

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Fibrose Quística - Novas abordagens terapêuticas?

Modulação do CFTR

Fátima Patrícia Sousa Gonçalves



2018



Dissertação: Artigo de Revisão Bibliográfica

Fibrose Quística – Novas abordagens terapêuticas?
Modulação do CFTR

Autora: Fátima Patrícia Sousa Gonçalves¹

Orientadora: Professora Dra. Fernanda Teixeira²

Coorientadora: Dra. Telma Barbosa³

¹ Aluna do 6^a ano do Mestrado Integrado em Medicina
Afiliação: Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313, Porto, Portugal
E-mail: fatimapsgoncalves@gmail.com

² Professora Dra. Associada Convidada do Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar e
Assistente Graduada de Pediatria no Centro Materno Infantil do Norte – Centro Hospitalar
do Porto
Afiliação: Centro Hospitalar do Porto – Centro Materno Infantil do Norte
Largo da Maternidade de Júlio Dinis, 4050-651, Porto, Portugal

³ Assistente Hospitalar de Pediatria do Centro Materno Infantil do Norte; Coordenadora do
Centro de Referência da Fibrose Quística – Centro Hospitalar do Porto
Afiliação: Centro Hospitalar do Porto – Centro Materno Infantil do Norte
Largo da Maternidade de Júlio Dinis, 4050-651, Porto, Portugal

Autora: Fátima Patrícia Sousa Gonçalves

Fátima Patrícia Sousa Gonçalves

Orientadora: Prof. Dra. Fernanda Teixeira

Fernanda Teixeira

Coorientadora: Dra. Telma Barbosa

Telma Barbosa

Resumo

A Fibrose Quística é uma doença monogénica multissistémica com transmissão autossómica recessiva que afeta maioritariamente os indivíduos caucasianos. Os primeiros sintomas surgem na infância. A prevalência é difícil de definir pela carência de dados reais a nível mundial, contudo alguns estudos apontam para 80000 doentes diagnosticados globalmente. Na Europa a prevalência varia entre 1/1700-7700, concordante com a estimativa portuguesa.

Etiologicamente deve-se a uma deficiência no gene, no cromossoma 7, onde codifica a proteína *Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), que integra a membrana apical de múltiplos tecidos epiteliais exócrinos. Atualmente, estão descritas cerca de 2000 variantes genéticas deste canal, todavia apenas 10% foram caracterizadas como mutações causadoras da doença.

O mecanismo de ação é complexo e ainda não é compreendida a sua afeção celular completa. Sabe-se que funciona como um canal aniónico para o cloreto e bicarbonato. Assim, a sua disfunção desencadeia uma série de eventos em cadeia: desidratação, aumento da viscosidade das secreções, fenómenos de obstrução e infecção, e consequente, destruição tecidular em diferentes sistemas de órgãos. Daí a heterogeneidade na forma de apresentação da doença e na sua evolução, que refletem a existência de diferentes fenótipos clínicos na fibrose quística, o que dificulta o seu diagnóstico. Os algoritmos de diagnóstico podem variar entre países, mas o *gold standard* é a prova do suor. Em 2013, o programa português de diagnóstico precoce passou a integrar o rastreio neonatal da fibrose quística.

A abordagem terapêutica requer uma intervenção multidisciplinar que visa atuar nas diferentes etapas do processo fisiopatológico. Por isso, os objetivos gerais são a eliminação das secreções espessas, o controlo das infeções pulmonares recorrentes, a manutenção de uma nutrição adequada em todas as etapas de vida e, mais recentemente, a modulação do CFTR.

A sobrevida está a crescer e, nos dias de hoje, pode ser superior aos 40 anos de vida, graças ao diagnóstico precoce e aos tratamentos novos e mais agressivos.

Em conclusão, dada a evolução natural desta doença e pelo aumento da esperança média de vida, tem sido associado à FQ um número crescente de comorbilidades. Portanto, o reconhecimento completo da fisiopatologia e a otimização das diferentes modalidades terapêuticas continua altamente relevante para estes doentes.

Palavras-chave: Fibrose quística; CFTR; Tratamento; Modulação do CFTR; Ensaio clínicos; Ivacaftor; Lumacaftor; Prognóstico.

Abstract

Cystic Fibrosis is a multisystemic monogenic disease with autosomal recessive transmission which most affects caucasians. The early symptoms appear in childhood. The lack of real data around the globe makes the prevalence hard to define, however, some studies point out 80000 patients diagnosed globally. In Europe the incidence varies between 1/1700-7700, the Portuguese estimative is within the range.

The disease is caused by several mutations in the Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene (chromosome 7) which is localized primarily in the apical membrane of secretory epithelial cells. Currently, there are over 2000 CFTR mutations recorded, however only 10% can cause the disease.

This protein functions as a plasma membrane anionic channel, nevertheless the basic yet complex operating principles of the CFTR aren't fully understood. Therefore this dysfunctional channel triggers a series of chain events: dehydration, increased viscosity secretions, obstruction and infection events that damage the tissue structure underneath. So the disease presentation and evolution is very heterogeneous, which reflects the different phenotypes in cystic fibrosis, making it difficult to diagnose. The diagnostic algorithms may change across different countries, although the gold standard is still the sweat test. In 2013, the Portuguese program for early diagnosis began to take neonatal screening for cystic fibrosis.

The therapeutic approach requires a multidisciplinary intervention whose main purpose is to intervene in all stages of the pathophysiological process. Therefore overall goals are augmenting airway clearance, control the recurrent pulmonary infections, correct nutrition deficits all the way, and currently, the CFTR modulation.

The average life expectancy has increase rapidly, today is over 40 years old, thanks to the early diagnosis and new and more aggressive treatments.

In conclusion, given the cystic fibrosis natural history and the predicted survival growth, the number of comorbidities has increased remarkably. Therefore, looking for a complete knowledge of cystic fibrosis pathophysiology and a clinical approach optimization remains highly relevant for these patients.

Keywords: Cystic Fibrosis; Treatment; CFTR; CFTR Modulator Therapies; Clinical Trials; Ivacaftor; Lumacaftor; prognosis;

Índice

Introdução	8
Material e Métodos	10
Epidemiologia.....	11
Etiopatogénese	13
Estrutura e função CFTR	13
Mutações do CFTR - classes	15
Manifestações Clínicas.....	18
História natural	21
Diagnóstico	22
Diagnóstico diferencial.....	24
Tratamento	25
Conclusão	33
Referências Bibliográficas.....	34
Anexos	36

Índice de figuras

Figura 1 – Cascata patogénica para a doença pulmonar.....	14
Figura 2 – Classes de mutações e respectivos tratamentos.....	15
Figura 3 – Algoritmo de rastreio de FQ em Portugal	23

Abreviaturas e siglas

FQ – Fibrose Quística;

CFTR – Regulador da Condutância Transmembranar da Fibrose Quística;

RN – Recém-nascido;

PNDP – Plano Nacional de Diagnóstico Precoce;

VA – Via aérea;

ABC – ATP *binding cassette*;

cAMP – Adenosina monofosfato cíclico;

PKA – Proteína quinase A;

RE – Retículo endoplasmático;

ENaC – Canal de sódio epitelial;

TAC – Tomografia computadorizada;

FEV1 – Volume expiratório máximo em 1 segundo;

IRT – Tripsinogénio imunorreactivo;

FDA – *Food and Drug Administration*;

PNV – Plano Nacional de vacinação;

EUA – Estados Unidos da América;

DM – Diabetes mellitus;

LTB4 – Leucotrieno B4;

VNI – Ventilação não invasiva;

PAP – Proteína Associada à Pancreatite;

Introdução

A **Fibrose Quística (FQ)** é uma doença monogénica multissistémica que atinge crianças e adultos, transmitida na forma autossómica recessiva com uma prevalência variável, dependendo das populações. É considerada o traço genético recessivo mais limitante de vida entre indivíduos caucasianos e a doença genética fatal mais comum da infância.

O gene da FQ está localizado no cromossoma 7 e codifica uma proteína denominada: *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). A CFTR possui uma função regulatória nos canais de iões que, quando disfuncional, pode estar alterada de modo variável, estando descritos até à data aproximadamente 2000 polimorfismos. Esta proteína é expressa em grande parte na superfície apical das vias aéreas, do trato gastrointestinal (incluindo pâncreas e sistema biliar), glândulas sudoríparas e sistema geniturinário. A relação entre genótipo e fenótipo clínico é altamente complexa e não previsível, o que dificulta o diagnóstico.

O CFTR funciona como um canal aniónico para o cloreto e bicarbonato e a sua disfunção resulta na alteração e destruição da superfície epitelial subjacente, sendo a característica patogénica predominante. A FQ é a principal causa de doença pulmonar crónica grave nas crianças, e responsável pela maioria das insuficiências exócrinas do pâncreas.

Desde 2013, o rastreio desta patologia está incluída no painel de doenças do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP). Deste modo, as suspeitas de FQ detetadas no período neonatal são encaminhadas de forma célere para centros especializados.

O tratamento deve ser abrangente e associado a uma monitorização intensiva e a intervenções precoces e agressivas. O controlo sintomático com a eliminação de secreções brônquicas, o controlo e prevenção das infeções pulmonares, a nutrição adequada, um plano de exercício estruturado e a tentativa de evitar obstrução intestinal são os principais objetivos de tratamento.

Ao nível do prognóstico, esta continua a ser uma doença limitante apesar da sobrevida ter aumentado significativamente nos últimos 30-40 anos. Normalmente a FQ levaria ao óbito no início da infância e agora esperança média de vida chega aos 40 anos.

O aparecimento da terapêutica molecular com os novos fármacos moduladores e o diagnóstico cada vez mais precoce proporcionaram um forte impacto clínico na história natural destes doentes.

Assim, um entendimento cada vez mais sofisticado da genética molecular e da bioquímica da proteína membrana CFTR tem facilitado a descoberta novos fármacos, com diversos agentes farmacológicos em fase de testes clínicos. Destes avanços surgiram novas terapêuticas moduladoras do CFTR como o Ivacaftor e o Lumacaftor, já disponíveis em Portugal.

