

Portal de Boas Práticas em  
Saúde da Mulher, da Criança  
e do Adolescente



ATENÇÃO À  
CRIANÇA

# FIBROSE CÍSTICA: COMO DIAGNOSTICAR?



**“Nenhuma criança ou adolescente será objeto de qualquer forma de negligência, discriminação, exploração, violência, crueldade e opressão, punido na forma da lei qualquer atentado, por ação ou omissão, aos seus direitos fundamentais”.**

Brasil, Casa Civil, Art. 5º Estatuto da Criança e do Adolescente.



### **Objetivos dessa apresentação:**

- Conceituar fibrose cística;
- Apresentar a fisiopatologia e os critérios diagnósticos da fibrose cística.



## Introdução

- **A Fibrose Cística é uma doença genética**, transmissão autossômica recessiva, mais frequente na população caucasiana.
- População mundial: aproximadamente 80.000 casos.
- Registros na **América do Norte**: 31.441 paciente em acompanhamento.
- Registros no **Brasil**: 5.773 pacientes diagnosticados.



**Importante:** O rastreamento obrigatório da FC pelo teste de triagem neonatal, com dosagem do tripsinogênio imunorreativo, vem ampliando e consolidando esses dados.



### Fisiopatologia da Fibrose Cística

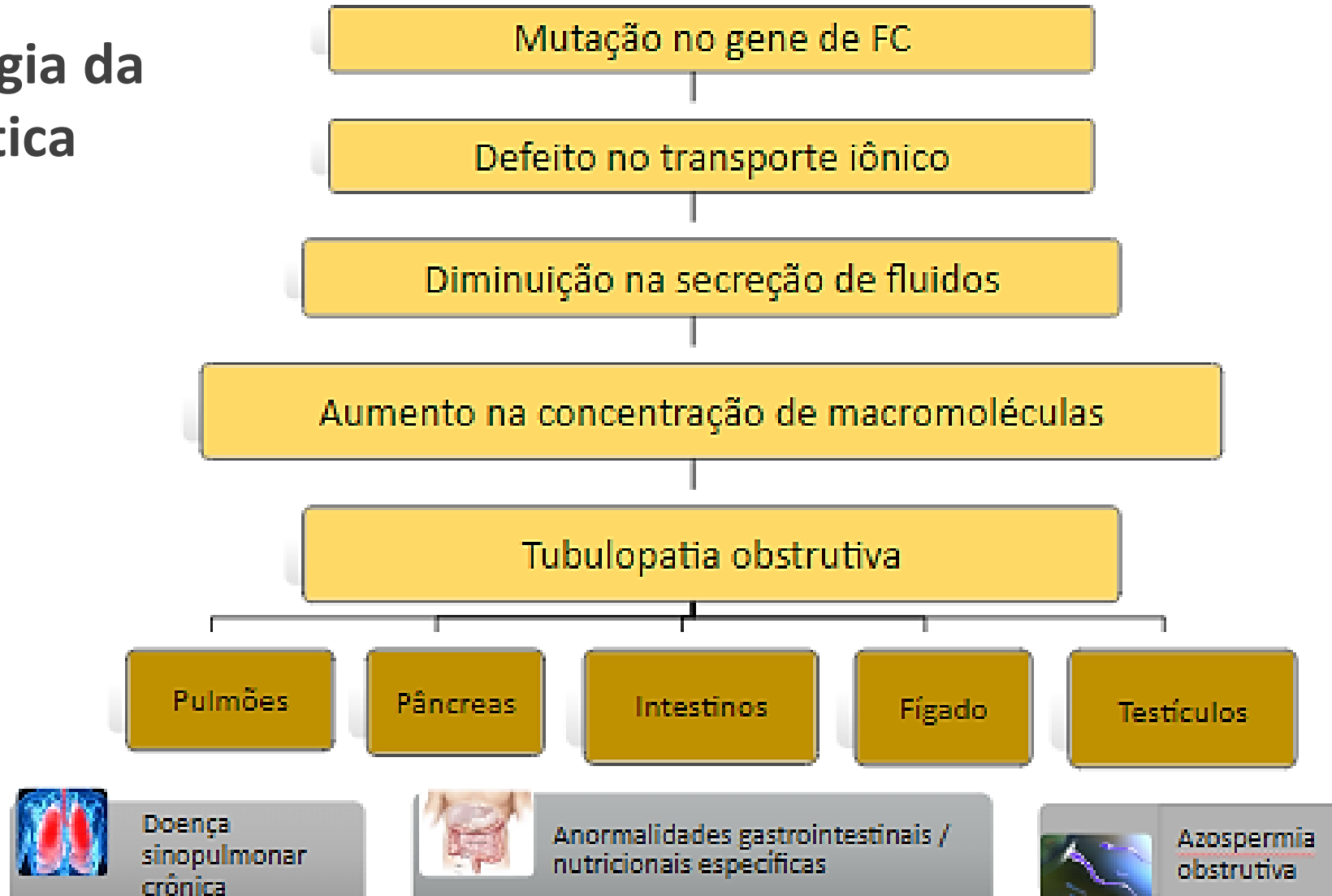
- Doença de base genética: mutações em um gene do braço longo do cromossomo 7.
- Ponto chave da Fibrose Cística: **disfunção da proteína CFTR** (reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística).
- O **diagnóstico precoce** e as melhorias no cuidados das pessoas diagnosticadas com FC **aumentaram a expectativa de vida** dessa população e muitos pacientes chegam a vida adulta podendo trabalhar, construir família e gozar de uma **boa qualidade de vida**.
- A Atenção Primária a Saúde cumpre papel importante na suspeita de casos e encaminhamento ágil para a Atenção Ambulatorial Especializada com vista ao diagnóstico precoce e melhores prognósticos.

