

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**ENVELHECIMENTO EM INDIVÍDUOS COM FIBROSE CÍSTICA: UM  
ESTUDO DE COORTE**

**Jéssica De Conto**

Porto Alegre, RS  
2022

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**ENVELHECIMENTO EM INDIVÍDUOS COM FIBROSE CÍSTICA: UM ESTUDO  
DE COORTE**

**Jéssica De Conto**

Dissertação de Mestrado apresentado  
ao Programa de Pós - Graduação em  
Ciências Pneumológicas da  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul, como requisito parcial para  
obtenção do grau de mestre.

Orientadora: Bruna Ziegler  
Coorientador: Paulo de Tarso Roth Dalcin

Porto Alegre, RS  
2022

### CIP - Catalogação na Publicação

De Conto, Jéssica  
ENVELHECIMENTO EM INDIVÍDUOS COM FIBROSE CÍSTICA:  
UM ESTUDO DE COORTE / Jéssica De Conto. -- 2022.  
44 f.  
Orientador: Bruna Ziegler.

Coorientador: Paulo de Tarso Roth Dalcin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Fibrose Cística. 2. Envelhecimento. 3. Sobrevida. 4. Longevidade. I. Ziegler, Bruna, orient. II. de Tarso Roth Dalcin, Paulo, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>11</b>
<b>2.1 Fibrose Cística</b> .....	<b>11</b>
2.1.1 Histórico e descrição .....	11
2.1.2 Diagnóstico da FC.....	12
2.1.3 Manifestações clínicas .....	13
2.1.4 Tratamento .....	15
<b>2.2 Envelhecimento de indivíduos com FC</b> .....	<b>16</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>18</b>
<b>4 OBJETIVO</b> .....	<b>19</b>
<b>5 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>20</b>
<b>6 ARTIGO</b> .....	<b>24</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>25</b>
<b>APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS</b> .....	<b>26</b>
<b>ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO CEP</b> .....	<b>28</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABPA – Aspergilose broncopulmonar alérgica

CFTR – *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (regulador da condutância transmembrana da fibrose cística)

CVF – Capacidade vital forçada

DM – *Diabetes mellitus*

DMRFC – *Diabetes mellitus* relacionada à fibrose cística

DP – Desvio padrão

FC – Fibrose cística

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IMC – Índice de massa corporal

IQR – Intervalo interquartil

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

MSSA – *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina

REBRAFC – Registro Brasileiro de Fibrose Cística

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

QV – Qualidade de vida

UTI – Unidade de terapia intensiva

VEF<sub>1</sub> – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF<sub>1</sub>/CVF - Índice de Tiffeneau-Pinelli

VMI – Ventilação mecânica invasiva

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Dissertação:

Figura 1 – Triagem Neonatal para FC. Adaptado de Athanazio et al, 2017..... 13

Artigo:

Tabela 1 – Características gerais da amostra (n=48)..... 38

Tabela 2 – Características gerais dos pacientes com FC de acordo com a mortalidade aos 30 anos..... 39

Figura 1 – Curva de Kaplan-Meyer de mortalidade de acordo com o sexo (A) e estratificada pelo VEF<sub>1</sub> considerando dois pontos de corte 59,5 (B) e 40% (C)..... 40

## RESUMO

**Introdução:** A fibrose cística (FC) é uma doença genética, descrita inicialmente em 1938, que compromete o funcionamento das glândulas exócrinas, levando a um aumento da viscosidade das secreções corporais e provocando alterações multissistêmicas. Com os avanços científicos e tecnológicos, indivíduos com FC tem apresentado maior sobrevida. Dados de coortes avaliadas pelo mundo, têm demonstrado que diagnósticos antes dos 5 anos, infecção bacteriana, entre outros fatores estão relacionados à menor sobrevida. No entanto, poucos estudos avaliaram os fatores associados a sobrevida na população brasileira. **Objetivo:** Avaliar retrospectivamente os fatores associados à mortalidade antes dos 30 anos em indivíduos adultos com FC acompanhados em um centro de referência no sul do Brasil. **Métodos:** Foram registrados dados clínicos relacionados a infância e do período da transição para clínica de adultos de indivíduos com FC acompanhados em um centro de referência no sul do Brasil, relacionando-os à mortalidade aos 30 anos. **Resultados:** Foram incluídos neste estudo 48 pacientes, 28 (58,3%) eram do sexo masculino. Na comparação entre grupos observamos maior prevalência de homozigose para a mutação F508del ( $p=0,028$ ), hemoptise maciça antes dos 18 anos ( $p=0,027$ ) e valores mais baixos de função pulmonar, volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) (% previsto) ( $p=0,002$ ), capacidade vital forçada (CVF) (% previsto) ( $p=0,01$ ) e  $VEF_1/CVF$  (% previsto) ( $p=0,001$ ) no grupo que evoluiu a óbito antes dos 30 anos. **Conclusão:** Homozigose para F508del, episódios de hemoptise maciça na infância e valores inferiores de  $VEF_1$  aos 18 anos estão relacionados à mortalidade antes dos 30 anos em uma coorte de indivíduos com FC no sul do Brasil. **Considerações finais:** A sobrevida em indivíduos com FC vem crescendo muito nas últimas décadas e as equipes multidisciplinares têm a importante tarefa de auxiliar na prevenção e controle da doença enfrentando inúmeros desafios relacionados à doença. Nossos achados trazem esperança no tratamento e busca de maior sobrevivência para esses indivíduos, devido aos resultados positivos encontrados nos estudos dos medicamentosos que corrijam a alteração genética causada pela mutação F508del. Outra expectativa gira em torno dos pontos de corte para função pulmonar aos 18 anos, sugerida por nossa análise, pois se trata de uma variável modificável, através de meios farmacológicos e não farmacológicos.