Material e Métodos

A elaboração da presente revisão foi baseada numa bibliografia que resultou da pesquisa na base de dados eletrónica *MEDLINE-PubMed*, com recurso às palavras-chave desta revisão (na língua inglesa). A pesquisa foi efectuada entre Setembro de 2017 e Abril de 2018, incidindo especialmente em artigos de revisão, no entanto, incluindo alguns artigos de meta-análises, sendo que os critérios de exclusão foram artigos mais antigos que 2010. Dos artigos seleccionados, a escolha foi feita com base no título e resumo, sendo que subsequentemente foram consultados os artigos mencionados nas referências bibliográficas.

Epidemiologia

A FQ foi descrita pela primeira vez em 1938, nessa época era uma doença universalmente fatal, 70% dos recém-nascidos faleciam no 1º ano de vida, com *ileum meconial* e malnutrição em razão da absorção intestinal insuficiente.^[1-3]

Em 1989, a sequenciação genética do CFTR, cujas mutações definem o percurso da doença, conseguiu marcar uma nova era para a FQ, contribuindo para desenvolvimento de terapêuticas moleculares dirigidas.^[4]

Atualmente existe uma mudança do paradigma da FQ, deixando de ser uma doença exclusiva da infância para uma doença dos adultos.^[5] A base de dados mundial aponta para 80000 indivíduos diagnosticados, existindo alguns estudos que confirmam as variações numéricas quer geográficas quer étnicas. Na Europa a prevalência é de 1/1700-7700 nados vivos.^[2] Notavelmente, a prevalência é superior a 90% nos indivíduos caucasianos.^[3, 6]

Em Portugal foram publicadas alguns resultados de estudos epidemiológicos, contudo, não dispomos de dados que nos permitam apontar uma prevalência real com segurança. Estima-se que a incidência seja de 1/7500 novos casos de recém-nascidos (RN) por ano.^[7-9]

O rastreio neonatal da FQ foi integrado no PNDP no final de 2013, como um estudo-piloto, pela Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.^[9, 10] Entre 2013 e 2016 o estudo-piloto para a FQ estudou 270.749 RN e foram identificados 35 doentes, dos quais quatro foram identificados por suspeita clínica (*ileum meconial*). De acordo com estes resultados, a incidência de FQ no nosso país é de 1/7735.^[10]

A sobrevida destes doentes aumentou significativamente e hoje é próxima dos 40 anos, com a perspetiva de ultrapassar os 50 anos em crianças diagnosticadas neste milénio. Isto é explicado pelo diagnóstico precoce, identificação de fenótipos mais discretos, melhoria do estado nutricional, tratamentos mais agressivos, principalmente a nível pulmonar e ao apoio multidisciplinar.^[2, 3] Todavia, é de realçar que este aumento não é transversal a todas as regiões, em países menos desenvolvidos a idade média de sobrevida é muito inferior e apenas 28% atinge idades superiores a 18 anos.^[3] Por outro lado, esta melhoria acarreta também um aumento das comorbilidades e da quantidade de tratamentos.^[3]

Consequentemente, pelo aumento da esperança média de vida, pela diminuição do número de internamentos e pela melhor qualidade de vida, a integração do rastreio para a FQ no PNDP é bem justificada.^[9]

O compromisso respiratório é a principal causa de morbi-mortalidade.^[11] E a causa de morte mais frequente é a insuficiência respiratória secundária a doença pulmonar progressiva, em doentes que não têm indicação para transplante pulmonar.^{[1] [5]}

Etiopatogénese

Estrutura e função CFTR

A FQ é uma exocrinopatia que afeta múltiplos tecidos epiteliais, nomeadamente, vias aéreas (VA), pâncreas, intestino, sistema hepatobiliar, trato geniturinário e glândulas sudoríparas. Descobriu-se recentemente que a proteína CFTR não é expressa unicamente nas células epiteliais mas noutras células como osso ou ilhéus de Langerhans. Bioquimicamente deve-se a uma alteração genética na proteína CFTR, que é codificada por um gene localizado no braço longo do cromossoma 7, contendo 27 exões.^[2, 9, 12]

Desde a sua descoberta, muitas mutações neste gene foram identificadas e associadas a diferentes efeitos na produção, função e estabilidade do canal iónico.^[5] Estão descritas cerca de 2000 variantes genéticas a nível mundial, contudo apenas 10% foram bem caracterizadas como mutações causadoras da doença.^[5] Destas, aproximadamente 20 mutações ocorrem com uma frequência superior a 0,1%, e a determinação destas mutações como responsáveis pela doença é difícil. Portanto, uma alteração molecular na sequência do DNA não constitui necessariamente um defeito capaz de determinar a ocorrência de doença clínica.^[12]

O CFTR é uma proteína membrana luminal (com 1480 aminoácidos), que funciona como canal aniónico para o cloreto e bicarbonato nas células epiteliais, que facilita a criação de um gradiente osmótico para a secreção de fluido. Este canal mostra grande homologia com uma superfamília de proteínas transportadoras de ATP *Binding Cassette* (ABC) e utilizam a energia da adenosina trifosfato (ATP) para potenciar a translocação do substrato contra o gradiente eletroquímico.^[2, 12-14]

A sua estrutura (representação esquemática e tridimensional nos **anexo 1** e **anexo 2**, respetivamente) possui dois domínios transmembranares (MSD1 e MSD2) que formam o canal aniónico seletivo. Cada um destes contém 6 hélices (M1-6) que se unem a outros dois domínios de ligação a nucleótidos intracelulares (NBD1 e NBD2), que por sua vez, juntam-se e hidrolisam o ATP, fornecendo a energia necessária para sua atividade. Adicionalmente tem um domínio regulatório (R) que controla a abertura e o encerramento do canal, permanecendo inativo até a sua fosforilação pela proteínaquinase A (PKA) dependente da adenosina monofosfato cíclico (cAMP). Quando ativado, o CFTR permite a difusão passiva de iões cloreto e bicarbonato para a formação do gradiente eletroquímico.^[12-14]

O primeiro nível de regulação da expressão ocorre no retículo endoplasmático (RE), onde o CFTR é submetido um extenso controlo de qualidade. Uma proteína de conformação anormal ou um CFTR anormalmente glicosilado é retido e degradado. Estão

descritas ainda evidências bioquímicas de um controlo secundário na região apical da membrana plasmática, onde a quantidade de CFTR é regulado pela troca e reciclagem da proteína para o interior ou exterior da membrana celular.^[15]

O seu mecanismo de ação é muito complexo e ainda não é compreendido na sua totalidade. Esta proteína intervém ainda na função do transporte de sódio através dos canais de sódio epiteliais (ENaC) e de outros canais de cloro. Pensa-se também que terá alguma interação com as vias inflamatórias.^[14]

O desequilíbrio resultante entre a secreção de cloreto e a absorção de sódio pelo ENaC leva a diminuição do líquido superficial e por isso há comprometido da eliminação de muco.^[12, 16, 17] A diminuição da secreção de bicarbonato pelo CFTR aumenta o pH do líquido superficial, dificultando assim a eliminação bactérias.^{[16] [1]}

A **clearence mucociliar** é um mecanismo defesa inato que ajuda na proteção das VA evitando a acumulação de partículas inaladas incluindo bactérias. A produção de um fluido periciliar pelas células epiteliais é crucial para movimentação rápida dos cílios e consequente eliminação de partículas e microrganismos retidos no muco.^[12] Assim, é desencadeado uma cadeia de eventos proporcionais aos mecanismos disfuncionais do CFTR levando à estase de muco, obstrução da VA e à infeção.^[16]

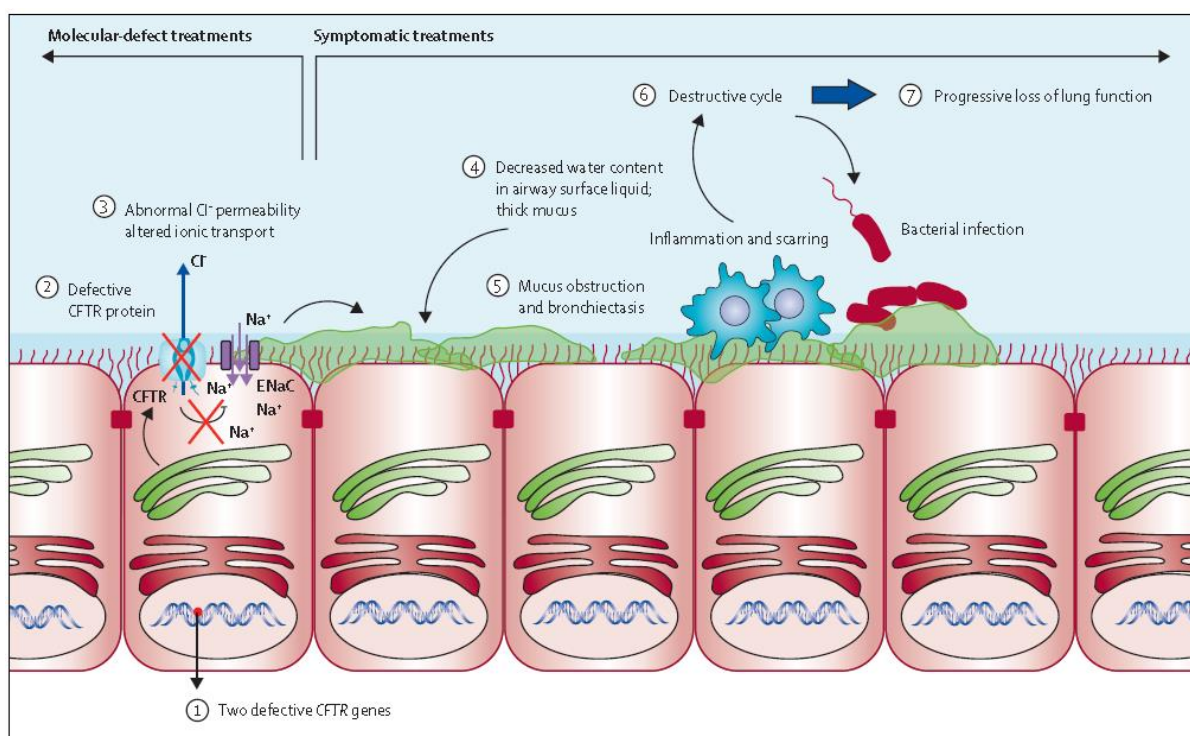


Figura 1 – Cascata patogénica para a doença pulmonar.^[18]

