lesões pulmonares, particularmente nos lactentes que são os mais suscetíveis, melhorando o prognóstico e a sobrevida.

Os objetivos básicos do tratamento são:

- medidas de alívio da obstrução brônquica;
- detecção precoce e controle da infecção pulmonar;
- correção da insuficiência pancreática exócrina;
- correção da deficiência nutricional, de vitaminas e microelementos;
- vigilância das complicações;
- orientação familiar quanto aos aspectos genéticos;
- apoio psicológico aos pacientes e familiares;
- apoio socioeconômico;
- informação dos avanços recentes e perspectivas.

Leituras recomendadas

1. Rosenstein BJ & Cutting GR for the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-595.
2. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis - State of the Art. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.
3. Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, Touw DJ for the Consensus Committee. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16:749-767.
4. Rosenfeld M, Ramsey BW, Gibson RL. *Pseudomonas* acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 492-7.