



# Doença Pulmonar na Fibrose Cística

Fisiopatologia, complicações da progressão e manejo do tratamento crônico

**Giovana Germano Tose - R5 pneumologia pediátrica**

# 01

## Fisiopatologia da Doença Pulmonar

- Desidratação do muco e disfunção mucociliar
- O ciclo obstrução–infecção–inflamação

# Desidratação do muco das vias aéreas

## O Papel do CFTR e a Hiper-reabsorção de Sódio

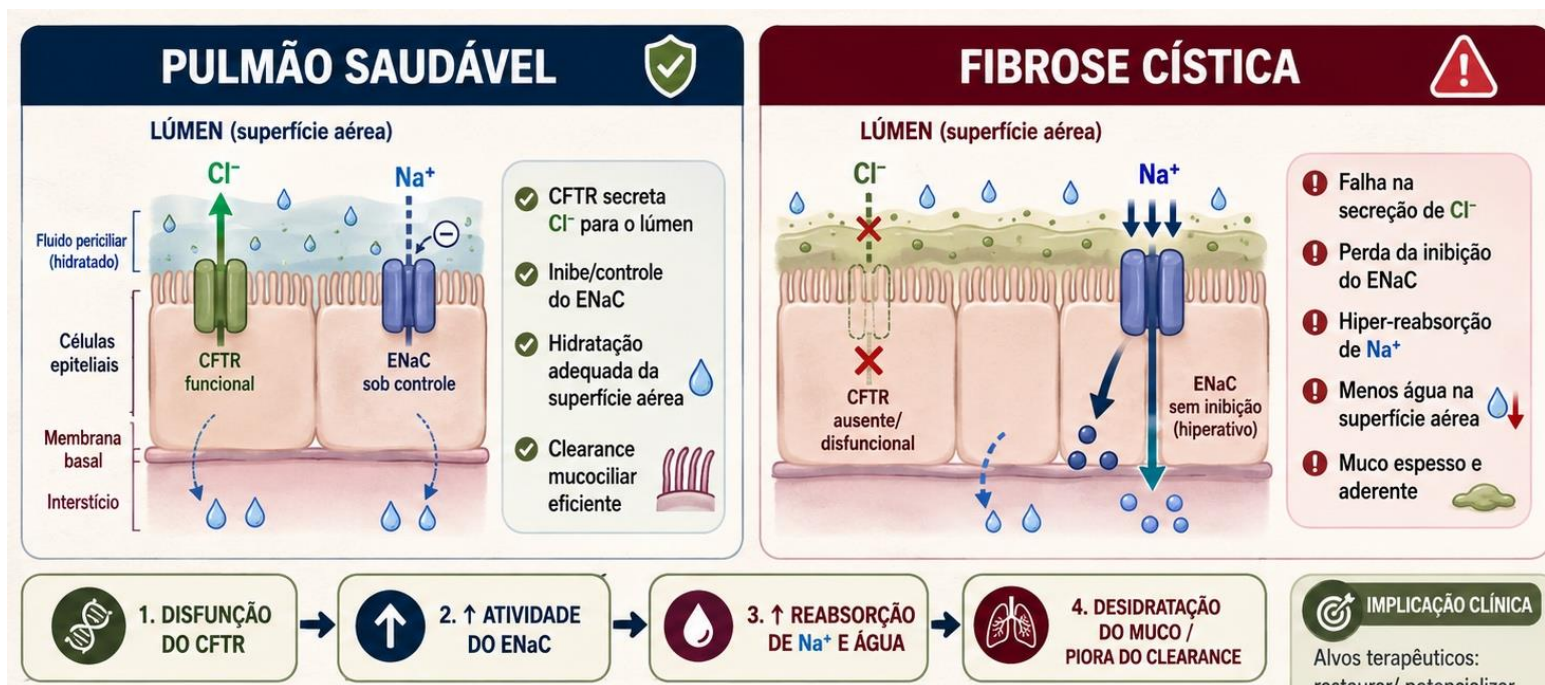
**CFTR:** canal de  $\text{Cl}^-$  que também exerce **controle inibitório sobre o ENaC**

### Pulmão saudável

- CFTR promove **secreção de  $\text{Cl}^-$**  para o lúmen.
- Mantém o **ENaC sob controle**.
- Preserva o equilíbrio de **sal e água**.
- Mantém o **fluido periciliar adequadamente hidratado**.