A importância da compreensão da fisiopatologia relaciona-se com o facto de diversos estudos demonstrarem que 1/3 das crianças, com apenas 3 anos, evidenciavam

na TAC, sinais de obstrução pulmonar com muco, bronquiectasias e inflamação pulmonar recorrente.^[1]

A descrição de todas as fases de produção é crucial para a compreender o impacto das mutações da FQ na função do CFTR, que afetam profundamente a homeostasia celular muito mais que a sua função básica como canal iônico.^[19]

Mutações do CFTR - classes

As mutações descritas do gene CFTR consistem em mutações *missense* (39,6%), *frameshift* (15,6%), *slicing* (11,4%) e *nonsense* (8,3%); deleções ou inserções grandes (2,6%) e *in-frame* (2,0%); mutações promotoras (0,7%) e variantes não patológicas presumíveis (15%).^[18] A primeira mutação identificada foi a F508del, que define uma deleção de 3 pares de bases que codificam a fenilalanina na posição 508 e está presente em 85% dos doentes, com uma frequência mais elevada na Europa do norte.^[2, 18, 20]

Entre todas as mutações conhecidas, se avaliadas de forma isolada, no geral, são muito raras, podendo ser algumas atribuídas a um único doente. No entanto, a frequência relativa de mutações específicas do CFTR é muito variável entre países e mesmo dentro de uma região, onde apenas usualmente 10 a 15 mutações ocorrem com uma frequência superior a 1%.^[3]

Todas as mutações que causam FQ acabam por conduzir a um defeito na secreção de aniões, contudo existem outros mecanismos causadores.^[3, 18] A elucidação da importância dos efeitos moleculares e celulares provenientes das mutações do CFTR não só são importantes para estudos estrutura-função, como também fornece uma base científica para o desenvolvimento de novas terapêuticas de correção. Portanto, de acordo com o defeito funcional foram definidas 7 classes de mutações.^[2, 18]

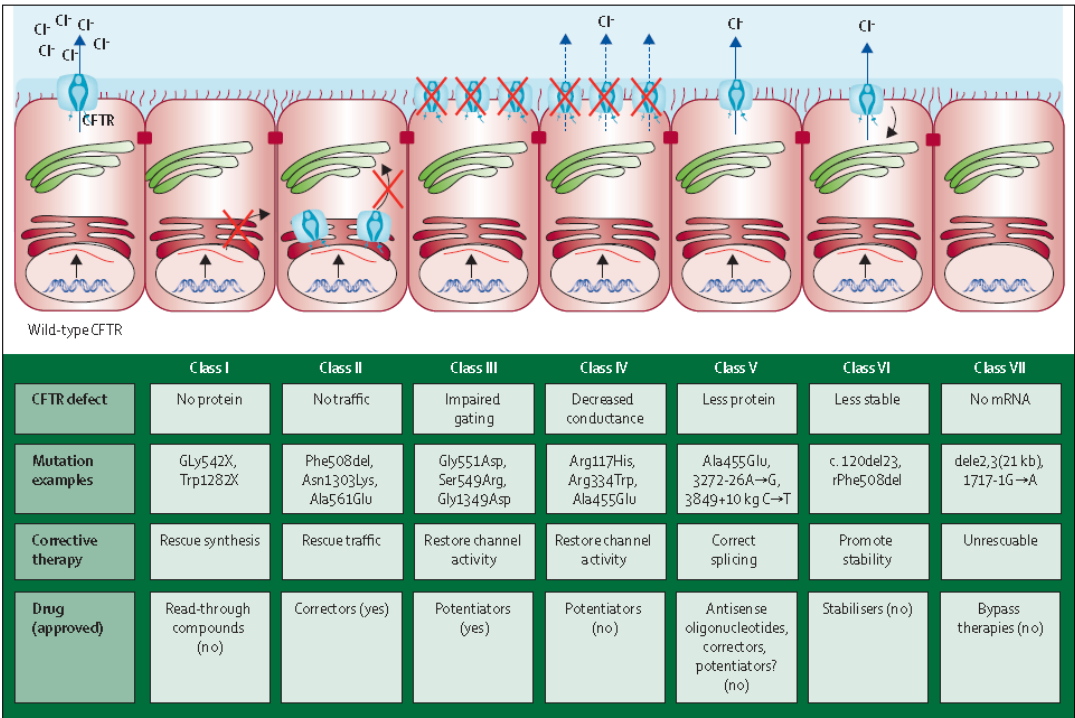


Figura 2 – Classes de mutações.^[18]

As mutações da classe I afetam a biossíntese da proteína e incluem maioritariamente mutações *nonsense*, por exemplo: G542X ou Gly542X que apresentam codões de terminação prematuros.^[12, 18, 21] Estes impedem a produção da proteína, pela cessação precoce da tradução e aceleração da degradação do mRNA.^[19]

A nível mundial estão presentes em 10% dos doentes. A mutação G542X é a segunda mutação mais identificada e é a mais prevalente nos países do Mediterrâneo.^[12, 19, 21]

As mutações mais comuns entre todas as classes são as da classe II que alteram o transporte do CFTR para a membrana celular como resultado de uma maturação anormal. Por isso, o mecanismo de controlo primário executado pelo RE retém e degrada a proteína prematuramente, reduzindo muito sua função.^[18]

A mutação F508del caracteriza bem este grupo e está presente em, aproximadamente 75% da população com FQ.^[12, 21] Estruturalmente a anormalidade está no domínio NBD1.^[19, 22]

As mutações da classe III prejudicam a regulação/*gating* do canal CFTR, e por isso também o transporte de cloreto.^[18, 21] A proteína continua a ser produzida e transportada normalmente para a membrana celular, onde permanece estável. As propriedades de condução e permeabilidade também são normais, no entanto, a incapacidade de *gating* do canal tem consequências devastadoras para a célula.^[19]

A G551D é a mutação mais conhecida desta classe e está associada a um fenótipo severo. Globalmente é a terceira mais frequente e afeta 4-5% dos doentes.^[12] Notavelmente, o primeiro fármaco modulador aprovado, o Ivacaftor, um potenciador do CFTR, é dirigido a esta disfunção.^[19]

As mutações da classe IV causam uma diminuição substancial na condutância do canal CFTR, ou seja, do fluxo de iões cloreto e bicarbonato.^[18]

As alterações genéticas da classe V levam a uma redução importante dos níveis normais da proteína CFTR, devido ao *splicing* alternativo que condiciona a formação de mRNA aberrante, cuja proporção de produção pode variar entre doentes e em diferentes órgãos do mesmo indivíduo.^[18]

Na classe VI há uma destabilização o CFTR na superfície celular, pelo aumento da sua endocitose ou da diminuição da sua reciclagem.^[18]

Por fim podemos ainda considerar, as mutações da classe VII que são irreversíveis, por não ser possível o resgate farmacológico, por exemplo, a deleção 2,3 (21kb). No entanto, existem outras estratégias terapêuticas promissoras que são adequadas para todas as mutações independentemente da classe atribuída.^[18]

De acordo com a complexidade da patologia, algumas variantes podem ter propriedades moleculares de várias classes.^[20, 21] Um exemplo clássico de sobreposição é a deleção F508, tradicionalmente classificada no grupo II onde apenas 3% das proteínas alcança a superfície luminal, contudo já na membrana celular não é totalmente funcional, portanto também teria propriedades terceira classe.^[1, 20]

A mutação PTC W1282X, da classe I (redução da biossíntese), de forma semelhante à anteriormente descrita, também apresenta características das classes II e III, que definem um defeito de maturação e uma atividade reduzida na membrana epitelial, respetivamente.^[20]

Apesar das imprecisões na correlação entre genótipo e fenótipo, as manifestações clínicas da FQ refletem apenas uma perda total ou parcial da funcionalidade do CFTR.^[15]

Os doentes das classes I, II e III têm frequentemente insuficiência pancreática e a doença severa. As restantes classes, por outro lado, a insuficiência pancreática é incomum e o fenótipo é mais moderado.^[1, 12]

Esta classificação apresenta grande utilidade em termos teóricos dado que algumas mutações são tão raras que o seu efeito na função do CFTR é desconhecida e não classificável.^[12] A maior vantagem da distribuição em classes é a possibilidade de adaptação das estratégias terapêuticas orientadas para o defeito molecular da classe.^[3]

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da FQ são muito diversificadas (**anexo 3**), e mesmo décadas após a descrição da doença e da identificação do gene, o espectro da doença não é completamente conhecido e compreendido.^[23] Esta é uma doença multissistêmica que atinge os órgãos que expressam o CFTR, contudo os quadros clínicos são muito variáveis e os sintomas refletem o órgão afetado e a patologia subjacente.^[2, 3] As manifestações clínicas mais comuns variam entre indivíduos e com a idade, modificando principalmente a via aérea, o trato gastrointestinal incluindo as vias biliares e o sistema reprodutor. Uma percentagem significativa (85%) apresenta insuficiência pancreática associada a má absorção intestinal e a défices nutricionais.^[3, 24]

O pulmão é um dos primeiros órgãos a serem afetado, sendo responsável pela preponderante morbi-mortalidade.^[5, 24] O fenótipo respiratório da FQ é caracterizado por um ciclo vicioso de obstrução, inflamação e infeção que progressivamente danifica o tecido subjacente de forma definitiva.^[2]

Assim, a estase de secreções desidratadas e hiperviscosas nas vias aéreas é responsável por uma cascata de complicações, nomeadamente: tosse persistente, taquipneia e sibilância; um estado inflamatório que predispõe a formação de bronquiectasias e por fim a insuficiência respiratória e morte prematura.^[2, 5] Esta acumulação de muco também é o ambiente perfeito para o desenvolvimento de infeções pulmonares. Estes doentes desde cedo podem ficar infetados por microrganismos como o *Staphylococcus aureus* e *Hemophilus influenza* e posteriormente por *Pseudomonas aeruginosa*, em crianças mais velhas e adultos.^[5, 22, 24] Com o aumento da sobrevida, novas bactérias como *Burkholderia cepacia* e *Stepnotrophonas maltophilia* têm sido isoladas.^[24]

Associado às infeções, o número de episódios de hemoptises *minor* tem vindo a aumentar, contudo, hemoptises maiores estão frequentemente relacionadas com a lesão crónica de artérias brônquicas colaterais. A ocorrência de pneumotórax também pode ocorrer em doentes com doença mais avançada.^[25]