Palavras chaves: Envelhecimento; Fibrose Cística; Longevidade; Sobrevida.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease, initially described in 1938, which compromises the functioning of the exocrine glands, leading to an increase in the viscosity of body secretions and causing multisystem changes. With scientific and technological advances, individuals with CF have shown greater survival. Data from cohorts evaluated around the world have shown that diagnoses before the age of 5 years, bacterial infection, among other factors are related to lower survival. However, few studies have evaluated factors associated with survival in the Brazilian population. **Objective:** To retrospectively evaluate the factors associated with mortality before the age of 30 years in adult individuals with CF followed up at a referral center in southern Brazil. **Methods:** Clinical data related to childhood and the period of transition to an adult clinic of individuals with CF followed up at a referral center in southern Brazil were recorded and related to mortality at age 30 years. **Results:** A total of 48 patients were included in this study, 28 (58,3%) were male. Comparing groups, we observed a higher prevalence of homozygosis for the F508del mutation ( $p=0,028$ ), massive hemoptysis before 18 years ( $p=0,027$ ) and lower values of pulmonary function, first second of forced expiratory volume ( $FEV_1$ ) (% predicted) ( $p=0,002$ ), forced vital capacity (FVC) (% predicted) ( $p=0,01$ ) and  $FEV_1/FVC$  (% predicted) ( $p=0,001$ ) in the group that died before the age of 30 years. **Conclusion:** F508del homozygosis, episodes of massive hemoptysis in childhood and lower  $FEV_1$  values at 18 years are related to mortality before 30 years in a cohort of individuals with CF in southern Brazil. **Final considerations:** Survival in individuals with CF has grown in recent decades and multidisciplinary teams have the important task of helping to prevent and control the disease, facing numerous challenges related to the disease. Our findings bring hope in the treatment and search for greater survival for these individuals, due to the positive results found in studies about CFTR correctors drugs for the F508del mutation. Another expectation revolves around the cutoff points for pulmonary function at age 18, suggested by our analysis, as it is a variable that can be modified through pharmacological and non-pharmacological means.

Key words: Aging; Cystic Fibrosis; Longevity; Survival



## 1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença muito antiga com registros históricos de antes da idade média na região do leste europeu, porém o primeiro relato mais detalhado da doença, ocorreu em 1930 (1). A FC é uma doença hereditária, autossômica e recessiva, que provoca uma alteração na proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), levando à disfunção da condução de cloro (2–4). Essa alteração provocada nos canais de cloro, leva ao aumento da viscosidade das secreções corporais que pode levar à obstrução, inflamação e destruição do sistema de órgãos, principalmente dos pulmões e do pâncreas (5).

Após a descrição completa da FC realizada em 1938, diversas pesquisas foram realizadas trazendo avanços científicos e tecnológicos, desde a padronização do teste do suor em 1958, até os dias atuais nos quais estudam-se drogas reguladoras dos canais de cloro (6,7). Com tudo isso, indivíduos com FC estão apresentando uma maior sobrevida, aproximando-se e por vezes passando dos 50 anos, o que gerou um aumento dessa população no Brasil e no mundo (6,8).

Segundo dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), o número de registros de indivíduos com FC no Brasil, vem aumentando nos últimos anos, sendo que mais de 66% desses pacientes estão em acompanhamento há mais de 3 anos e cerca de 26% tem mais de 18 anos (8). Além disso, têm-se observado um aumento lento, porém gradual do número de indivíduos com FC acima dos 18 anos ao longo dos últimos anos (6). Este aumento na sobrevida proporciona um aumento na prevalência de doenças relacionadas com a idade e progressão da doença, alterando as necessidades de saúde desses pacientes (2,6,9).

Entre as complicações da FC, o acometimento pulmonar está diretamente associado a maior morbimortalidade dos indivíduos (3). A doença cursa com desidratação da superfície extracelular e diminuição da depuração mucociliar, levando a um ciclo de infecções pulmonares e contribuindo no declínio da função pulmonar (3,10,11). O manejo adequado das exacerbações pulmonares é essencial para a melhorar a sobrevida desses pacientes, tendo em vista que o acúmulo de secreção nas vias aéreas inferiores provoca uma diminuição na capacidade de troca de oxigênio (11).