### Fibrose cística

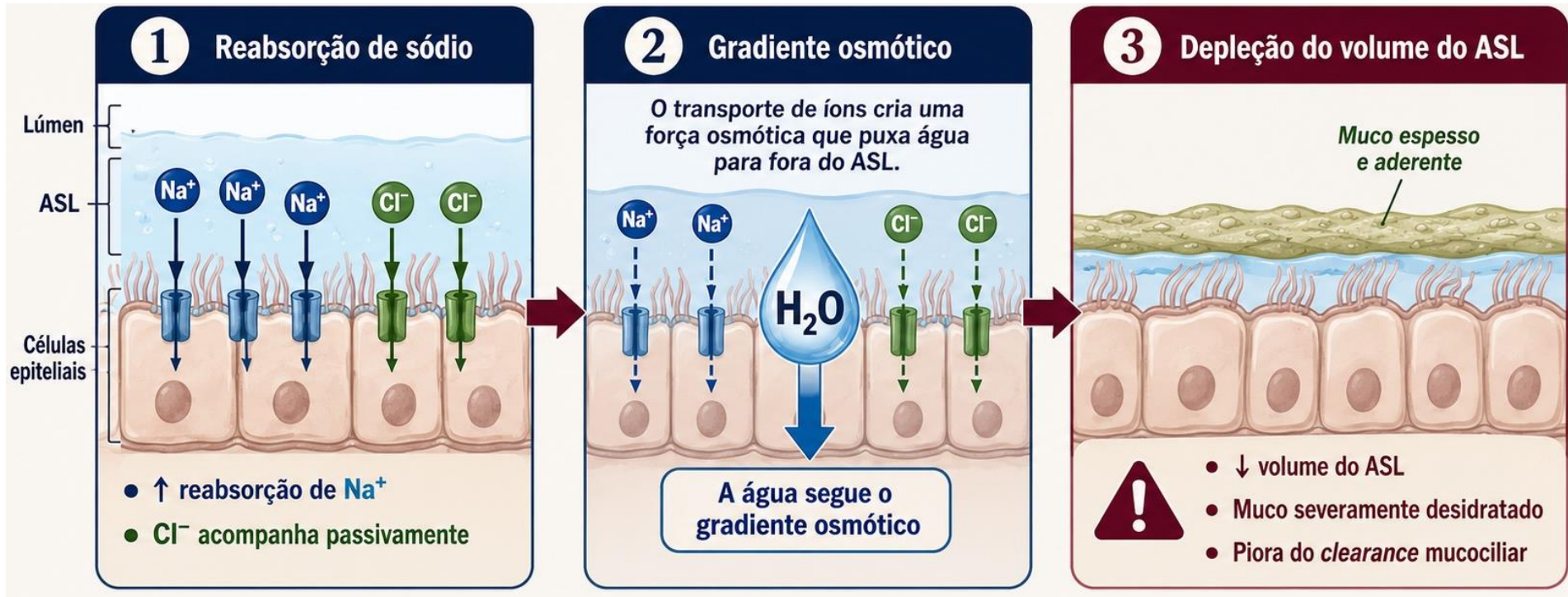
- ↓ ou ausência da função do **CFTR**.
- ↓ **secreção de  $\text{Cl}^-$** .
- Perda da inibição do **ENaC**.
- ↑ **reabsorção de  $\text{Na}^+$**  pelas células epiteliais.
- Consequência: **menor hidratação da superfície das vias aéreas**.



# Desidratação do muco das vias aéreas

## O movimento da água por Osmose

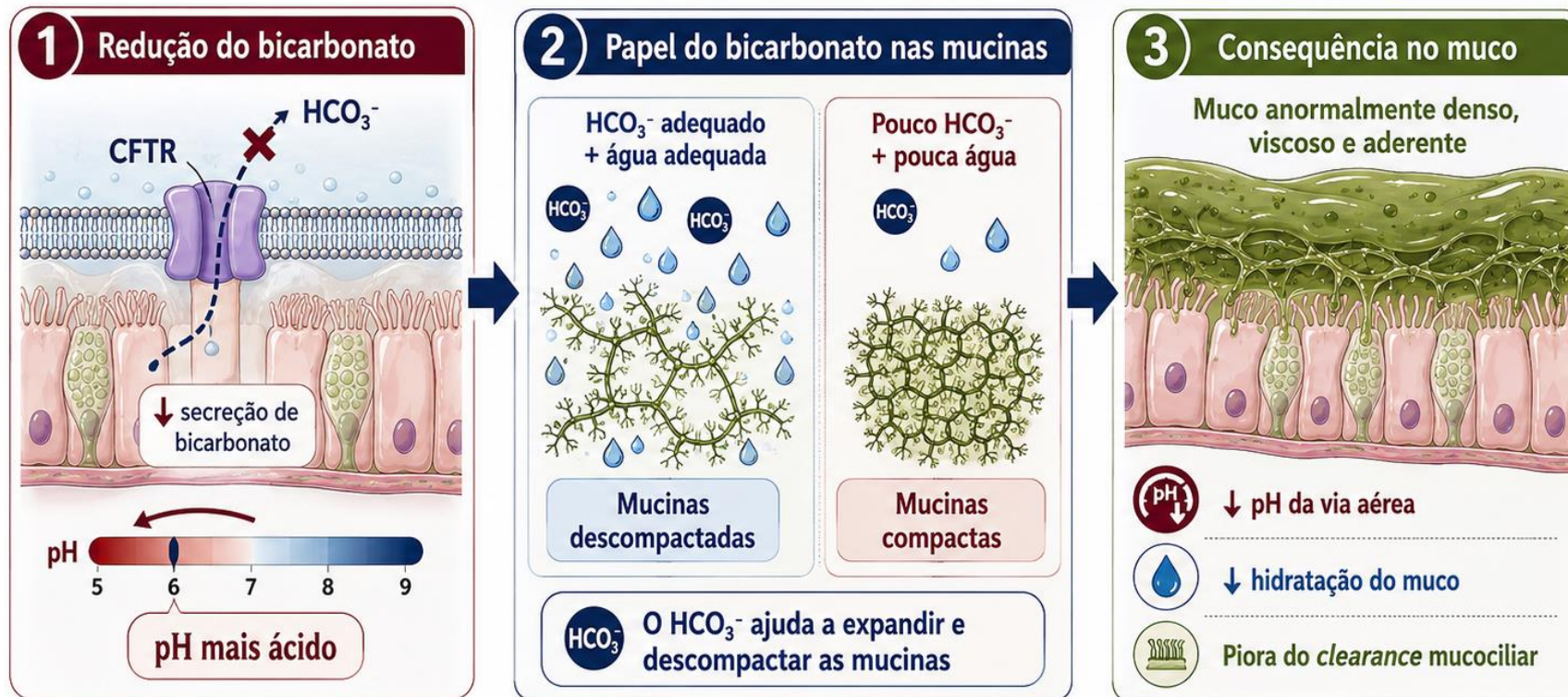
- O fluxo da água segue o gradiente osmótico criado pelo transporte de íons,
- O aumento na reabsorção de sódio cria uma força osmótica que **"puxa" a água para fora** do fluido que banha a superfície das vias aéreas (ASL - *Airway Surface Liquid*).
- Essa retirada excessiva de água causa a **depleção do volume do ASL**, deixando a camada de muco severamente desidratada