A maioria dos doentes com FQ têm rinite crónica e aproximadamente 15-20% têm pólipos nasais, no entanto, a doença das vias aéreas inferiores dominam a clínica.^[2] O hipocratismo digital também é comum nestes doentes, mesmo na ausência de doença pulmonar significativa.^[25, 26]

O desenvolvimento da obstrução intestinal neonatal secundária ao *ileum meconial* é a manifestação clínica mais precoce. Aproximadamente 13-17% dos recém-nascidos com FQ desenvolvem esta condição, mas não é exclusivo desta patologia.^[2, 5] Outra queixa frequente é a obstipação, que atinge aproximadamente 40% destes indivíduos.^[25]

O pâncreas é um órgão afetado desde cedo e com uma prevalência que aumenta com a idade (85-90%). Devido à abundância de recetores CFTR nos ductos pancreáticos, a sua disfunção tem efeitos catastróficos evoluindo para atrofia pancreática. A insuficiência pancreática resultante predispõe a ocorrência de problemas digestivos e nutricionais.^[5, 22, 25] Por isso, muitas crianças apresentam má evolução ponderal, défices na absorção de gorduras e de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K), distensão abdominal e flatulência.^[25] Ao nascimento dois terços dos doentes desenvolvem insuficiência pancreática, e ao 1º ano de vida, 90% apresenta sinais de má absorção, identificados pela presença de esteatorreia, crescimento inadequado, diminuição da elastase fecal e pela resposta positiva ao tratamento de reposição. A ocorrência de pancreatite é causada pela acumulação de enzimas nos ductos e consequente autodigestão.^[5, 25]

A destruição do tecido pancreático é responsável pela patogénese da intolerância à glicose e pela associação à diabetes mellitus (DM).^[5] A DM é uma comorbilidade comum, onde 20% são adolescentes e até 40-50% são doentes adultos. O diagnóstico precoce e o seu tratamento são fundamentais para o aumento da sobrevida.^[25]

A doença do refluxo gastroesofágico e o prolapso rectal ocorre mais frequentemente nesta população. No fígado, a expressão do CFTR na membrana apical do epitélio biliar existe para facilitar o fluxo da biliar. O mecanismo de evolução para doença hepática ainda não é totalmente conhecido, contudo, o espectro de alterações hepáticas é vasto que vai desde colestase neonatal, aumento das enzimas hepáticas, colelitíase, esteatose, cirrose biliar primária até cirrose biliar multilobular com hipertensão portal. A insuficiência hepática é a terceira maior causa de morte (2,5%).^[21, 22]

As glândulas sudoríparas são consistentemente afectadas na FQ e produzem suor com níveis elevados de cloreto (valores > 60mmol/L são a favor do diagnóstico de FQ) e sódio.^[2]

Outras comorbilidades frequentemente diagnosticadas e etiologicamente multifactoriais são a osteopenia e a osteoporose, com prevalências de ~38% e ~23%, respectivamente.^[25]

Um problema quase transversal, que atinge cerca de 97-98% dos homens com FQ é a infertilidade, resultante da atrofia ou mesmo ausência do ducto deferente, apesar da espermatogénese ser normal.^[25]

À medida que a longevidade aumenta, surgem outras preocupações, noutros sistemas de órgãos. As complicações renais, como a lesão renal aguda, parecem ser mais frequentes, quer pelo risco aumentado síndromes de perda de sal, quer pela desidratação e ou relacionados com diversos fármacos nefrotóxicos.^[25]

Por fim, uma má adesão terapêutica, um aumento do número de hospitalizações, uma pior qualidade de vida no geral, favorece o desenvolvimento de quadros clínicos de ansiedade e depressão.^[25]

História natural

A história natural destes doentes mudou significativamente nos últimos anos, quer pelo aumento da sobrevida, quer pela redução da taxa de declínio da função pulmonar.

As numerosas complicações anteriormente raras ou desconhecidas são agora mais frequentes e contribuem para a complexidade de cuidados na FQ. A DM, as infeções pulmonares multirresistentes, a doença metabólica óssea, as consequências na saúde mental são agora muito prevalentes nesta população.

A doença pulmonar continua a principal causa de morbi-mortalidade. O volume expiratório máximo em 1 segundo (FEV1) presumivelmente diminui 2 a 3% por ano prevendo-se que atualmente este valor de declínio seja apenas 0,5% por ano, muito relacionado com as novas e melhoradas abordagens terapêuticas.^[3] Apesar disso, o decréscimo progressivo da função pulmonar mantém-se e o compromisso moderado a grave é observado em 25% das crianças e 60% dos adultos.^[24]

Por isso, o preditor mais importante de mortalidade é a função pulmonar. Existem estudos que apontam que para uma FEV1 inferior a 30%, a probabilidade de sobrevivência diminuiu 50%. Adicionalmente, também são considerados preditores de mortalidade: o genótipo do CFTR, a apresentação inicial da doença, o estado nutricional; o espectro bacteriológico; a idade; a DM; o estado socioeconómico; as exacerbações pulmonares; o género e a disponibilidade de centros especializados.^[6]

Paralelamente, os doentes que apresentam melhores índices de saúde e perspectivas de sobrevida superior, podem começar a ponderar assuntos como a formação, empregabilidade, relações de longo prazo e a possibilidade de procriar.

Por outro lado, a carga terapêutica aumentou e a adesão terapêutica a regimes complexos pode ser difícil.^[3] Portanto, esta população requer cuidados multidisciplinares, adequados ao sexo e a idade.^[5]

Diagnóstico

O diagnóstico de FQ é em parte baseado na sintomatologia, na história familiar e num rastreio neonatal positivo. Contudo, devido ao quadro vasto de manifestações clínicas e dos múltiplos graus de disfunção do CFTR houve a necessidade de implementar critérios de diagnósticos mais precisos.^[27]

Nos EUA, a maioria dos doentes são diagnosticados no rastreio neonatal, pioneiro na década de 80.^[21] Internacionalmente, é reconhecido que a realização do rastreio neonatal é um procedimento imprescindível para a identificação de alterações genéticas em RN que beneficiariam de intervenções precoces, com o intuito de retardar a progressão da doença.^[5]

O método de rastreio neonatal é variável de país para país, baseando-se na medição dos níveis do tripsinogénio imunorreativo (IRT) numa colheita de sangue realizada ao nascimento (entre o 3º-6º dias de vida). Se os níveis de IRT estiverem elevados, o passo seguinte é sua repetição, em duas semanas, ou a genotipagem do CFTR. Um resultado é positivo quando os níveis de IRT permanecem elevados ao fim de 7-14 dias de vida ou quando há a identificação de pelo menos uma mutação do CFTR.^[5, 21]

O IRT apesar de ter uma boa sensibilidade (95%), não é um marcador específico (34-75%), e um rastreio baseado unicamente neste marcador tem um número elevado de falsos positivos. Por isso, têm sido propostos vários algoritmos alternativos, incluindo outros marcadores bioquímicos como a Proteína Associada à Pancreatite (PAP) e o estudo genético, já utilizado em vários países.^[9]

Adicionalmente, certas mutações do CFTR, principalmente aquelas com função residual, podem ter um impacto funcional reduzido e um fenótipo indeterminado. Assim, em indivíduos onde o diagnóstico é incerto pela falta de evidência clínica e resultados limítrofes, a avaliação posterior deve ser minuciosa.^{[21] [1]}

No entanto, o exame *gold standart* para o diagnóstico da FQ é a prova do suor, um teste com alta sensibilidade e especificidade.^[21] Este avalia a concentração de cloro, caracteristicamente aumentada ($> 60\text{mmol/L}$) nesta doença. As variações na concentração de cloro entre doentes é definida pelas diferentes mutações genéticas da FQ, por isso, medições precisas são utilizadas no diagnóstico e potencialmente para definir a resposta terapêutica direcionada para os defeitos genéticos.^[5, 21]

Em Portugal o esquema utilizado durante o estudo-piloto é o representado da figura seguinte (**Figura 3**). Na primeira análise, a determinação do IRT $> 65\text{mg/dL}$ implica o doseamento da PAP, se superior a $1,6\text{mg/dL}$ é efetuado uma segunda amostragem para determinar o IRT, passadas 3 ou 4 semanas. Se o nível de IRT novamente

aumentado ($> 50\text{mg/dL}$), os RN são considerados suspeitos de FQ. Estes são reencaminhados para centros de tratamento e após uma avaliação clínica, realizam a prova do suor. Para a realização do estudo molecular para as mutações mais comuns, é necessário um consentimento informado escrito.^[10]

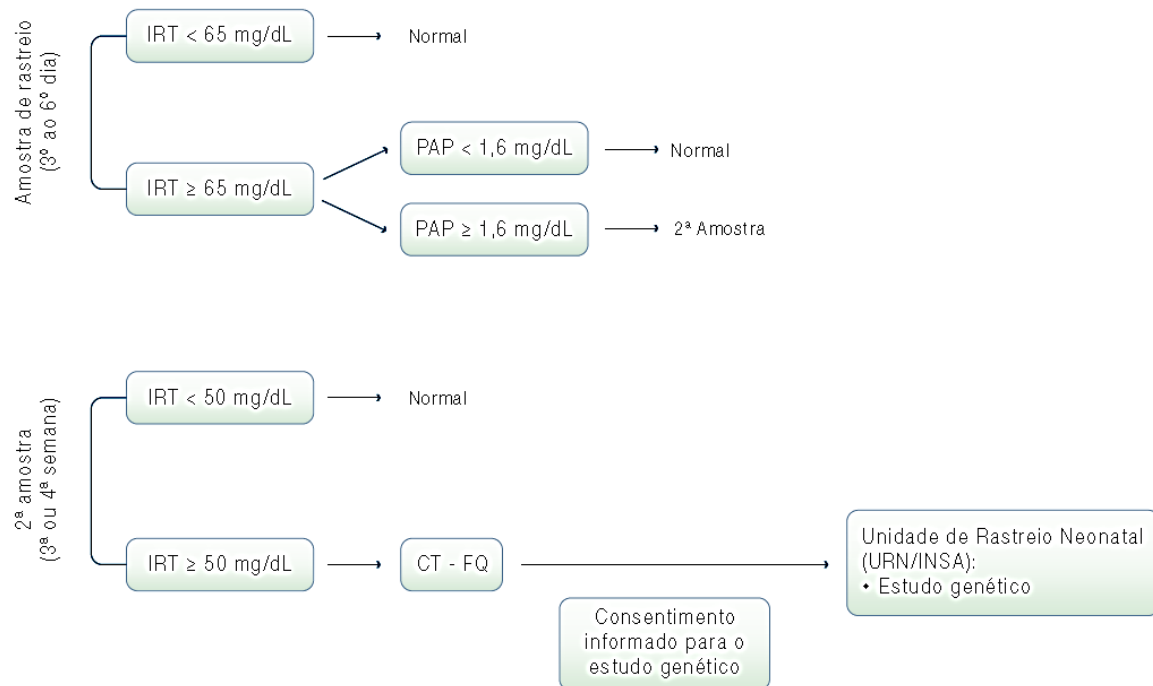


Figura 3 – Algoritmo utilizado no estudo-piloto da FQ em Portugal.^[10]

