

FIBROSE CÍSTICA

como diagnóstico diferencial das doenças respiratórias na infância



Imagem: Google

Dra. Luciana de Freitas Velloso Monte

Coordenadora da Pneumologia Pediátrica

Centro de Referência Pediátrico em FC-DF

Hospital da Criança de Brasília José Alencar

Professora de Pediatria – Universidade Católica de Brasília

Outubro de 2018

Theo*, 15 dias de vida



Imagem: Google

- ▶ Saudável, consulta de rotina com o pediatra.
- ▶ Sem intercorrências.
- ▶ Alteração na “IRT” do teste do pezinho:
 - ▶ Aos 2 dias de vida: IRT = 90 ng/L

O que fazer ?

O que o Theo tem ?

* nome fictício



Fibrose Cística

- ✓ O que é ?
- ✓ Quando suspeitar no neonato e em outras faixas etárias?
- ✓ O que fazer diante de um teste de TNN positivo para FC ?
- ✓ Como confirmar o diagnóstico ?
- ✓ O que fazer depois ?



A principal causa de deixar
passar um diagnóstico é...

... não pensar nele !

Graber M. Improving diagnosis in health care.

<http://raciocinioclinico.com.br/blog/revisoes/10-dicas-para-prevenir-erros-diagnosticos/>

Fibrose Cística ou Mucoviscidose

- ▶ Doença genética que atinge as glândulas exócrinas do organismo
- ▶ É a doença genética letal mais frequente na etnia caucasiana
- ▶ Evolui de forma crônica e progressiva
- ▶ É uma das principais causas de broncopneumopatia crônica na infância
- ▶ Incidência média no Brasil: 1 : 7576 nascidos-vivos
- ▶ Doença ainda sub-diagnosticada em nosso meio

2016:

EUA: 29.497 pacientes

Reino Unido: 10.461

Brasil: 4.654 pacientes
registrados

DF: 127 pacientes
registrados



Imagem: gentilmente cedida pela Roche

<http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2018/10/Registro2016.pdf>

www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf

UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2016 (Downloads/2016%20Registry%20Annual%20Data%20Report%20(1).pdf)

FIGURA 4

Distribuição dos pacientes em relação à idade atual (idade da última espirometria/antropometria) (N=3.126), 2016.

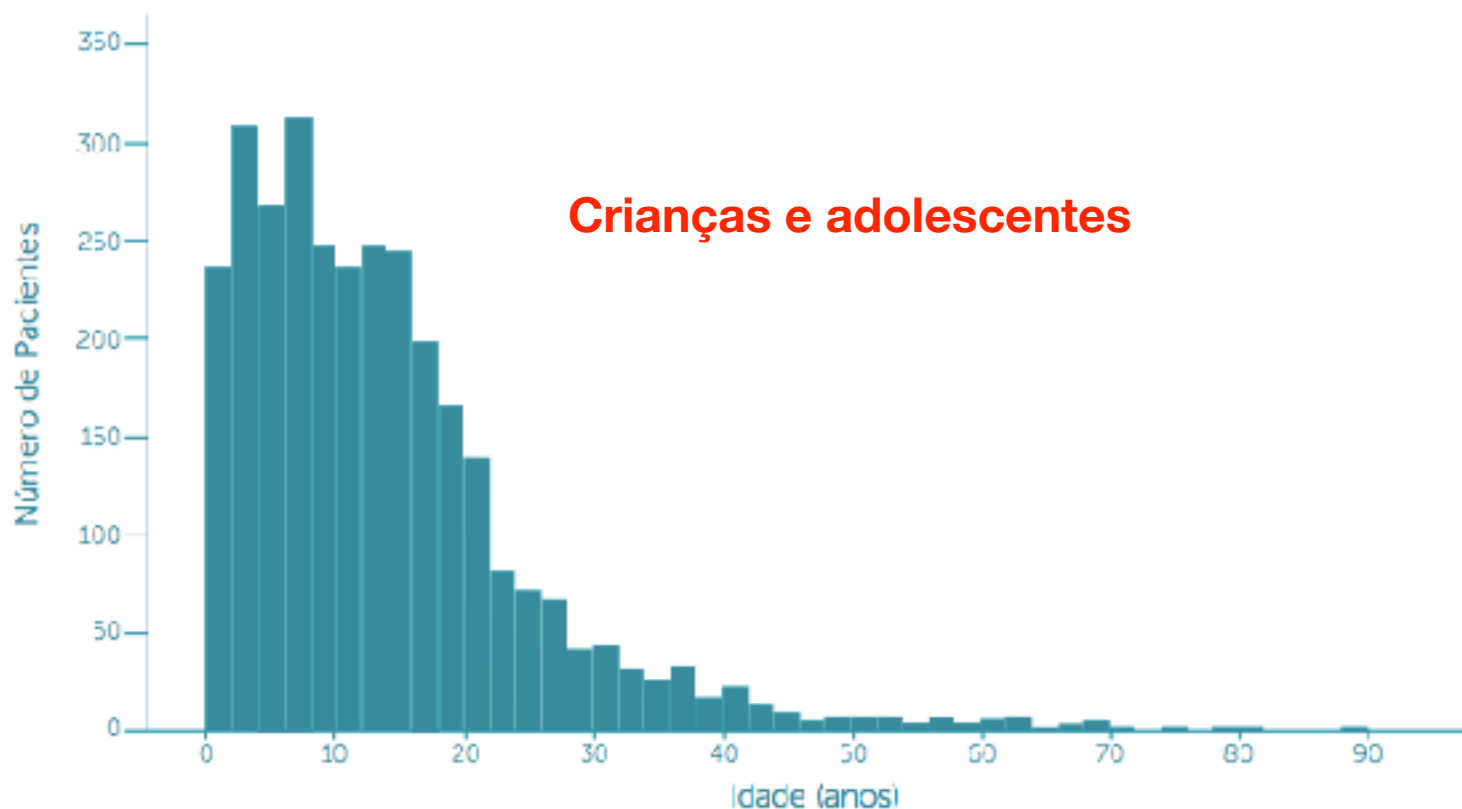
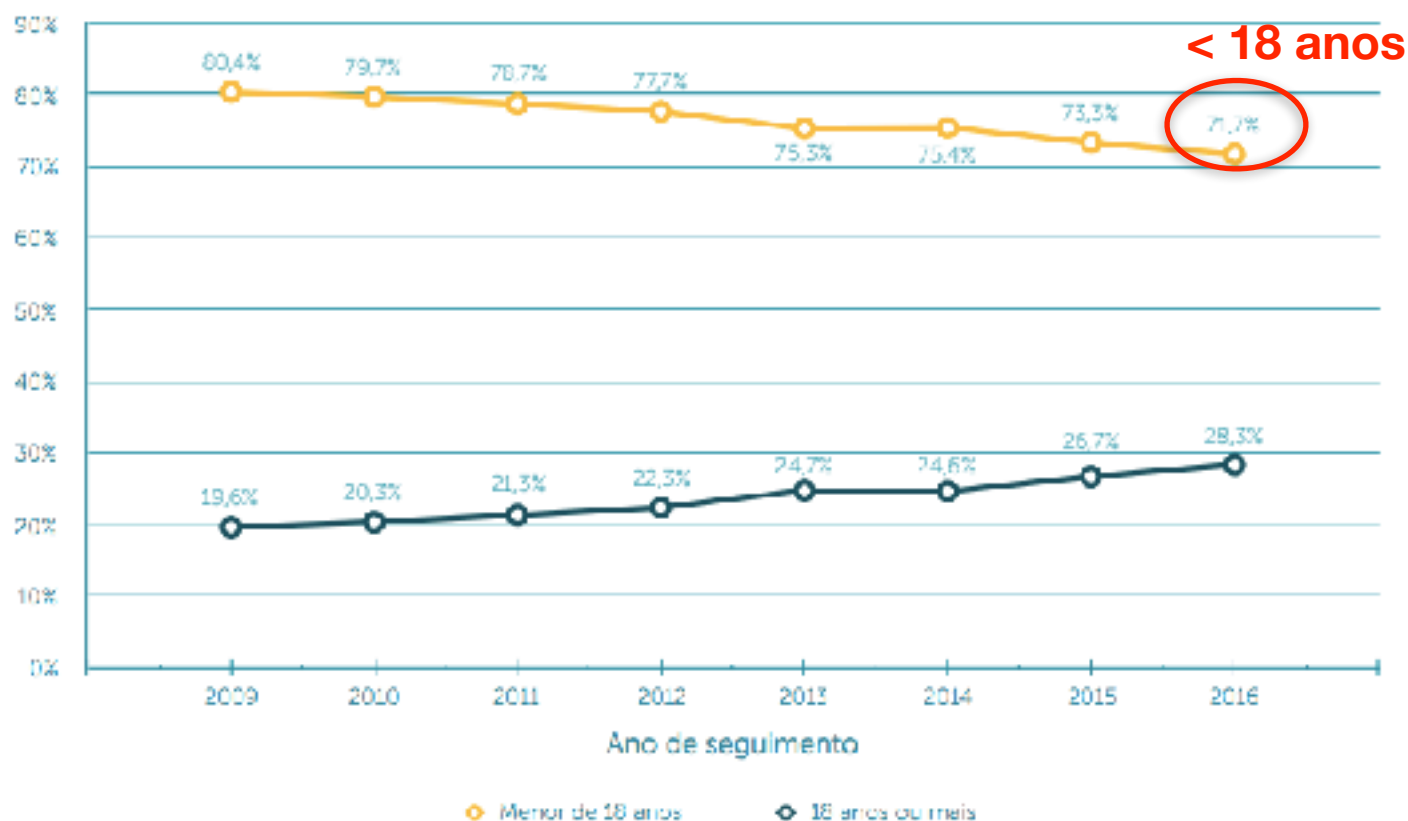
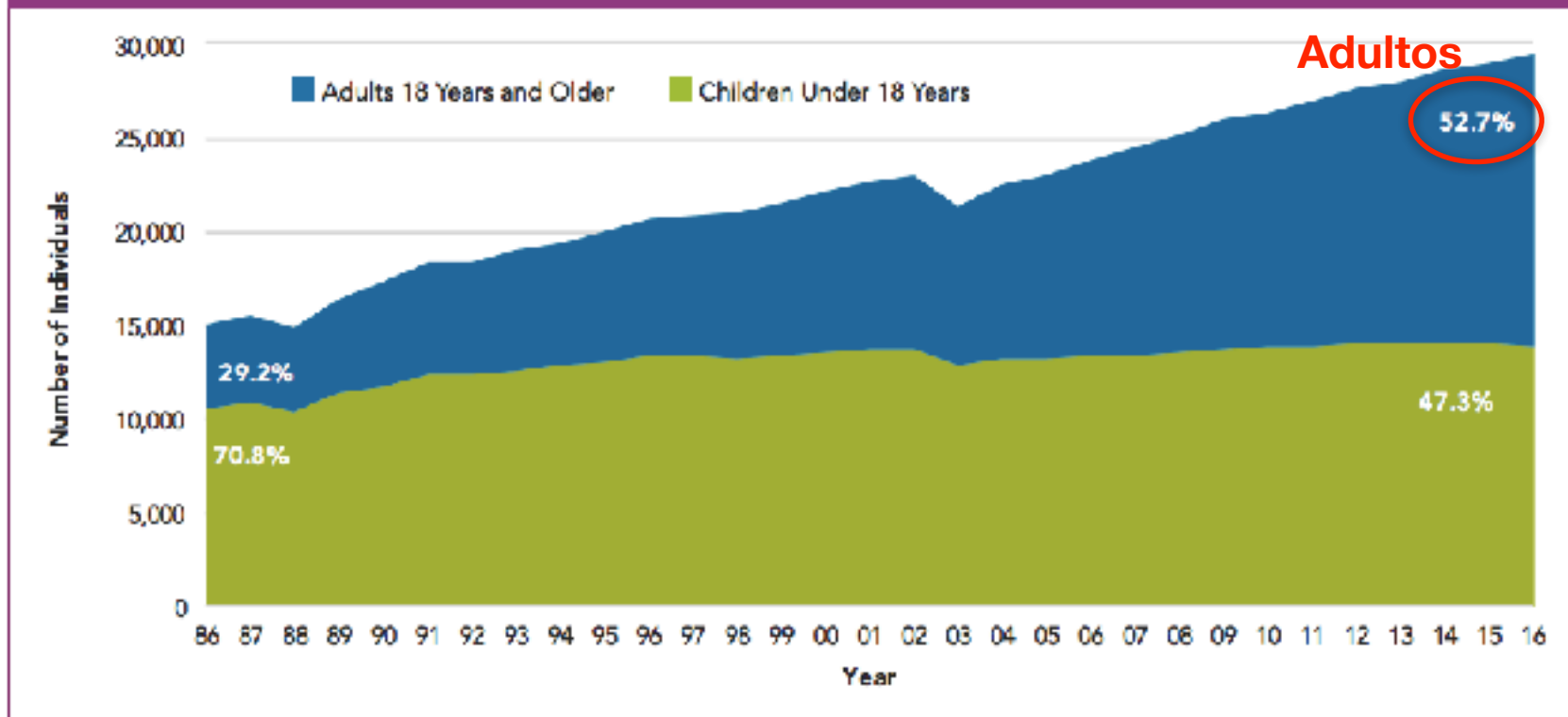