# Desidratação do muco das vias aéreas

## A importância do bicarbonato e a viscosidade

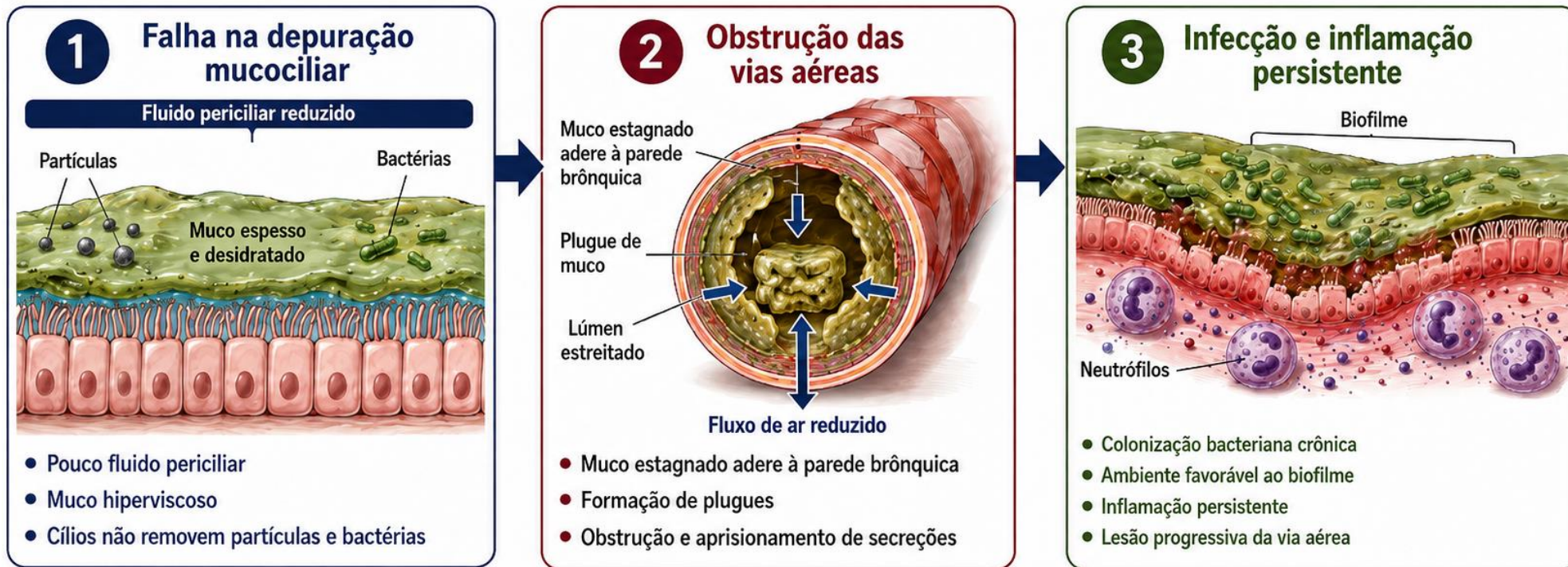
- O CFTR também é responsável pelo transporte de **bicarbonato** ( $\text{HCO}_3^-$ ).
- A redução na secreção de bicarbonato altera o pH das vias aéreas, tornando-o mais ácido.
- O bicarbonato é essencial para a correta expansão e "descompactação" das **mucinas** (proteínas que formam o muco).
- Sem bicarbonato e água suficientes, as mucinas permanecem compactas, tornando o muco **anormalmente denso, viscoso e aderente**