Diagnóstico diferencial

A FQ é diagnóstico diferencial de múltiplas patologias da criança com sintomas respiratórios e gastrointestinais crónicos, especialmente se estiver presente hipocratismo digital. Em crianças com pólipos nasais, especialmente com idades inferiores a 12 anos, devem ser avaliadas para a exclusão de FQ.^[26]

Ao nível gastrointestinal o *iluem meconial*, como já referido, é muito comum nestes doentes como manifestação mais precoce, no entanto, não é exclusivo desta patologia. Outra condição a distinguir é doença celíaca, pois ambas apresentam-se como distúrbios da absorção e com manifestações clínicas semelhantes.^[28]

Outro distúrbio a considerar é a discinésia ciliar primária, uma doença autossómica recessiva rara, onde a disfunção ciliar nas VA permite a acumulação muco e a ocorrência de episódios respiratórios infecciosos de repetição, responsáveis pelo dano pulmonar progressivo.

Outros diagnósticos diferenciais a ponderar são: imunodeficiência primária; refluxo gastroesofágico, usualmente não associado a sinais e sintomas de absorção intestinal deficiente; má evolução ponderal, normalmente não associado a sintomas respiratórios; enteropatia perdedora de proteínas e por fim, relativamente ao aparelho respiratório, asma; aspergilose pulmonar; aspiração crónica; bronquiolite e bronquiectasias.^[29]

Tratamento

O tratamento dos doentes com FQ requer uma abordagem multidisciplinar, que pretende atuar em diferentes etapas do processo fisiopatológico.

Compreensivelmente, a maior atenção e recursos terapêuticos está concentrada na correção molecular do CFTR. Contudo, nenhuma das terapias seguintes é suficientemente efetiva no tratamento da FQ, para serem usadas em monoterapia e mesmo as terapias atuais com mais sucesso devem ser sempre complementadas por outras terapêuticas baseadas no controlo de sinais e sintomas.^[18]

Doença pulmonar

Mucolíticos

A fisiopatologia basilar da doença pulmonar reflete as secreções anormalmente viscosas e a dificuldade na sua eliminação levar à obstrução da via aérea. Atualmente, estão disponíveis soluções salinas hipertónicas nebulizáveis e o manitol (não disponível em Portugal), que pela alteração da osmolaridade da superfície luminal, melhoram a hidratação das vias aéreas e a mobilização as secreções. Ambos mostraram algum efeito positivo na função pulmonar e para a sua utilização, é necessário um tratamento prévio com broncodilatadores, para prevenir o broncospasmo.^[18]

A cinesiterapia deve ser assegurada a todos os doentes imediatamente após o diagnóstico e mantida ao longo da vida, devendo ser realizada várias vezes por dia.^[7]

O único mucolítico que mostrou ser eficiente na FQ foi a Dornase α (DNase recombinante humana). A sua atuação visa o aumento a *clearance* mucociliar pela diminuição da viscosidade da expetoração. Vários estudos demonstraram que o seu uso está associado a uma redução da taxa de declínio da FEV1 e do número de exacerbações.^[1, 18, 30] No entanto, cerca de 30% dos doentes são não respondedores e as alternativas podem ser os soros salinos hipertónicos ou a N-acetilcisteína.^[7, 18]

Agentes anti-inflamatórios

A inflamação crónica é um componente característico da FQ, e quando comparada com outras patologias, a resposta inflamatória é superior. A intervenção neste eixo é fundamental para abrandar a destruição progressiva das VA nestes doentes.

A corticoterapia foi testada em vários ensaios clínicos, e as conclusões foram que em crianças entre os 6-14 anos a prednisona em baixa dose, em dias alternados, demonstrou um pequeno benefício em medições repetidas da FEV1, em contrapartida foi associada a efeitos secundários significativos. Portanto, o seu uso é controverso.^[18]

O ibuprofeno (anti-inflamatório não esteroide) em doses elevadas mostrou diminuir a taxa de declínio da função pulmonar, mas o receio dos efeitos secundários e a necessidade frequente de monitorização podem limitar o seu uso.^[1, 18]

A imunomodulação da resposta inflamatória inclui a utilização de antibióticos como a azitromicina (via oral), um macrólido, por períodos prolongados, sobretudo se colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*.^[7, 21]

Foi colocada a hipótese de utilizar um antagonista dos leucotrienos, pois os leucotrienos são ativadores potentes da resposta inflamatória, contudo foi associado a um aumento das exacerbações por isso não é utilizado.^[18]

Outros agentes anti-inflamatórios estão em estudo como por exemplo o Acebilstat, uma molécula pequena que bloqueia a produção do leucotrieno B4 (LTB4). A redução dos níveis de LTB4 condiciona uma diminuição do influxo de neutrófilos para o lúmen, portanto, a resposta inflamatória local também diminui. Na primeira fase do ensaio clínico, foi administrado a adultos doentes, com doença moderada, e foram observadas tendências positivas. Está planeado uma segunda fase para avaliar a FEV1.^[18, 21]

O Resunab, outro anti-inflamatório oral, desenhado para melhorar a resolução da inflamação crónica pela ativação do recetor canabinoide tipo 2 que está presente nos monócitos, células T e B. A sua ação induz a apoptose das células T, inibe a migração dos leucócitos, reduz a libertação citoquinas, diminui a produção de LTB4 e aumenta a produção de lipoxina A4, um anti-inflamatório endógeno. Demonstrou apresentar um perfil seguro na fase 1 e segue para a próxima fase de investigação.^[18, 21]

A opção por estratégias que aumentam localmente a atividade de antiproteases (pentoxifilina) e antioxidantes (glutathione) para o combate da destruição mediada pelos neutrófilos está em investigação desde há mais de uma década, mas sem progressos significativos na função pulmonar ou nas exacerbações.^[18]

Antibioterapia

Os antibióticos podem ser prescritos em várias situações na FQ, nomeadamente como profilaxia, na doença crónica causada por bactérias como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* ou durante a exacerbação da doença.^[30]

A monitorização frequente da doença pulmonar é essencial para preservar a sua função.^[30] A identificação isolada de microrganismos como a *Pseudomonas aeruginosa* tipicamente exige o tratamento com antibióticos inalatórios para promover a sua erradicação (ciprofloxacina oral e colistina inalada durante 3 meses ou tobramicina inalatória durante 1 mês). Por outro lado, a infeção crónica por *Pseudomonas aeruginosa* e outras bactérias gram negativas podem beneficiar de ciclos regulares de antibióticos

inalatórios com tobramicina, aztreonam ou colistina.^[1, 21] A documentação da erradicação é essencial.^[13]

A profilaxia com antibióticos para a prevenção da infecção por *Staphylococcus aureus* é utilizada em alguns países, apesar do risco aumentado para infecções por *Pseudomonas aeruginosa*. Alguns estudos referem que a profilaxia diminui o número de hospitalizações, mas os resultados por si só não justificam suficientemente o seu uso.^[1]

O tratamento com antibióticos, sem dúvida, aumentou a sobrevida na FQ e continua a ser uma das principais armas terapêuticas. Em última análise, temos espécies como a *Pseudomonas aeruginosa* que desenvolveu múltiplas resistências e outros agentes patogénicos que estão cada vez mais difíceis de tratar (por exemplo: *Burkholderia cepacia complex*, espécies *Achromobacter*, micobactérias atípicas e fungos).^[18]

Oxigenoterapia

Existem indicações precisas para a oxigenoterapia de longa duração. Primeiro deve ser avaliado os volumes pulmonares, a saturação de oxigénio e as pressões arteriais de oxigénio e dióxido de carbono. Doentes com doença pulmonar avançada e com FEV1 <40% em repouso e em atividade, deve fazer suplementação com oxigénio.^[7, 30]

A ventilação não invasiva (VNI) num doente com FQ é indicada quando estão presentes situações de insuficiência respiratória global, e não apenas em contexto de exacerbação.^[7] A VNI pode ser utilizada como um recurso adicional à fisioterapia respiratória, principalmente no auxílio da expansão pulmonar e na depuração mucociliar, principalmente nos doentes com dificuldades em expetorar e ou com fadiga muscular. Em alguns estudos, esta técnica também demonstrou, em indivíduos com doença moderada a grave, ser capaz de melhorar as trocas gasosas ao nível alveolar.^[31]

Transplante pulmonar

O transplante pulmonar é uma opção terapêutica viável para doentes com doença pulmonar em estadio terminal, que já não respondem a nenhuma das alternativas terapêuticas disponíveis.^[30]

Medições de FEV1 inferiores a 30% do previsto, juntamente com outros critérios clínicos, são muitas vezes utilizadas como critério para a entrada na lista de transplante. A taxa de sobrevivência pós-operatória aos 5 anos é de 60-70%.^[1]

Cuidados nutricionais e gastrointestinais

Na FQ a otimização do estado nutricional para permitir um crescimento normal e está associado a preservação da função pulmonar e melhoria da sobrevida destes indivíduos.^[21, 30]

A dieta deve ser hipercalórica e hiperlipídica, cuidadosamente monitorizada por um dietista, e a suplementação com vitaminas lipossolúveis também deve ser prescrita.^[7, 25]

O tratamento da insuficiência pancreática é feito com a suplementação enzimática, ingeridas de preferência às refeições. Uma reposição otimizada significa que há uma diminuição da esteatorreia e da excreção fecal de gordura.^[21]