FIGURA 7

Distribuição dos pacientes quanto à faixa etária pediátrica no período de 2009 a 2016.



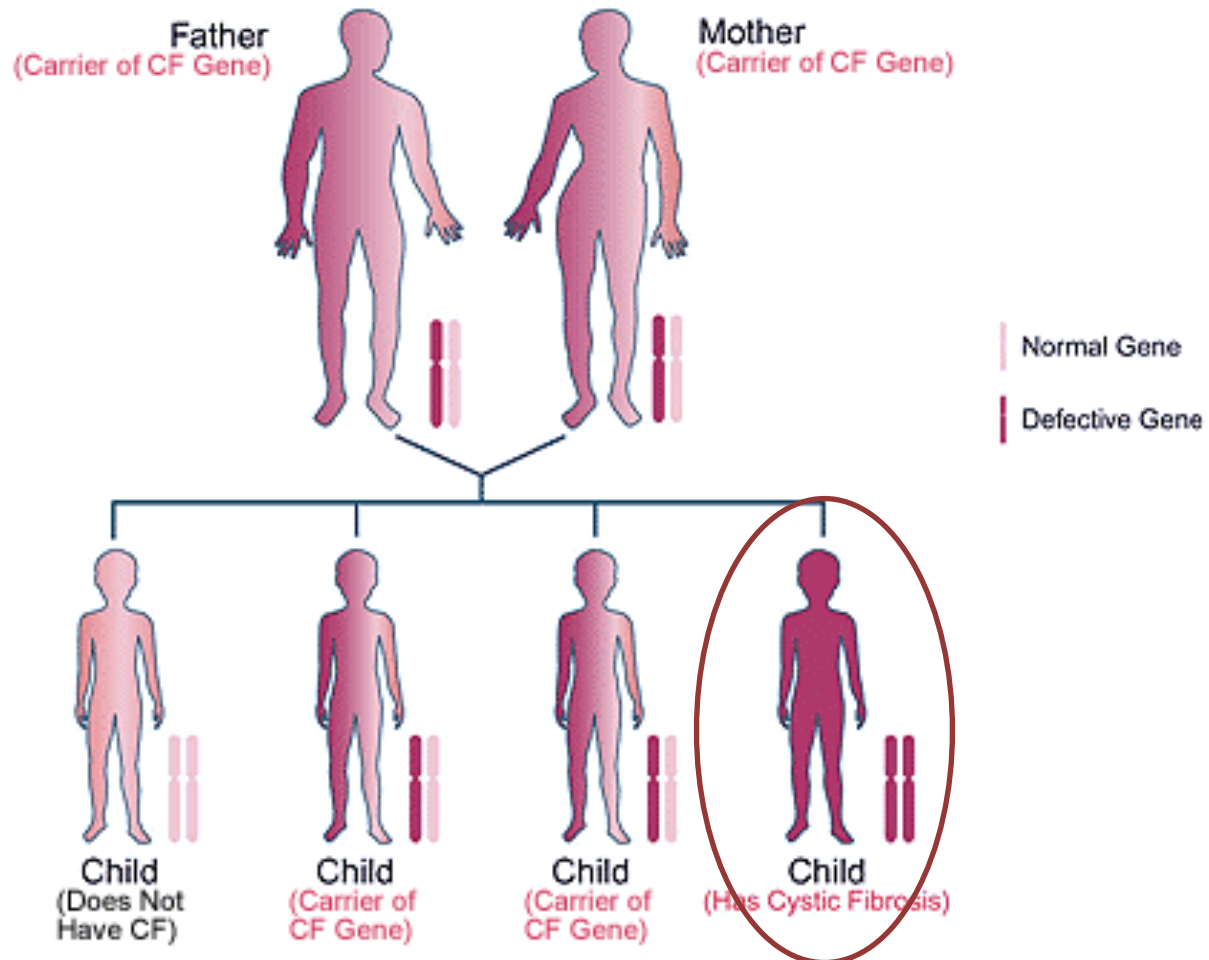
Number of Children and Adults with CF, 1986–2016