Dados de coortes avaliadas pelo mundo tem demonstrado que a sobrevida de indivíduos com FC está diretamente relacionada com a apresentação inicial da doença, tendo em vista que o início precoce dos sintomas respiratórios está associado com uma menor sobrevida (12). Fatores relevantes que levam a uma menor sobrevida estão relacionados à idade de diagnóstico (< 5 anos), apresentação de pneumotórax e colonização pulmonar pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa* antes de iniciar na clínica de adultos, utilização de antibiótico intravenoso e aerossol durante a infância e adolescência, bem como baixo estado socioeconômico (12–15).

Entretanto, poucos estudos trazem dados relacionados à sobrevida no Brasil. Sendo assim, torna-se relevante identificar a proporção de pacientes com FC que evoluíram para óbito antes dos 30 anos e suas características clínicas. Identificar os fatores relacionados à sobrevida podem contribuir para que a equipe multidisciplinar possa traçar estratégias de tratamento direcionadas a maior longevidade dos indivíduos com FC.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Fibrose Cística

#### 2.1.1 Histórico e descrição

Os primeiros registros da FC foram datados antes da idade média no leste europeu. Por volta de 1595 ocorreu a primeira descrição mais acurada da lesão pancreática em um indivíduo com FC. Através de uma autópsia o professor de anatomia e botânica Peter Pauwn descreve um órgão branco, inchado, endurecido e brilhante e uma criança de 11 anos emagrecida. Demais relatos da época prediziam doença, associando emagrecimento e mortalidade precoce, às crianças que tinham “gosto salgado” ao serem beijadas. Entretanto a primeira descrição mais detalhada, ocorreu na década de 1930 (1,9).

Em 1945, Farber criou o termo mucoviscidose, pois para o autor a doença era generalizada e não apenas voltada ao pâncreas como autores anteriores haviam cogitado. Pouco depois, Di Sant’Agnese e colaboradores observaram os eletrólitos aumentados no suor, comprovando o conhecimento empírico observado na idade média. O que possibilitou, em 1958, o desenvolvimento do teste do suor, ainda hoje utilizado (1,6). E em 1989 foi encontrada a primeira desordem genética com a identificação posterior do seu produto proteico que foi nomeado CFTR (6).

A CFTR é responsável pelo transporte dos íons cloreto e bicarbonato através da membrana apical das células do sistema respiratório, rins, intestino, pâncreas, glândulas sudoríparas e sistema reprodutivo masculino. A alteração de condutância do cloro para o exterior da célula, gera uma necessidade de entrada de sódio para o interior da célula, visando a manutenção do equilíbrio eletroquímico, e consequentemente a entrada de água através da função osmótica. Com tudo isso, ocorre a desidratação das secreções e aumento da viscosidade, que leva a uma obstrução dos ductos, com subsequente inflamação e fibrose dos tecidos (5,6,9,16,17).

A principal mutação da CFTR é a deleção da fenilalanina do código 508 (F508del), localizado no primeiro domínio do nucleotídeo *binding* (18). Em seu estudo, Raskin *et al* (2008) demonstraram que a incidência da referida mutação na população brasileira é similar a encontrada na Europa, aproximadamente 1:7.500 a

1:15.000 nascidos vivos. Entretanto, tal mutação é apenas uma, dentre as mais de 2100 já descritas (4,5).

O estudo das mutações ligadas a alteração da CFTR permitiu a classificação delas em sete distintas classes e subsequentemente o avanço nas terapias farmacológicas que visam a modulação das alterações genéticas. Atualmente contamos com quatro distintas medicações que visam potencializar o funcionamento ou corrigir a alteração dos canais de cloro (4,9).

### 2.1.2 Diagnóstico da FC

O diagnóstico da FC nem sempre é fácil e muitas vezes acontece através da associação de uma suspeita clínica com algum teste de identificação (8). No Brasil, o processo é iniciado pela triagem neonatal com a dosagem do tripsinogênio imunorreativo no sangue. Caso a triagem neonatal seja positiva, realiza-se o teste do suor, que consiste na dosagem de cloreto no suor, e a investigação genética (Figura 1). (2,4,5,7).

A identificação genética serve para esclarecer dúvidas diagnósticas, bem como, é importante para guiar o tratamento molecular da FC, que vêm sendo fortemente estudada nos últimos anos e já tem demonstrado grandes benefícios clínicos (2,4,5,7).

Apesar da implementação da triagem neonatal em diversos países do mundo, ela apresenta um baixo valor preditivo, com alta sensibilidade, mas baixa especificidade (3,9). O teste do suor é considerado o padrão áureo para o diagnóstico de FC com elevada sensibilidade e especificidade (>95%), baixo custo e não invasivo. A dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor maior ou igual a 60mmol/L, em duas amostras, confirma o diagnóstico, resultados menores que 30mmol/L pode ser considerado que a FC é improvável. Em indivíduos que se enquadram no nível intermediário de cloreto de suor, 30-59 mmol/L é necessária a análise genética (2,19,20).