A modulação farmacológica do CFTR pode ter alguma ação na função pancreática. Um estudo avaliou a eficácia e a segurança do Ivacaftor em crianças com 2-5 anos com a mutação G551D. Após um tratamento 24 semanas, 93% das crianças com insuficiência pancreática grave registou um aumento da elastase fecal-1, o que sugere um aumento da função pancreática exócrina.^[12, 25]

A doença hepática relacionada com a FQ em última instância pode necessitar transplante hepático. O ácido ursodesoxicólico continua a ser recomendado para prevenir a deterioração estrutural e funcional hepática em doentes com compromisso hepático.^[7, 25]

Doença óssea

A orientação de estratégias terapêuticas que previnem e tratam a diminuição da densidade óssea incluem uma nutrição adequada, reposição de vitamina D e K e cálcio, encorajamento para a realização de exercício e a minimização da duração dos ciclos de corticoides. Os **bisfosfonatos** conseguem melhorar a densidade mineral óssea em doentes com FQ e deve ser considerado em doentes com osteoporose e fraturas patológicas.^[1, 25]

Novas terapêuticas

Farmacoterapia do CFTR

Os fármacos moduladores do CFTR podem ser divididos em potenciadores e corretores, estes atuam no defeito molecular da proteína disfuncional sendo só eficazes em determinadas classes de mutações.^[21] Com a recuperação de apenas 20-30% da função normal do CFTR, podem ser obtidos benefícios clínicos evidentes.^[20]

Em 2012, o Ivacaftor foi a primeira molécula aprovada, pela *Food and Drug Administration* (FDA), na terapia molecular personalizada e iniciou a era dos moduladores do CFTR. O seu sucesso permitiu o desenvolvimento de outras terapias com o mesmo princípio.^[5, 32]

Na classe III a solução terapêutica passa pela utilização de fármacos potenciadores que aumentam o *gating* do canal CFTR para a passagem de iões.^[12] A mutação mais comum desta classe é a G551D e conta com 4% dos alelos mundialmente.^[21]

O Ivacaftor é um fármaco potenciador e a sua mutação alvo é a G551D, este reforça de forma robusta a abertura do CFTR e estimula o transporte iónico, podendo mesmo normaliza-lo. A atividade do CFTR-G551D com este fármaco aumenta 50%.^[17, 18, 20, 21]

Diversos ensaios clínicos controlados, após apenas algumas semanas de tratamento, demonstraram que em indivíduos com doença pulmonar moderada a severa, a melhoria no que respeita à função pulmonar, ganho de peso e outras características clínicas foi clinicamente significativa. A frequência de exacerbações pulmonares infecciosas e respetivas hospitalizações também foi consideravelmente menor.^[18, 20, 21] Surpreendentemente está descrito que diminuiu a densidade de *Pseudomonas aeruginosa* na expetoração.^[17] Por fim, a concentração de cloreto no suor registou-se próximo do valor normal (um marcador de função do CFTR).^[20]

Apesar dos diversos benefícios clínicos evidentes, com uma melhoria prevista de 10% do FEV1, o ivacaftor não consegue impedir totalmente o desenvolvimento da doença, mas atrasa significativamente a sua progressão. Além do mais, estes doentes continuam a desenvolver exacerbações e outras complicações pulmonares.^[3, 18, 20]

Em 2014, vários estudos mostraram que este potenciador também é efetivo para outras mutações da classe III e para a mutação R117H da classe IV. No ano seguinte, foi aprovado para outras 8 mutações (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S1255P, S549N e S549R).^[21, 22, 32]

Um estudo em doentes com mais de 18 anos, e com doença pulmonar estabelecida, o ivacaftor utilizado na mutação R117H (CFTR apresenta alguma função residual), demonstrou melhorias na qualidade de vida, nos níveis de cloreto no suor e da função pulmonar.^[12]

O tratamento com ivacaftor efetua-se por via oral e está aprovado para doentes com 2 ou mais anos, com pelo menos uma mutação G551D ou com outras das mutações mencionadas anteriormente.^[32] O início da sua utilização em idades mais precoces provou que pode abrandar ou prevenir a progressão da doença pulmonar.^[21] Esta terapia é prescrita em aproximadamente 10% dos indivíduos afetados com FQ.^[21, 32]

Na classe II o objetivo terapêutico é a correção do tráfego anormal do CFTR para a membrana celular, utilizando os fármacos ditos corretores. Contudo, a pequena proporção que atinge a superfície luminal está menos funcional, portanto, a utilização de outros medicamentos que potenciem a sua função pode ser necessário.^[12]

O Lumacaftor é do grupo dos fármacos corretores e foi planeado para melhorar o processamento intracelular e promover o transporte para superfície celular o CFTR alterado. Assim, é usado para aumentar a quantidade de CFTR na superfície celular e prevenindo a sua degradação precoce pelo RE.^[5, 17]

Como referido anteriormente a mutação F508del apresenta características das classes II e III. Portanto, a combinação do ivacaftor e do lumacaftor ou o novo tezacaftor está indicada nos doentes com esta mutação.^[5]

Portanto, a correção da disfunção associada a mutação F508del (classe II) é um desafio superior. As terapias para a mutação F508del devem simultaneamente modular o processamento da proteína, bem como o gating na membrana celular. Estes dois tratamentos em monoterapia não mostraram benefícios, mas a sua combinação sim.^[12]

A combinação de um corretor e um potenciador (lumacaftor e ivacaftor, respetivamente), num só fármaco (Orkambi®) foi aprovado em 2015 pela FDA, primeiramente para doentes com mais de 12 anos, e mais recentemente foi estendido para crianças com mais de 6 anos. Este é dirigido para indivíduos com FQ homozigotos para a mutação F508del. Dois grandes estudos mostraram uma melhoria modesta da função pulmonar, em valores absolutos de FEV1 houve uma melhoria prevista entre 2,6-4% após 24 semanas de tratamento. O resultado mais impressionante foi a redução das exacerbações em 39-61%. Também foi associado uma melhoria do estado nutricional.^[12, 21] Os indivíduos heterozigotos não demonstram melhorias.^[16]

Os desafios desta combinação devem-se ao facto do lumacaftor ser um potente indutor do CYP3A e o ivacaftor um substrato do CYP3A, por isso as doses necessárias de lumacaftor são muito superiores, para poder exercer o seu efeito clínico quando usado em combinação.^[12]

O Orkambi® também é de administração oral, duas vezes ao dia, 200mg lumacaftor e 125mg ivacaftor, são ambos hidrofóbicos e ligam-se à albumina sérica. A exposição sistémica aumenta quando ingerido em conjunto com uma refeição rica em gordura.^[22]

Tem alguns efeitos secundários, mas os benefícios sobrepõem-se aos riscos e o seu perfil de tolerabilidade é aceitável. Os principais efeitos laterais são vários e incluem dispneia e sensação de aperto torácico. Outros menos frequentes são: diarreia, infeção das vias aéreas superiores e náusea. Adicionalmente foi reportada a elevação das enzimas hepáticas, o que pode restringir o seu uso em doentes com doença hepática.^[22]

Apesar do advento dos moduladores do CFTR, cerca de 40% dos doentes continuam sem indicação para determinadas terapêuticas. Ensaio clínico sobre outras combinações, tezacaftor e ivacaftor, estão actualmente em fase 3 do estudo clínico, para indivíduos com um ou dois alelos F508del. Uma vantagem desta combinação é que o

tezacaftor não interage com o ivacaftor. Outros laboratórios farmacêuticos também estão a tentar desenvolver combinações triplas.^[12, 21]

Na classe I o aumento da biossíntese de CFTR poderia ser obtida por agentes com a capacidade de ultrapassar os codões de terminação prematuros e assim, permitir que a célula produza uma proteína funcional e completa.^[12]

Os aminoglicosídeos em doses altas foram os primeiros a mostrar algum efeito nesta direção. Estes promovem uma leitura do mRNA nomeadamente dos codões de terminação prematuros, e assim favorecem a ligação de aminoácidos naqueles codões, e a tradução continua normalmente. Um estudo com gentamicina, com administração tópica nasal, induziu alguma correção no transporte de cloreto, contudo as altas doses são muito nefro e ototóxicos.

A investigação de outras alternativas para aumentar a produção de CFTR, como o Ataluren, que se liga a esses codões mas não aos nativos, foi descontinuado porque não mostrou eficácia nos ensaios clínicos.^[20]

A existência de muitas variantes genéticas na FQ, e algumas extremamente raras, desafiam a sua avaliação clínica. Como um ensaio clínico necessita uma amostra significativa, uma variante que se apresente em apenas 2 ou 3 doentes, torna impraticável a sua investigação. No entanto, existem muitos ensaios clínicos a decorrer, pelo menos 20, que investigam a utilização destas abordagens farmacológicas.^[32]

Por conseguinte, até que se consiga prevenir as manifestações da doença, bloqueando todo o processo fisiopatológico, as terapêuticas dirigidas ao vasto leque de sintomas, estas não podem ser esquecidas pois são estas também que permitem o aumento da sobrevida dos doentes até à idade adulta.^[18]

Estabilizadores e amplificadores do CFTR

Nas classes V e VI os agentes estabilizadores e amplificadores são utilizados para aumentar o número de canais CFTR na membrana.^[12]

Estes estão em fase de desenvolvimento para poderem ser combinados com os corretores e potenciadores. Um exemplo de amplificador em estudo é o PTI-428 que se propõe a aumentar os níveis de CFTR na célula, para que os potenciadores e corretores tenham mais matéria-prima onde atuar. O Cavosonstat pretendia estabilizar o CFTR modulado na membrana celular, contudo não mostrou benefícios e foi terminado o seu estudo.^[12]

Inibição da absorção de sódio

O CFTR inibe transporte de sódio pelo ENaC, então, o tratamento farmacológico do transporte incorreto pode ser alcançado pela correção do CFTR, mas também pelo bloqueio do ENaC.^[12]

Na verdade, os inibidores do ENaC estão classificados entre o tratamento sintomático, pela melhoria da *clearance* mucociliar, e o tratamento específico para a defeito molecular, pela atuação nos recetores não CFTR.^[17, 18]

Os efeitos dos antagonistas do ENaC foram estudados antes da descoberta do gene do CFTR. O impacto na melhoria da função pulmonar após 6 meses de tratamento com amiloride inalado (potência e semivida baixas na VA) foi pouco significativo, contudo continuam em investigação.^[12]

Estimulação da secreção de cloro

Os canais de cloro também são expressos na membrana apical, e a hipótese da sua estimulação podia compensar a perda do CFTR, ainda em investigação.^[12]