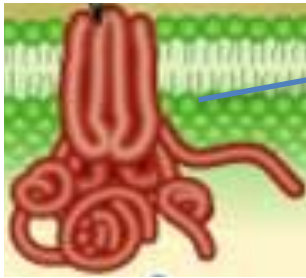
The decrease in the number of individuals in 2003 is due to a delay in obtaining informed consent forms before the close of the calendar year at some CF care centers.

Herança autossômica recessiva

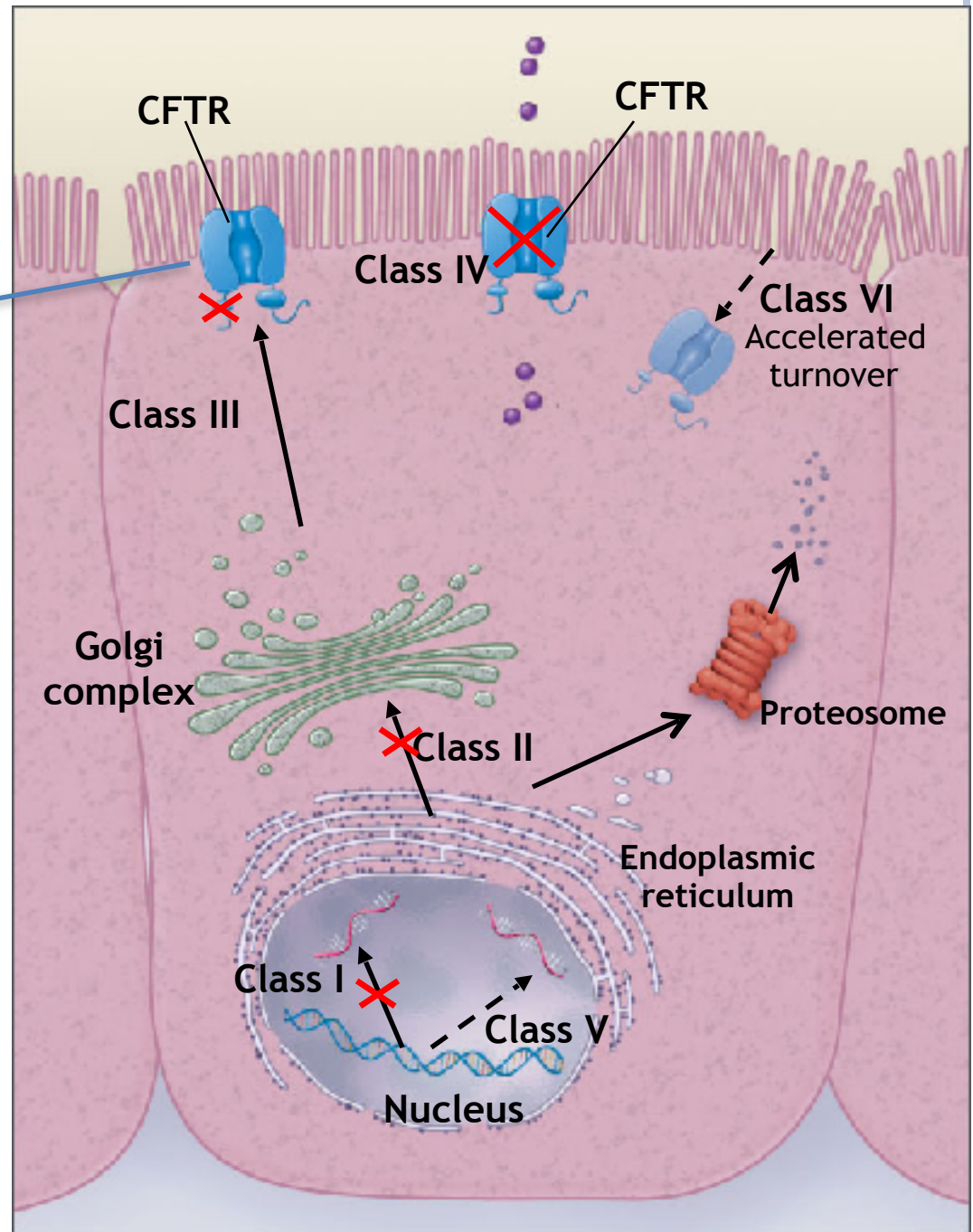
Inheritance of Cystic Fibrosis (CF)



Fisiopatologia



CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator = **canal de cloro**



Fisiopatologia

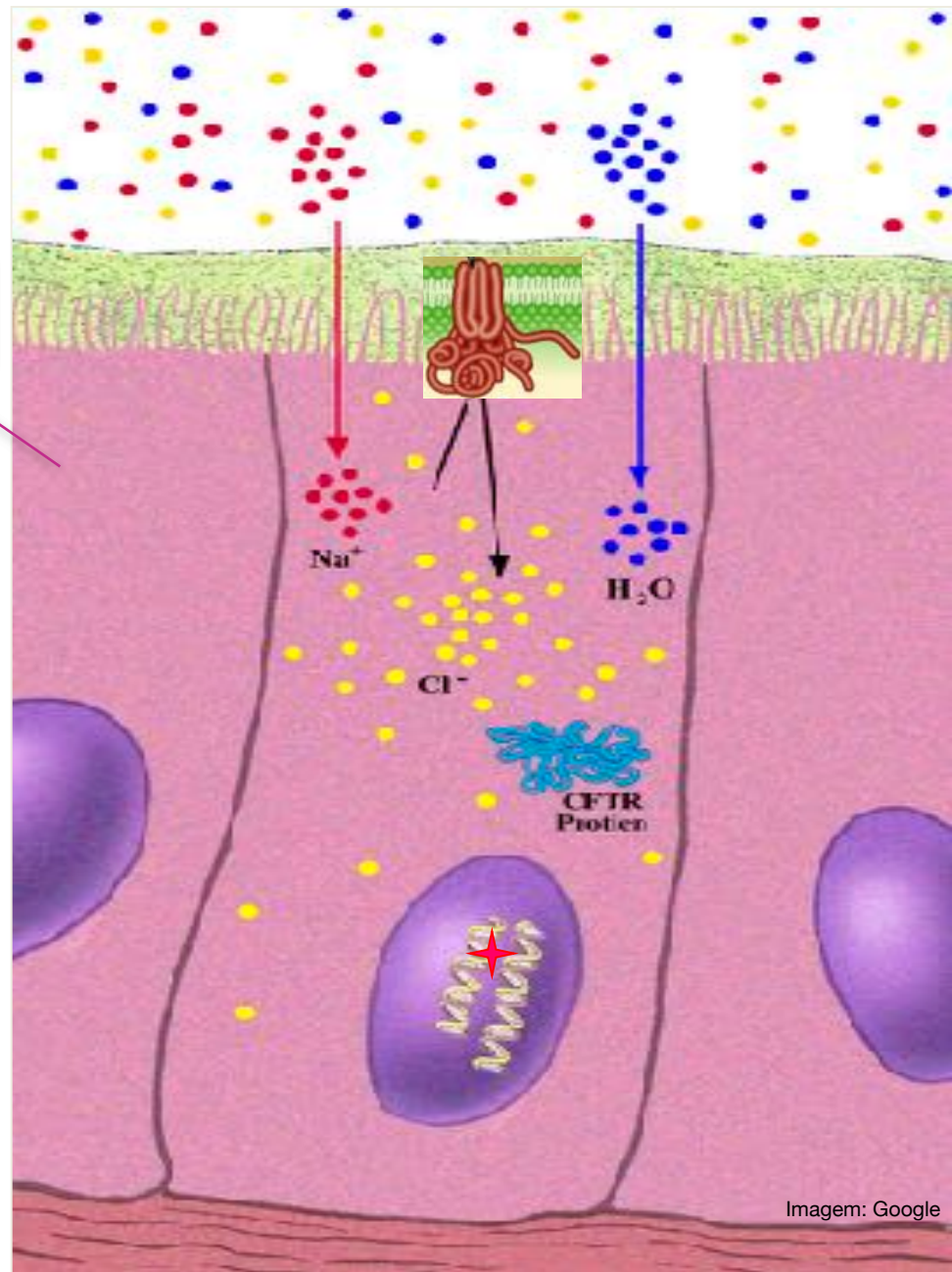
Células epiteliais das glândulas mucosas