Já é sabido que melhores desfechos da FC estão diretamente ligados ao diagnóstico precoce, pois favorece o início precoce do tratamento, melhorando o prognóstico e conseqüentemente a sobrevivência desses pacientes, além de possibilitar o aconselhamento genético dos pais em relação à futuras gestações (8,9)

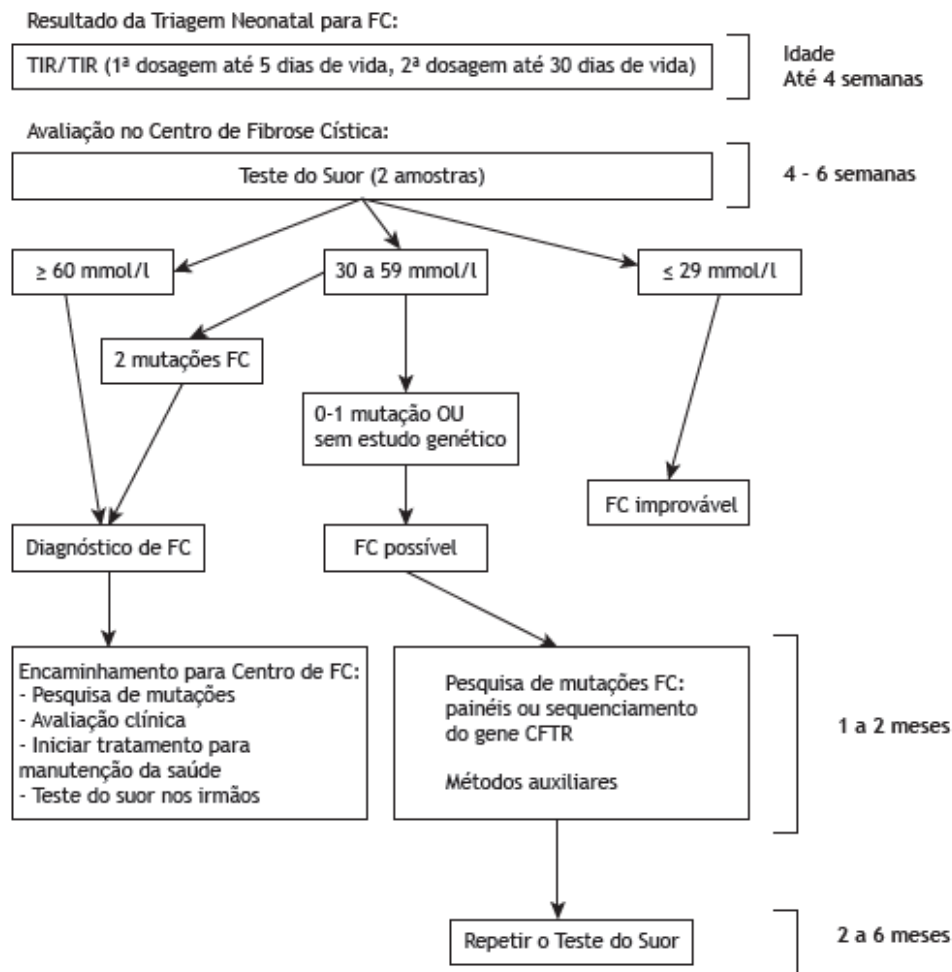


Figura 1. Triagem neonatal para FC. Adaptado de Athanazio *et al*, 2017.

### 2.1.3 Manifestações clínicas

A FC apresenta repercussões em diferentes sistemas corporais, entre eles o sistema pulmonar, gastrointestinal, hepático, endócrino e urogenital (8,21). As primeiras manifestações clínicas estão diretamente ligadas às condições apresentadas no diagnóstico, como sintomas respiratórios persistentes, distúrbios gastrointestinais e esteatorreia (3,8). O muco espesso, causado pela desidratação, predispõe principalmente o pâncreas e os pulmões à mudanças fibróticas devido processos infecciosos crônicos (7).

A doença pulmonar é a principal causadora de morbimortalidade entre indivíduos com FC. A desidratação do muco, associado à diminuição da depuração mucociliar propicia um ciclo de infecções pulmonares que associadas à obstrução das vias aéreas geram dano estrutural, o que favorece o desenvolvimento de sinusite, bronquite, pneumonias, bronquiectasias, fibrose pulmonar, declínio da

função pulmonar e nos casos mais avançados da doença a falência respiratória (3,7,10,11,21).

A tosse crônica é um dos sintomas mais comuns, geralmente acompanhada à produção de secreção, infecção e colonização persistentes por patógenos típicos da FC, como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae* (3,22). O avanço da doença pulmonar em quase todos os pacientes com FC levam a dano tissular irreversível, podendo gerar hemoptise, impactação mucoide, atelectasia, empiema, enfisema progressivo, pneumotórax, osteopatia hipertrófica e *cor pulmonale*. Além disso, a via aérea superior também é acometida de uma forma generalizada, com pansinusite crônica, polipose nasal, otite média crônica, anosmia, defeito na audição, rouquidão transitória (3,9,22,23).

As manifestações gastrointestinais normalmente são secundárias à insuficiência pancreática que acomete de 85 a 90% dos indivíduos com FC na idade adulta e é definida como a elevada excreção de gordura nas fezes (24,25). A insuficiência pancreática ocorre devido à obstrução dos canais pancreáticos com tampões mucosos que impedem a liberação das enzimas no duodeno, provocando má absorção, de proteínas, gorduras e hidrato de carbono. Os sintomas gastrointestinais também podem abranger íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal, prolapso retal, diarreia crônica com fezes volumosas, gordurosas, pálidas e de odor característico e desnutrição calórica proteica (25,26).