# Desidratação do muco das vias aéreas

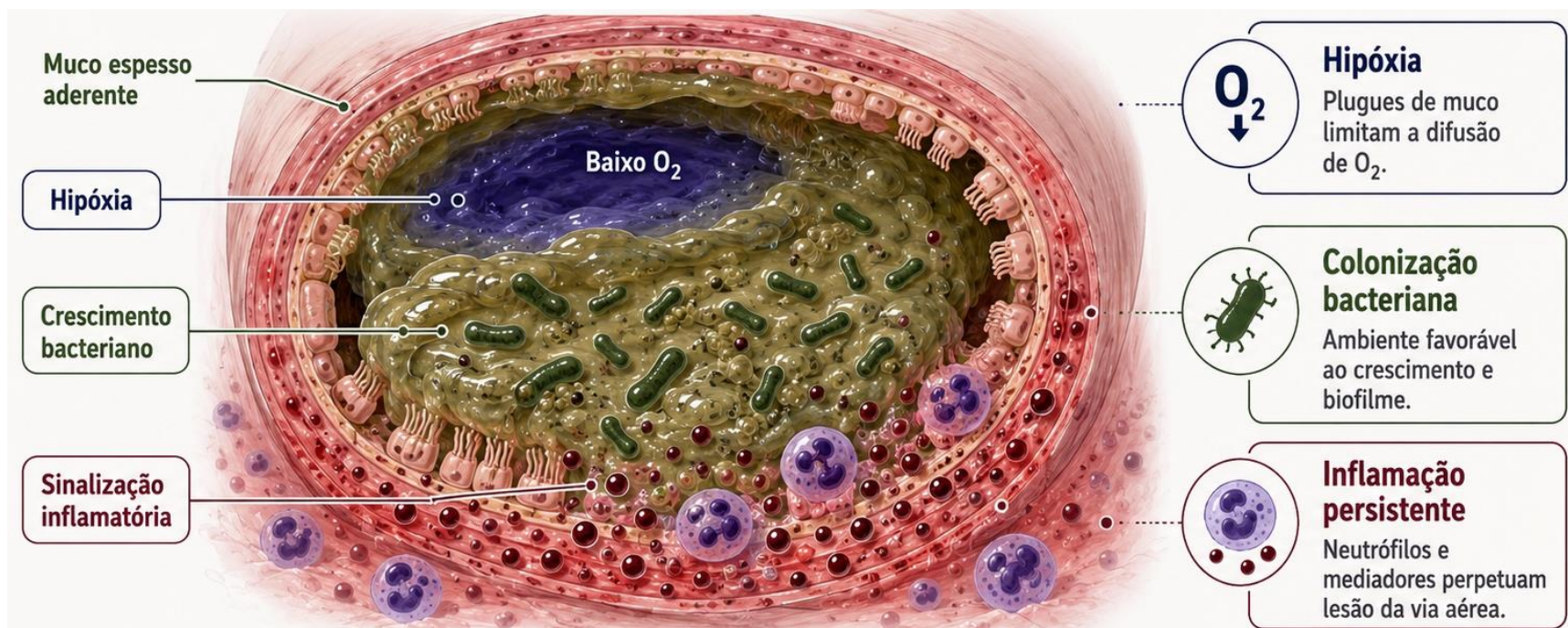
## Consequências

- **Falha na Depuração Mucociliar:** Os cílios das células respiratórias não conseguem bater de forma eficaz em um ambiente com pouco fluido e muco hiperviscoso, impedindo a limpeza natural de partículas e bactérias.
- **Obstrução e Infecção:** O muco estagnado adere às paredes das vias aéreas, formando plugues que causam obstruções e servem como um ambiente ideal para a colonização bacteriana crônica e inflamação persistente



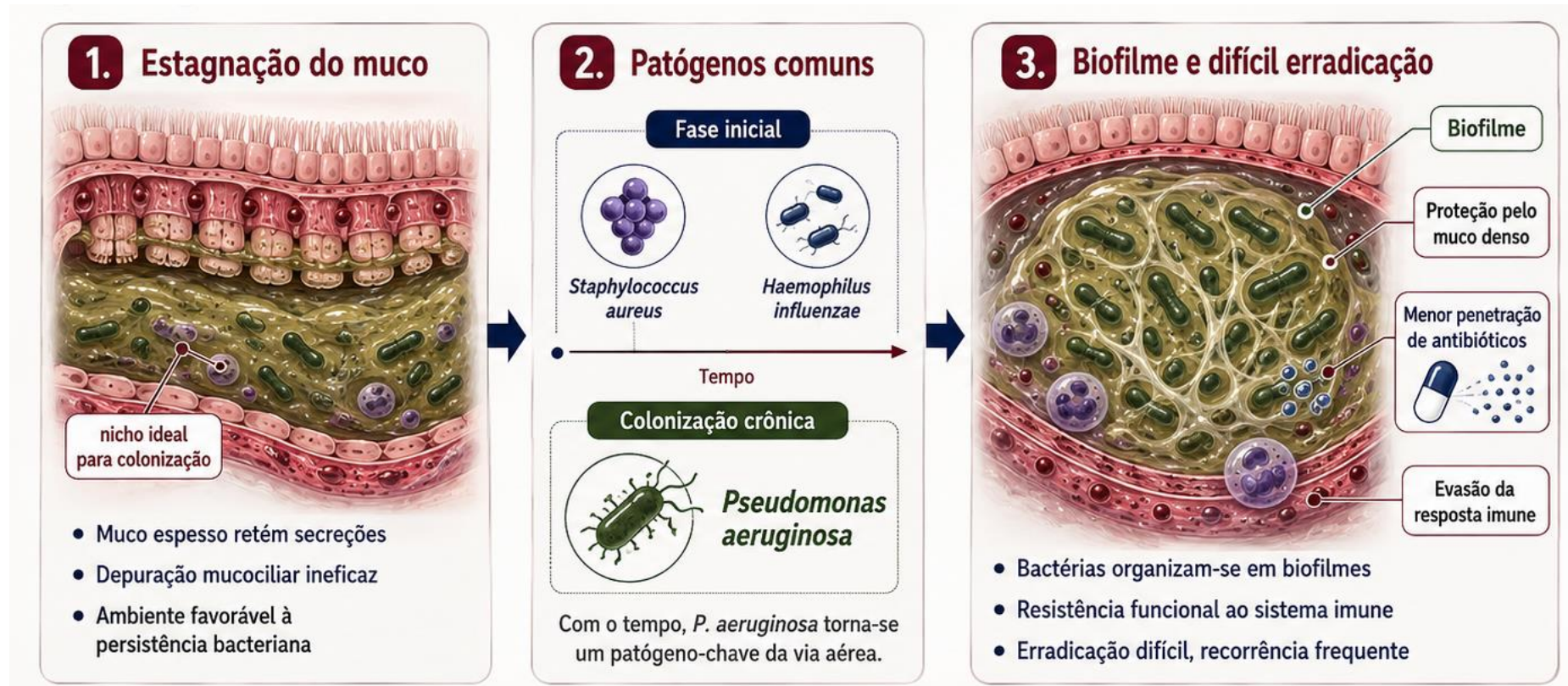
# O ciclo vicioso: **obstrução** – infecção – inflamação

- A desidratação do fluido da superfície das vias aéreas (ASL) junto com a mucina viscosa e falha na depuração formam um ambiente Hostil
- Rolhas de muco criam áreas de **hipóxia**, que favorecem o crescimento de bactérias e estimulam a sinalização celular inflamatória.