**A Fibrose Cística ainda está associada à morbidade significativa e à elevada mortalidade e o acesso ao diagnóstico através dos serviços de saúde ainda é desigual.**



## FIBROSE CÍSTICA: COMO DIAGNOSTICAR?

### Fisiopatologia da Fibrose Cística





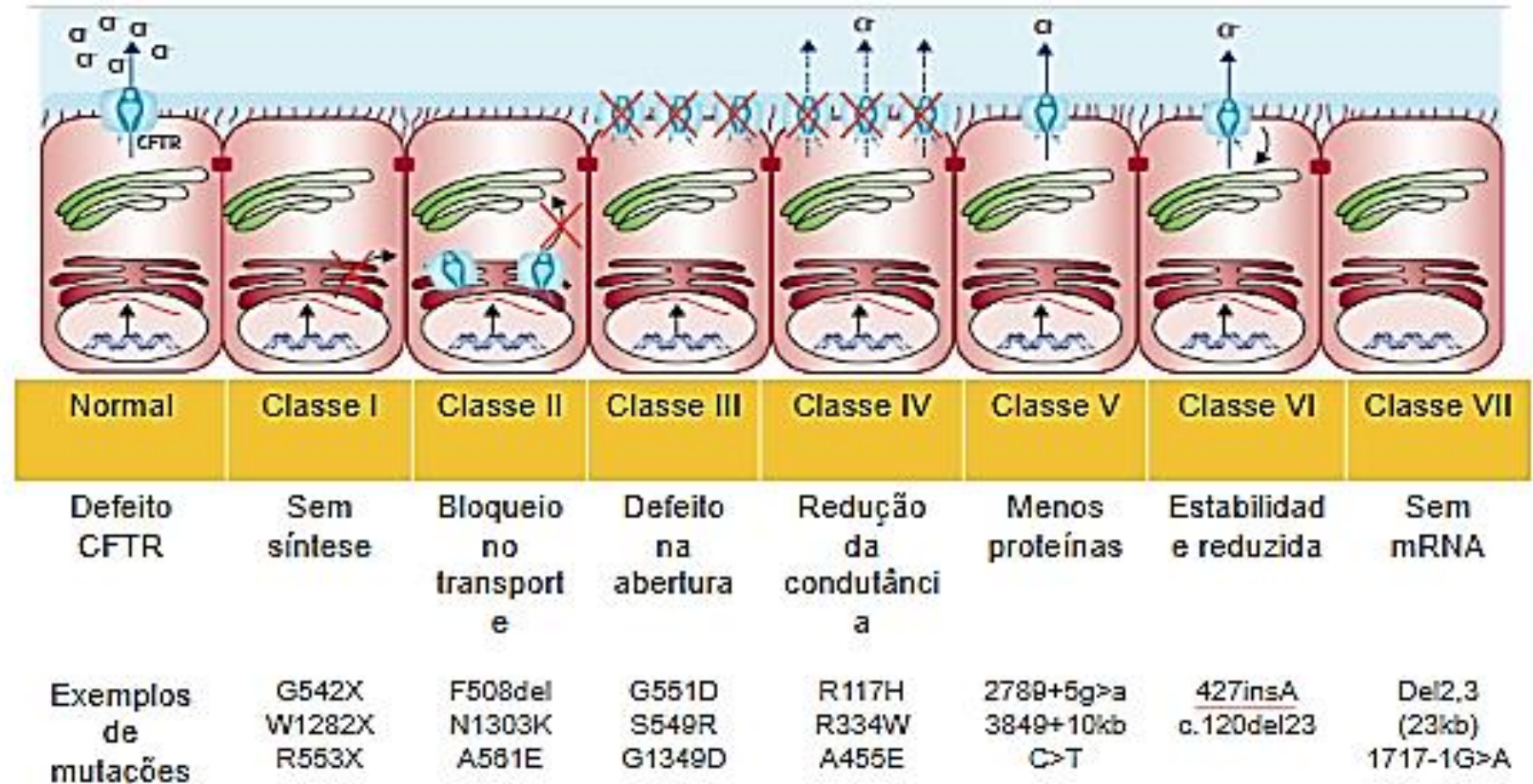
## Categorização das mutações genéticas do gene CFTR

**As mutações do gene CFTR são categorizadas em seis classes distintas**

- Classe I (produção): ausência da proteína ou proteína truncada, levando à perda completa ou quase completa da função da proteína CFTR.
- Classe II (processamento): síntese de uma proteína imatura, com pouca ou nenhuma proteína na membrana apical. Nesta classe, a mutação mais frequente é a Phe508del.
- Classe III (regulação): a regulação é defeituosa e a proteína não pode ser ativada, apesar de haver expressão de CFTR.
- Classe IV (condução): a condutância do cloreto é diminuída, apesar de haver síntese e expressão da CFTR, com função residual da proteína na membrana; pode levar a fenótipo de menor gravidade ou FC atípica.
- Classe V (síntese reduzida): síntese da CFTR parcialmente prejudicada, com quantidade reduzida. Podem levar a fenótipo de menor gravidade ou FC atípica.
- Classe VI (degradação acelerada): proteína com instabilidade na membrana apical da célula, com degradação 5 a 6 vezes mais veloz do que a observada com a proteína selvagem