A insuficiência pancreática é relacionada à certas alterações genéticas, principalmente das classes I, II, III e VI das mutações da CFTR (4,27). Os pacientes com alteração pancreática têm maior propensão a desenvolver pancreatite e em sua grande maioria necessitam realizar terapia com reposição enzimática (27,28).

Também não podemos desconsiderar a gravidade da doença hepática associada à FC, que hoje é a terceira maior causa de morte, perdendo apenas para as complicações pulmonares e falha de transplantes. A disfunção hepática causa retenção dos ácidos biliares tóxicos, que leva a um ciclo de inflamação com produção de fibrinogênio e consequente cirrose e hepatomegalias. Tal disfunção é considerada severa quando associada à hipertensão da veia porta, pois aumenta a morbimortalidade relacionada a doença e seu tratamento hoje é através da utilização do ácido ursodesoxicólico. (25,29)

#### 2.1.4 Tratamento

O tratamento padrão de pacientes com FC envolve antibioticoterapia, suporte nutricional, higiene das vias aéreas, exercício físico, oxigenoterapia, assim como, agentes mucolíticos, broncodilatadores e anti-inflamatórios (2,3,10). Devido à complexidade do tratamento e visando melhorar a adesão às terapias aplicadas, após o diagnóstico, é recomendado que pais e pacientes estejam envolvidos e recebam acompanhamento regular em um centro especializado. Isso resulta em melhores resultados clínicos, e impacto positivo no prognóstico (2,6,10,30,31).

Quando se fala sobre o tratamento das exacerbações pulmonares na FC pensa-se, principalmente, no uso de antimicrobianos orais ou intravenosos, de acordo com a cultura da secreção respiratória e da gravidade da exacerbação. A participação da equipe multidisciplinar é extremamente importante nesse momento (2,3,10). O tratamento pulmonar perpassa ainda na terapia inalatória, sendo a tríade medicamentosa: solução salina hipertônica, dornase alfa (agentes mucolíticos) e antibioticoterapia para pacientes colonizados (2). O manejo adequado dessas exacerbações é essencial para melhorar a sobrevida desses pacientes (11).

A diminuição progressiva da função pulmonar ocasiona limitação da capacidade funcional, maior número de internações e redução da qualidade de vida (QV) em indivíduos com FC (32–34). A fisioterapia respiratória é fundamental para indivíduos com FC, pois auxilia na remoção de secreção atuando diretamente na manutenção da função pulmonar e aumento da capacidade física (2,35,36). A baixa adesão à fisioterapia respiratória está associada à piores achados radiológicos, maior número de hospitalizações e pior QV (35,36).

O exercício físico também é um componente muito importante no tratamento de indivíduos com FC, contribuindo na melhora dos índices de QV, ganho de força muscular, melhora da composição corporal, melhora da sensibilidade à insulina em pacientes com *diabetes mellitus* (DM), redução do número de internações hospitalares, entre outros (3,36,37). A prática habitual de atividade física está correlacionada à capacidade máxima de exercício nos adultos com FC, além disso estudos vêm mostrando que o exercício físico contribui também na remoção de secreção desses indivíduos (36).

Para o suporte nutricional desses pacientes é recomendado uma dieta hipercalórica, rica em proteína, gordura, sal, vitaminas e minerais, sendo que

indivíduos com FC e insuficiência pancreática devem fazer uso de enzimas pancreáticas antes da alimentação. Sonda nasogástrica ou gastrostomia são indicadas para aqueles que têm dificuldade no ganho ponderal (2,31). Ainda para os distúrbios gastrointestinais são indicados probióticos e as terapias moleculares que vem sendo estudadas na última década (25).

Dentre as terapias genéticas, atualmente contamos com quatro drogas, dentre elas ivacaftor, que atua como um potencializador na abertura do canal iônico, lumacaftor e tezacaftor, que são corretores e trazem o CFTR para a superfície da membrana plasmática, e o elexacaftor que atua como potencializador e corretor (4,9,25). Estudos tem demonstrado que as medicações, quando utilizadas para determinadas mutações e muitas vezes combinadas, trazem melhora nas provas de função pulmonar e QV, além da redução dos valores de cloreto no teste do suor, menos exacerbações, reversão da insuficiência pancreática, entre outros benefícios (9). Entretanto não se pode negar que nem todos os pacientes são elegíveis para tal terapia, tendo em vista sua alteração genética, assim como o alto custo do tratamento ainda impede que os pacientes elegíveis consigam adquirir tal tratamento (4,9).

## **2.2 Envelhecimento de indivíduos com FC**

O envelhecimento dos indivíduos com FC, adquirido através dos avanços científicos e tecnológicos é surpreendente, e ao mesmo tempo desafiador, pois traz novas questões relacionadas ao tratamento desta população. O conhecimento gerado ao longo dos anos em torno da história natural da FC foi crucial na luta contra a doença e permitiu o estabelecimento de tratamentos progressivamente melhores (9,39).