# O ciclo vicioso: obstrução – infecção – inflamação

- Estagnação do muco oferece um nicho ideal para a colonização por patógenos.
- As bactérias no pulmão FC muitas vezes se organizam em biofilmes ou ficam protegidas pelo muco denso, tornando-as resistentes à resposta imune natural e aos antibióticos.



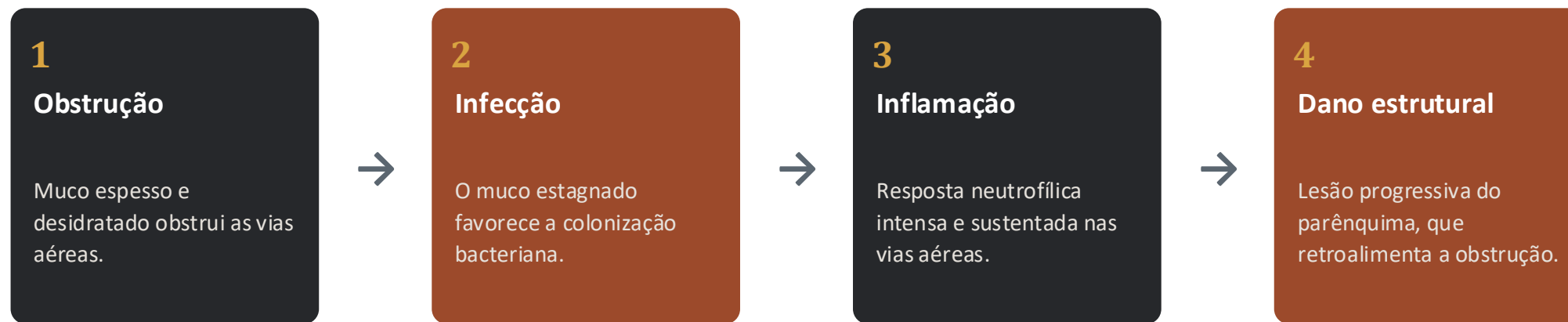
# O ciclo vicioso: obstrução – infecção – **inflamação**

- **Recrutamento intenso de neutrófilos** para as vias aéreas.
- A resposta inflamatória pode ocorrer **mesmo antes da detecção bacteriana**.
- **Inflamação persistente, intensa e desproporcional** à carga bacteriana.
- Neutrófilos liberam **proteases** durante a resposta à infecção, especialmente a **elastase neutrofílica humana (HLE)**.
- A liberação excessiva dessas enzimas contribui para **dano tecidual e progressão da doença pulmonar**.

# O ciclo vicioso: obstrução – infecção – inflamação

- O círculo torna-se "vicioso" porque a própria resposta inflamatória acaba danificando o pulmão e gerando mais muco
- **Destruição do Tecido:** A elastase destrói a elastina e outras proteínas estruturais, causando a perda de elasticidade e resultando em **bronquiectasias**
- **Mais Muco e Obstrução:** A elastase estimula as glândulas a produzirem ainda mais muco (transcrição de MUC5AC), piorando a obstrução original.
- **Paralisia Imune Local:** A elastase cliva receptores de opsoninas (dificultando a fagocitose de bactérias) e receptores de macrófagos (impedindo a limpeza de neutrófilos mortos), o que mantém a inflamação ativa por mais tempo.
- **Estresse Oxidativo:** Há um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, agravado pelos baixos níveis de glutathiona (um antioxidante que deveria ser transportado pelo CFTR), levando a mais danos celulares.

# O ciclo vicioso: obstrução – infecção – inflamação



↻ processo cíclico e autoperpetuante

# 02

## **Manifestações Clínicas e Complicações da Progressão Pulmonar**

- Quadro clínico multissistêmico
- Bronquiectasias
- Complicações vasculares e insuficiência respiratória

# Manifestações respiratórias iniciais

**Sibilância recorrente:** Pode ser confundida com asma nas fases iniciais.

**Infecções respiratórias de repetição:** Pneumonias frequentes já nos primeiros anos de vida.

## 1 Tosse persistente

Progressão conforme aumento da obstrução brônquica

INÍCIO  
TOSSE SECA



EVOLUÇÃO  
TOSSE PRODUTIVA

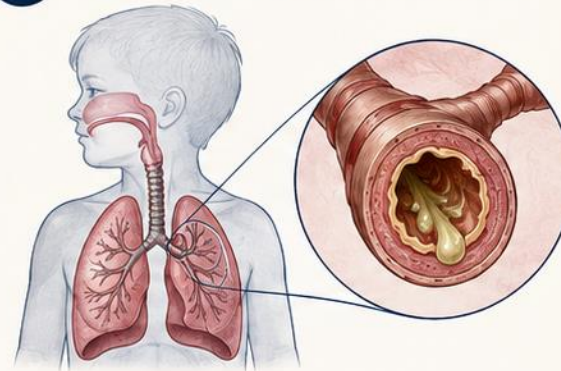


OBSTRUÇÃO MAIOR  
TOSSE PAROXÍSTICA



- Frequentemente a primeira manifestação clínica
- Início: tosse seca
- Evolui para tosse produtiva
- Depois torna-se paroxística com maior obstrução brônquica

## 2 Sintomas obstrutivos



- Sibilância (chieira)
- Taquipneia
- Estertores e outros ruídos à ausculta
- Mais comuns em lactentes e crianças pequenas

## 3 Baqueteamento digital

DEDOS NORMAIS

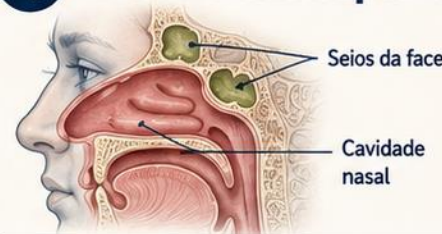


BAQUETEAMENTO DIGITAL



- Relacionado à hipóxia crônica
- Sinal físico importante
- Sugere doença pulmonar crônica mais avançada