## Categorização das mutações genéticas do gene CFTR







## Manifestações Clínicas

Patologia	Manifestações
<b>Doença sinopulmonar crônica</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tosse crônica;</li><li>- Colonização/infecções persistentes por patógenos comuns na FC.</li><li>- Obstrução das vias aéreas.</li><li>- Baqueteamento digital.</li><li>- Pólipos nasais, alterações em Rx/TC de seiosparanasais.</li><li>- Alterações radiológicas persistentes: bronquiectasias, atelectasias, infiltrado, hiperinsuflação.</li></ul>
<b>Anormalidades gastrointestinais / nutricionais específicas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Intestino: íleo meconial, obstrução intestinal distal, prolapso retal.</li><li>- Pâncreas: insuficiência pancreática, pancreatite crônica.</li><li>- Fígado: icterícia neonatal prolongada, doença hepática crônica.</li><li>- Nutrição: ganho ponderal-estatural insuficiente, hipoproteïnemia e edema, hipovitaminose.</li></ul>
<b>Síndromes de perda de sal</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Depleção aguda de sal e alcalose metabólica crônica.</li></ul>
<b>Anormalidades genitais masculinas/ azospermia obstrutiva</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Agenesia congênita de vasos deferentes - Azospermia obstrutiva.</li></ul>

# Manifestações Clínicas

## Manifestações sinusais

- Pólipos nasais
- Sinusite crônica

## Manifestações hepáticas

- Esteatose hepática
- Obstrução biliar
- Icterícia neonatal prolongada
- Doença hepática crônica (cirrose)

## Manifestações ósseas e articulares

- Osteopenia e osteoporose
- Osteo-artropatia hipertrófica
- Baqueteamento digital

## Manifestações gastrointestinais / nutricionais

- Íleo meconial
- Atresia intestinal
- Esteatorreia
- Diarreia crônica
- Desnutrição
- Deficiência de vitaminas lipossolúveis
- Síndrome da obstrução intestinal distal
- Prolapso retal
- Colonopatia fibrosante

## Manifestações pulmonares

- Ressecamento das secreções respiratórias
- Tosse persistente
- Expectoração de catarro
- Obstrução de vias aéreas
- Infecções respiratórias recorrentes
- Atelectasias
- Bronquiectasias
- Hemoptise
- Pneumotórax
- Cor pulmonale

## Manifestações de perda salina

- Anormalidades dos eletrólitos no suor
- Edema
- Desidratação hiponatrêmica

## Manifestações pancreáticas

- Insuficiência pancreática
- Pancreatite crônica ou recorrente
- Diabetes mellitus

## Manifestações reprodutivas

- Azoospermia obstrutiva
- Atresia congênita bilateral dos dutos deferentes
- Infertilidade



## Diagnóstico da Fibrose Cística

- O diagnóstico pode ser feito a partir da triagem neonatal ( Teste do Pezinho), que aponta o risco dos recém-nascidos em desenvolver a doença, mas não confirma diagnóstico.
- O diagnóstico também pode ser feito a partir de uma suspeita clínica e exames complementares.



Ia. Manifestações clínicas de FC  
Ib. História familiar de FC  
Ic. Teste *screening* da FC (TIR) – teste do pezinho



IIa. Dois testes de suor positivos  
IIb. Medida da diferença de potencial nasal  
IIc. Identificação de mutação da FC em 2 alelos