O aumento da longevidade na FC resultou em uma maior proporção de problemas médicos relacionados à idade e à progressão da doença, modificando as necessidades na assistência à saúde. Com isso, houve um aumento das demandas relacionadas aos profissionais de diferentes especialidades na área de saúde do adulto (6).

Os avanços nos tratamentos iniciaram com a suplementação de enzimas pancreáticas que possibilitaram melhor digestão e absorção de nutrientes (9). Também foram desenvolvidas maneiras cada vez melhores de combater as infecções pulmonares crônicas, com implementação do uso de antibióticos orais, sistêmicos,



inalatórios, anti-inflamatórios, técnicas de remoção de secreção e medicações que reduzem a viscosidade das secreções (6,9). Por último, estão sendo progressivamente inseridos os moduladores genéticos que prometem revolucionar o tratamento da doença (4,6). Entretanto a sobrevivência prolongada desses indivíduos ainda é complexa e apresenta grande variabilidade de progressão e gravidade da doença, que são relacionados a diferentes aspectos, como genótipo, apresentação inicial da doença, acompanhamento especializado e perfil socioeconômico (9,12,13,15).

O manejo adequado da doença é multifatorial, depende de terapias medicamentosas e não medicamentosas, da adesão ao tratamento e do fenótipo individual de cada paciente. Para suprir essa demanda, inúmeras equipes multiprofissionais foram criadas ao longo dos anos, em centros de referência para atender com maior atenção esses indivíduos, com o objetivo principal de desenvolver autonomia e independência dentro do contexto psicossocial e clínico de cada paciente (2,6,8,9,40).

O manejo da doença pulmonar avançada é um desafio, sendo o transplante pulmonar considerado a última alternativa terapêutica disponível e está relacionado com a perspectiva de maior sobrevida e de QV. A sobrevida relacionada ao transplante pulmonar está diretamente ligada na determinação do momento para o transplante e no gerenciamento e acompanhamento desse paciente após o procedimento cirúrgico (41,42).

Apesar de tantas pesquisas e consensos terapêuticos ainda existem desafios a serem vencidos para o aumento da longevidade; como a desvantagem na sobrevivência de mulheres, o declínio rápido e progressivo de função pulmonar nos adolescentes, a perda de função em cada exacerbação pulmonar, assim como as exacerbações e infecções pulmonares assintomáticas que levam a bronquiectasias precoces na infância (6,9).

### **3 JUSTIFICATIVA**

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é o segundo maior centro de referência para o tratamento de indivíduos adultos com FC no Brasil, e consta com aproximadamente 120 pacientes provenientes de diferentes cidades e estados. A equipe multiprofissional iniciou suas atividades no ano de 1997 e conta atualmente com médicos pneumologistas, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, assistentes sociais e psicólogos que acompanham integralmente os pacientes em consultas ambulatoriais e internação hospitalar.

Conforme já apresentado anteriormente, diferentes condições influenciam na sobrevida dos indivíduos com FC e tais dados vem sendo estudados por alguns grupos de pesquisa ao redor do mundo, entretanto são raros os dados sobre o envelhecimento desta população no Brasil (12,13,15,39,41,43). Tendo em vista tais considerações, percebe-se a necessidade de compreender melhor o processo de adoecimento dos pacientes com FC acompanhados pela equipe multiprofissional do HCPA visando o aperfeiçoamento no acompanhamento e busca pela maior sobrevida desses indivíduos.

Sendo assim, torna-se relevante identificar a proporção de pacientes com FC acompanhados no HCPA, que evoluíram a óbito antes dos 30 anos e suas características clínicas. A identificação os fatores relacionados à sobrevida pode contribuir para que a equipe multidisciplinar possa traçar estratégias de tratamento direcionadas a maior longevidade dos indivíduos com FC.

#### **4 OBJETIVO**

Este estudo teve como objetivo avaliar retrospectivamente os fatores associados à mortalidade antes dos 30 anos de indivíduos adultos com FC acompanhados em um centro de referência no sul do Brasil.

## 5 REFERÊNCIAS

1. QUINTON PM. Physiological Basis of Cystic Fibrosis: A Historical Perspective. *Physiol Rev* [Internet]. 1999;79(1):S3–22. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.1999.79.1.S3>
2. Athanazio RA, Vicente L, Ferreira R, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219–45.
3. Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: An overview. *Respir Care*. 2020;65(2):233–51.
4. Pinto MC, Silva IAL, Figueira MF, Amaral MD, Lopes-Pacheco M. Pharmacological modulation of ion channels for the treatment of cystic fibrosis. *J Exp Pharmacol*. 2021;13:693–723.
5. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015;16(1):45–56.
6. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2019;8(1):65–124.
7. Wendekier C, Wendekier-Raybuck K. Cystic fibrosis: A changing landscape. *Nurse Pract*. 2021;46(9):48–55.
8. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística. 2019.
9. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;109(5):893–9.
10. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis – could do better? *Paediatr Respir Rev*. 2013;22:205–16.
11. Ng MY, Flight W, Smith E. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Clin Radiol*. 2014;69(3):153–62.
12. Simmonds NJ, MacNeill SJ, Cullinan P, Hodson ME. Cystic fibrosis and survival to 40 years: A case-control study. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1277–83.
13. Simmonds NJ, Cullinan P, Hodson ME. Growing old with cystic fibrosis - The characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. *Respir Med* [Internet]. 2009;103(4):629–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.10.011>