## 4 Vias aéreas superiores



- Quase universal ao longo da doença
- Sinusite crônica
- Pólipos nasais



Pólipos nasais

# Progressão pulmonar e sobrevida ao longo do tempo

**36,3 anos**

Sobrevida mediana em 2006 (EUA)

**53,1 anos**

Sobrevida mediana em 2021 (EUA), com  
cuidado multidisciplinar

**VEF1 ↓**

Declínio funcional progressivo,  
acelerado por exacerbações recorrentes

As exacerbações são fundamentais para o declínio da função pulmonar e piora da qualidade de vida  
*O ganho de sobrevida reflete o cuidado multidisciplinar, o rastreio neonatal e os moduladores da CFTR.*

# Exacerbações pulmonares agudas

**Piora aguda em relação à linha de base:** Aumento de tosse, secreção, dispneia e fadiga, com ou sem febre.

**Gatilhos mais comuns:** Infecções virais ou bacterianas

**Impacto cumulativo:** Cada episódio pode deixar sequelas funcionais, mesmo após tratamento adequado.

**Frequência marca gravidade:** Exacerbações recorrentes sinalizam doença pulmonar mais avançada.

# Exacerbações pulmonares agudas

## Identificando Exacerbações: Os Critérios de Fuchs

**Confirmação: 4 de  
12 Critérios**



Alteração do  
volume/cor do  
escarro.



Hemoptise nova  
ou aumentada.



Aumento da  
tosse.



Aumento da  
dispneia.



Fadiga, mal-estar  
ou letargia.



Febre (Temperatura  
axilar  $> 38^{\circ}\text{C}$ ).



Anorexia ou  
perda de peso.



Dor na região  
dos seios da face.



Alteração de cor  
da rinorreia.



Alteração da  
ausculta  
pulmonar.



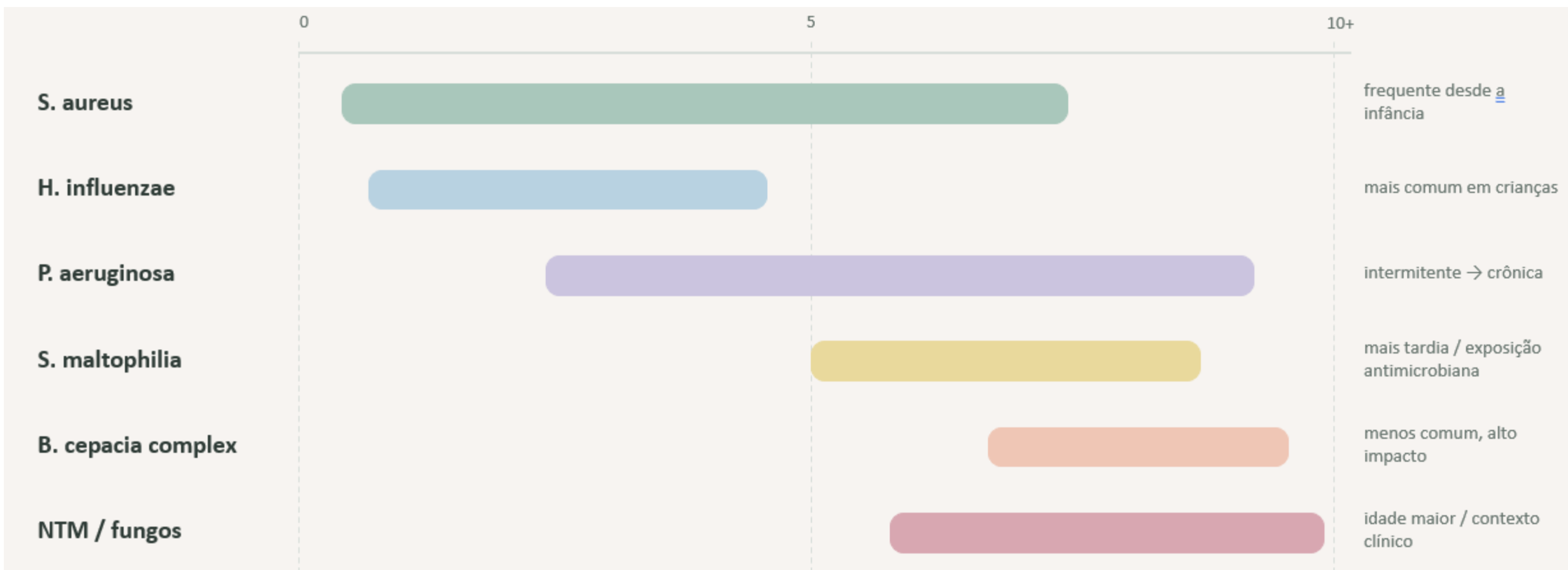
Queda do VEF1  $>$   
10% do valor  
basal.



Alterações  
radiológicas  
(infecção).

## MANIFESTAÇÕES E COMPLICAÇÕES

# Infecção bacteriana ao longo da vida



# Bronquiectasias

**Dilatação irreversível dos brônquios:** Resultado da cronificação do ciclo obstrução-infecção-inflamação.

**Compromete o clearance de secreções:** Cria um ambiente ainda mais favorável a infecções recorrentes.

**Impacto funcional progressivo:** Contribui diretamente para o declínio do VEF1 ao longo do tempo.

**Detectada por imagem:** A tomografia computadorizada de alta resolução é o método mais sensível para diagnóstico e acompanhamento.