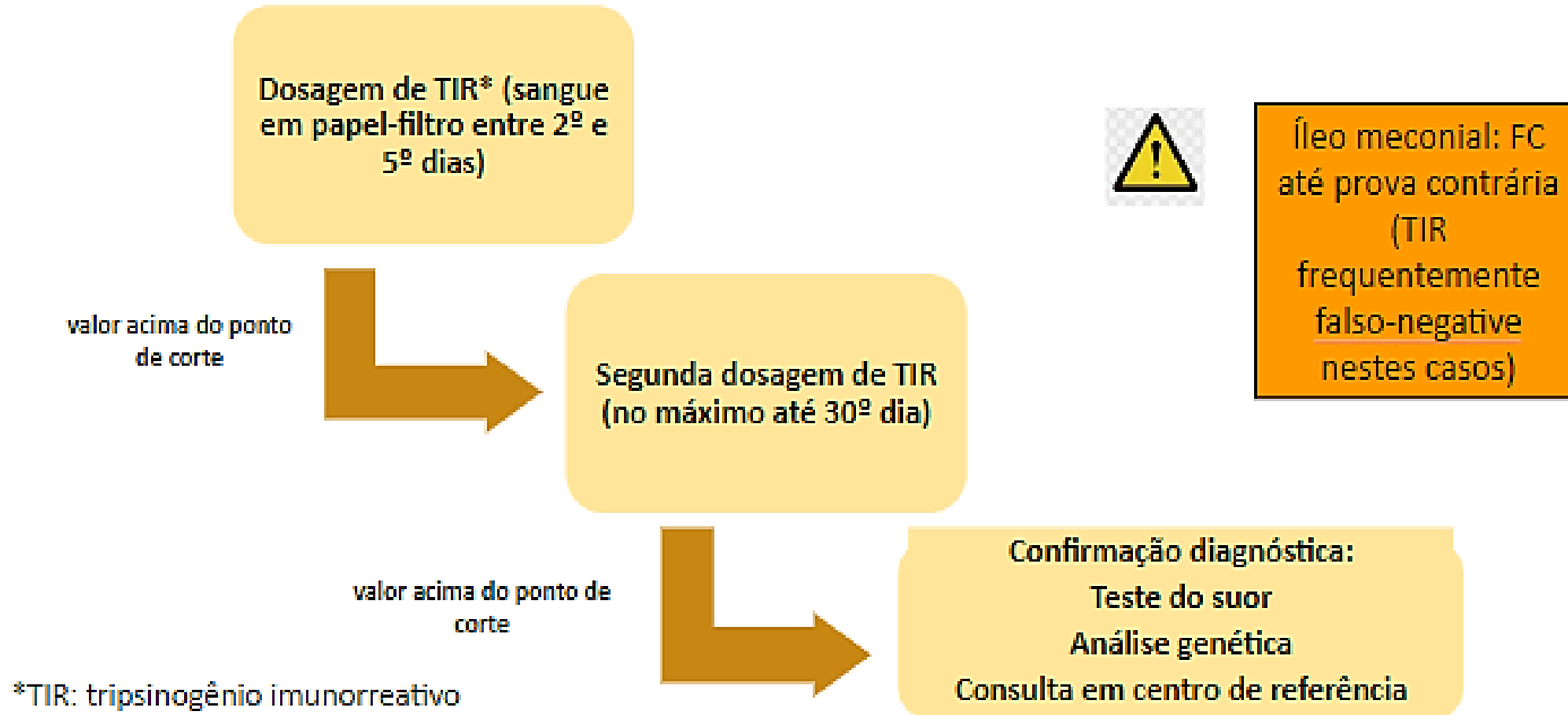


### Triagem Neonatal em Fibrose Cística

- Triagem Neonatal: rastreamento da população 0-30 dias de vida.
- Favorece o diagnóstico e tratamento precoce.
- Permite alterar a história natural da doença em uma parcela significativa da população elegível.
- Saúde Pública: Detecção de um grupo de indivíduos com alta probabilidade de apresentarem determinadas patologias.
- Na Fibrose Cística o teste de triagem pode identificar 90-95% dos casos.
- Sensibilidade 87%, especificidade menor ➡ Falso negativos e falso-positivos.
- O **tripsinogênio** tende a diminuir em algumas semanas, por o teste deve ser feito no 1º mês vida.



## Triagem Neonatal em Fibrose Cística





## Programa Nacional de Triagem Neonatal

- **Portaria GM/MS nº 822, 6 de junho de 2001:** PNTN em âmbito de SUS 3 fases, de acordo com o nível de organização e de cobertura de cada estado.

**Fase I:** fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito.

**Fase II:** anemia falciforme e outras hemoglobinopatias.

**Fase III: Fibrose Cística.**

- Em 2013, houve a **universalização** da fase II e da fase III, sendo assim, todo o território nacional está apto para triagem neonatal de Fibrose Cística.