14. Rodman DM, Polis JM, Heltshe SL, Sontag MK, Chacon C, Rodman R V., et al. Late diagnosis defines a unique population of long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):621–6.
15. Bustamante AE, Fernández LT, Rivas LC, Mercado-Longoria R. Disparities in cystic fibrosis survival in Mexico: Impact of socioeconomic status. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(6):1566–72.
16. Knowles MR, Stutts MJ, Yankaskas JR, Gatzky JT BRJ. Abnormal respiratory epithelial ion transport in cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 1986;7(2):285–97.
17. Borowitz D. CFTR, bicarbonate, and the pathophysiology of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(May):S24–30.
18. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Caldeira Reis F, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):15–22.
19. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr [Internet]*. 2017;181:S4–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>
20. Nick JA, Nichols DP. Diagnosis of Adult Patients with Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med [Internet]*. 2016;37(1):47–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.006>
21. Ribeiro JD, Ribeiro MÂG de O, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. *J Pediatr (Rio J) [Internet]*. 2002;78(2):171–86. Available from: [http://www.scielo.br/pdf/jped/v78s2/v78n8a08.pdf%5Cnhttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572002000800008&lng=pt&nrm=iso&tIng=pt](http://www.scielo.br/pdf/jped/v78s2/v78n8a08.pdf%5Cnhttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572002000800008&lng=pt&nrm=iso&tIng=pt)
22. Mingora CM, Flume PA. Pulmonary Complications in Cystic Fibrosis: Past, Present, and Future: Adult Cystic Fibrosis Series. *Chest [Internet]*. 2021;160(4):1232–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.017>
23. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr*. 2008;153(2).

24. Assis DN, Freedman SD. Gastrointestinal Disorders in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2016;37(1):109–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.004>
25. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;13(3):175–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.226>
26. J Burton S, Hachem C, Abraham JM. Luminal Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2021;23(3):1–9.
27. Regard L, Martin C, Chassagnon G, Burgel PR. Acute and chronic non-pulmonary complications in adults with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2019;13(1):23–38. Available from: <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1552832>
28. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;12(9):853–62. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1502663>
29. Konrad J, Eber E, Stadlbauer V. Changing paradigms in the treatment of gastrointestinal complications of cystic fibrosis in the era of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2021;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.12.001>
30. Hebestreit H, Kriemler S, Radtke T. Exercise for all cystic fibrosis patients: Is the evidence strengthening? *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(6):591–5.
31. Pizarro M, Espinoza-palma, Ester T. Tratamiento de fibrosis quística: Pasado y presente. *Neumol Pediatr*. 2016;11(1):38–43.
32. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1997;131(6):809–14.
33. Ziegler B, Rovedder PME, Oliveira CL, Lukrafka JL, Menna-Barreto SS, Dalcin P de TR. Capacidade submáxima de exercício em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2007;33(3):127–33.
34. Cherobin I, Ziegler B, Dalcin P. Evaluation of functional capacity and level of physical activity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *Rev Bras Atividade Física Saúde*. 2016;21(2):172–80.

35. Feiten T dos S, Flores JS, Farias BL, Rovedder PME, Camargo EG, Dalcin P de TR, et al. Fisioterapia respiratória: um problema de crianças e adolescentes com fibrose cística. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2016;42(1):29–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26982038>
36. Donadio MVF. 4. Exercício físico e sistema musculoesquelético: do lactente ao adulto. *Assobrafir*. 2019;10(Supl 1):139–68.
37. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(11).
38. Vendrusculo FM, Donadio MVF, Pinto LA. Conquistas em relação à sobrevida de pacientes com fibrose cística no Brasil [Internet]. Vol. 47, *J. bras. pneumol*. 2021. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&amp%0Apid=S1806-37132021000200102](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&amp%0Apid=S1806-37132021000200102)
39. Simmonds NJ. Ageing in cystic fibrosis and long-term survival. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2013;14(SUPPL.1):6–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2013.01.007>
40. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. *Chest* [Internet]. 2004;125(1 SUPPL.):1S-39S. Available from: [http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.1\\_suppl.1S](http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.1_suppl.1S)
41. Stephenson AL, Ramos KJ, Sykes J, Ma X, Stanojevic S, Quon BS, et al. Bridging the survival gap in cystic fibrosis: An investigation of lung transplant outcomes in Canada and the United States. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2021;40(3):201–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.12.001>
42. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2019;18(3):321–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.03.002>
43. Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, Quon BS, Marshall BC, Petren K, et al. Survival comparison of patients with cystic fibrosis in Canada and the United States: A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2017;166(8):537–46.