*Marcador estrutural da cronicidade da doença.*

# Complicações vasculares e estruturais agudas

## Hemoptise

**Origem vascular:** Erosão de vasos brônquicos hipertrofiados em áreas de bronquiectasia.

**Espectro amplo:** De estrias de sangue no escarro até hemoptise maciça com risco de vida.

**Sinaliza gravidade:** Costuma indicar doença pulmonar mais avançada e inflamação intensa.

## Pneumotórax

**Origem estrutural:** Ruptura de bolhas subpleurais em áreas de doença avançada.

**Marcador prognóstico:** Associado a pior função pulmonar e maior risco de eventos futuros.

**Pode recorrer:** Exige avaliação de estratégias para prevenir novos episódios.

# Insuficiência respiratória crônica e cor pulmonale

**Fibrose e Enfisema:** O tecido funcional é substituído por cicatrizes ou sofre destruição dos alvéolos, reduzindo drasticamente a área disponível para a troca de gases

**Hipoxemia e hipercapnia crônicas:** Surgem nas fases mais avançadas da doença pulmonar.

**Hipertensão pulmonar secundária:** Desenvolve-se em resposta à hipóxia alveolar crônica.

**Cor pulmonale:** Sobrecarga do ventrículo direito decorrente da hipertensão pulmonar mantida.

**Sinaliza necessidade de suporte avançado:** Pode indicar avaliação para ventilação não invasiva ou transplante pulmonar.



*Marco da doença pulmonar em fase avançada.*

# Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)

**O que é:** Reação de hipersensibilidade ao fungo *Aspergillus fumigatus*, que coloniza o muco espesso das vias aéreas.

## Quando suspeitar:

- **Tosse persistente e sibilos (chieira)** que não respondem ao tratamento broncodilatador ou antibiótico habitual.
- Febre, mal-estar e presença de **expectoração escura** (marrom ou enegrecida).
- Presença de **"rolhas" (plugs)** de muco marrom ou pretas no escarro

## Diagnóstico:

- **Crítérios Maiores:** infiltrados radiológicos novos ( $> 1$  cm), presença de **bronquiectasias centrais**, níveis elevados de IgE sérica ( $> 1000$  ul/mL ou aumento de 2 vezes o valor basal), eosinofilia, teste alérgico positivo e sorologia positiva (IgG ou IgE) específica para *Aspergillus fumigatus*.
- **Crítérios Menores:** Cultura de escarro positiva para *Aspergillus*, reação cutânea tardia e as já mencionadas rolhas marrons no escarro



*Diagnóstico diferencial importante na piora respiratória.*

# Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)

## Tratamento:

- **Corticosteroides Orais:** O tratamento de escolha é a **Prednisona**. O protocolo geralmente inicia com 2 mg/kg/dia por duas semanas, seguido por uma redução gradual da dose ao longo de **4 a 6 meses**, monitorada pela queda dos níveis de IgE.
- **Antifúngicos:** O uso de **Itraconazol** é recomendado para reduzir a carga do fungo (200 mg/dia para maiores de 12 anos ou 5 mg/kg/dia para menores de 12 anos).

**Pode mimetizar exacerbação:** Deve ser considerada quando a piora respiratória não responde ao tratamento antibacteriano habitual.

# Comorbidades sistêmicas que agravam a doença pulmonar

## Diabetes relacionado à FC

**Prevalência relevante.** Presente em cerca de 40% dos adultos com fibrose cística.

**Rastreio anual.** Teste de tolerância oral à glicose recomendado a partir dos 10 anos de idade.

**Efeito bidirecional.** O descontrole glicêmico piora o estado nutricional e a função pulmonar.

## Doença óssea

**Baixa densidade mineral óssea.** Frequente na FC, associada a desnutrição e uso de corticosteroides.

**Rastreio programado.** Densitometria óssea a partir dos 8-10 anos, repetida a cada 1 a 5 anos.

**Consequência funcional.** Aumenta o risco de fraturas e pode limitar a fisioterapia respiratória.

# 03

## Manejo do Tratamento Crônico

- Fisioterapia e terapias inalatórias
- Antibioticoterapia inalatória crônica
- Moduladores da proteína CFTR

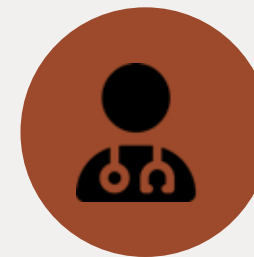
# Princípios do cuidado multidisciplinar

**Centro de referência:** O tratamento da FC é complexo e deve ser conduzido por equipe multidisciplinar especializada.

**Equipe ampliada:** Pneumologista, nutricionista, fisioterapeuta, assistente social e psicólogo acompanham o paciente.

**Início precoce:** O acompanhamento começa logo após a confirmação diagnóstica, com aconselhamento genético à família.

**Abordagem continua:** Consultas regulares permitem ajustar o tratamento e antecipar complicações.



*Base organizacional de todo o tratamento.*

# Tratamento Crônico

## Monitoramento e adesão

ajuste contínuo da intensidade  
terapêutica

## Controle da infecção

erradicação • supressão inalatória •  
tratamento de PEx

## Mucoativos / hidratação da superfície

dornase alfa • salina hipertônica • manitol

## Clearance das vias aéreas + atividade física

mobiliza e remove secreções

## Modulador da CFTR quando elegível

atua upstream: quantidade e/ou função do canal

# Fisioterapia respiratória diária

**Indicação universal:** Desobstrução brônquica diária recomendada para todos os pacientes, mesmo assintomáticos.

**Dispositivos:** Como EPAP e shaker podem ser utilizados a partir dos 3 anos de idade para mobilizar secreções e melhorar a função pulmonar.