Muco
espesso e
desidratado

Obstrução

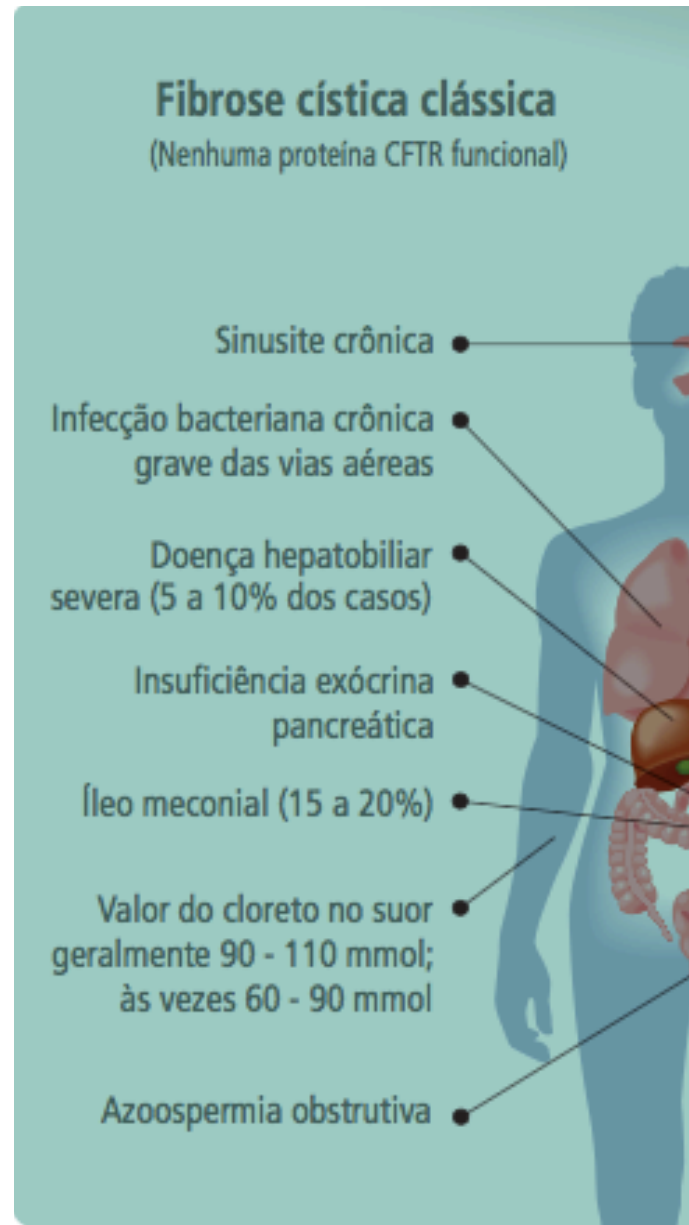
Inflamação

Infeção



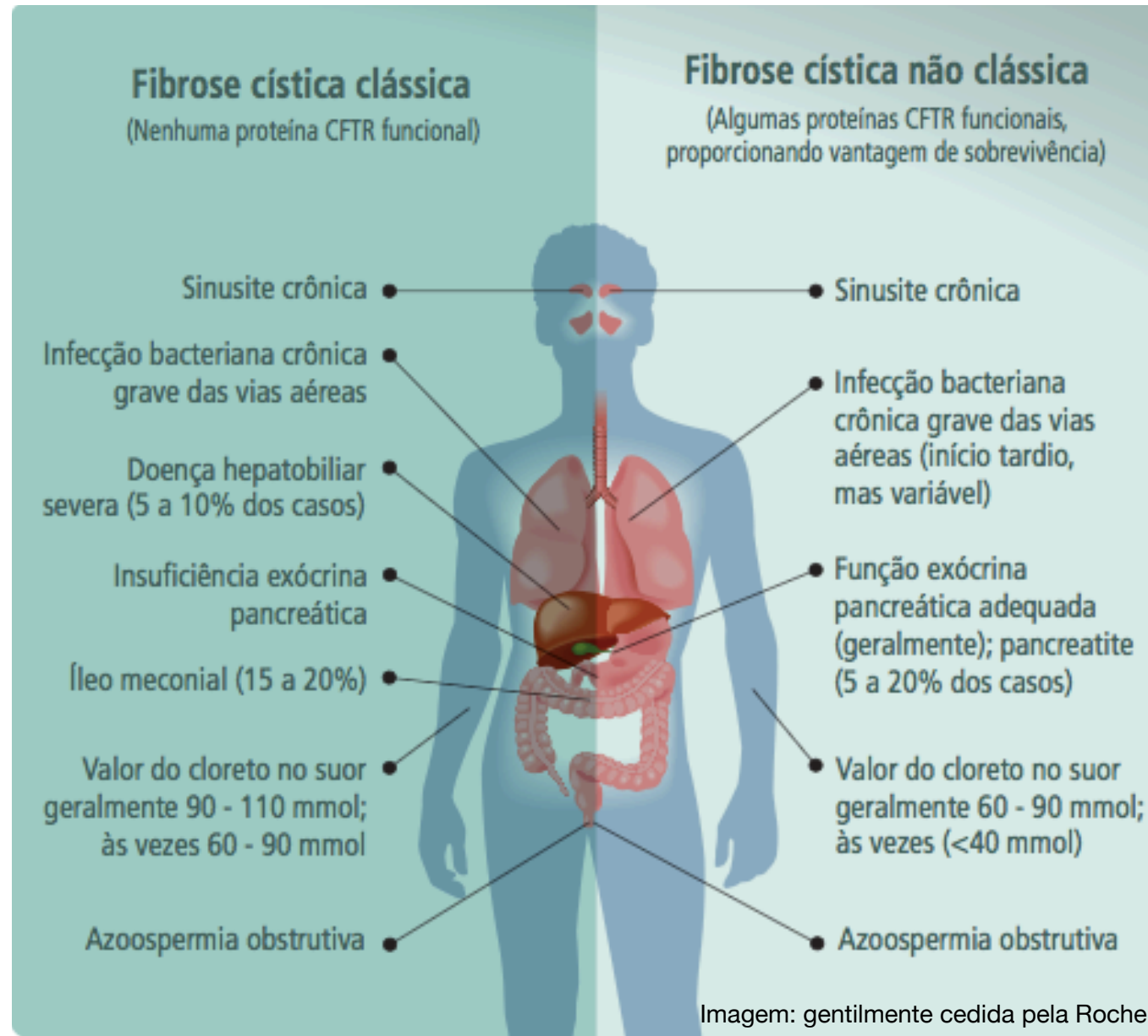
Quadro Clínico

- ▶ Doença sinubroncopulmonar
- ▶ Insuficiência pancreática exógena
- ▶ Desnutrição
- ▶ Suor salgado
- ▶ Desidratação
- ▶ Hepatopatia
- ▶ Esterilidade



Quadro Clínico

- ▶ Doença sinubroncopulmonar
- ▶ Insuficiência pancreática exógena
- ▶ Desnutrição
- ▶ Suor salgado
- ▶ Desidratação
- ▶ Hepatopatia
- ▶ Esterilidade





Vários fenótipos



FC: quando suspeitar?