Tratamento genético

Sistemas de vetores

Uma abordagem muito atrativa de superar a alteração genética é o desenvolvimento de fármacos baseados em nucleótidos, capazes de fazer o *bypass* e corrigir o DNA ou o mRNA em função da tradução de um CFTR normal.^[12]

O tratamento genético com a introdução direta de um gene CFTR totalmente funcional tem sido uma opção terapêutica muito perseguida, com o objetivo de restaurar a função do CFTR independentemente da sua mutação. Vários estudos em animais com vetores virais e não virais foram testados, contudo os resultados foram limitados e, por isso permanecem em investigação.^[33]

Futuramente com o desenvolvimento de outras terapias de reparação do RNA e DNA ou por técnicas de reposição genética, a possibilidade utópica de uma cura será mais exequível.^[21]

Vacinação

Todos os doentes com FQ em Portugal devem realizar, para além do descrito no Plano Nacional de Vacinação, um esquema de vacinação complementar, nomeadamente: a vacina antivaricela; a vacina antigripal anual a partir dos 6 meses, em doentes e conviventes; a vacina anti-hepatite A e a administração da imunoglobulina antivaricela em doentes graves, se estiveram em contacto com doença e não têm história prévia da infeção ou se estão sob corticoterapia sistémica.^[7]

Conclusão

As últimas 3 décadas têm sido entusiasmantes para os doentes com FQ, as novas abordagens terapêuticas e os seus *outcomes*, trouxeram outra esperança de vida para estes indivíduos (sobrevida superior a 40 anos), evidenciando o aumento do número de adultos afetados nos serviços de saúde.^[3, 25]

Dada a história natural destes doentes, com o desenvolvimento de inúmeras comorbilidades à medida que a idade aumenta, é necessário um acompanhamento especializado e multidisciplinar que compreenda as particularidades das manifestações clínicas.^[25]

No entanto, a morte continua a ser precoce, antes dos 50 anos, e o caminho para igualar à idade de sobrevivência da população geral é longa.^[3, 5] A principal causa de morte é efetivamente a insuficiência respiratória, por isso a diminuição da progressão da doença pulmonar continua a ser o principal objetivo terapêutico para a FQ.^[30]

A investigação e a otimização das múltiplas modalidades terapêuticas existentes continua altamente relevante para estes doentes, podendo também beneficiar outros doentes com doenças pulmonares como a doença pulmonar obstrutiva crónica e as bronquiectasias.^[18]

As terapêuticas moduladoras da função do CFTR notoriamente representam um enorme avanço na Medicina e na FQ, em particular, a possibilidade de alteração do curso orgânico da doença, bem como uma perspetiva de redução da carga de tratamentos necessários. Todavia, a combinação com as terapêuticas clássicas continua a ser indispensável. O prosseguimento da investigação dos fármacos moduladores continua a ser necessário pelo seu efeito modesto no geral, apesar o seu percurso já promissor.

Atualmente está em investigação numerosos compostos e reagentes dirigidos ao defeito básico do CFTR (**anexo 4**) e novas ferramentas de rastreio capazes de prever a eficácia dos fármacos. A previsão é a que tenham um impacto profundo no bem-estar dos doentes com FQ.^[16]

Os desafios futuros são a identificação de todos dos doentes que podem beneficiar da intervenção terapêutica aprovada, e alcançar tratamentos otimizados, independentemente da mutação.^[33]

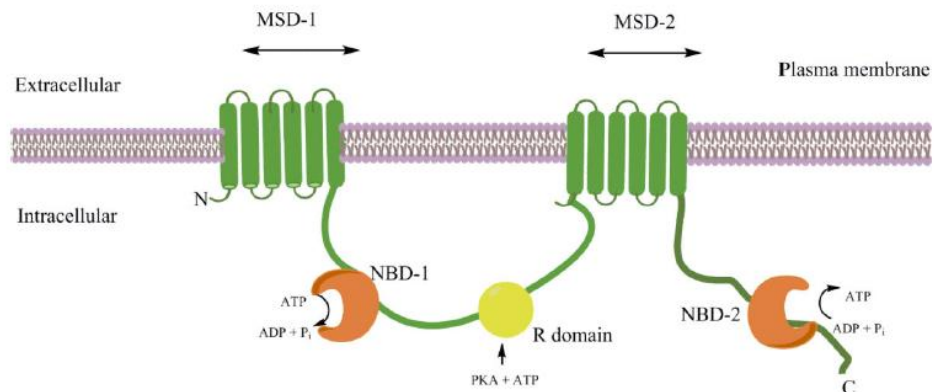
Referências Bibliográficas

1. Elborn, J.S., *Cystic fibrosis*. The Lancet, 2016. **388**(10059): p. 2519-2531.
2. Lubamba, B.D., B. Noel, S. Leal, T., *Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy*. Clin Biochem, 2012. **45**(15): p. 1132-44.
3. Bell, S.C.D.B., K. Amaral, M. D., *New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls*. Pharmacol Ther, 2015. **145**: p. 19-34.
4. Ikpa, P.T.B., M. J. de Jonge, H. R., *Cystic fibrosis: toward personalized therapies*. Int J Biochem Cell Biol, 2014. **52**: p. 192-200.
5. Wiencek, J.R.L., S. F., *Advances in the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis in the Genomic Era*. Clin Chem, 2018.
6. Stephenson, A.L.S., S. Sykes, J. Burgel, P. R., *The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis*. Presse Med, 2017. **46**(6 Pt 2): p. e87-e95.
7. DGS, *Tratamento e Seguimento da Fibrose Quística em Idade Pediátrica e no Adulto*. Norma da Direção Geral de Saúde 2015.
8. DGS, *Diagnóstico da Fibrose Quística em Idade Pediátrica e no Adulto*. Norma da Direção Geral de Saúde, 2015.
9. Lopes, A.C., I. Sousa, C. Fonseca, H. Rocha, H. Vilarinho, L., *Prevalência da Fibrose Quística em Portugal*. NASCER E CRESCER - revista de pediatria do centro hospitalar do porto, 2016.
10. Vilarinho, L.D., L. Costa, P., *Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Relatório INSA 2016*. 2016.
11. Yang, H.M., T., *F508del-cystic fibrosis transmembrane regulator correctors for treatment of cystic fibrosis a patent review*. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2015. **25**(9): p. 991-1002.
12. Fajac, I.W., C. E., *New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis*. Presse Med, 2017. **46**(6 Pt 2): p. e165-e175.
13. Zhang, J.W., Y. Jiang, X. Chan, H. C., *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-emerging regulator of cancer*. Cell Mol Life Sci, 2018.
14. Martin, S.L.S.-C., V. Hwang, T. C. Csanady, L., *Ion channels as targets to treat cystic fibrosis lung disease*. J Cyst Fibros, 2018. **17**(2S): p. S22-S27.
15. Kreindler, J.L., *Cystic fibrosis: exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies*. Pharmacol Ther, 2010. **125**(2): p. 219-29.
16. Cholon, D.M.G., M., *Recent progress in translational cystic fibrosis research using precision medicine strategies*. J Cyst Fibros, 2018. **17**(2S): p. S52-S60.
17. Rubin, B.K., *Cystic Fibrosis 2017-The Year in Review*. Respir Care, 2018. **63**(2): p. 238-241.
18. De Boeck, K.A., M. D., *Progress in therapies for cystic fibrosis*. Lancet Respiratory Medicine, 2016. **4**(8): p. 662-674.
19. Wang, Y.W., J. A. Cai, Z. Li, H. Sheppard, D. N., *Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models*. Int J Biochem Cell Biol, 2014. **52**: p. 47-57.
20. Maiuri, L.R., V. Kroemer, G., *Strategies for the etiological therapy of cystic fibrosis*. Cell Death Differ, 2017. **24**(11): p. 1825-1844.
21. Paranjape, S.M.M., P. J., Jr., *Cystic fibrosis in the era of precision medicine*. Paediatr Respir Rev, 2018. **25**: p. 64-72.
22. Schneider, E.K.R.-O., F. Li, J. Velkov, T., *Can Cystic Fibrosis Patients Finally Catch a Breath With Lumacaftor/Ivacaftor?* Clin Pharmacol Ther, 2017. **101**(1): p. 130-141.
23. Marson, F.A.L.B., C. S. Ribeiro, J. D., *Personalized or Precision Medicine? The Example of Cystic Fibrosis*. Front Pharmacol, 2017. **8**: p. 390.