## 6 ARTIGO



## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sobrevida em indivíduos com FC vem crescendo muito nas últimas décadas devido avanços no conhecimento e no tratamento da doença. As equipes multidisciplinares têm a importante tarefa de auxiliar na prevenção e controle da doença enfrentando inúmeros desafios relacionados à doença. Visando compreender melhor os fatores relacionados à sobrevida e mortalidade dessa população, diversos trabalhos internacionais têm analisado coortes de indivíduos com FC com mais de 30 anos, entretanto poucos dados são encontrados em relação à população brasileira.

Por isso, este trabalho foi realizado com vistas a analisar retrospectivamente os dados clínicos dos pacientes com FC aos 18 anos e sua relação com sobrevida aos 30 anos de um centro de referência no sul do Brasil. Nossos achados trazem esperança no tratamento e busca de maior sobrevivência para esses indivíduos, uma vez que tratamentos medicamentosos que corrijam a alteração genética causada pela mutação F508del vêm sendo estudadas e mostrando benefícios clínicos relevantes. Outra expectativa gira em torno dos pontos de corte para função pulmonar aos 18 anos, sugerida por nossa análise, pois se trata de uma variável modificável, através meios farmacológicos e não farmacológicos, como fisioterapia respiratória e prática de exercícios físicos.

Entende-se que este estudo apresenta algumas limitações, como um tamanho amostral pequeno e o desenho retrospectivo do estudo, que pode ter influenciado na coleta de dados devido ao registro, por vezes, precário das informações. Entretanto, este é o primeiro estudo que analisa a sobrevida e mortalidade em uma população com FC aos 30 anos no Brasil e ressalta a importância do trabalho multidisciplinar na busca de maior sobrevida desses indivíduos.

Novos estudos devem ser realizados, incluindo amostras maiores e até mesmo diferentes centros de referência brasileiros, para melhor elucidação de outras variáveis que podem influenciar na sobrevivência a longo prazo da população com FC, buscando melhorias no tratamento clínicos desses indivíduos.

## APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

Nome:

Prontuário:

DN:

Data de entrada no estudo:

Sexo:

Óbito: ( ) Sim ( ) Não

Data óbito:

Etnia: ( ) Caucasiano ( ) Não-caucasiano

Genótipo:

Transplante pulmonar: ( ) Sim ( ) Não

Data:

Transplante hepático? ( ) Sim ( ) Não

Data:

### **Apresentação diagnóstica:**

Irmão com FC:

Sintomas respiratórios: ( ) Sim ( ) Não

Esteatorreia/má absorção: ( ) Sim ( ) Não

Íleo Meconial: ( ) Sim ( ) Não

Idade do diagnóstico:

F508del homozigoto: ( ) sim ( ) não

F508del heterozigoto: ( ) sim ( ) não

### **Antes da transição para equipe adultos:**

Insuficiência pancreática ( ) Sim ( ) Não

Diabetes Melitus ( ) Sim ( ) Não

Pneumotórax: ( ) Sim ( ) Não

Hemoptise maciça: ( ) Sim ( ) Não

Microbiologia do escarro:

*Staphylococcus aureus oxacilina sensível*: ( ) Sim ( ) Não

*Staphylococcus aureus oxacilina resistente*: ( ) Sim ( ) Não

*Pseudomonas aeruginosa*: ( ) Sim ( ) Não

*Burkholderia cepacia*: ( ) Sim ( ) Não

Aspergilose Broncopulmonar Alérgica? ( ) Sim ( ) Não

Antibióticos oral: ( ) Sim ( ) Não

Antibióticos inalatório: ( ) Sim ( ) Não

Internações hospitalares: ( ) Sim ( ) Não

Número de internações hospitalares:

Número total de dias hospitalizado:

Ventilação mecânica invasiva? ( ) Sim ( ) Não

Doença hepática: ( ) Sim ( ) Não

Síndrome de obstrução intestinal distal: ( ) Sim ( ) Não

**Primeira consulta na equipe de adultos:**

Data da primeira consulta:

Idade na primeira consulta:

Peso:

Altura:

IMC:

Data espirometria:

VEF<sub>1</sub> (L):

VEF<sub>1</sub> (%):

CVF (L):

CVF (%):

VEF<sub>1</sub>/CVF:

VEF<sub>1</sub>/CVF (%):

Data TC6

Distância (m):

%previsto:

SpO<sub>2</sub>:

## ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO CEP



HOSPITAL DE  
CLÍNICAS  
PORTO ALEGRE - RS



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Carta de Aprovação

Projeto

2020/0400

Pesquisadores:

BRUNA ZIEGLER

JESSICA DE CONTO

PAULO DE TARSO ROTH DALCIN

Número de Participantes: 100

Título: SOBREVIDA DE INDIVÍDUOS ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA: COORTE RETROSPECTIVA

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).

11/08/2020



Assinado digitalmente por  
PATRICIA BARBESI FROLLA

Grupo de Pesquisa e Pós-graduação  
07880201.1444.10

Assinatura: 07880201.1444.10.20200811105138

Impresso do sistema AGHUse-Pesquisa por CRISTIAN FIDALGO CABRAL em 11/08/2020 10:51:38