Imagem: Google

Sintomas mais frequentes ao diagnóstico - Brasil

CONDIÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO	n	(%)
Sintomas respiratórios persistentes	2.777	59,7%
Déficit crescimento / Desnutrição	1.741	37,4%
Esteatorreia ou Má absorção	1.583	34,0%
Triagem Neonatal (TIR)	1.471	31,6%
História familiar	391	8,4%
Íleo meconial clínico ou cirúrgico	345	7,4%
Doença Sinusal e/ou pólipos nasal	291	6,3%
Distúrbio metabólico	270	5,8%
Edema / anemia	178	3,8%
Icterícia prolongada	46	1,0%
Prolapso retal	39	0,8%
Infertilidade	23	0,5%
Outras	232	5,0%
Condição Desconhecida	113	2,4%
TOTAL DE PACIENTES	4.654	100%

n=número de pacientes.

No geral: sintomas respiratórios crônicos > 95% dos pacientes

Theo*, 15 dias de vida



Imagem: Google

- ▶ Saudável, consulta de rotina com o pediatra.
- ▶ Sem intercorrências.
- ▶ Alteração na “IRT” do teste do pezinho:
 - ▶ Aos 2 dias de vida: IRT = 90 ng/L

O que fazer?

* nome fictício

A triagem neonatal para FC



Imagem: Google

- ▶ Tripsinogênio imunorreativo (IRT)
- ▶ Positivo se ≥ 70 ng/l
- ▶ Coleta antes dos 30 dias de vida

TNN para FC positiva **não é diagnóstico** de FC, e sim uma suspeita.
Apenas cerca de 2% dos casos são FC.

O que fazer diante de um caso com IRT positivo ?

Repetir teste do pezinho (IRT) **antes** dos 30 dias de vida



Se permanecer alterado (≥ 70 ng/l)



Teste do suor



Imagem: Google

Davi, 4 dias de vida



Imagem: Google

- ▶ RN a termo, evoluiu com íleo meconial, sendo necessário abordagem cirúrgica



Íleo meconial

Imagens: Google

Período neonatal



Pneumonia,
cianose, **tosse**



Coolestase



Edema,
hipoproteinemia,
anemia, desnutrição



Íleo meconial (10-15%); retardo na eliminação de mecônio com sinais de obstrução intestinal



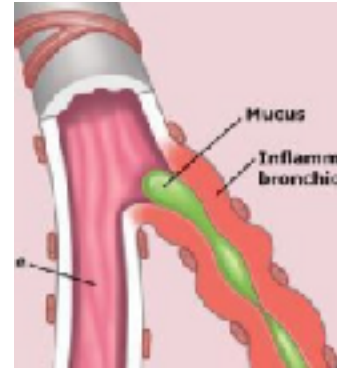
Imagem: Google

Amanda, 6 meses de idade

- ▶ Desde o 1o. mês de vida: tosse seca progressivamente mais frequente
- ▶ Em aleitamento materno, dificuldade de ganho de peso
- ▶ Desconforto, distensão abdominal frequente
- ▶ Está hoje no PS pela 2a. crise de sibilância; período intercrítico: tosse.
- ▶ Sódio sérico baixo, albumina levemente baixa
- ▶ Tripsina imunorreativa (IRT) normal na triagem neonatal

Lactentes

- ▶ Tosse crônica
- ▶ Sibilância / hiperinsuflação pulmonar
- ▶ Bronquiolite recorrente
- ▶ Pneumonia de repetição
- ▶ Hipodesenvolvimento, baixo ganho ponderal, edema
- ▶ Esteatorréia
- ▶ Sangramentos (deficiência da Vit K)
- ▶ Prostração ao calor / hiponatremia
- ▶ Suor salgado



IRT normal exclui o diagnóstico de FC ?

Não

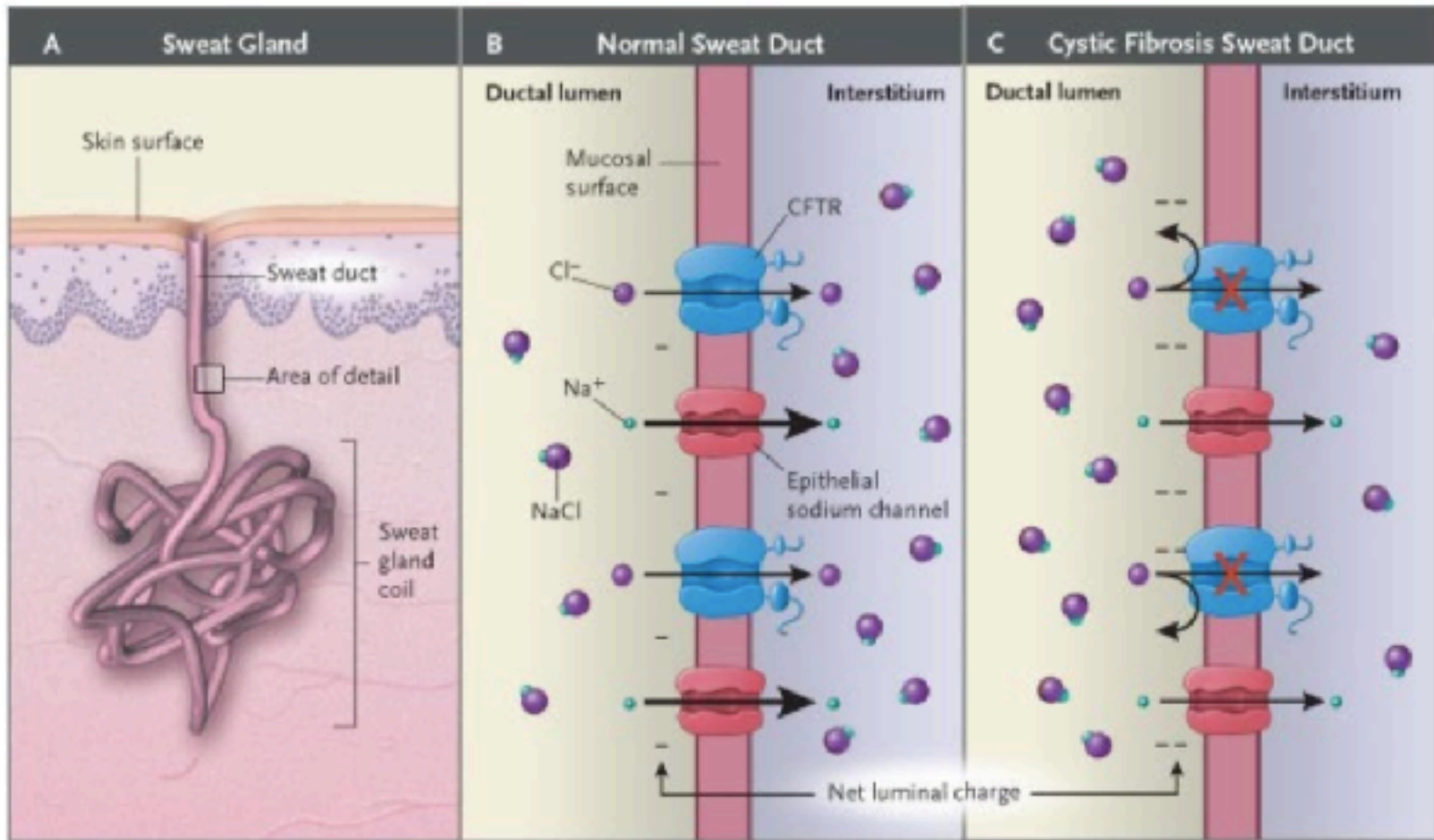
- ▶ Isso pode ocorrer (raramente)
- ▶ Tem sido mais observado nos casos de íleo meconial