## Programa Nacional de Triagem Neonatal

- Em 2009 a 2019: foram diagnosticados 3.106 casos de fibrose cística, dos quais 1.611 (51,9%) por meio da triagem neonatal.
- Nos últimos cinco anos, a triagem neonatal já é responsável por mais da metade dos novos diagnósticos

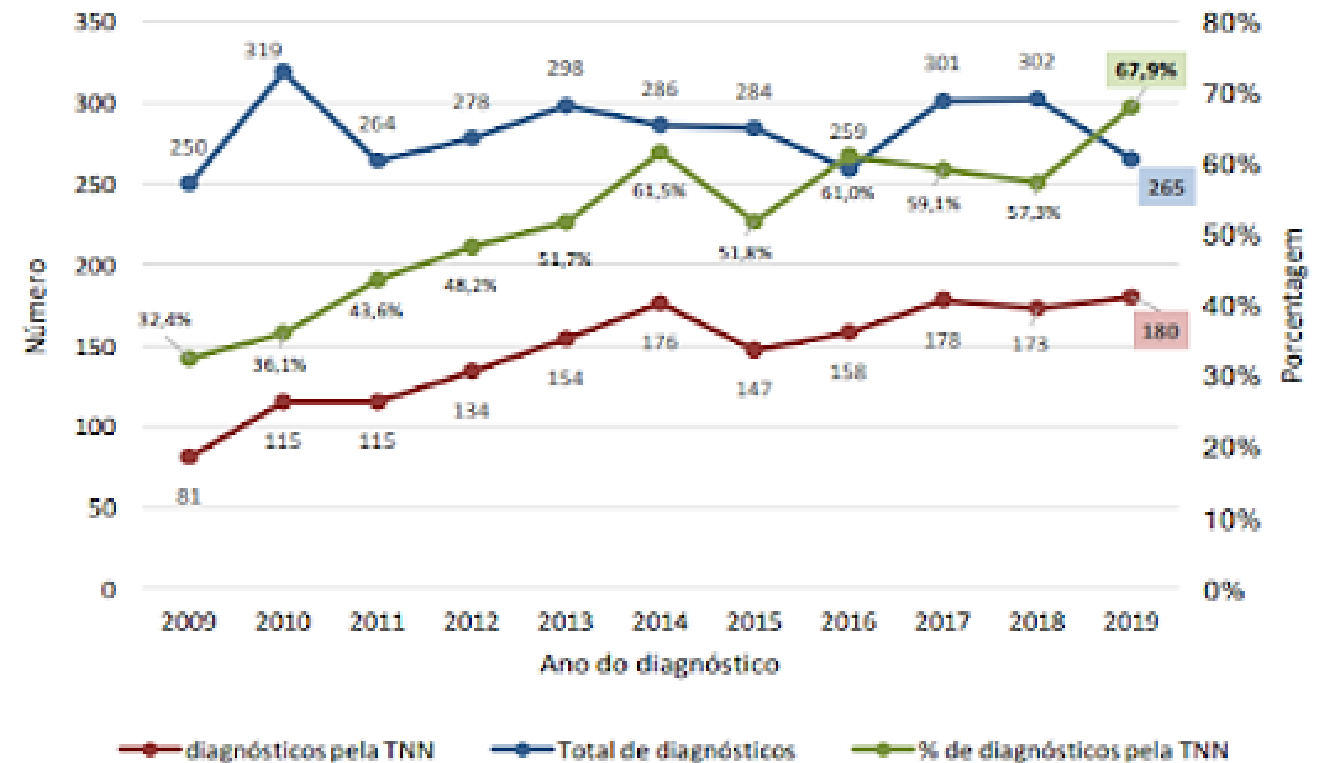
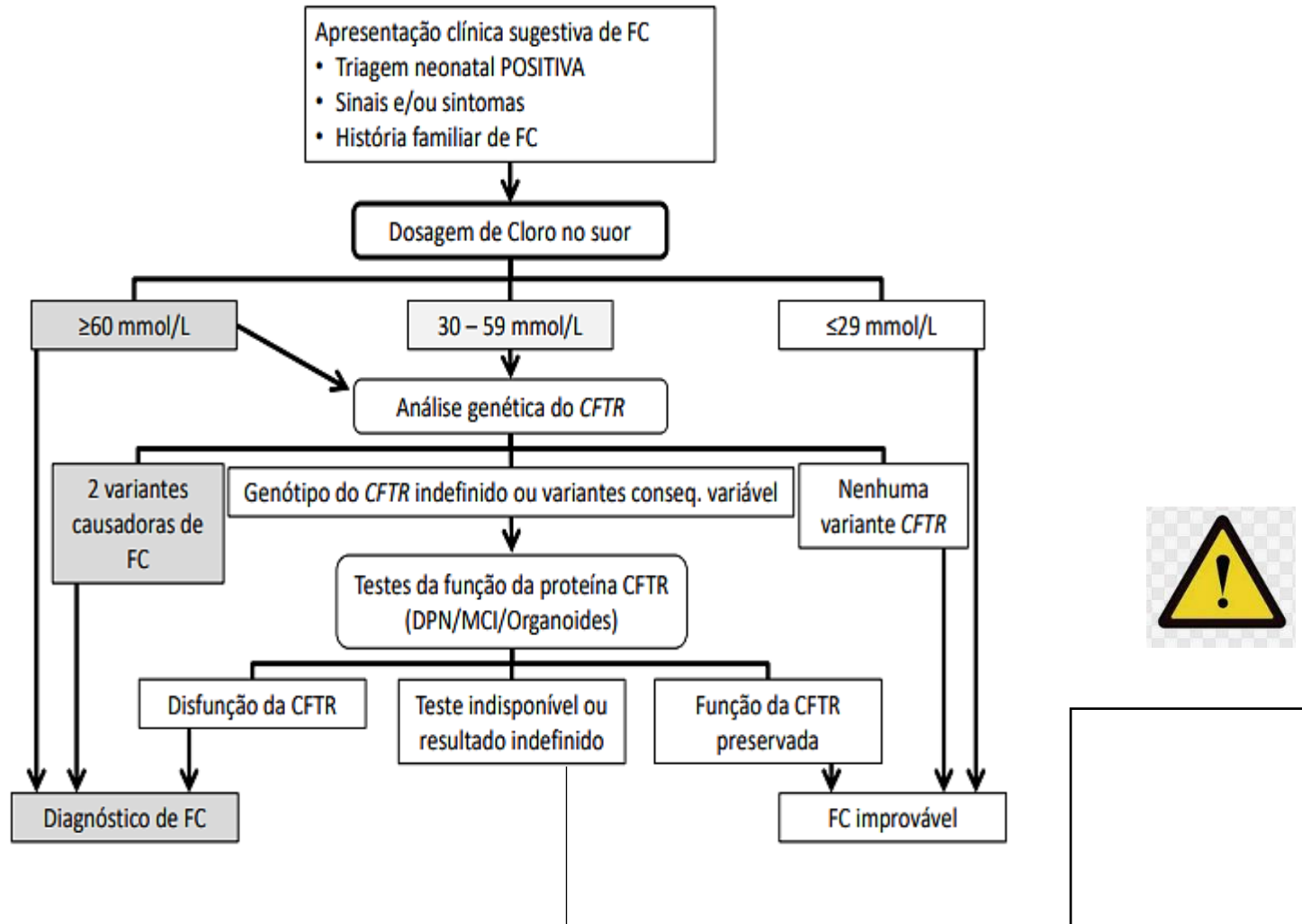