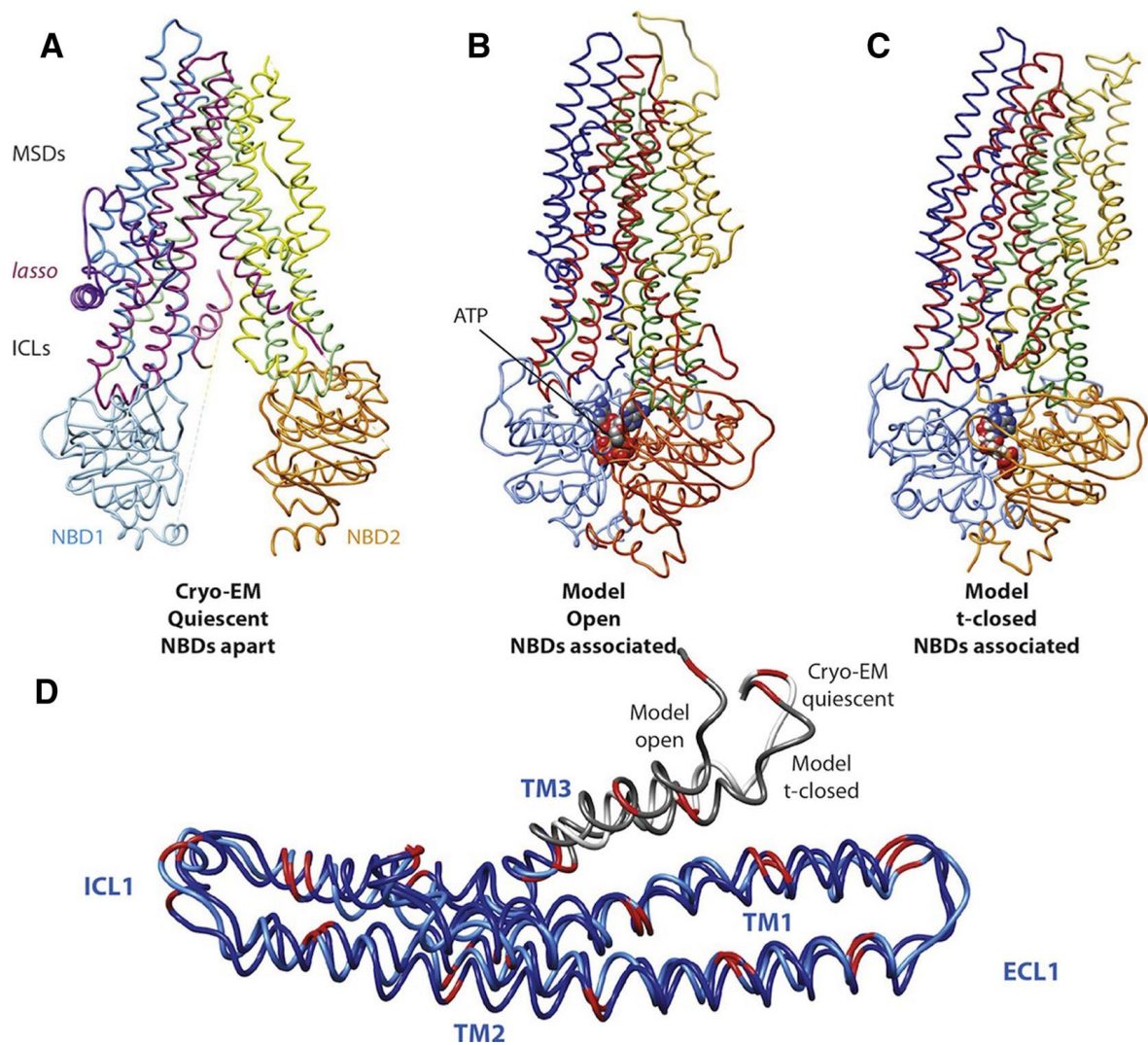
24. Lemos, S.G., F. Pinheiro, J., *Fibrose quística na Região Centro de Portugal*. Acta Pediátrica Portuguesa, 2011.
25. Ronan, N.J.E., J. S. Plant, B. J., *Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis*. Presse Med, 2017. **46**(6 Pt 2): p. e125-e138.
26. Marcdante, K., and Robert M. Kliegman, *Nelson Essentials of Pediatrics E-Book*. Elsevier Health Sciences. Vol. 7. 2014.
27. De Boeck, K.V., F. Dupont, L., *The diagnosis of cystic fibrosis*. Presse Med, 2017. **46**(6 Pt 2): p. e97-e108.
28. Ramos, A.T.F., M. M. Aguiar, A. P. Almeida Cde, G. Mendes, P. S. Souza, E. L., *Celiac Disease and Cystic Fibrosis: Challenges to Differential Diagnosis*. Folia Med (Plovdiv), 2016. **58**(2): p. 141-7.
29. Anbar, R. *Cystic Fibrosis - Rare diseases* 2017; Available from: rarediseases.org/rare-diseases/cystic-fibrosis.
30. Castellani, C.D., A. J. A. Bell, S. C. Heijerman, H. G. M. Munck, A. Ratjen, F. Sermet-Gaudelus, I. Southern, K. W. Barben, J. Flume, P. A. Hodkova, P. Kashirskaya, N. Kirszenbaum, M. N. Madge, S. Oxley, H. Plant, B. Schwarzenberg, S. J. Smyth, A. R. Taccetti, G. Wagner, T. O. F. Wolfe, S. P. Drevinek, P., *ECFS best practice guidelines: the 2018 revision*. J Cyst Fibros, 2018. **17**(2): p. 153-178.
31. Moran, F.B., J. M. Piper, A. J., *Non-invasive ventilation for cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **2**: p. CD002769.
32. Oliver, K.E.H., S. T. Sorscher, E. J. Cutting, G. R., *Transformative therapies for rare CFTR missense alleles*. Curr Opin Pharmacol, 2017. **34**: p. 76-82.
33. Hagemeijer, M.C.S., D. J. Strug, L. J. Cebotaru, L. Torres, M. J. Sofoluwe, A. Beekman, J. M., *Translational research to enable personalized treatment of cystic fibrosis*. J Cyst Fibros, 2018. **17**(2S): p. S46-S51.
34. Callebaut, I.C., P. A. Forman-Kay, J. D., *CFTR structure*. J Cyst Fibros, 2018. **17**(2S): p. S5-S8.

Anexos

Anexo 1 – representação esquemática da estrutura do canal CFTR.^[22]



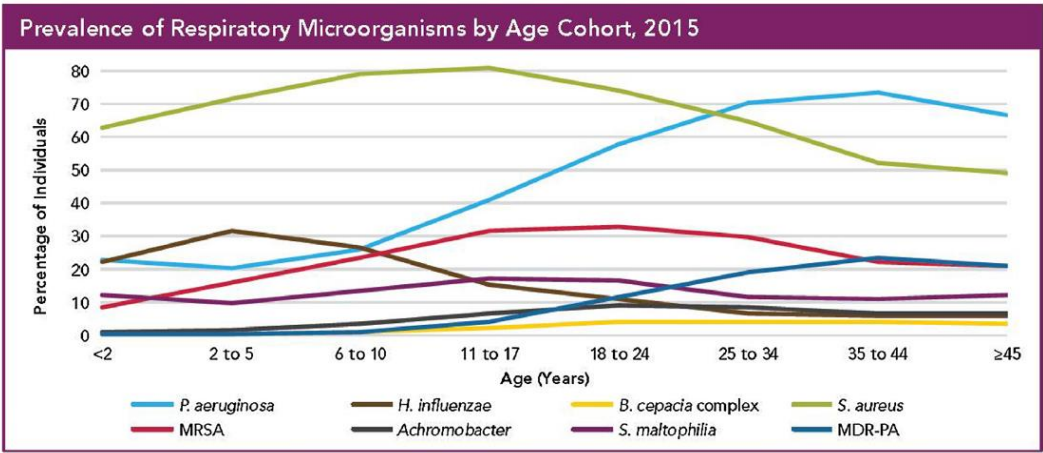
Anexo 2 – Estrutura tridimensional do CFTR.^[34]



Anexo 3 – Manifestações clínicas da Fibrose Quística.^[3]

Sinopulmonary	Gastrointestinal/hepatobiliary
Chronic bronchial infection leading to bronchiectasis	Pancreatic exocrine insufficiency
Chronic infection with multi-resistant pathogens	Recurrent acute pancreatitis in those with pancreatic sufficiency
Haemoptysis	Fat soluble vitamin deficiency
Pneumothorax	Distal intestinal obstruction syndrome
Respiratory failure	Intussusception
Allergic bronchopulmonary aspergillosis	Appendiceal abscess
Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis	Cirrhosis with portal hypertension
	Gastroesophageal reflux
	Constipation
	Bacterial overgrowth including pseudomembranous colitis
Reproductive and endocrine	Salt loss syndromes
Obstructive azoospermia in males	Acute dehydration due to heat prostration
Reduced fertility in women	Hyponatraemic, hypochloraemic metabolic alkalosis
Delayed puberty	Pseudo-Bartter syndrome
Oligomenorrhea	
Cystic fibrosis-related diabetes	
Metabolic bone disease (reduced bone mineral density)	
Other	
Difficult vascular access	
Hypersensitivity reaction to antibiotics	
CF arthropathy/hypertrophic pulmonary osteoarthropathy	
Chronic kidney disease	
Nephrolithiasis/oxalate nephropathy	
Depression	
Anxiety	

Anexo 4 – Prevalência de microrganismos isolados em culturas no contexto de patologia respiratória.^[21]



Anexo 5 – Novos tratamentos em fase de ensaios clínicos.^[16]

Company	Compound
4D Molecular Therapeutics	Gene therapeutic for CF using adeno-associated virus to target lung airway cells
AbbVie/Galapagos	C1 (GLPG2222, GLPG2851) and C2 (GLPG2737) correctors and potentiators (GLPG1837, GLPG2451, GLPG3067)
Arcturus Therapeutics	LUNAR-CF, mRNA therapeutic to restore CFTR expression
Bayer	Riociguat to improve CFTR channel expression and function
Calista Therapeutics	Peptide drugs that inhibit the interaction between CAL and CFTR
Catabasis Pharmaceuticals	CAT-5571 to activate autophagy and improve CFTR function
Concert Pharmaceuticals	Potentiator CTP-656, a deuterium-modified version of ivacaftor
CRISPR Therapeutics	CRISPR-Cas9 gene editing
DiscoveryBioMed	Dual acting correcting and activating CFTR ligands
Editas Medicine	CRISPR/Cas approaches to edit CFTR DNA
Flatley Discovery Lab	Correctors (FDL169) and potentiators (FDL176)
Genzyme/Sanofi	Non-viral gene transfer agent (gene liposome complex pGM169/GL67A), corrector compounds
Homology Medicines	CFTR gene therapy and gene editing
Ionins Pharmaceuticals	Antisense oligonucleotides to increase CFTR and reduce ENaC expression
Moderna Therapeutics	mRNA therapeutic for CFTR protein expression
Novartis	Potentiator (QBW251) and corrector compounds
Parion Sciences	Corrector compounds and ENaC inhibitor (VX-371/P-1037)
Pfizer	Correctors (PYR-41 targeting ubiquitination) and potentiators (CP-628006)
ProQR Therapeutics	QR-010, 33mer antisense oligonucleotide to restore CFTR expression
Proteostasis Therapeutics	CFTR amplifier PTI-428; corrector (PTI-801) and potentiator (PTI-808)
PTC Therapeutics	Ataluren for treatment of CFTR nonsense mutations
Reata Pharmaceuticals	Corrector compounds
Shire Rare Disease	Technology to deliver normal CFTR to the lungs
Southern Research Institutes	Drugs for translational readthrough of CFTR nonsense mutations
Talee Bio	Virus-based (TL-101, TL-102) CFTR gene therapy
Traffick Therapeutics	Correctors NU001 and NU002
Vanda Pharmaceuticals	CFTR activators discovered by Alan S. Verkman, M.D., Ph.D., (UCSF)
Vertex Pharmaceuticals	Corrector VX-661, next-generation correctors VX-152, VX-440, VX-445, VX-659