Cristais de sal na pele



Imagem: arquivo pessoal

Glândula sudorípara



Glândula serosa

Laura, 6 anos de idade



Imagem: Google

- ▶ Tosse frequente durante a vida (seca -> cheia), atribuído ao consumo de leite e derivados ou a asma
- ▶ Sempre foi “pequena e magrinha”
- ▶ Abdome distendido com frequência, fezes volumosas, atribuídas a alergia alimentar / intolerância (?)
- ▶ Sangramento dentário intenso após a extração de incisivo inferior (troca dentária)
- ▶ Durante a investigação: TP alargado, hipovitaminose K, alterações em parênquima hepático
- ▶ Deformidades torácicas leves e bronquiectasias incipientes (TC tx)

Escolares, adolescentes e adultos

- ▶ Tosse crônica, bronquiectasias, sinais de pneumopatia crônica
- ▶ Infecção por Pseudomonas
- ▶ Polipose nasal, sinusite crônica
- ▶ Síndrome disabsortiva
- ▶ Deficiência de vitaminas
- ▶ Obstrução intestinal (DIOS) aguda ou crônica
- ▶ Colelitíase
- ▶ Pancreatite recorrente
- ▶ Intolerância à glicose / diabetes
- ▶ Hipertensão porta / HDA / cirrose
- ▶ Esterilidade
- ▶ Suor salgado / cristais de sal na pele



Como fazer o diagnóstico diante de um caso suspeito ?



Imagem: Google

Teste do suor (dosagem de cloro no suor): padrão-ouro

Técnica: iontoforese por pilocarpina



Estímulo



Coleta



Análise

- Coulometria (cloridrômetro)
- Titulometria
- Condutividade

RN: pelo menos 2Kg e 2 semanas de vida

Critérios diagnósticos:

Características fenotípicas (pelo menos uma):

- Doença sinu-broncopulmonar crônica
- Alterações gastrointestinais e nutricionais; insuficiência pancreática exócrina
- Síndrome da perda salina
- Azoospermia obstrutiva
- História familiar de fibrose cística
- Triagem neonatal positiva



Dosagem de cloro no suor ≥ 60 mmol/L (por pilocarpina) ou 2 mutações genéticas positivas para FC



Tabela 1. Valores de referência do teste do suor.

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

^aDeve ser repetido com dosagem quantitativa de cloretos no suor para confirmação em um dia diferente.

O teste do suor pode ser normal numa pessoa com FC (falso-negativo) ?

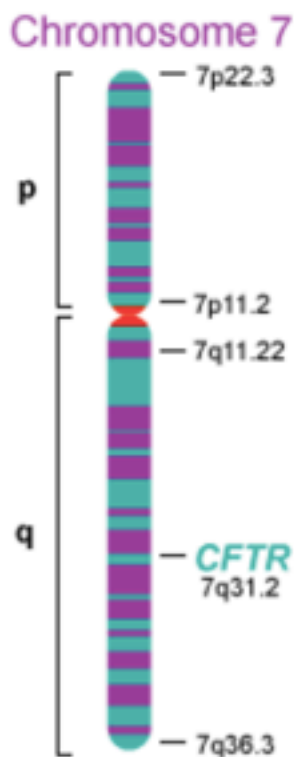
Pode haver falso-positivo do teste do suor ?

Examples of Noncystic Fibrosis Causes of a Positive Sweat Test

Adrenal insufficiency or stress
Anorexia nervosa
Ectodermal dysplasia
Erythra
Fucosidosis
G6PD deficiency
Glycogen storage disease type 1
Human immunodeficiency virus infection
Hypoparathyroidism
Hypothyroidism
Malnutrition from various causes
Nephrogenic diabetes insipidus
Pseudohypoparathyroidism
Chronic arsenic exposure

Isso é raro !

Pesquisa das mutações genéticas para FC



- ▶ Mais de 2.000 mutações já descritas
- ▶ www.cftr2.org
- ▶ **Cuidado** com a interpretação dos resultados
- ▶ A não-detecção das mutações patogênicas **não** afasta FC.



Tratamento

Ainda não há cura definitiva.





✓ A doença pulmonar é a principal causa de morbimortalidade nos pacientes com fibrose cística.

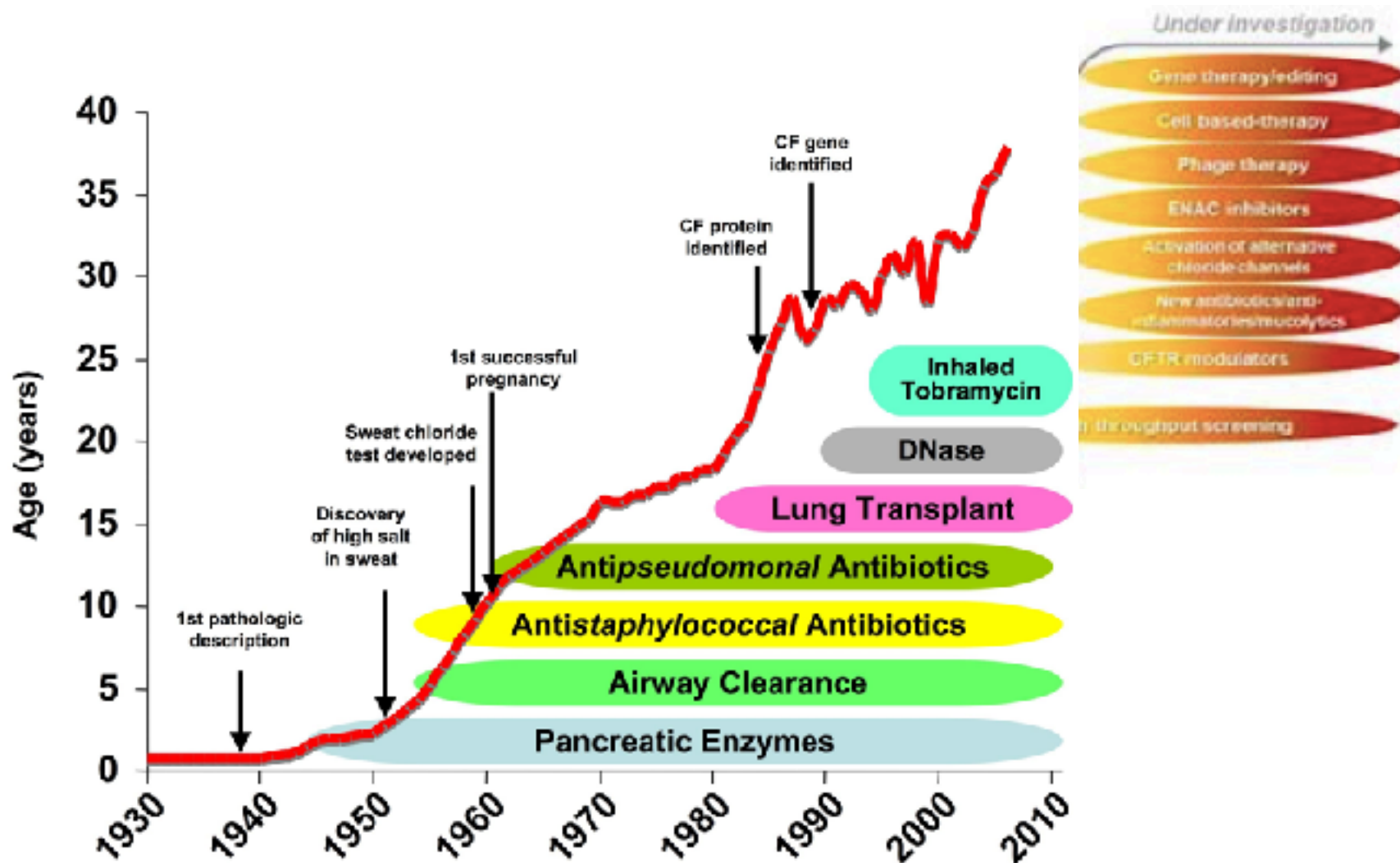
✓ O controle das infecções respiratórias, assim como a nutrição adequada, interferem positivamente no prognóstico.