**Reduz o número de sessão:** O uso de equipamento fisioterápico aumenta a autonomia do paciente no dia a dia.

**Associação com terapias inalatórias:** Idealmente realizada em conjunto com nebulizações e antibióticos inalatórios.



*Pilar não medicamentoso do tratamento.*

# Terapias mucolíticas inalatórias

**Dornase alfa (alfadornase):** Reduz a viscosidade do muco das vias aéreas; dose usual de 2,5 mg uma vez ao dia, por via inalatória.

**Uso contínuo:** Indicada para pacientes com VEF1 < 70% do previsto ou com bronquiectasias detectadas na tomografia

**Solução salina hipertônica:** Auxilia na hidratação do muco e no clareamento mucociliar.

**Sequência recomendada:** Nebulização seguida de fisioterapia respiratória potencializa a eliminação de secreções.



*Reduz a viscosidade e favorece a eliminação do muco.*

## TRATAMENTO CRÔNICO

# Antibioticoterapia inalatória crônica

**Erradicação da primoinfecção:** Primeira identificação de *Pseudomonas aeruginosa* = tobramicina inalatória por 28, 56 ou 84 dias.

**Supressão da infecção crônica:** Falha na erradicação define cronicidade; tobramicina inalatória em ciclos alternados de 28 dias.

**Alternativa terapêutica:** Colistimetato de sódio inalatório, sempre associado a ciprofloxacino por via oral.

**Objetivo do tratamento:** Retardar a progressão da doença pulmonar e reduzir a frequência de exacerbações.



*Controle da infecção crônica por  
*Pseudomonas*.*

# Moduladores da CFTR: mecanismo de ação

## Potenciadores

**Exemplo: ivacaftor.** Aumenta o tempo de abertura do canal CFTR já presente na membrana celular.

**Indicado para mutações de gating.** Atua sobre proteínas que chegam à superfície, mas não abrem adequadamente (classe III).

## Corretores

**Exemplos: elexacaftor e tezacaftor.** Melhoram o dobramento e o tráfego da proteína CFTR até a membrana celular.

**Indicados para F508del.** Combinados a um potenciador, restauram parte da função do canal de cloreto.

# Moduladores da CFTR: eficácia clínica

**+14,3%**

Ganho de VEF1 com  
elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor vs.  
placebo

**0,98 → 0,37**

Redução na taxa anual de exacerbações  
pulmonares

**144 semanas**

Melhora sustentada em estudos  
observacionais pós-aprovação

*Resultados observados em pacientes com pelo menos uma mutação F508del.*

# Moduladores da CFTR no protocolo brasileiro

**Ivacaftor:** Pacientes com 6 anos ou mais, pelo menos 25 kg, com mutações de gating (classe III: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R).

**Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor:** Pacientes com 6 anos ou mais e ao menos uma mutação F508del no gene CFTR.

**Uso contínuo:** Interrupção temporária em caso de elevação significativa de enzimas hepáticas ou reação alérgica grave.

**Interrupção definitiva:** Considerada em efeitos colaterais graves ou falha terapêutica após 12 meses de uso.



*Critérios de elegibilidade do PCDT vigente.*

# Monitorização do paciente em tratamento crônico

| Avaliação                                   | Frequência / critério                                                      |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Consulta clínica multidisciplinar           | A cada 2 a 3 meses                                                         |
| Espirometria (pré e pós-broncodilatador)    | A partir dos 5 anos, pelo menos 2 vezes ao ano                             |
| Oximetria de pulso                          | Em todas as consultas                                                      |
| Cultura de secreção respiratória            | Em toda consulta; rastreio de micobactérias e fungos em casos selecionados |
| Imagem (radiografia / TC de alta resolução) | Para avaliar progressão e complicações estruturais                         |
| Colonoscopia                                | A partir dos 40 anos, a cada 5 anos (risco aumentado de câncer colorretal) |

# Transplante pulmonar

**Indicação principal:** Considerado quando a expectativa de vida estimada é inferior a 50% em dois anos.

**Critério funcional:** Limitação funcional classe III ou IV na classificação da New York Heart Association (NYHA).

**Momento da discussão:** Deve ser antecipada com o paciente e a família antes da fase mais avançada da doença.

**Parte do cuidado contínuo:** Integra o planejamento terapêutico de longo prazo em centros de referência.



*Última linha de suporte na doença pulmonar avançada.*

# Mensagens-chave

**A fisiopatologia é um ciclo.** Disfunção do CFTR → desidratação do muco → obstrução → infecção → inflamação → dano estrutural progressivo.

**As complicações refletem a cronicidade.** Bronquiectasias, hemoptise, pneumotórax e insuficiência respiratória marcam a progressão da doença pulmonar.

**O tratamento crônico é multimodal.** Fisioterapia, mucolíticos, antibióticos inalatórios e moduladores da CFTR atuam em conjunto.

**O manejo agudo exige reconhecimento precoce.** Identificar a exacerbação a tempo reduz o dano pulmonar acumulado.

# Referências

- Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. JAMA. 2023;329(21):1859-1871.
- Bergeron C, Cantin AM. Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease. Semin Respir Crit Care Med. 2019;40(6):715-726.
- Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. Cell Mol Life Sci. 2017;74(1):129-140.
- Muyulema Muyulema LE, Olivo Torres RE, Tobar Armendariz KA. Clinical Manifestations of Cystic Fibrosis. Interam J Health Sci. 2024;4:68.
- Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(33-34):564-574.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 5, de 30 de abril de 2024.
- Athanazio RA, Tanni SE, Ferreira J, et al. Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico pulmonar na fibrose cística. J Bras Pneumol. 2023;49(2):e20230040.
- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística — versão resumida. Ministério da Saúde / CONITEC, 2024.

# Obrigado!