Figura 11: Diagnóstico por meio da triagem neonatal no período entre 2009 e 2019.





## Diagnóstico da Fibrose Cística



### ATENÇÃO

Em casos de resultados indefinidos:  
Em 1 a 2 meses

- Realizar pesquisa de mutação FC: painéis ou sequenciamento do gene CFTR.

- Métodos auxiliares

Em 2 a 6 meses

- Repetir o teste de suor





## Diagnóstico da Fibrose Cística - **TESTE DO SUOR**

**Dosagem de cloreto no suor permite o diagnóstico de FC em 98% dos casos**

### **QUEM DEVE SER SUBMETIDO A TESTE DO SUOR?**

- Triagem neonatal positiva
- Lactentes/crianças com sintomas ou sinais sugestivos FC
- Irmãos de pacientes com FC (mesmo assintomáticos)
- Parentes mais distantes de pacientes com FC se houver suspeita clínica

### **QUEM É ELEGÍVEL PARA TESTE DO SUOR?**

- RN > 48h de vida
- Nos prematuros: IG >36 semanas, > 2kg, > 3 dias vida



## Diagnóstico da Fibrose Cística - **TESTE DO SUOR**

### MÉTODO DE COLETA

- **Iontoforese por pilocarpina**

Gibson Cooke: peso > 75mg de suor

Wescor Macroduct: volume >15µL

- **Tempo de coleta: mínimo 20 minutos e máximo 30 minutos**

Amostras com suor insuficiente: < 5% do total coletado

Resultados falso positivos (diagnóstico diferencial)

Resultados falso negativos (Coleta inadequada da amostra, questões técnicas)

	Cloreto, mmol/l	Condutividade, mmol/l
Normal	< 30	< 60
Intermediário	30-59	60-90
Positivo <sup>a</sup>	≥ 60	> 90

<sup>a</sup>Deve ser repetido com dosagem quantitativa de cloretos no suor para confirmação em um dia diferente.

Athanazio et al, 2017



### Diagnóstico da Fibrose Cística - **ANÁLISE GENÉTICA**

Todos os pacientes com fibrose cística devem ser submetidos ao exame genético

Qual a importância de realizá-lo?

- A identificação das mutações no gene CFTR tem implicações **prognósticas** e de **planejamento familiar**, permitindo o diagnóstico da fibrose cística.
- Além disso, existem **drogas que atuam em mutações específicas** (corretores e potencializadores da proteína CFTR), sendo algumas aprovadas em diversos países e outras em desenvolvimento.
- Definição de casos duvidosos.



### ATENÇÃO

- O diagnóstico de FC é complexo e deve ser considerado.
- O diagnóstico é fundamental para o início precoce do acompanhamento multidisciplinar.
- Triagem neonatal para FC: oportunidade de intervenção precoce e melhora dos desfechos aos pacientes.
- Pacientes com FC necessitam acompanhamento e tratamento multidisciplinar em centros de referência, para reduzir morbidade e mortalidade.



**O diagnóstico precoce, o tratamento e a informação são fundamentais para a qualidade de vida da criança diagnosticada com Fibrose Cística.**



## Referências

- De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):662-674. doi:10.1016/S2213-2600(16)00023-0
- Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report. 2021.
- Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística – REBRAFC – Relatório Anual 2019. 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria Nº 822, de 06 de junho de 2001.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal / Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Coordenação-Geral de Atenção Especializada. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation [published correction appears in *J Pediatr*. 2017 May;184:243]. *J Pediatr*. 2017;181S:S4-S15.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.064.
- ATHANAZIO, Rodrigo Abensur and GRUPO DE TRABALHO DAS DIRETRIZES BRASILEIRAS DE DIAGNOSTICO E TRATAMENTO DA FIBROSE CISTICA. et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J. bras. pneumol.* [online]. 2017, vol.43, n.3, pp.219-245. ISSN 1806-3713. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta Nº 25, de 27 de Dezembro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística.

Portal de Boas Práticas em  
Saúde da Mulher, da Criança  
e do Adolescente



ATENÇÃO À  
CRIANÇA



@portaldeboaspraticas

## FIBROSE CÍSTICA: COMO DIAGNOSTICAR?

Material de 04 de novembro de 2022

Disponível em: [portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br](https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br)

Eixo: Atenção à Criança



**Aprofunde seus conhecimentos acessando artigos disponíveis na biblioteca do Portal.**