✓ Diagnóstico precoce e seguimento adequado: retardam a progressão das lesões, melhoram a qualidade de vida e a sobrevida.



Imagens: arquivo pessoal

MEDIANA DE SOBREVIDA DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA NOS ESTADOS UNIDOS



Cystic Fibrosis Foundation Data Registry - www.cff.org

<https://www.frontiersin.org/research-topics/7696/emerging-therapeutic-approaches-for-cystic-fibrosis>

Abordagem

Encaminhar para o acompanhamento com **equipe interdisciplinar especializada em FC** (casos duvidosos e confirmados)



Parceria com o pediatra da criança



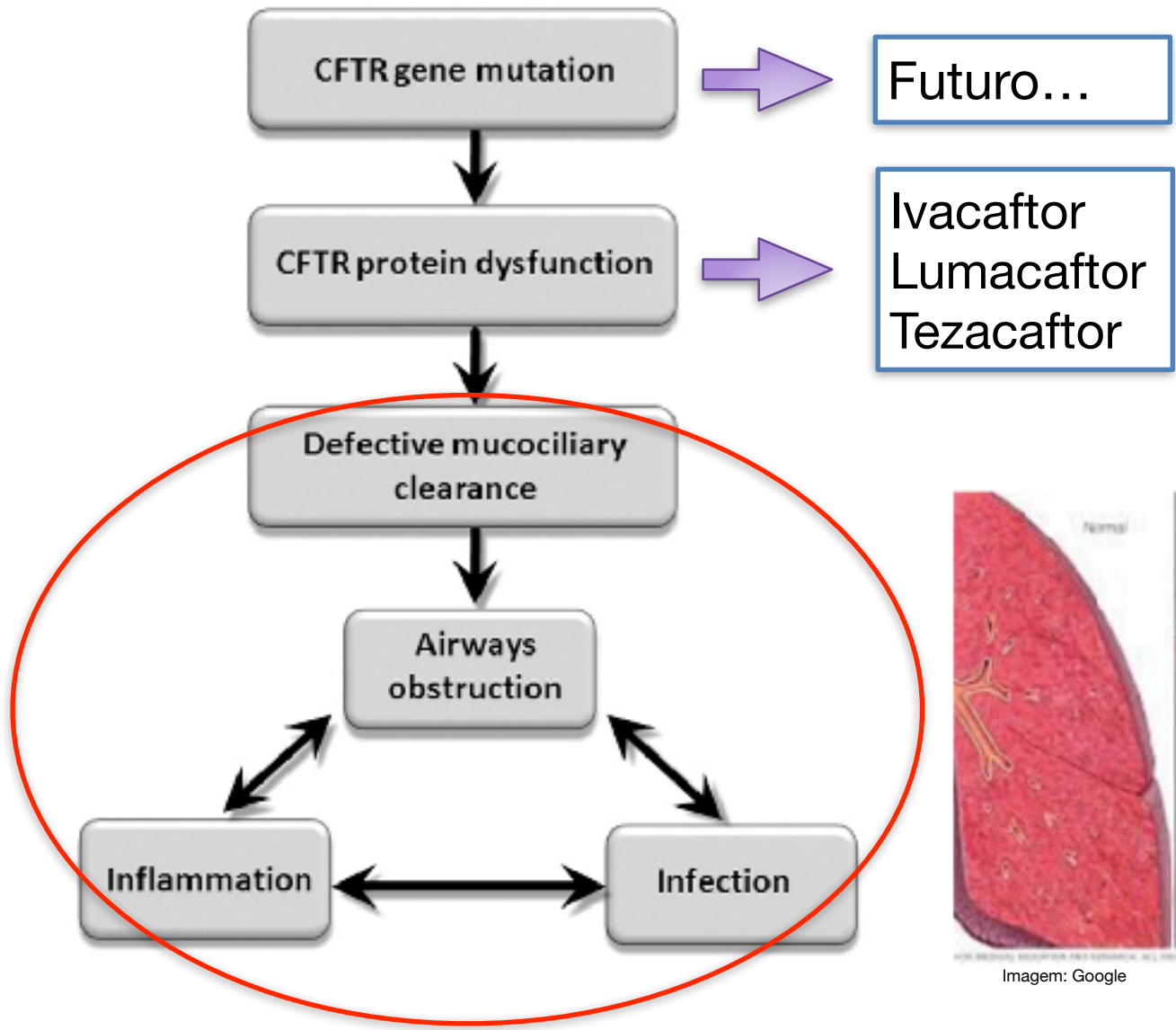


Imagen: Google

Controle de infecção

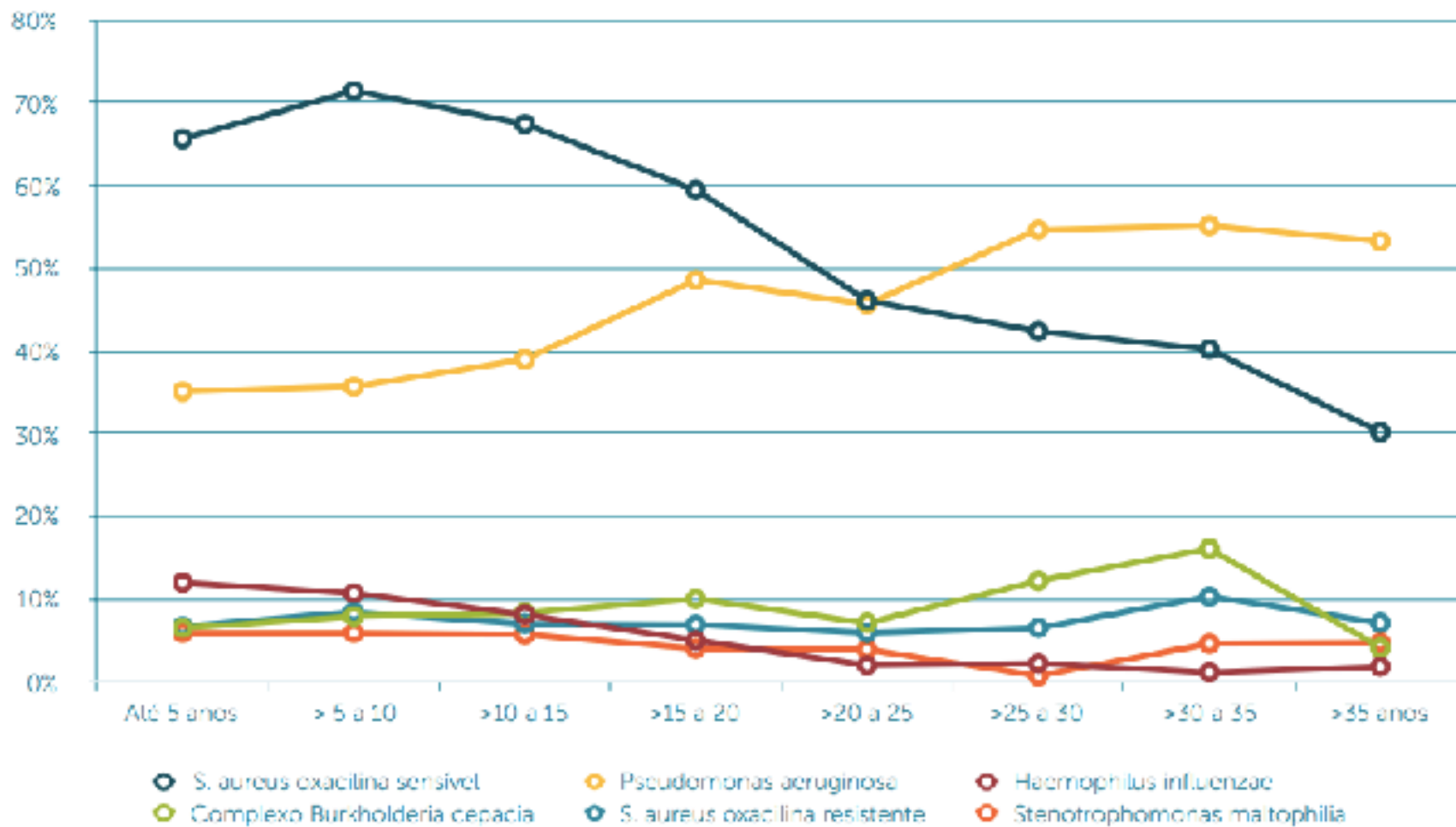


Imagem: Google - Manual da Unicamp

- ▶ Os pacientes com FC não devem ficar juntos !
- ▶ Não misturar os pacientes FC na enfermaria ou ambulatório !

Registro Brasileiro de FC - Relatório de 2016

Prevalência de patógenos identificados por faixa etária, 2016.



Dinâmica de atendimento

Desde novembro 2011



Rodízio ou conjunto



Desinfecção



Espirometria e
cultura



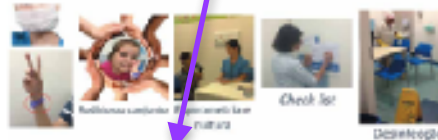
Check list

Emergências mais comuns em FC

DIRETRIZ INTERPROFISSIONAL ATENÇÃO À CRIANÇA E AO ADOLESCENTE

- Apresentar o fluxo de atendimento, sistematizado, a ser desenvolvido com a presença dos demais atores de atendimento, sob o comando da enfermeira que coordena a equipe de emergência.
- Até 17 anos é indicado o **TIPOLOGIA** para o Colégio de Fibrrose Cística de Admissão - MIOF (Hospital de Base de Fibrrose Cística), com encaminhamento para o FC sob o comando da equipe de emergência, com exceção de casos em que os pacientes estejam em um serviço de emergência de um hospital de referência.
- Na ausência de atendimento orientado, o caso é encaminhado para o FC.
- O atendimento FC no FC HCB é realizado de acordo com o fluxo de atendimento de rotina. Não há, portanto, procedimentos diferenciados. Os casos de emergência, quando relacionados a uma condição genética do FC no Brasil, de qualquer modo, serão encaminhados para o **Centro Brasileiro de Estudos de Fibrrose Cística** (www.fc.org.br). Lá você também vai encontrar outras informações interessantes sobre FC.

Dinâmico de atendimento



Fatores predominantes de emergência no FC e o que fazer

RESPIRAÇÃO DE RUÍDO BRONCOPULMONAR

Utilizam esse termo para descrever o "cristal" duro de um escudo pulmonar que, quando se desloca, pode ser o sinal de uma crise de FC. Pode ser determinado imediatamente com uma cultura de secreção ou com o teste de função pulmonar com carbônio a ser inalado, mas é um método de diagnóstico. Pode ocorrer associado e/ou sem sinais de infecção, além de sinais de desidratação, mudança de cor da pele, febre, tosse, falta de ar, etc. A ocorrência pulmonar pode ser relacionada a infecções virais ou bacterianas, por exemplo. Infecção viral que o quadro clínico, incluindo a história de sintomas, é sugestivo de uma infecção viral. A ocorrência pulmonar pode ser relacionada a infecções bacterianas ou fúngicas, dependendo da história clínica. Quando o diagnóstico é confirmado com a cultura de secreção, deve-se iniciar o tratamento com antibióticos. Caso a cultura seja negativa, deve-se considerar a possibilidade de uma infecção viral. Quando o diagnóstico é confirmado com a cultura de secreção, deve-se iniciar o tratamento com antibióticos. Caso a cultura seja negativa, deve-se considerar a possibilidade de uma infecção viral. Quando o diagnóstico é confirmado com a cultura de secreção, deve-se iniciar o tratamento com antibióticos. Caso a cultura seja negativa, deve-se considerar a possibilidade de uma infecção viral.

RESPIRAÇÃO

É a falta de oxigênio que justifica a ocorrência de crises respiratórias durante a evolução. Se ocorrer, mantenha a calma. Se for sua filha de longa duração, que já teve crises de emergência, converse com a equipe de emergência e procure um atendimento imediato. Se não tiver certeza de que a crise é de emergência, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato.

RESPIRAÇÃO

Em caso de emergência, o atendimento deve ser imediato. Se ocorrer, mantenha a calma. Se for sua filha de longa duração, que já teve crises de emergência, converse com a equipe de emergência e procure um atendimento imediato. Se não tiver certeza de que a crise é de emergência, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato.

RESPIRAÇÃO

A situação de emergência ocorre quando o FC não consegue respirar normalmente. Se ocorrer, mantenha a calma. Se for sua filha de longa duração, que já teve crises de emergência, converse com a equipe de emergência e procure um atendimento imediato. Se não tiver certeza de que a crise é de emergência, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato.

RESPIRAÇÃO DE RUÍDO BRONCOPULMONAR

O diagnóstico de emergência ocorre quando o FC não consegue respirar normalmente. Se ocorrer, mantenha a calma. Se for sua filha de longa duração, que já teve crises de emergência, converse com a equipe de emergência e procure um atendimento imediato. Se não tiver certeza de que a crise é de emergência, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato.

Outras prioridades de atendimento em emergência

Até 17 anos é indicado o **TIPOLOGIA** para o Colégio de Fibrrose Cística de Admissão - MIOF (Hospital de Base de Fibrrose Cística), com encaminhamento para o FC sob o comando da equipe de emergência, com exceção de casos em que os pacientes estejam em um serviço de emergência de um hospital de referência.

RESPIRAÇÃO

Em caso de emergência, o atendimento deve ser imediato. Se ocorrer, mantenha a calma. Se for sua filha de longa duração, que já teve crises de emergência, converse com a equipe de emergência e procure um atendimento imediato. Se não tiver certeza de que a crise é de emergência, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato.

RESPIRAÇÃO

Em caso de emergência, o atendimento deve ser imediato. Se ocorrer, mantenha a calma. Se for sua filha de longa duração, que já teve crises de emergência, converse com a equipe de emergência e procure um atendimento imediato. Se não tiver certeza de que a crise é de emergência, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato.

Se ocorrer, mantenha a calma. Se for sua filha de longa duração, que já teve crises de emergência, converse com a equipe de emergência e procure um atendimento imediato. Se não tiver certeza de que a crise é de emergência, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato. Se for mais recente, procure um atendimento imediato.

Telefone para contato de emergência com a equipe FC-HCB: 99914-9455



**Take
home message*

Conclusões:



Imagem: Roche

- ▶ A fibrose cística é uma das principais causas de broncopneumopatia crônica na infância
- ▶ Ainda sub-diagnosticada no Brasil
- ▶ Doença genética ainda sem cura
- ▶ Teste do suor: padrão-ouro para o diagnóstico
- ▶ Acompanhamento em equipe interdisciplinar: extrema relevância
- ▶ Diagnóstico precoce e seguimento adequado: retardam a progressão das lesões, melhoram a qualidade de vida e a sobrevida
- ▶ **Vamos pensar nesse diagnóstico**



Obrigada !